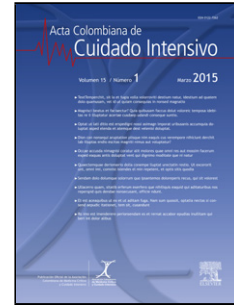


# Journal Pre-proof

## CONSENSO COLOMBIANO DE SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA (SDRA) “Documento de Rionegro 2019”

Guillermo Ortiz Ruiz Carmelo Dueñas Castell Manuel  
Garay-Fernández Antonio Lara García Fabio Barón Leopoldo Ferrer  
Jorge Ordoñez German Viatela Hoyos Emilio Rey Mónica Vargas  
Diego Bautista Jose Rojas-Suarez Marco Antonio González Camilo  
Pizarro María Cristina Florián



PII: S0122-7262(20)30029-X

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.acci.2020.03.001>

Reference: ACCI 247

To appear in: *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*

Received Date: 25 March 2020

Accepted Date: 30 March 2020

Please cite this article as: Ruiz GO, Castell CD, Garay-Fernández M, García AL, Barón F, Ferrer L, Ordoñez J, Hoyos GV, Rey E, Vargas M, Bautista D, Rojas-Suarez J, González MA, Pizarro C, Florián MC, CONSENSO COLOMBIANO DE SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA (SDRA) “Documento de Rionegro 2019”, *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.03.001>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

**CONSENSO COLOMBIANO DE SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA (SDRA)  
"Documento de Rionegro 2019"**

**COLOMBIAN CONSENSUS OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS)  
"Rionegro Document, 2019"**

**RESUMEN**

El consenso desarrollado busca proporcionar un marco de referencia, basado en la evidencia, para el abordaje diagnóstico y el tratamiento de pacientes adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), y generar recomendaciones, basadas en la evidencia, de las decisiones claves que deben tomarse en la atención de pacientes individuales. Como resultado proponen cincuenta y dos recomendaciones en las cuales se presentan los aspectos más relevantes relacionados con la definición, diagnóstico y tratamiento de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se ha seguido la metodología de Grado de Recomendación, Desarrollo y Evaluación (GRADE), con aspectos innovadores que se presentan particularmente en este consenso, con evaluación de la evidencia relacionada con el manejo de pacientes embarazadas, pronóstico y áreas de desarrollo futuro.

**ABSTRACT**

The developed consensus presented aims to provide an evidence-based framework for the diagnostic approach and treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), and to generate evidence-based recommendations for key decisions that need to be taken in the care of individual patients. As a result, a total of propose fifty-two recommendations are made in which the most relevant aspects related to the definition, diagnosis, and treatment of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) are presented. GRADE (Degree of Recommendation, Development and Evaluation) methodology has been followed, with innovative aspects that are particularly presented in this consensus, with evaluation of the evidence related to the management of pregnant patients, prognosis, and areas of future development.

**Palabras clave**

Síndrome de dificultad respiratoria aguda, ventilación mecánica, diagnóstico, tratamiento

**Keywords:** Acute respiratory distress syndrome; mechanical ventilation; diagnosis; treatment

**Autor de correspondencia:** mandres80@hotmail.com

**Palabras clave**

Síndrome de dificultad respiratoria aguda, ventilación mecánica, diagnóstico, tratamiento

**Key words**

Acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, diagnosis, treatment

Abreviaturas

**PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>:** Presión arterial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno

**UCI:** Unidad de cuidados intensivos

**VM:** Ventilación mecánica

**PEEP:** Presión positiva al final de la espiración

**PaO<sub>2</sub>:** Presión arterial de oxígeno

**PAO<sub>2</sub>:** Presión alveolar de oxígeno

**EPO:** Eritropoyetina

**O<sub>2</sub>:** Oxígeno

**Ca-vO<sub>2</sub>:** Diferencia de contenido arteriovenoso de oxígeno

**AVDO<sub>2</sub>:** Diferencia arteriovenosa de oxígeno

**LDH:** Lactato dehidrogenasa

**V / Q:** Relación ventilación perfusión

**SDRA:** Síndrome de dificultad respiratoria aguda

**TRALI:** Lesión pulmonar aguda asociada a transfusiones

**Pb:** Presión barométrica

**D (a-v) O<sub>2</sub>:** Diferencia arteriovenosa de oxígeno

**PaCO<sub>2</sub>:** Presión arterial de dióxido de carbono

**BE:** Base exceso

**SaO<sub>2</sub>:** Saturación arterial de oxígeno

**TAC:** Tomografía axial computarizada

**PiO<sub>2</sub>:** Presión inspiratoria de oxígeno

**PVH<sub>2</sub>O:** Presión de vapor de agua

**GRADE:** Grado de Recomendación, Desarrollo y Evaluación

**cmH<sub>2</sub>O:** Centímetros de agua

**DAD:** Daño alveolar difuso

**BPA:** Biopsia pulmonar abierta

**LIS:** Lung Injury Score – Puntaje de lesión pulmonar

**ECMO:** Membrana de oxigenación extracorporea

**PL:** presión transpulmonar

## **INTRODUCCIÓN**

El propósito de este consenso es proporcionar un marco de referencia, basado en la evidencia, para el abordaje diagnóstico y el tratamiento de pacientes adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), y generar recomendaciones, basadas en la evidencia, de las decisiones claves que deben tomarse en la atención de pacientes individuales. Dado el conocimiento actual sobre este síndrome, es imposible tener en cuenta todas las características individuales de los pacientes ni el complejo entramado de estas con los múltiples y complejos factores locales. Por ello nuestras recomendaciones no son rígidas normas ni obligatorios estándares de atención. Es de esperar que, en un futuro cercano, los avances en fenotipos y en genotipificación permitan convertir este síndrome en enfermedades y pacientes claramente identificables y con específicas formas de tratamiento y manejo ventilatorio derivadas del conocimiento de las diversas formas de respuesta de cada fenotipo. Entre tanto, el Consenso Nacional de SDRA ha sintetizado la evidencia relevante para ponerla en el contexto de la medicina actual. Con un proceso exhaustivo de elaboración, búsqueda de información científica relevante, con la participación conjunta de las Sociedades Científicas participantes, la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax y la Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado

Intensivo, presentamos el “Documento de Rionegro” que resume las recomendaciones del Consenso Nacional acerca del diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA).

### **Objetivo de Consenso**

1. Definir las prioridades en el abordaje diagnóstico y de manejo de pacientes en ventilación mecánica con SDRA

### **Objetivos específicos**

1. Evaluar la evidencia sobre los criterios para definir el SDRA.
2. Generar una definición actualizada que permita unificar criterios aplicables a la realidad colombiana.
3. Evaluar la evidencia acerca de las prioridades en soporte ventilatorio y no ventilatorio en SDRA
4. Establecer recomendaciones para el apropiado uso de la ventilación mecánica en paciente con SDRA
5. Generar recomendaciones sobre las intervenciones farmacológicas en pacientes con SDRA.

### **METODOLOGÍA**

Se decidió utilizar el método Delphi, el cual pretende extraer y maximizar las ventajas que presentan los métodos tradicionalmente basados en grupos de expertos. Para ello se aprovechó la interacción y la posibilidad de llevar a cabo debate en el grupo. De esta forma se buscó lograr un consenso, lo más fiable posible, del grupo de expertos para llegar a dar una recomendación final en cada uno de los temas planteados como preguntas de consenso en SDRA.

Se convocaron miembros de las Sociedades Científicas de Cuidado Intensivo y Neumología para ser los integrantes del consenso, teniendo en cuenta su experiencia, formación y calidades académicas. Cada experto tuvo una pregunta a cargo y posteriormente se estableció un tiempo definido por el comité central, para enviar la respuesta basada en la evidencia suministrada, esta respuesta fue revisada de forma anónima al menos por un integrante del grupo haciendo las observaciones para modificación cruzada por pares.

El experto a cargo de cada pregunta recibió la información y opinión de los pares profesionales, lo cual permitió retroalimentación y análisis antes de llegar a la reunión de consenso.

Durante la reunión de consenso, la cual se realizó en Rionegro Antioquia el 18 de enero de 2019, el experto a cargo de la pregunta presentó la conclusión y cada par dio su opinión, y después de la discusión de consenso se llevó a votación para lograr acuerdo de al menos el 80% de la mesa de discusión para llegar a una recomendación final.

### **Metodología estrategia GRADE**

Cada respuesta se sustenta en argumentación basada en la evidencia, y cuenta con la graduación de recomendación de acuerdo con metodología GRADE.

GRADE tiene en cuenta 4 criterios para determinar la dirección y la fuerza de las recomendaciones: a) el balance entre los beneficios y riesgos e inconvenientes de las diferentes intervenciones; b) la confianza en la magnitud del efecto de la intervención en los desenlaces importantes (calidad global de la evidencia); c) valores y preferencias de los pacientes, y d) el uso de recursos y costos(1)

Teniendo en cuenta la fuerza y la dirección, las recomendaciones pueden ser fuertes a favor, fuertes en contra, débiles a favor o débiles en contra de una intervención. Por otra parte, una calidad baja no implica necesariamente una recomendación débil o viceversa, una calidad alta tampoco implica una recomendación fuerte. Se deben tener en cuenta otros aspectos para determinar la fuerza o la dirección de la recomendación como son: la experiencia en la práctica clínica, el uso de recursos, entre otros(2).

Respecto a la redacción de las recomendaciones, se realizaron de acuerdo a la propuesta GRADE: en el caso de las recomendaciones fuertes se utilizaron términos como «se recomienda», y en el caso de las débiles, se empleó «se sugiere»(3)

Niveles de evidencia		
Grado	Calidad de la evidencia	Significado
A	Alta	Existe confianza en que el efecto verdadero esté próximo al efecto estimado
B	Moderada	Es probable que el efecto verdadero esté próximo al estimado, pero es posible que sea diferente
C	Baja	El efecto verdadero puede ser significativamente diferente al estimado
D	Muy baja	El efecto estimado es muy incierto y, con frecuencia, será erróneo
Grados de recomendación		
Grado	Expresión	Significado
Nivel 1	Se recomienda	La mayoría de los pacientes deberían recibir la acción recomendada
Nivel 2	Se sugiere	Muchos pacientes deberían recibir la acción recomendada, aunque un porcentaje significativo puede ser objeto de una aproximación distinta
Sin grado	Esta expresión se utiliza, en general, para recomendaciones basadas en el sentido común y sobre temas en los que la aplicación de la evidencia no es adecuada	
GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.		

Tabla 1. Sistema GRADE. Niveles de graduación de la evidencia de acuerdo con el nivel de evidencia y fuerza de recomendación. Tomado de Guyatt, et al(2)

## CONTENIDO

1. Definición de SDRA
  - a. ¿En pacientes con SDRA cuáles son las variables que deben ser incluidas en su diagnóstico?
2. Utilidad de la biopsia pulmonar en SDRA
  - a. ¿En pacientes con SDRA cuál es la utilidad de la realización de biopsia pulmonar?
3. Variables fisiológicas en las pacientes con SDRA

- a. *¿Cuál es la utilidad de monitorización de presión transpulmonar y presión esofágica?*
- b. *¿Cuál es la utilidad de monitorización de presión de conducción?*
4. Volumen corriente en SDRA
  - a. *¿En pacientes con SDRA cuál es valor de volumen corriente que debe ser utilizado y como debe ser titulado?*
  - b. *¿En pacientes con SDRA, cuál es la estrategia más adecuada para programar el volumen corriente?*
5. PEEP en SDRA
  - a. *¿En pacientes con SDRA cuál es valor de PEEP que debe ser utilizado y como debe ser titulado?*
6. Medidas no ventilatorias para tratamiento SDRA
  - a. *¿En pacientes con SDRA que medidas farmacológicas deben ser utilizadas?*
  - b. *¿En pacientes con SDRA, cuál es la utilidad de la relajación muscular en ventilación mecánica?*
  - c. *¿En pacientes con SDRA cuándo y cómo hacer la ventilación mecánica en posición prono?*
  - d. *¿En pacientes con SDRA qué tipo de fluidos deben administrarse y como se deben titular?*
  - e. *¿En pacientes con SDRA cuándo y cómo se debe considerar el uso de terapias extra-corpóreas?*
7. Embarazo
  - a. *¿La ventilación mecánica debe ser diferentes en pacientes embarazadas?*
8. Pronóstico de SDRA
  - a. *¿En pacientes con SDRA cómo se debe establecer riesgo de muerte y definir pronóstico?*
9. Futuro y áreas de desarrollo en SDRA
  - a. *¿En pacientes con SDRA cuál es desarrollo al futuro para intervenciones con objetivo de disminuir mortalidad?*

## **Resumen de Recomendaciones de Consenso**

### **Diagnóstico**

1. **Se recomienda** considerar el diagnóstico de SDRA en todo paciente con nuevos síntomas y/o deterioro respiratorio en los primeros siete días después de una agresión reconocida como factor de riesgo de SDRA. **(1B)**.
2. **Se recomienda** re-evaluar a las 24 horas para definir diagnóstico y reclasificar la severidad del SDRA. **(1C)**



3. **Se recomienda** considerar el diagnóstico de SDRA ante un paciente con radiografía de tórax con opacidades alveolares bilaterales consistentes con edema pulmonar que no son totalmente explicadas por derrame pleural, atelectasia o masas pulmonares. **(1A)**.
4. **Se sugiere** emplear el TAC de tórax, donde esté disponible y sea posible, para facilitar el abordaje diagnóstico y el manejo en pacientes con sospecha de SDRA. **(2B)**.
5. **Se sugiere** emplear el ultrasonido de tórax, donde esté disponible y sea posible, para facilitar el abordaje diagnóstico y el manejo en pacientes con sospecha de SDRA. **(2C)**.
6. **Se recomienda** considerar el SDRA ante un paciente con insuficiencia respiratoria que no pueda ser explicada, completamente, por falla cardíaca o sobrecarga de líquidos. **(1A)**.
7. **Se recomienda** utilizar el ecocardiograma para evaluar la posibilidad de falla cardíaca y/o sobrecarga de líquidos **(1A)**
8. **Se sugiere** el agua extravascular pulmonar y el índice de permeabilidad vascular pulmonar, en donde esté disponible, como alternativa para evaluar la posibilidad de falla cardíaca y/o sobrecarga de líquidos. **(2C)**.
9. **Se recomienda** utilizar el índice de oxigenación para clasificar la gravedad del SDRA, con base en la  $PaO_2/FiO_2$  (leve entre 200-300 con  $PEEP \geq 5$  cm H<sub>2</sub>O; moderado entre 100-200 con  $PEEP \geq 5$  cm H<sub>2</sub>O; severo  $< 100$  con  $PEEP \geq 5$  cm H<sub>2</sub>O). **(1B)**.
10. **Se sugiere** diagnosticar SDRA, en caso de ser necesario, con base en la  $SaO_2/FiO_2$  ( $SaO_2/FiO_2 < 315$ ). **(2B)**.

#### **Biopsia Pulmonar**

11. **NO Se recomienda** la biopsia pulmonar para demostrar la presencia o ausencia de DAD. **(1A)**.
12. **Se sugiere** considerar la biopsia si existe elevada sospecha clínica de un resultado contributivo y el riesgo de la terapia empírica sea demasiado alto, o cuando la terapia empírica haya fracasado. **(2C)**.
13. **Se sugiere** considerar la práctica de la biopsia abierta en la primera semana de evolución del SDRA, después que métodos diagnósticos no invasivos hayan sido no concluyentes. **(2C)**.

#### **Medición de Presión Esofágica**

14. **Se recomienda** evitar el catéter esofágico de forma rutinaria en pacientes con SDRA. **(1C)**
15. **Se sugiere** el uso de catéter de presión esofágica para la medición de presión pleural con presión transpulmonar en pacientes con SDRA en quienes exista incertidumbre del comportamiento de la elastancia torácica. **(2C)**.

**Diagnóstico de NAV en SDRA**

16. **Se recomienda** el uso de criterios clínicos siempre en combinación con cultivos cuantitativos para el diagnóstico de NAV. **(1B)**

**Volumen Corriente**

17. **Se recomienda** utilizar el peso predicho para establecer el volumen corriente inicial. **(1A)**.
18. **Se recomienda** utilizar volúmenes corrientes bajos ventilatorios (6cc/kg). **(1A)**.
19. **Se recomienda** monitorizar el VT teniendo como meta una Presión meseta < 30 cm de H<sub>2</sub>O. **(1A)**
20. **Se sugiere** monitorizar el VT teniendo como meta una Presión de conducción < 15cmH<sub>2</sub>O. **(2B)**.
21. **Se sugiere** iniciar, donde este disponible, soporte con remoción extracorpórea de CO<sub>2</sub> en pacientes con SDRA que requieren volumen corriente menor a 4cc/kg de peso corporal. **(2C)**

**PEEP**

22. **Se sugiere**, en pacientes con SDRA leve y moderado, el uso de PEEP de 5 y 10 mmH<sub>2</sub>O **(2B)**
23. **Se sugiere**, en pacientes con SDRA severo, iniciar con PEEP entre 10 y 16 mmHg con posterior titulación **(2C)**
24. **Se recomienda** para la titulación de PEEP el uso de la tabla de FiO<sub>2</sub>/PEEP para el abordaje inicial **(1B)**
25. **Se sugiere**, en pacientes con SDRA moderado a severo, el uso de presión de conducción para la titulación de PEEP **(2B)**
26. **Se sugiere**, en pacientes con SDRA moderado a severo, el uso de capnografía volumétrica para la titulación de PEEP **(2C)**

**Relajación Muscular**

27. **Se recomienda** el uso de cisatracurio en las primeras 48 horas, en pacientes con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg, durante un periodo de 48 horas. **(1B)**
28. **Se sugiere** guiar la terapia de relajación neuromuscular para el manejo de SDRA realizando monitoria con TOF. **(2C)**.
29. **Se recomienda** que la monitorización del nivel de sedación en UCI sea realizada de forma estandarizada por las escalas como RASS o SAS. **(1B)**

**Otras Medidas Farmacológicas (Corticoides, óxido nítrico, líquidos endovenosos)**

30. Se **recomienda** evitar el uso rutinario de esteroides en pacientes con SDRA. **(1C)**.
31. Se **recomienda** evitar el uso rutinario de óxido nítrico en pacientes con SDRA. **(1C)**.
32. Se **recomienda** el manejo restrictivo de líquidos. **(1B)**.
33. No se **recomienda** el uso de dextranos, almidones y gelatinas en pacientes con SDRA. **(1B)**
34. Se **sugiere** el uso de albumina para pacientes con SDRA en la fase de de-reanimación para garantizar un balance neutro o negativo. **(2C)**.
35. Se **recomienda** el uso de soluciones balanceadas en pacientes con SDRA. **(1C)**.
36. Se **recomienda** evitar el uso rutinario del catéter de arteria pulmonar en SDRA. **(1B)**
37. Se **sugiere**, donde este disponible, la termodilución transpulmonar para monitorizar el manejo de líquidos en pacientes con SDRA moderado a severo. **(2C)**.

#### Ventilación Posición Prono

38. Se **recomienda** el uso temprano de la ventilación en posición prona, por al menos 16 horas continuas, en pacientes con SDRA con  $PaO_2/FiO_2 < 150$  mmHg. **(1B)**.

#### ECMO

39. Se **sugiere** el uso de ECMO en pacientes con hipoxemia que no respondieron al manejo convencional. **(2B)**.
40. Se **recomienda**, en los pacientes con SDRA en quienes se decidió usar ECMO, emplear ECMO veno-venoso temprano en un centro especializado. **(1B)**.

#### Embarazo

41. Se **sugiere** en pacientes embarazadas con SDRA mantener una  $PaCO_2$  entre 28 y 45 mmHg y una  $PaO_2$  mayor de 70 mm Hg. IC. **(2B)**
42. Se **recomienda** el manejo interdisciplinario entre intensivista neonatólogo de la paciente embarazada con SDRA. **(1C)**
43. Se **sugiere** la ventilación en prono en pacientes embarazadas con SDRA con  $PaO_2/FiO_2 < 150$  mmHg. **(2C)**.
44. Se **recomienda** que la decisión de desembarazar sea por causa obstétrica y no por el SDRA. **(1C)**.
45. Se **sugiere** que las indicaciones y los modos de ventilación mecánica en pacientes obstétricas sean similares a las de la población general. **(2B)**

- 46. Se sugiere** evitar la hipocapnia y la hipercapnia, ya que podrían reducir la perfusión uteroplacentaria e inducir la redistribución del flujo sanguíneo del cerebro fetal. **( 2C)**
- 47. Se recomienda** evaluar la presencia de signos de hipoxemia grave en el feto después de las 28 semanas mediante la monitorización electrónica del corazón fetal, tales como la bradicardia sostenida y ausencia de variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal o la presencia de desaceleraciones tardías. **(1B)**
- 48. Se recomienda** medir y registrar la monitorización fetal electrónica (MFE) diaria en fetos después de las 28 semanas de gestación y controlar el crecimiento fetal, así como el estado del líquido amniótico. **(1C)**
- 49. Se sugieren** fármacos para la sedación y analgesia con mayor evidencia en obstetricia como: dexmedetomidina y opiáceos ( ej. Remifentanilo). **(2B)**
- 50. Se sugiere** evitar el uso de relajantes neuromusculares por periodos largos, así como cerca del parto. **(2C)**
- 51. Se sugiere** que la decisión de desembarazar deba siempre ser contemplada en el balance entre los riesgos de intervenciones en escenarios críticos y los beneficios potenciales para la madre y el feto. **(2C)**

#### **Pronóstico**

- 52. Se sugiere** el uso de la escala APPS en la predicción del riesgo de mortalidad en pacientes con SDRA. **(2C).**

#### **CONTENIDO**

#### **DIAGNÓSTICO**

### **1. ¿EN PACIENTES CON SDRA CUÁLES SON LAS VARIABLES QUE DEBEN SER INCLUIDAS EN SU DIAGNÓSTICO?**

Una definición para SDRA, como para cualquier patología, debe tener como objetivo definir la condición clínica y al mismo tiempo alertar al clínico sobre que estrategias terapéuticas a implementar, orientar sobre un pronóstico, guiar hacia unas metas específicas y hacer homogéneos los pacientes a la hora de desarrollar investigaciones reproducibles. Sin embargo, el SDRA no es una enfermedad, es una heterogénea mezcla de pacientes con tantas entidades que hace difícil un abordaje diagnóstico y terapéutico. A continuación, revisamos la historia de las definiciones para terminar evaluando las diversas variables que deben hacer parte de una herramienta diagnóstica a la luz de la evidencia disponible. Para ello se consideraron los principios básicos de viabilidad, fiabilidad y validez.

#### Historia de una definición

Descripciones de casos de dificultad respiratoria severa fueron reportados por: Petersdorf (1959) en pacientes con neumonía viral; Baer (1960) en pacientes con bypass cardiopulmonar prolongado; Berry (1963) en pacientes con atelectasias congestivas; Ashbaugh y Petty (1966) en pacientes con embolismo graso (4)

El sábado 12 de agosto de 1967 Lancet publicó el artículo titulado dificultad respiratoria aguda en adultos (Acute Respiratory Distress in Adults). Los autores encontraron que unos pocos pacientes cursaban con hallazgos clínicos, fisiológicos y patológicos similares al síndrome de dificultad respiratoria del neonato (enfermedad de membrana hialina) y lo describieron como un patrón clínico caracterizado por “disnea severa, taquipnea, cianosis que es refractaria a la oxigenoterapia, pérdida de la distensibilidad pulmonar e infiltrados alveolares difusos vistos en la radiografía de tórax”(5)

En 1988 Murray publicó su propuesta de escala de lesión pulmonar (LIS por sus siglas en ingles) que está compuesta por cuatro componentes: la radiografía de tórax, hipoxemia, PEEP y distensibilidad estática(6). Si el resultado daba cero no habría lesión pulmonar, de 0,1 a 2,5 sería una lesión pulmonar leve a moderada y por encima de 2,5 sería un SDRA(6). En principio fue diseñado para medir las características fisiopatológicas de SDRA. Sin embargo, no había sido validado como medición exacta de la severidad de la lesión pulmonar y su uso no es específico para SDRA. Un LIS>3 ha sido usado para identificar SDRA severo y considerar posibles terapias de rescate(7)(8)(9). En 1994 se publicó la primera definición de consenso por parte de un comité Americano-Europeo(10). El consenso definió el SDRA así: aparición súbita de dificultad respiratoria severa; infiltrados bilaterales en la radiografía; ausencia de hipertensión de aurícula izquierda (presión capilar pulmonar<18mmHg) o ausencia de signos clínicos de falla ventricular izquierda; y severa hipoxemia (medido por la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>). Así, se hablaba de Lesión pulmonar aguda cuando la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> estaba entre 200 y 300mmHg y se definía SDRA cuando la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><200mmHg. En su momento se trató de una definición simple de aplicar pero muy limitada y cuestionada pues no consideraba el PEEP(10).

El mayor cuestionamiento a la definición del consenso americano-europeo surgió del grupo del doctor Jesús Villar quien reportó que: casi la mitad de los pacientes eran clasificados erróneamente; y que los pacientes con SDRA podrían ser estratificados por su respuesta niveles específicos de PEEP y FiO<sub>2</sub> al tiempo que ayudaban a discriminar la severidad y a predecir desenlaces(11–14).

Se ha sugerido que la prevalencia de SDRA ha sido sobre estimada ya que muchos pacientes con falla respiratoria hipoxémica aguda pueden ser erróneamente diagnosticados como SDRA(15,16) o por otros eventos adversos no relacionados (neumotórax, obstrucción del tubo orotraqueal, inestabilidad hemodinámica o asincronía paciente-ventilador).

En 2012 surgió la definición de Berlín(17,18). En esta se establecieron como criterios: el tiempo de aparición (menos de una semana posterior a una agresión); infiltrados bilaterales; haber descartado el edema pulmonar (generalmente por eco); y el deterioro de oxigenación (evaluado por la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> a PEEP>5 cmH<sub>2</sub>O).

Esta nueva definición introdujo varios cambios: desapareció el término Lesión Pulmonar Aguda; agregó un tiempo específico de aparición; condicionó un factor de riesgo predisponente; redefinió el criterio de exclusión de edema cardiogénico; reformuló el criterio radiológico haciéndolo más universal; estableció un PEEP mínimo para determinar la severidad de la hipoxemia.

Sin embargo, la adición del PEEP poco aportó puesto que es muy difícil creer que alguien usaría menos de 5 cm H<sub>2</sub>O de PEEP en un paciente con falla respiratoria hipoxémica. Además, está demostrado que cambios en PEEP y FiO<sub>2</sub> afectan la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en pacientes con lesión pulmonar. Por tanto, emplear la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> como herramienta para definir severidad sin considerar el nivel de PEEP es causa frecuente de errores en graduar la severidad del SDRA(19–21). Además, más de la mitad de los pacientes con SDRA moderado a severo no tenían Daño Alveolar Difuso(21), el hallazgo patológico más frecuentemente asociado a SDRA.

En 478 pacientes, Villar reportó que más del 60% de pacientes con SDRA severo, según la definición de Berlín, fueron reclasificados como leve, moderado o, peor aún, como no SDRA después de 24 horas de cuidado convencional(22). Dicho de otra forma: si se emplea la definición de Berlín, algunos pacientes podrían recibir terapias agresivas y/o invasivas que no les ofrecerían beneficio o inclusive podrían ser peligrosas (peores que el cuidado convencional) ya que 24 horas después un alto porcentaje pasaría a cumplir criterios de SDRA más leves o menos graves(22).

Establecer unos criterios claros que permitan un rápido y exacto diagnóstico de SDRA podría mejorar la escasa detección y el sub registro. Así, hay publicaciones que reportan que solo entre el 10 y el 60% de los casos de SDRA son diagnosticados(22–25). Por otro lado, el diagnosticar una enfermedad solo puede impactar en mejorar desenlaces clínicos cuando se genera un tratamiento específico. Sin embargo, en el caso del SDRA, tal tratamiento no existe. El manejo ventilatorio de un SDRA leve es el mismo que el de un paciente sin SDRA, esto es la ventilación protectora.

A continuación, revisamos los criterios empleados hasta el momento para establecer cuáles deben ser incluidos en la definición de SDRA:

El tiempo: Si bien la escala de lesión pulmonar (LIS) ha sido propuesta para predecir y diagnosticar precozmente el SDRA no ha sido aceptada en la práctica clínica(6–8). Aunque un buen número de pacientes se diagnostican en las primeras 72 horas, casi la totalidad se detectan antes de 7 días. Por esta razón debe considerarse este período de tiempo como ventana de oportunidad para el diagnóstico de SDRA(26,27).

Imágenes del tórax: desde las primeras descripciones, la presencia de opacidades alveolares bilaterales ha sido un criterio imprescindible para el diagnóstico de SDRA. A pesar de ello su utilidad es cuestionada porque los criterios son imprecisos, se asocian con un alto riesgo de sub y sobre diagnóstico y, además, tienen una gran variabilidad inter observador(28–32).

Los falsos positivos en la radiografía de tórax podrían explicarse por las dificultades técnicas de este estudio en UCI, especialmente en presencia de derrame pleural o en pacientes obesos. Incrementar el PEEP puede eliminar algunos de estos falsos positivos(30)(29). La definición de Berlín ofrece una metodología de interpretación que mejora la consistencia de la radiografía(17). Así, la definición afirma que el criterio radiológico es “opacidades consistentes con edema pulmonar y que no son totalmente explicadas por derrame, colapso lobar o pulmonar o nódulos o masas”. El presente consenso recomienda revisar el suplemento de la definición de Berlín sobre el análisis de las imágenes y el espectro diagnóstico propuesto en tal documento y que oscila entre consistente, inconsistente y equivoco(18). La Tomografía axial computarizada, si esta disponible, podría emplearse dada su mayor sensibilidad y especificidad y por servir para definir áreas reclutables, evaluar respuesta y establecer estadio del SDRA(33–36). Sin embargo, la costo efectividad de esta herramienta diagnóstica no ha sido definida(36). Más recientemente se ha planteado la utilidad del ultrasonido en el diagnóstico del SDRA, descartar complicaciones y en el monitoreo de las maniobras de reclutamiento y respuesta a la posición prona(37–39).

### **Recomendación**

**Se recomienda** considerar el diagnóstico de SDRA en todo paciente con nuevos síntomas y/o deterioro respiratorio en los primeros siete días después de una agresión reconocida como factor de riesgo de SDRA. **(1B)**.

**Se recomienda** reevaluar a las 24 horas para definir diagnóstico y reclasificar la severidad del SDRA. **(1C)**

**Se recomienda** considerar el diagnóstico de SDRA ante un paciente con radiografía de tórax con opacidades alveolares bilaterales consistentes con edema pulmonar que no son totalmente explicadas por derrame pleural, atelectasia o masas pulmonares. **(1A)**.

**Se sugiere** emplear el TAC de tórax, donde esté disponible y sea posible, para facilitar el abordaje diagnóstico y el manejo en pacientes con sospecha de SDRA. **(2B)**.

**Se sugiere** emplear el ultrasonido de tórax, donde esté disponible y sea posible, para facilitar el abordaje diagnóstico y el manejo en pacientes con sospecha de SDRA. **(2C)**

Descartar edema pulmonar cardiogénico: en la anterior definición era necesario un catéter de arteria pulmonar para demostrar una presión de oclusión de arteria pulmonar menor de 18mmHg y así descartar el edema pulmonar cardiogénico(18). Este parámetro invasivo fue reemplazado en la definición de Berlín por un ecocardiograma realizado al pie de la cama del paciente a fin de evaluar la función ventricular(17–19). Además, el ecocardiograma puede definir o descartar problemas como la hipertensión pulmonar y el Cor pulmonale. El compromiso del ventrículo derecho y la presencia de Cor pulmonale (dilatación del ventrículo derecho con disquinesia septal) se presentó en 22% de pacientes con SDRA y se asoció con mayor mortalidad (60% vs 36%)(37). Así, los pacientes con SDRA y Cor pulmonale son un subgrupo de pacientes con mayor gravedad y en quienes estrategias ventilatorias

(posición prono, menores niveles de presión de conducción y titulación rigurosa del PEEP) podrían impactar en mejorar desenlaces clínicos(40,41).

Agua extravascular pulmonar: está claro que el mecanismo causal de la lesión pulmonar en el SDRA incluye, fundamentalmente un aumento en la permeabilidad endotelial y epitelial. Así, la medición ideal sería un índice de permeabilidad de la membrana alveolo capilar. Usando termodilución transpulmonar se ha demostrado, en 195 pacientes, que hay una fuerte correlación entre el agua extravascular pulmonar (ELWI, por sus siglas en ingles), el índice de permeabilidad capilar pulmonar (IPVP) y la severidad del SDRA(41,42). Así, los pacientes con SDRA severo tuvieron mayor agua extravascular pulmonar (leve 16.1; moderado 17.2; severo 19.1;  $p < 0.05$ ) y mayor IPVP (2.7;3.0;3.2; $p < 0.05$ )

### Recomendación

***Se recomienda*** considerar el SDRA ante un paciente con insuficiencia respiratoria que no pueda ser explicada, completamente, por falla cardiaca o sobrecarga de líquidos. **(1A).**

***Se recomienda*** utilizar el ecocardiograma para evaluar la posibilidad de falla cardiaca y/o sobrecarga de líquidos **(1A).**

***Se sugiere*** el agua extravascular pulmonar y el índice de permeabilidad vascular pulmonar, en donde esté disponible, como alternativa para evaluar la posibilidad de falla cardiaca y/o sobrecarga de líquidos. **(2C).**

Hipoxemia: la hipoxemia es un parámetro fundamental para definir el SDRA desde la primera definición en 1967(5). Si bien la  $PaO_2/FiO_2$  es un cálculo sencillo, tiene varias limitantes: primero, la más importante, es altamente dependiente de la  $FiO_2$ ; segundo, cuando se intentan emplear  $FiO_2$  seguras, menores de 40%, el médico puede subvalorar la posibilidad del SDRA; tercero, cuando un paciente recibe una  $FiO_2$  que mejore la  $PaO_2$  el clínico puede desconocer el diagnóstico de SDRA; tercero, la relación  $PaO_2/FiO_2$  tiende a incrementar a mayores  $FiO_2$ , con lo cual pacientes que tienen criterios de SDRA a valores bajos de  $FiO_2$  pueden no tener los mismos criterios si el índice es recalculado a un mayor  $FiO_2$ (43–48).

Esta podría ser una razón de peso para estandarizar la  $FiO_2$  cuando se trata de determinar si los pacientes llenan los criterios de SDRA. La relación  $PaO_2/FiO_2$  está influida por varios factores:  $FiO_2$ , PEEP, relación Volumen corriente y presión inspiratoria, frecuencia respiratoria, maniobras de reclutamiento, posición del paciente y soporte extracorpóreo(43,46).

Una reciente publicación reportó que el 4% de 1.046 ingresos cumplieron criterios de SDRA. Solo el 30.9% de los pacientes con SDRA ingresaron a UCI y la mortalidad hospitalaria fue de 50%. Sin embargo, empleando la definición de Berlín, ningún paciente reunió los criterios de SDRA. Los autores consideraron que en países de bajos ingresos puede haber dificultad en aplicar la definición de Berlín puesto que habría limitaciones o imposibilidad de evaluar algunos criterios por falta de insumos o equipos como gases arteriales, radiografía de tórax o ventiladores. Así ellos plantearon la posibilidad de no tener en cuenta la PEEP (similar al



consenso americano-europeo), reemplazar la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> por la SaFiO<sub>2</sub> (aceptando el estudio de Rice que demostró que una SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><315 correspondía a una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><300) y hacer uso del ultrasonido cuando no había disponibilidad de la radiografía(49).

### Recomendación

*Se recomienda utilizar el índice de oxigenación para clasificar la gravedad del SDRA, con base en la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (leve entre 200-300 con PEEP ≥ 5 cm H<sub>2</sub>O; moderado entre 100-200 con PEEP ≥ 5 cm H<sub>2</sub>O; severo < 100 con PEEP ≥ 5 cm H<sub>2</sub>O). (1B).*

*Se sugiere diagnosticar SDRA, en caso de ser necesario, con base en la SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><315). (2B).*

### BIOPSIA PULMONAR

## 2. ¿EN PACIENTES CON SDRA CUÁL ES LA UTILIDAD DE LA REALIZACIÓN DE BIOPSIA PULMONAR?

Desde su primera descripción(5) se ha reconocido al SDRA como una entidad que surge como respuesta a muchas noxas tanto pulmonares como sistémicas(26,50). Uno de los principios básicos del manejo del SDRA es comprender el factor precipitante que lo provoca, ya que el tratamiento del estado infeccioso o inflamatorio subyacente se considera una importante meta terapéutica(51)(52). (tabla 2 y 3)

Actualmente se piensa que la identificación de algún factor de riesgo es esencial para diagnosticar el SDRA(17). Varias entidades nosológicas pueden imitar al SDRA en sus hallazgos clínicos y radiográficos, pero sus tratamientos son distintos. Estas entidades son: neumonía intersticial idiopática aguda, granulomatosis de Wegener, síndrome de Goodpasture, proteinosis alveolar pulmonar, neumonía eosinofílica aguda, neumonías por hipersensibilidad, hemorragia alveolar y neumonías organizadas(53).

Algunas infecciones pueden eludir el cubrimiento antimicrobiano empírico, o bien los pacientes pueden tener tan poca reserva inmunológica (a causa de la falla orgánica múltiple o de alguna inmunodeficiencia subyacente) que se necesite urgentemente un diagnóstico microbiológico específico. Estas consideraciones pueden hacer pensar en una estrategia agresiva, como la biopsia pulmonar, para obtener un diagnóstico preciso. Sin embargo, a este abordaje diagnóstico se contraponen los riesgos inherentes a todo procedimiento invasivo en pacientes críticamente enfermos, riesgos entre los cuales está el de que el procedimiento no proporcione mucha información o esta no sea utilizable.

### Historia del papel de la patología en la definición del SDRA

La primera descripción del SDRA fue la de Ashbaugh y cols.(54), en una colección de 12 casos de falla respiratoria caracterizada por hipoxemia grave, con disminución de la

distensibilidad pulmonar e infiltrados difusos en la radiografía de tórax. En todos los pacientes de la serie, dicho síndrome complicaba algún otro estado nosológico crítico, como trauma, neumonía viral o pancreatitis; ahora sabemos que todos estos son factores de riesgo clínicos que se asocian con el SDRA(26). En siete de los casos se obtuvieron especímenes de autopsia, todos los cuales, excepto uno, revelaban la presencia de membranas hialinas(54). Antes de esta publicación se consideraba que las membranas hialinas eran específicas del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, y esto animó a los autores a llamar a esta entidad síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Los investigadores sugirieron la posibilidad de que existiera un mecanismo común de daño pulmonar, a pesar de la variedad de noxas clínicas.

Katzenstein y colaboradores(55) acuñaron el término “daño alveolar difuso” (DAD) para describir los cambios histopatológicos que ocurren en el pulmón como consecuencia de diversas noxas, tales como shock hemorrágico, trauma grave, sepsis y otros. Estos cambios incluyen los siguientes hallazgos tempranos: congestión capilar, atelectasia, hemorragia alveolar y edema pulmonar(53). En pacientes que sobrevivían más de 72 horas, después de los cambios tempranos sobrevenían depósitos de membranas hialinas, hiperplasia de células epiteliales y edema intersticial. Se estableció así el vínculo entre el síndrome clínico (SDRA) y el DAD. Sin embargo, la presencia de DAD no era universal, ni siquiera en la descripción inicial del SDRA(55). Katzenstein y colaboradores concluyeron que “el DAD no es un diagnóstico: es un concepto útil para entender la patogenia de un grupo de lesiones pulmonares semejantes que resultan de la acción de numerosos y distintos agentes.”

#### ¿Es útil la biopsia para detectar el DAD?

A fin de mejorar el reconocimiento clínico del SDRA y contribuir al diseño de estudios clínicos sobre esta entidad, el AECC publicó su definición del SDRA en 1994. Esta definición fue ampliamente acogida como estándar académico y clínico, y estuvo en vigor hasta que se publicó la de Berlín en 2012(10,17). Es de anotar que ninguna de las dos definiciones incorpora hallazgos patológicos como criterios diagnósticos del SDRA. A fin de evaluar la validez de constructo de la definición del AECC, Esteban y colaboradores(56) compararon esta definición clínica del SDRA con el estándar de referencia de los especímenes de autopsia. En su cohorte, la definición clínica del AECC tuvo una sensibilidad del 74% y una especificidad del 84% en cuanto a los hallazgos patológicos post mórtem de DAD (membranas hialinas más al menos uno de los siguientes: necrosis de células alveolares tipo 1 o de células endoteliales, edema, fibrosis intersticial organizada o proliferación importante de células alveolares tipo 2). Así, en la cohorte de Esteban y cols.(56), la definición del AECC tuvo una capacidad apenas moderada de predecir los hallazgos patológicos clásicos del SDRA.

La definición de Berlín incluyó un modelo conceptual según el cual el sello distintivo de la fase aguda de esta enfermedad es el DAD (esto es, edema, inflamación, membrana hialina o hemorragia), conforme a la descripción de este síndrome suministrada por Katzenstein y colaboradores(55). Sin embargo, utilizando el DAD en especímenes de autopsia como estándar de referencia, Thille y cols.(21), determinaron que la sensibilidad y la especificidad

de la definición de Berlín eran del 89% y el 63%, respectivamente. De todos los pacientes que reunían los criterios clínicos del SDRA, solamente el 45% tenían DAD, aunque este fue más frecuente en aquellos con SDRA grave o que hubieran tenido SDRA durante al menos 72 horas. Otros hallazgos histopatológicos post mórtem fueron: neumonía (49%), enfisema grave (7%), hemorragia pulmonar (6%) e infiltración cancerosa (5.5%). En 27 pacientes no se hallaron lesiones pulmonares (14%)(21).

Resulta claro, por los estudios post mórtem, que el síndrome clínico del SDRA no es sinónimo del diagnóstico patológico de DAD. Hoy en día no existe ninguna terapia del SDRA que haya probado ser capaz de revertir este patrón de lesión histopatológica pulmonar. Por consiguiente, no recomendamos practicar la BPA con el solo propósito de establecer el diagnóstico patológico de DAD. En un meta-análisis reciente se demuestra como la presencia de DAD se relaciona con un aumento de la mortalidad frente a otros patrones histológicos(57).

#### Experiencias publicadas sobre la BPA en falla respiratoria sin diagnóstico

Aunque nuestro consejo es que no es necesario probar histológicamente el SDRA, puede contemplarse la BPA cuando no es claro el evento incitador del SDRA o cuando se considera un diagnóstico alterno. Varios estudios observacionales publicados antes de la definición de Berlín intentaron clarificar la utilidad de la BPA en pacientes sometidos a ventilación mecánica con falla respiratoria aguda sin diagnóstico(58). Estos estudios demuestran que la biopsia a menudo hace posible el diagnóstico histopatológico.

En una de las series de casos, realizada exclusivamente en pacientes que cumplieran la definición de SDRA del AECC(10), las biopsias revelaron un diagnóstico diferente de DAD en el 60% de los pacientes(59). Después del DAD, los diagnósticos más frecuentes fueron los siguientes: infecciones específicas (14%), hemorragia alveolar difusa (8%), neumonía organizada con bronquiolitis obliterante, llamada ahora neumonía organizada criptogénica (8%), y bronquiolitis (5%).

En la mayoría de los pacientes se cambió la terapia en razón de los resultados de la biopsia; en el 60% de los casos se inició una nueva terapia, por lo general con esteroides, mientras que en el 37% se discontinuó la terapia(59). Los autores anotan que solamente se efectuó la biopsia en el 4% de los pacientes con SDRA ingresados en la institución durante el período del estudio, subrayando que estos estudios observacionales no pueden generalizarse a todos los pacientes con SDRA. Los pacientes remitidos a biopsia forman un grupo específico: son aquellos con cuadros atípicos o que no responden a la terapia empírica.

#### Biopsia pulmonar en SDRA persistente

En 1998, Papazian y colaboradores(60) publicaron una serie de casos a fin de evaluar la seguridad y utilidad de la BPA en pacientes con SDRA. En vista de las publicaciones que sugerían una reducción de la mortalidad luego del tratamiento del SDRA fibroproliferativo con corticosteroides(8,61,62), estos investigadores buscaron identificar un grupo de pacientes en quienes la terapia con esteroides pudiera estar indicada. Puesto que Papazian

y colaboradores(60) practicaban la biopsia rutinariamente si la causa del SDRA no se había identificado al quinto día, este estudio tenía una perspectiva privilegiada para examinar el papel de la BPA en un grupo predeterminado de pacientes con SDRA. Se practicó la BPA a 36 pacientes con SDRA persistente, definido como incapacidad para mejorar en la Puntuación del Daño Pulmonar (Lung Injury Score)(6) luego de 5 días y con cultivos bacterianos negativos. Todos los pacientes reunían los criterios de SDRA definidos por el AECC. La biopsia se efectuó a una mediana de 10 días del inicio del SDRA (rango: 5-55 días), con una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mm Hg en la mayoría de los casos. Las biopsias se practicaban con el propósito de excluir infección antes de instaurar la terapia con corticosteroides para el SDRA fibroproliferativo, los autores anotan que 15 pacientes tuvieron hallazgos de fibrosis en el momento de la biopsia. El hallazgo más notable de esta serie fue quizá el de neumonía por CMV (definida por las inclusiones virales típicas) en el 50% de los pacientes. Otros hallazgos fueron: lupus eritematoso sistémico, granulomatosis con poliangeítis, TB y carcinoma broquioloalveolar (cada uno de ellos en un paciente). En la mayoría de los pacientes, la biopsia tuvo como resultado un cambio de manejo; el más común fue iniciar ganciclovir, aunque también se inició corticoterapia en los seis pacientes con fibrosis y sin pruebas de infección activa. Los autores comunican que la tasa de supervivencia fue similar en el grupo en que hubo cambio terapéutico y en el que no lo hubo. (tabla 4)

Papazian y colaboradores(63) publicaron años después, un estudio prospectivo en que se incluyeron 100 pacientes sometidos a BPA por SDRA persistente entre 1996 y 2003. En todos los pacientes se practicó lavado broncoalveolar 3 días antes de la BPA, la cual a su vez se practicó a los 7 días del inicio del SDRA. En promedio, los pacientes requirieron asistencia ventilatoria mecánica durante 11 días antes de la biopsia. La patología reveló fibrosis en más del 50% y detectó infección, ya fuera sola o acompañada de fibrosis, en casi el 60% de los pacientes. Nuevamente, la infección más comúnmente diagnosticada por histología fue el CMV, que se encontró en el 30% de los pacientes. La significación de la infección histológica por CMV es incierta. Limaye y colaboradores(64) comunican que la reactivación del CMV en la sangre ocurre en cerca de la tercera parte de los pacientes críticamente enfermos sin deficiencia inmunitaria, y que se asocia con hospitalizaciones prolongadas. No se sabe si existen relaciones causales entre reactivación del CMV y desenlaces clínicos adversos, como tampoco si es un marcador de alteración de las defensas del huésped o de la gravedad de la enfermedad crítica. (tabla 2)

El “resultado contributivo”: En su serie de casos de BPA en SDRA persistente, Papazian y colaboradores(63) definen un “resultado contributivo” de la biopsia como “aquel que conducía a que se añadiera una nueva droga”. Tomando en cuenta esta definición, 78 de las 100 biopsias dieron resultados contributivos, y la tasa de supervivencia fue mayor en los pacientes con resultado contributivo que en aquellos que no lo tuvieron (67% contra 15%,  $P < .001$ ). Esta diferencia de mortalidad lleva a los autores a concluir que una BPA contributiva mejora la supervivencia en SDRA persistente. Un punto de vista alternativo es que los trastornos pulmonares reversibles se asocian con tasas de mortalidad más bajas que los irreversibles, y que todavía no es clara la cuestión de si la biopsia influye en nuestro conocimiento o certidumbre de la potencial reversibilidad. Más aún, es importante anotar

que la mayoría de los cambios de medicación en el estudio de Papazian(63) consistieron en añadir ganciclovir en casos de CMV y glucocorticoides en los de SDRA fibroproliferativo; como discutimos más arriba, ambas terapias exigen tomar precauciones. Debemos ser cuidadosos al interpretar la mortalidad como desenlace, puesto que el resultado de la biopsia se usó, casi con certeza, para fundamentar decisiones con respecto a los cuidados de final de la vida. Cuando existe sospecha clínica de que la biopsia pueda revelar una entidad intratable y, por consiguiente, obligar a replantear las metas del cuidado del paciente, recomendamos una discusión exhaustiva de este hallazgo potencial antes de tomar la biopsia.

El concepto de resultado contributivo, tal como fue acuñado por Papazian y colaboradores, suministra un marco útil para evaluar los resultados de la biopsia. no consideramos que la presencia o ausencia de DAD sea un resultado contributivo. Papazian argumenta que el diagnóstico de infección por CMV determinó un cambio de manejo de los pacientes en su serie de casos, ya que se añadió el ganciclovir a la terapia. (tabla 5)

#### Momento oportuno para realizar la biopsia pulmonar

No se sabe cuál es el momento óptimo para realizar la BPA en el curso clínico del paciente con SDRA. El deseo de maximizar el rendimiento diagnóstico y de minimizar la exposición a medicamentos innecesarios debe sopesarse contra el deseo de evitar un procedimiento invasivo en un paciente que de otra manera podría responder a la terapia empírica. A fin de abordar esta cuestión, Chuang y colaboradores(65) compararon la BPA de urgencia, realizada en el momento de la hospitalización, con la BPA electiva en un subconjunto de pacientes que presentaban infiltrados pulmonares difusos. Solo nueve de los 34 pacientes de dicho estudio requirieron ventilación mecánica, lo cual limita su aplicabilidad a la población de pacientes con SDRA; pero las biopsias de urgencia se asociaron con tasas de complicación más altas, sin cambios en el manejo. Estamos de acuerdo con la conclusión de Chuang y colaboradores(65) de no recomendar la biopsia temprana antes de intentar modalidades diagnósticas no invasivas.

Por otro lado, el rendimiento diagnóstico de la BPA declina a medida que aumenta la duración de la ventilación mecánica. Por ejemplo, el estudio de 2007 de Papazian y colaboradores(63) demostró fibrosis en la mayoría de los pacientes sometidos a biopsia por SDRA persistente. Los pacientes habían recibido ventilación mecánica durante una mediana de 11 días, y todos ellos habían recibido ventilación mecánica durante al menos 6 días antes de la BPA. La elevada proporción de fibrosis puede ser reflejo de la evolución más bien rápida del SDRA; una explicación alterna es que, como algunos de los pacientes del estudio de Papazian y colaboradores(63) fueron reclutados antes de los estudios que destacaban los beneficios de la ventilación con bajo volumen corriente en SDRA(66), la fibrosis puede haber representado el daño pulmonar inducido por el ventilador. Así pues, nuestra capacidad de discernir entre el aporte del daño pulmonar inducido por el ventilador y la enfermedad subyacente del paciente o alguna noxa secundaria, tal como la neumonía nosocomial, puede verse limitada.

Nuestro abordaje general es realizar pruebas diagnósticas menos invasivas en el período temprano del curso clínico del paciente. Debe contemplarse la BPA si la evaluación diagnóstica inicial (que comprende imágenes diagnósticas, cultivos y análisis del líquido de lavado broncoalveolar con recuento de células) no arroja hallazgos reveladores y si hay alta sospecha clínica de un diagnóstico que no sea SDRA. Si se considera la posibilidad de la biopsia, recomendamos que, de ser posible, se realice antes del séptimo día de ventilación mecánica.

#### Seguridad de la biopsia pulmonar en pacientes sometidos a ventilación mecánica

En series de casos más recientes(67), que incluyen solamente pacientes sometidos a ventilación mecánica, las tasas de complicaciones variaron entre el 20% y el 59%(59,62). La VATS ha sido incluida en algunos estudios, que han enrolado tanto pacientes hospitalizados como ambulatorios, como procedimiento alternativo a la toracotomía abierta. La principal limitación de la VATS en un paciente críticamente enfermo con hipoxemia es la necesidad de tolerar la ventilación unipulmonar durante el procedimiento(68). Puesto que la VATS es imposible en muchos pacientes, y en vista de que hay mucha más experiencia publicada de BPA mediante minitoracotomía, realizada a veces junto a la cama del paciente, la BPA es más convencional(63). No se han efectuado comparaciones directas entre las tasas de complicaciones quirúrgicas de la BPA y la VATS en una población de pacientes con SDRA. La complicación postoperatoria más común de la BPA es la fuga aérea persistente, cuya incidencia varía según la serie de casos examinada y la definición utilizada(62,63). En una revisión, la asociación más fuerte con la fuga aérea persistente fue la de una presión pico en la vía aérea (Ppk) preoperatoria más elevada (43 cm H<sub>2</sub>O en los casos con fuga aérea persistente contra 32 cm H<sub>2</sub>O en los casos sin esta complicación; P = .0005)(69). Se recomienda minimizar las presiones en la vía aérea inmediatamente antes de la BPA y durante esta para reducir dicho riesgo. Se han comunicado también otras complicaciones, tales como sangrado asociado al procedimiento(63), hipotensión(62). Aunque el dolor no aparece mencionado explícitamente en ninguna serie de casos de BPA en pacientes sometidos a ventilación mecánica, es difícil imaginar que los tubos de tórax sean indoloros.

Pocos estudios han atribuido la mortalidad al procedimiento en sí mismo, aunque una serie de casos que examinó la BPA únicamente en pacientes sometidos a ventilación mecánica comunicó una mortalidad operatoria estimada del 8.4%, la totalidad de cuyos casos ocurrió en pacientes con dos o más disfunciones de órgano además de la falla respiratoria(70)

### ¿Debemos considerar la biopsia pulmonar transbronquial?

La biopsia transbronquial puede considerarse como un método alternativo para la obtención de muestras histológicas pulmonares. La literatura publicada sobre la utilidad y seguridad de este procedimiento en pacientes sometidos a ventilación mecánica es escasa. En la literatura temprana sobre broncoscopia se consideraba que la biopsia transbronquial estaba contraindicada en pacientes sometidos a ventilación mecánica(71). Sin embargo, varias series de casos han comunicado la relativa seguridad de este procedimiento, aunque quizá su rendimiento diagnóstico sea limitado(72). La incidencia de neumotórax fluctuó en un rango amplio, entre el 1% y el 23%, y el sangrado con significación clínica varió entre el 2% y el 20%(72). En una serie de casos, los pacientes con SDRA tardío tuvieron la tasa de complicaciones más alta: cuatro de 11 desarrollaron neumotórax, lo cual llevó a los autores a concluir que el perfil de seguridad era desfavorable en dichos pacientes. Es difícil discernir el resultado contributivo de la biopsia transbronquial, en vista de lo escaso de la información.

#### **Recomendaciones**

***NO Se recomienda la biopsia pulmonar para demostrar la presencia o ausencia de DAD. (1A).***

***Se sugiere considerar la biopsia si existe elevada sospecha clínica de un resultado contributivo y el riesgo de la terapia empírica sea demasiado alto, o cuando la terapia empírica haya fracasado. (2C).***

***Se sugiere considerar la práctica de la biopsia abierta en la primera semana de evolución del SDRA, después que métodos diagnósticos no invasivos hayan sido no concluyentes. (2C).***

Tabla 2

<b>Tipo de estudio</b>	Observacional descriptivo de orientación retrospectiva.
<b>Tipo de Pacientes</b>	Análisis de la histología pulmonar en autopsias de pacientes que hayan fallecido con diagnóstico siguiendo los criterios del consenso Americano Europeo de 1994
<b>Número de Pacientes</b>	382 pacientes cumplieron los criterios del consenso Americano Europeo para SDRA
<b>Intervención (asociación) específica evaluada</b>	Asociación entre criterios clínicos y presencia de daño alveolar difuso evaluado en especímenes de autopsia
<b>Desenlace de interés para responder a la pregunta</b>	Evaluar la exactitud de los criterios del consenso Americano Europeo para predecir daño alveolar difuso como marcador histológico de SDRA
<b>Resultado (IC 95%)</b>	El consenso Americano Europeo tiene una sensibilidad 75% %de y una especificidad de 84% de para la detección de daño alveolar difuso. Los pacientes con factores de riesgo extrapulmonar como la sepsis tienen más probabilidad de tener daño alveolar difuso que pacientes con riesgo pulmonar como es el caso de la neumonía
<b>¿Es el Desenlace Primario del Estudio?</b>	si

<b>Posibles sesgos</b> <b>Ensayos clínicos</b> <b>Cegamiento</b> <b>Pérdidas de seguimiento (%)</b> <b>Estudios Observacionales</b> <b>Pérdidas de seguimiento (%)</b>	Estudio retrospectivo, estudio en autopsias lo que puede generar sesgos por tener pacientes más severamente enfermos.
<b>Efectos adversos</b> (Tipo, incidencia, %)	No se reportan

**Tabla 3.** Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* . 2004 ; 141 ( 6 ): 440 - 445 .

<b>Tipo de estudio</b>	Observacional descriptivo de orientación retrospectiva.
<b>Tipo de Pacientes</b>	Análisis de la histología pulmonar en autopsias de pacientes que hayan fallecido con diagnóstico siguiendo los criterios de Berlín
<b>Número de Pacientes</b>	356 pacientes cumplieron los criterios de Berlín para SDRA
<b>Intervención (asociación) específica evaluada</b>	Asociación entre criterios clínicos y presencia de daño alveolar difuso evaluado en especímenes de autopsia
<b>Desenlace de interés para responder a la pregunta</b>	Evaluar la exactitud de los criterios de Berlín para predecir daño alveolar difuso como marcador histológico de SDRA
<b>Resultado</b> (IC 95%)	La definición de Berlín tiene una sensibilidad 89 % de y una especificidad de 63% de para la detección de daño alveolar difuso. La presencia de daño alveolar difuso fue mayor en aquellos que tenían un diagnóstico de SDRA por más de 72 horas.
<b>¿Es el Desenlace Primario del Estudio?</b>	si
<b>Posibles sesgos</b> <b>Ensayos clínicos</b> <b>Cegamiento</b> <b>Pérdidas de seguimiento (%)</b> <b>Estudios Observacionales</b> <b>Pérdidas de seguimiento (%)</b>	Estudio retrospectivo, estudio en autopsias lo que puede generar sesgos por tener pacientes más severamente enfermos.
<b>Efectos adversos</b> (Tipo, incidencia, %)	No se reportan

**Tabla 4.** Thille AW , Esteban A , Fernández-Segoviano P , et al . Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy . *Am J Respir Crit Care Med* . 2013 ; 187 ( 7 ): 761 - 767 .

<b>Tipo de estudio</b>	Observacional, descriptivo de orientación prospectiva.
<b>Tipo de Pacientes</b>	Pacientes con diagnóstico de SDRA según el consenso Americano Europeo de 1994
<b>Número de Pacientes</b>	100 pacientes
<b>Intervención (asociación) específica evaluada</b>	Biopsia abierta de pulmón en pacientes que no presentaban mejoría en los 5 días iniciales al diagnóstico



<b>Desenlace de interés para responder a la pregunta</b>	Determinar la capacidad diagnóstica de la biopsia abierta de pulmón en pacientes con SDRA de más de 5 días de evolución y lavado broncoalveolar negativo y evaluar mejoría en el desenlace clínico de estos pacientes
<b>Resultado (IC 95%)</b>	La biopsia contribuyó en un diagnóstico nuevo en el 78% de los pacientes. La mortalidad fue menor en aquellos pacientes en que la biopsia tuvo un poder contributivo (14% vs 67%) p 0.01
<b>¿Es el Desenlace Primario del Estudio?</b>	El desenlace primario es el poder contributivo diagnóstico de la biopsia abierta de pulmón.
<b>Posibles sesgos</b> <b>Ensayos clínicos</b> <b>Cegamiento</b> <b>Pérdidas de seguimiento (%)</b> <b>Estudios Observacionales</b> <b>Pérdidas de seguimiento (%)</b>	Como limitación es un estudio observacional.
<b>Efectos adversos (Tipo, incidencia, %)</b>	2 neumotórax (2 %) y 8 fugas aéreas moderadas (8%)

**Tabla 5.** Papazian L , Doddoli C , Chetaille B , et al . A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients *Crit Care Med* . 2007 ; 35 ( 3 ) : 755 - 762

#### MONITORÍA VARIABLES FISIOLÓGICAS

### 3. ¿CUÁL ES LA UTILIDAD DE MONITORIZACIÓN DE PRESIÓN TRANSPULMONAR Y PRESIÓN ESOFÁGICA?

En pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), además de ganar tiempo en la resolución de la causa que llevo al compromiso pulmonar, la ventilación mecánica protectora busca minimizar el impacto que tiene sobre el parénquima pulmonar y órganos distales, el hecho de requerir el uso de presión positiva. La llamada “lesión inducida por el ventilador” se presenta predominantemente en regiones pulmonares no dependientes del pulmón(73), con el fin minimizar la lesión inducida por el ventilador, los clínicos ajustan los parámetros como volumen corriente (Vt) (66,74) y presión de meseta (Pplat) con el fin de evitar las lesiones pulmonares causadas por volumen o la presión exageradamente altos(75,76).

Como estrategia para disminuir las zonas de atelectasia en el pulmón afectado por SDRA utilizamos la presión positiva al final de la espiración (PEEP), con el objetivo de aumentar el tamaño del pulmón y disminuir la lesión por deformabilidad durante la inspiración(73). A pesar de los avances terapéuticos recientes, la tasa de mortalidad del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) sigue siendo alta (52,77). Una explicación para esta alta mortalidad puede estar relacionado con que las estrategias con que titulamos (PEEP y Vt) que en general reflejan el comportamiento mecánico de todo el sistema respiratorio (pulmón y pared torácica) y no la respuesta de regiones específicas del pulmón, generando diferentes valores de presión transpulmonar (PL) en áreas con condiciones mecánicas diferentes es decir sobre-distendiendo áreas de pulmón no dependiente y tendencia a colapso de áreas de pulmón dependiente (78–80).

Aunque la ventilación mecánica puede salvarles la vida a los pacientes afectados, el uso inadecuado del ventilador puede causar daño pulmonar por cuenta propia. El daño pulmonar asociado al ventilador involucra diversos mecanismos demostrados en modelos animales, entre los que se cuentan la sobredistensión y el colapso pulmonar cíclicos. El daño por sobredistensión resulta de una excesiva tensión al final de la insuflación, presumiblemente debida a una presión transpulmonar alta(81). Por su parte, el “atelectrauma” es un daño inducido por la apertura y cierre repetido de las unidades alveolares(74,82,83), y puede reflejar una insuficiente presión transpulmonar al final de la espiración. Mientras que la sobredistensión se puede evitar mediante el empleo de volúmenes corrientes bajos, los cuales limitan la presión de fin de inspiración(66), el atelectrauma puede limitarse mediante niveles suficientes de presión positiva de fin de espiración (PEEP).

El daño pulmonar inducido por ventilador parece depender de la presión transpulmonar (Pt), que es la presión de la vía aérea (Pva) menos la presión pleural (Ppl) tanto al final de la inspiración como de la espiración (84–86). Aunque las recomendaciones actuales para el manejo del SDRA especifican los límites de la presión que ha de aplicarse a la totalidad del sistema respiratorio, este enfoque podría llevar a serios errores si la Ppl variara sustancialmente entre paciente y paciente

Es posible que los resultados discrepantes entre diversos estudios clínicos sobre estrategias de ventilación en SDRA se deban en parte a la falta de caracterización de las variaciones en la Ppl. Por ejemplo, mientras que un estudio aleatorio a gran escala demostró que la ventilación con volumen corriente bajo conllevaba beneficios en términos de supervivencia, los resultados de otros estudios han sido equívocos (66,87,88). En algunos pacientes con Ppl alta, es posible que la conjunción entre la ventilación con volumen corriente bajo y niveles inadecuados de PEEP ocasione colapso alveolar cíclico de fin de espiración. En estos casos, el atelectrauma resultante puede anular los beneficios del volumen corriente limitado. De modo semejante, se ha mostrado que niveles de PEEP más altos protegen el pulmón en modelos animales de SDRA (89), pero en las investigaciones clínicas (74,90) no se han demostrado beneficios consistentes. Esto puede indicar que no se haya tenido en cuenta la Ppl, y que por ende la aplicación de PEEP haya sido insuficiente o excesiva en algunos pacientes, o también que se haya malinterpretado una elevada presión meseta en la vía aérea como indicador de sobredistensión pulmonar (91,92).

Algunos autores han argumentado que el empleo de la presión esofágica como estimación de la presión pleural en pacientes sometidos a ventilación mecánica en posición supina tiene algunas limitaciones (93–98). Se cree que en esta postura el peso del corazón influye sobre la presión esofágica, lo cual hace que se sobreestime la presión en el espacio pleural a volúmenes pulmonares bajos (95,98,99). Además, los pulmones lesionados por un daño alveolar difuso pueden presentar aumento de su densidad y características mecánicas no uniformes, todo lo cual aumenta los gradientes gravitacionales y espaciales en la presión pleural. Por otra parte, se cree que el valor absoluto de la presión esofágica en presencia de volúmenes pulmonares altos subestima la presión real medida directamente en el espacio pleural (100–102)

Recientemente publicados los datos del estudio ALVEOLI en los cuales no demostraron que los niveles moderadamente elevados de PEEP ofrecieran beneficios significativos a los pacientes con daño pulmonar agudo y SDRA(92), pese a que hay convincentes datos experimentales y clínicos que muestran que una PEEP más alta tiene efectos protectores (74,103). Una de las posibles explicaciones es que la PEEP se haya aplicado uniformemente, sin tomar en consideración la presión

pleural de cada paciente. El ajuste del volumen corriente y la PEEP a fin de limitar el nivel de Pt estimada de cada paciente (por ejemplo, entre 0 y 30 cm H<sub>2</sub>O) podría evitar la sobredistensión de los pulmones de algunos pacientes o la hipoventilación de otros, lo cual causaría hipercapnia y disnea y aumentaría los requerimientos de sedación.

Algunos investigadores han propuesto técnicas para ajustar los parámetros de ventilación mecánica basándose en otras determinaciones anatómicas o fisiológicas. En este contexto, se han utilizado curvas cuasi-estáticas de presión-volumen basadas en la presión en la vía aérea a fin de permitir el ajuste de la PEEP de tal manera que se impida el colapso al final de la exhalación (por debajo del punto de inflexión inferior) y de limitar la hiperinsuflación. Sin embargo, dichas técnicas no permiten diferenciar el impacto mecánico de la pared torácica del pulmón. Se ha recomendado el empleo de la curva temporal de presión en la vía aérea para calcular el “índice de tensión” del pulmón, pero no ha sido sometido a prueba sistemática en seres humanos (104,105). Otros investigadores han estimado los volúmenes pulmonares regionales mediante tomografía computada o tomografía de impedancia eléctrica, a fin de maximizar el reclutamiento pulmonar y minimizar el daño pulmonar(106). Sin embargo, estas técnicas para estimar la insuflación pulmonar son costosas, requieren tiempo y deben validarse antes de poderlas adoptar a un uso clínico generalizado. La manometría esofágica es una técnica más sencilla y potencialmente útil que merece mayor investigación en los estudios clínicos sobre el SDRA.

### **Elementos para la mejorar el entendimiento y el uso de la presión esofágica**

#### **Técnica de introducción y posición del balón**

Los dispositivos disponibles comercialmente pueden diferir en su conformación de acuerdo con la marca utilizada. El balón esofágico se implantan vía transnasal (55 cm aprox.) o vía oral (40 cm aprox.) hasta la cavidad gástrica posterior a lo cual se insufla con un volumen adecuado(107). Se retira el balón hasta la aparición de oscilaciones cardíacas en el trazado de presión, lo que indica que la medición de la presión se encuentra en el tercio inferior del esófago.

La posición del balón se valida luego con la prueba de oclusión, utilizando una compresión de tórax (maniobra pasiva) o una maniobra de esfuerzo inspiratorio (paciente con respiración espontáneamente) contra una oclusión al final de la espiración(108). La razón de la maniobra de esfuerzo al final de la espiración en contra de una oclusión es que sin un cambio neto en la presión trasnpulmonar (es decir, condiciones de flujo cero) dado por la oclusión, los cambios en la presión de la vía aérea (Paw) deben reflejar los cambios en la presión pleural (Ppl) medida por el balón esofágico localmente (es decir,  $\Delta P_{es}/\Delta P_{aw} = 1.0 \pm 0.2$ )(91,109).

#### **Evaluación regional de la presión pleural y su correlación con la presión esofágica local**

La pregunta que se ha planteado de la medición de la presión esofágica es si la medición local refleja el comportamiento dinámico y heterogéneo de la presión pleural.

En este sentido, la presión pleural estática aumenta de regiones no dependientes a regiones dependientes a lo largo de un gradiente de presión. Por lo tanto, es incierto en qué regiones la medición de la Pes refleja Ppl local. Un estudio de validación reciente de Pes utilizando un sensor directo de Ppl reveló que si se calibra adecuadamente (es decir, volumen mínimo no estresado), Pes refleja con precisión la Ppl en las regiones pulmonares medianas y dependientes donde se localiza

el esófago, independientemente de las estructuras mediastínicas. Un estudio recientemente publicado por Yoshida(110) documentó la validez del uso de la medición de la presión pleural. En este trabajo la presión transpulmonar calculada de manera directa con el balón esofágico como reflejo de la presión pleural ((PL):  $PL = P_{aw} - P_{pl}$ ) reflejó con precisión la presión transpulmonar en las regiones pulmonares adyacentes al balón del catéter esofágico (áreas de pulmonar dependiente) durante las fases de inspiración y espiración. Además, la presión transpulmonar ajustada por la elastancia torácica correspondió a la región más vulnerable a la lesión inducida por el ventilador durante la inspiración es decir la zona no dependiente pulmonar

### **Cálculo de la presión transpulmonar ajustada por elastancia**

**1. Para la inspiración  $PL_i = PL$  al final de la inspiración- $PL$  al final de la inspiración\* Elastancia de la reja costal/Elastancia del sistema respiratoria”**

**2. Para la espiración  $PL_e = PL$  al final de la espiración- $PL$  al final de la espiración \*Elastancia de la reja costal/Elastancia del sistema respiratoria).**

### **Evaluación de la sobredistensión**

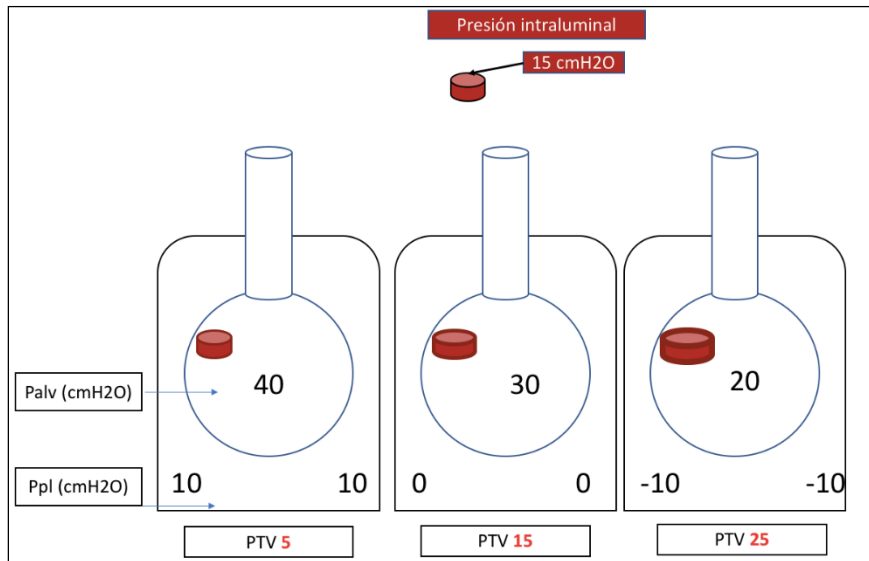
La manometría esofágica permite calcular la presión de distensión pulmonar, es decir, la presión transpulmonar (PL):  $PL = P_{aw} - P_{pl}$ .

Se ha validado la medición de la presión pleural (Ppl) mediante la cuantificación de la presión esofágica (Pes) (80) y la valoración de la PL ajustada por la elastancia del sistema respiratorio (111). La información derivada de estudios en modelos animales y humanos, sugieren que la Pes refleja con precisión la Ppl en las regiones pulmonares dependientes que se encuentran adyacentes al balón del catéter esofágico; por lo tanto, establecer la presión positiva al final de la espiración (PEEP) suficiente para mantener la PL mayor a cero basando esa decisión en el valor de Pes, tiene sentido si esta es la región pulmonar donde el pulmón requiere apertura alveolar(80).

La estimación de PL basada en elastancia supone que PL es cero a capacidad residual funcional (CRF- punto de reposo del sistema respiratorio, donde  $P_{aw}$  y  $P_{pl}$  son iguales a cero). El calculo mediante la manometría esofágica (medición directa) y la estimación mediante elastancia, arrojan estimaciones muy diferentes de PL(112), más cercanas a las zonas no dependientes pulmonares, áreas con alto riesgo de sobredistensión, en donde el cálculo de la PL podría ayudar a titular los volúmenes corrientes que van a ser utilizados.

### **Evaluación de la distensión vascular y la presión transvascular**

La presión transmural vascular (la diferencia entre presión intravascular y extramural reflejada por Pes) es la presión neta que distiende los vasos intratorácicos y es útil para evaluar el estado del volumen en pacientes con SDRA, especialmente en pacientes aquellos que han conservado el esfuerzo inspiratorio espontáneo(113) (**Figura 1**). El esfuerzo respiratorio espontáneo genera Ppl negativa, que a su vez aumenta la presión transmural vascular, con incremento de la distensión de los vasos pulmonares y aumento de la perfusión pulmonar, a pesar de una aparente disminución de la presión intraluminal (108). En este sentido, el uso de Pes puede ayudar a detectar el riesgo de edema pulmonar.



**Figura 1. Presión transvascular.** Efecto teórico de la presión pleural durante respiración controlada y espontánea sobre la presión transvascular (PTV). En esta ilustración, el pulmón se distiende a la misma presión transpulmonar de 30 cmH<sub>2</sub>O mediante tres combinaciones de presión alveolar (Palv) y pleural (Ppl). Si la presión luminal es equivalente a 15 cmH<sub>2</sub>O, y la presión intersticial es igual a la presión pleural; la presión transvascular con paso de fluido al espacio extravascular, en este ejemplo extremo la PTV oscilaría teóricamente entre 5 y 25 cmH<sub>2</sub>O.

#### Evaluación de la presión de conducción transpulmonar

La presión de conducción ( $\Delta P = PEEP - P_{meseta}$ ) medida a partir de  $P_{aw}$  corresponde a la suma de presiones necesarias para insuflar el pulmón y la pared torácica en condición de parálisis muscular; el uso de  $P_{es}$  puede aislar la presión para insuflar el pulmón (es decir, la presión de conducción transpulmonar,  $\Delta PL = \Delta P - \Delta P_{es}$ ) del cálculo clásico descrito por Amato(114).  $\Delta PL$  puede ser superior a  $\Delta P$  para detectar cambios tempranos en la mecánica respiratoria(115). Sin embargo, son necesarios más estudios para determinar si  $\Delta P$  o  $\Delta PL$  predicen mejor desenlaces en SDRA.

La presión esofágica es un método de monitoreo aceptado hace mucho tiempo. A pesar de lo cual se usa en menos del 1% de los pacientes en ventilación mecánica a nivel mundial (116). Aunque no están claras las razones para el poco uso de una tecnología mínimamente invasiva se han planteado varias razones fundamentales: se puede sobrestimar o subestimar los valores de presión esofágica por los volúmenes con los cuales se infla el balón; el gradiente de presión que existe en la posición supina (presión más baja a nivel ventral) lo cual puede dificultar saber cual región pulmonar representa mejor la presión esofágica y/o la presión pleural; además se ha planteado que la masa del mediastino puede elevar falsamente la presión esofágica(85,107,112,116–118).

Hay varios balones esofágicos en el comercio. Todos se introducen por vía nasal (55cm) u oral (40cm) hasta el estómago. La posición se confirma por la deflexión producida por una suave compresión manual externa a nivel del abdomen. En ese momento el balón se retira hasta que aparezcan artefactos cardiacos en el trazado de presión, ello indica que el balón se encuentra en el tercio inferior del esófago(119–122).

Finalmente, un estudio clínico aleatorio podría preguntar si la manometría esofágica ofrece suficientes beneficios como para justificar su empleo en la unidad de cuidado intensivo. La medición de la presión esofágica y la titulación de la ventilación basada en dicha medición exigen aproximadamente media hora de esfuerzo de parte del equipo tratante. Se ha demostrado que otras intervenciones tempranas e intensivas en tiempo y recursos, tales como el cateterismo cardiaco en el infarto agudo de miocardio o la terapia temprana guiada por objetivos en la sepsis, conllevan beneficios significativos. Se ha demostrado mediante estudios adelantados previamente que, en casos de SDRA, el manejo cuidadoso de la ventilación mecánica reduce la mortalidad de manera significativa.

### Recomendación

***Se recomienda*** evitar el catéter esofágico de forma rutinaria en pacientes con SDRA. **(1C)**

***Se sugiere*** el uso de catéter de presión esofágica para la medición de presión pleural con presión transpulmonar en pacientes con SDRA en quienes exista incertidumbre del comportamiento de la elastancia torácica. **(2C)**.

## NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA Y SDRA

### 4. ¿EN PACIENTES CON SDRA, QUÉ CRITERIOS DEBEN UTILIZARSE PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN (NAV)?

El síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) es una lesión inflamatoria aguda pulmonar, asociada con incremento de la permeabilidad vascular pulmonar, incremento del peso pulmonar y pérdida de tejido pulmonar aireado(17). La definición de Berlín de SDRA incluye: 1) Inicio de síntomas respiratorios o empeoramiento dentro de 1 semana de una condición clínica conocida; 2) Opacidades pulmonares bilaterales, no explicadas por derrames, colapso lobar o nódulos; 3) Falla respiratoria no explicada por falla cardíaca o sobrecarga hídrica; y 4)  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg con  $\text{PEEP} \geq 5$   $\text{cmH}_2\text{O}$ .

Aproximadamente 10% de los pacientes que requieren ventilación mecánica, son diagnosticados con neumonía asociada al ventilador (NAV)(123), estudios epidemiológicos en Estados Unidos reportan incidencia de 2-16 episodios por 1000 días de ventilador(124)(125), el riesgo de NAV se estima en 3% durante los primeros 5 días de ventilación mecánica, 2% por día del día 5 al 10 de ventilación mecánica y 1% por día después del día 10 de ventilación mecánica(126). La incidencia ha venido disminuyendo en los últimos años(127), probablemente debido a mejor implementación de estrategias preventivas, sin embargo, la incidencia aún es demasiada alta sobre todo en pacientes neurológicos probablemente relacionado con micro aspiración(128).

La NAV se define como la presencia de nuevas opacidades parenquimatosas pulmonares, más evidencia clínica que esas opacidades son de origen infeccioso, lo cual incluye aparición de fiebre, secreciones purulentas, leucocitosis y deterioro en la oxigenación y que ocurre 48 horas después de intubación endotraqueal(129), con mortalidad atribuible de 13%(130), prolonga la duración de la

ventilación mecánica de 7.6 a 11.5 días y la hospitalización de 11,5 a 13,1 días(131), el exceso de costos asociado a la atención es estimado en 40000 dólares por paciente(132).

Recientemente los CDC introdujo una nueva entidad llamada eventos asociada a la ventilación, que incluye las complicaciones infecciosas asociadas a la ventilación, como medida potencial para evaluar y mejorar la calidad del cuidado en los pacientes ventilados, sin embargo, esta definición no ayuda en el diagnóstico ni decisiones de tratamiento, por lo que no es tomada en cuenta en las guías de práctica clínica de NAV(133).

Las infecciones tanto sistémicas como pulmonares son frecuentes en pacientes con SDRA y esta se considera un factor de riesgo para el desarrollo de NAV(134,135). El diagnóstico de neumonía sobre agregada en los pacientes que reciben ventilación mecánica por SDRA continúa siendo un reto para el clínico, dado que los criterios clínicos comúnmente usados para el diagnóstico de NAV( fiebre, leucocitosis, expectoración purulenta y opacidades radiográficas nuevas o persistentes) están casi siempre presente al menos, en algún tiempo, en el curso de los pacientes con SDRA(136), esto hace que sea muy difícil diferenciar SDRA de NAV teniendo en cuenta solo criterios clínicos(137). Andrews y cols realizaron un estudio para determinar la confiabilidad de los hallazgos clínicos en el diagnóstico de neumonía bacteriana en pacientes con SDRA(138), incluyó 30 pacientes con SDRA, que murieron y fueron llevados a autopsias, se compararon criterios de predicción clínica de neumonía bacteriana con hallazgos histológicos postmortem, encontrando que el uso de los criterios clínicos lleva a un diagnóstico erróneo de neumonía en 29% de los casos. Sutherland evaluó 105 pacientes con SDRA(139) encontrando pobre correlación entre criterios clínicos para NAV y cultivos cuantitativos, adicionalmente sólo uno de siete pacientes con NAV confirmada con hallazgos histológicos en autopsias, cumplía criterios clínicos para VAP.

La incidencia de NAV en pacientes con SDRA depende de los criterios usados para definir neumonía(140). Estudios iniciales examinaron solo pacientes que fallecían y que eran llevados a autopsias, mostrando incidencias del 58 y 70%(140,141); estudios posteriores se basaron en criterios clínicos, los cuales sobreestiman la incidencia debido a falta de especificidad(142). Dado lo anterior la forma más precisa de estimar la incidencia proviene de estudios que usan cultivos cuantitativos obtenidos antes del inicio de la terapia antibiótica, 4 estudios han demostrado una incidencia que va desde 37 a 60%; Delclaux realizó un estudio prospectivo evaluando colonización del tracto respiratorio inferior e infección en 30 pacientes con SDRA(143) usando cultivos cuantitativos seriados obtenidos a través de catéter telescópico cada 48-72 horas después de desarrollar SDRA, usando criterios clínicos y microbiológicos encontró una incidencia de NAV de 60% (4.2 episodios de NAV/100 días de ventilador), también encontró que la colonización del tracto respiratorio inferior por un germen, precede la neumonía en casi todos los casos. Markowicz y cols encontraron una incidencia de NAV de 36,5% en pacientes con SDRA(144), la incidencia de NAV durante los primeros 5 días fue 35%, mientras que en los pacientes con neumonía de aparición tardía fue 65%, contradictoriamente después del día 20 de ventilación mecánica la incidencia de NAV disminuye a 8.2%. Meduri uso broncoscopia y lavado broncoalveolar para evaluar NAV en pacientes con SDRA(145), los pacientes en quienes se sospechaba clínicamente NAV se realizaba lavado broncoalveolar, usando ambos criterios: clínico y microbiológico, encontró una incidencia de 43%. Chastre y colaboradores utilizaron lavado broncoalveolar y cepillo protegido para obtener cultivo cuantitativo en pacientes con sospecha de NAV, encontrando una incidencia de 55,4% en pacientes con SDRA(146).

Datos de ensayos clínicos controlados más reciente, muestran una incidencia menor de NAV en pacientes con SDRA, en un trabajo de Forel et al, que reanaliza los datos del estudio ACURASYS que evalúa el beneficio del uso de cisatracurio en pacientes con SDRA, la incidencia fue del 28,9%(147), cuando se reanalizan los pacientes del estudio PROSEVA, que evalúa el beneficio de la ventilación en prono en los pacientes con SDRA, se evidencia una incidencia del 20% (1.35 por 100 días de ventilación mecánica invasiva), el tiempo medio de ventilación mecánica desde la intubación fueron 12 días(148).

En pacientes sin SDRA la presencia de opacidades alveolar y broncograma aéreo en la radiografía de tórax, se puede asociar con NAV con una sensibilidad de 64%, mientras que en pacientes con SDRA, no hay signos radiográficos que se correlacionen con neumonía asociada al ventilador(149), en un estudio de Winer-Muram evidencia que la precisión diagnóstica de la radiografía de tórax en el diagnóstico de neumonía en pacientes con SDRA fue baja, con un área bajo la curva de 0,42(150); ese mismo grupo evaluó el rendimiento diagnóstico de la tomografía de tórax en NAV en pacientes con SDRA, encontrando un área bajo la curva de 0,69, ningún signo tomográfico fue significativamente diferente en los pacientes con neumonía(151), sin embargo las atelectasias en zonas dependientes fue más común en pacientes con SDRA sin neumonía.

Teniendo en cuenta lo anterior y al demostrarse que los criterios clínicos tienen la posibilidad de sobreestimar la incidencia de NAV y que carecen de especificidad, todos los trabajos que evalúan la asociación de NAV y SDRA han usado complementariamente cultivos cuantitativos de lavado broncoalveolar con punto de corte  $10^4$  UFC, y catéter telescopado con punto de corte de  $10^3$  UFC. (tabla 6)

Trabajos más recientes, consideran el diagnóstico NAV en pacientes con SDRA basado en el uso de cultivos cuantitativos provenientes de lavado broncoalveolar y mini BAL con crecimiento de  $10^4$  y  $10^3$  UFC en el re análisis del estudio ACURASY(152) y crecimiento de gérmenes en una concentración mayor de  $10^4$  y  $10^3$  UFC utilizando cultivo de BAL o aspirado traqueal en el subanálisis del estudio PROSEVA(148).

### Recomendación

***Se recomienda el uso de criterios clínicos siempre en combinación con cultivos cuantitativos para el diagnóstico de NAV. (1B)***

**Tabla 6. Evaluación de diagnóstico de NAV y método diagnóstico utilizado**

Autor	Año	Tipo de estudio	Número de pacientes	Método diagnóstico	Incidencia
Delclaux	1997	Observacional analítico	30	Cultivo cuantitativo de catéter telescopado, muestras cada 48-72 horas	60%
Medury	1998	Observacional analítico	111	Cultivo cuantitativo lavado broncoalveolar	43%
Chastre	1998	Observacional analítico	187	Cultivo cuantitativo lavado broncoalveolar y cultivo cuantitativo cepillado protegido	55,4%



Markowicz	2000	Observacional analítico	64	Cultivo cuantitativo lavado broncoalveolar	36,5%
Forel	2012	Ensayo clínico	339	Cultivo cuantitativo lavado broncoalveolar y cultivo cuantitativo Minibal	28,9%
Ayzac	2015	Ensayo clínico controlado	466	Cultivo cuantitativo lavado broncoalveolar y cultivo cuantitativo aspirado traqueal	20%

## PROGRAMACIÓN Y TITULACIÓN DE VOLUMEN CORRIENTE EN SDRA

### 5. ¿EN PACIENTES CON SDRA, CUÁL ES VALOR DE VOLUMEN CORRIENTE QUE DEBE UTILIZARSE Y CÓMO TITULARLO?

La selección de un volumen corriente ( $V_t$ ) adecuado es parte esencial de una estrategia ventilatoria para la protección pulmonar. Adicionalmente, sabemos que la estrategia ventilatoria es crítica para la supervivencia de muchos pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Sin embargo, la ventilación mecánica (VM) también puede causar lesión pulmonar inducida por la ventilación (VILI), que puede exacerbar o perpetuar la lesión por la causa original del SDRA. Un mecanismo de VILI es la sobredistensión del tejido pulmonar aireado. Los pacientes con SDRA son especialmente vulnerables a esto, porque el volumen de pulmón aireado disponible para ventilación se reduce considerablemente en algunos pacientes. Por lo tanto, un  $V_t$  que puede ser suave e inofensiva en un sujeto normal puede causar lesiones graves debido a una distensión excesiva en pacientes con SDRA(153).

Un mecanismo de lesión asociada a la ventilación mecánica (VILI) es la sobredistensión del tejido pulmonar aireado, y es bastante claro que los pacientes con SDRA son muy vulnerables a esto, ya que el volumen de pulmón aireado disponible para ventilación se reduce considerablemente en algunos pacientes. Por lo tanto, una  $V_t$  que puede ser adecuado o inofensivo en un sujeto normal puede causar lesiones graves por sobredistensión en pacientes con SDRA(154).

Inicialmente, se propuso que el  $V_t$  se basara en el peso corporal actual. Pontopiddan y cols basados en una revisión recomendaron usar  $V_t$  de 10 a 15 ml / kg de peso, lo cual tiene dos consideraciones importantes que no podemos olvidar: -Aunque el tamaño pulmonar correlaciona con el peso, el peso corporal puede variar entre pacientes según los componentes de tejido graso, masa muscular y líquido extravascular, independiente del tamaño pulmonar; y –por otro lado,  $V_t$  grandes tenderían a causar VILI por sobredistensión en pacientes a riesgo de o con SDRA(155).

Amato y cols en un ensayo clínico aleatorizado describieron que la ventilación con  $V_t$  bajo tenía un efecto clínico potencial en pacientes con SDRA comparando  $V_t$  de 12 ml / kg más PEEP bajo versus  $V_t$  de 6 ml / kg con PEEP alta e hipercapnia permisiva. Como resultado, el grupo de ventilación protectora tuvo una mortalidad más baja a los 28 días (38% frente a 71%)(74).

Brochard y cols en un estudio multicéntrico compararon el uso de Vt menores a 10ml/kg con Presión Mesta (Pplat) hasta 25 cmH<sub>2</sub>O versus Vt mayores a 10 ml/ kg con normocapnia en pacientes con SDRA sin demostrar beneficio en mortalidad, tiempo de ventilación mecánica, incidencia de neumotórax y falla orgánica múltiple(87). En dos estudios clínicos adicionales se comparó el uso de Vt bajos y altos basándose en el peso corporal predicho (PBW, sigla en inglés) del paciente utilizando diferentes fórmulas, y no encontraron beneficio en mortalidad con el uso de Vts bajos(88,156).

El estudio de la Red ARDS (ARDSnetwork) realizado en 10 instituciones de los Estados Unidos durante tres años comparó el uso de volumen tidal de 12 o 6 ml / kg del PBW, sigla en inglés) en 861 pacientes, y las presiones de meseta se limitaron a 50 cmH<sub>2</sub>O y 30 cmH<sub>2</sub>O, respectivamente. El ensayo se detuvo porque la mortalidad fue menor en el grupo tratado con volumen corriente más bajo que en el grupo tratado con volumen corriente tradicional (31.0 por ciento vs. 39.8 por ciento,  $p = 0.007$ ), y el número de días sin el uso del ventilador durante los primeros 28 días después de la asignación al azar fue mayor en este grupo (media [+/- SD], 12 +/- 11 vs. 10 +/- 11;  $P = 0,007$ )(66). Teniendo en cuenta este estudio de Brower, el Instituto Nacional de protocolos de red de SDRA de salud (NHI-NHLBI ARDSnetwork), el objetivo para Vt es de 6 ml / kg de PBW, con un límite de presión de Pplat de 30 cm H<sub>2</sub>O como propuesta de abordaje inicial en el paciente con SDRA. Si la Pplat supera los 30 cmH<sub>2</sub>O a un Vt de 6 ml / kg de PBW, el protocolo recomienda una reducción de Vt a 5 o 4 ml / kg de PBW si el pH arterial es superior a 7,2(156).

Petrucci y cols., en revisión sistemática de 5 estudios compararon Vt menores a 7 cc/kg con Pplat menor a 30 cmH<sub>2</sub>O versus Vt 10 a 15 ml/Kg, encontrando que Vt bajos se asocian a menor mortalidad. Adicionalmente, los autores concluyen que a pesar de ello, no hay evidencia de que la ventilación con Vt bajo sea beneficiosa en pacientes donde la hipercapnia es potencialmente perjudicial(157). Hager y cols en un análisis del estudio de Vt de la red de SDRA sugirieron que hubo efectos benéficos a pesar de usar Vt 12 ml/ k peso ideal, si se conservaban presiones plateau menor de 26 mcH<sub>2</sub>O(158). Sakr y cols en un estudio observacional multicéntrico en 3174 pacientes sépticos encontraron como los Vt elevados fueron reportados como factor independiente de mayor mortalidad en este grupo de pacientes(159).

En revisión sistemática con 6 estudios heterogéneos que comparaban Vt 7 ml /Kg o menos versus Vt de 10 ml/ kg a 15 ml/Kg en pacientes con SDRA describieron que Vt bajos se asociaron a menor mortalidad al día 28 con un riesgo relativo (RR) de 0,74 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,61 a 0,88); menor mortalidad hospitalaria con un RR de 0,80 (IC del 95%: 0,69 a 0,92) y la mortalidad global no fue significativamente diferente si la Pplat fue menor o igual a 31 cm H<sub>2</sub>O en el grupo control (RR 1.13, IC del 95%: 0.88 a 1.45)(160).

Needham y cols en un estudio prospectivo multicéntrico evaluaron el impacto sobre la mortalidad del uso de Vt altos al inicio del soporte ventilatorio en pacientes con SDRA y encontraron que un aumento de 1 ml / kg de PBW en el volumen tidal inicial se asoció con un aumento del 23% en el riesgo de mortalidad en la UCI. Además, un aumento de 1 ml / kg de PBW en los volúmenes corrientes posteriores en comparación con el volumen corriente inicial se asoció con un aumento del 15% en el riesgo de mortalidad (índice de riesgo ajustado, 1,15; IC del 95%, 1,02–1,29;  $P = 0,019$ )(161).

Por otro lado, Walkey y cols en un metaanálisis de 7 estudios clínicos (1481 pacientes) comparando estrategia ventilatoria con Vt limitados (bajos) versus estrategias ventilatorias con Vt entre 10 – 15 ml / Kg y sin límites de las presiones en la vía aérea en pacientes con SDRA, describen una tendencia hacia una menor mortalidad con la ventilación con Vt limitados en el análisis primario. Los beneficios de mortalidad para el soporte ventilatorio con Vt limitados parecen ser mayores cuando se combinan con una PEEP más alta entre los pacientes con SDRA moderado a severo. La relación significativa entre el grado de reducción del Vt y el efecto de la mortalidad en conjunto sugiere, pero no prueba que el soporte ventilatorio con Vt limitados puede mejorar la mortalidad entre los adultos críticamente enfermos con SDRA(162).

Un claro inconveniente del enfoque de PBW es que el volumen de pulmón aireado varía sustancialmente entre los pacientes con SDRA porque, para un sexo y una altura dada, existe una variabilidad sustancial en los volúmenes pulmonares normales. El enfoque del peso corporal predicho es imperfecto en pacientes con SDRA porque la cantidad de pulmón aireado varía considerablemente debido a las diferencias en la inflamación, consolidación, edema y atelectasia(163). Terragni y cols mostraron como un tercio de los pacientes con SDRA tienen hallazgos tomográficos computarizados (TC) que concuerdan con sobredistensión alveolar a pesar de recibir Vt de 6 ml / kg de PWB y Pplat menores a 30 cm H<sub>2</sub>O(164). Estas son las razones principales por las que a un Vt dado, las presiones mesetas varíen enormemente entre los pacientes con SDRA del mismo sexo y talla. El límite de Pplat de 30 cmH<sub>2</sub>O conduce a reducciones adicionales en el Vt en pacientes con enfermedad severa. Sin embargo, en algunos pacientes, las presiones inspiratorias altas son causadas por una mayor elastancia y peso de la pared torácica en lugar de una enfermedad pulmonar extensa, lo cual puede limitar su interpretación y hacernos pensar que en ese grupo de pacientes deberíamos considerar mediciones adicionales tales como la presión transpulmonar al final de la inspiración (Ptp al final de la inspiración) como una medida más confiable(165)(166).

Teniendo en cuenta esta variación de factores individuales no relacionados con el peso del paciente (aún si consideramos el peso ideal), quizás una mejor propuesta podría ser establecer el mejor Vt teniendo en cuenta otros factores de la mecánica pulmonar como: valoración del estrés dinámico pulmonar según la presión de conducción, una medida objetiva del volumen pulmonar aireado como la capacidad residual funcional y considerar la deformabilidad pulmonar dinámica (strain pulmonar dinámico =Vt/CRF), y en condiciones de restricción extrapulmonar severa (ejemplo: obeso mórbido) titular el Vt guiándose con la presión transpulmonar al final de la inspiración (no supere 25 cmH<sub>2</sub>O) o presión de conducción transpulmonar (sin punto de corte definido en la actualidad) (ver adelante).

La presión de conducción (PC) determina la relación entre Vt y distensibilidad del sistema respiratorio. Debido a que la Distensibilidad del sistema respiratorio (Dsr) está directamente relacionada con el tamaño del pulmón que participa en la ventilación, la presión de conducción refleja el tamaño de Vt en relación con el volumen pulmonar aireado. A diferencia de la Pplat y PEEP, que son estimaciones estáticas del estrés en el sistema respiratorio, la PC es un indicador dinámico del cambio en el estrés con cada respiración.

Amato y cols en un meta-análisis de predictores de mortalidad de SDRA en pacientes que recibieron ventilación protectora encontraron que una presión de conducción (PC) menor de 15 cmH<sub>2</sub>O se asoció a menor mortalidad independiente del Vt , Presión Plateau, PEEP y frecuencia respiratoria

que habían recibido los pacientes. Es importante tener en cuenta que esta aseveración es para una condición de respiraciones controladas. Sin embargo, en el meta-análisis la pendiente de la relación entre PC y mortalidad parece ser positiva incluso en PC por debajo de 14 cmH<sub>2</sub>O, lo que sugiere que no hay un límite superior seguro para PC en pacientes con SDRA con ventilación con presión positiva(114).

Guerin y cols en un análisis secundario de dos estudios con 787 pacientes con SDRA donde todos los pacientes tuvieron Vt bajos encontraron que el aumento de presión de conducción (PC) mayor a 13 cmH<sub>2</sub>O, Pplat mayor 29 cmH<sub>2</sub>O y distensibilidad del sistema respiratorio menor de 30 ml/cmH<sub>2</sub>O se asocia a mayor mortalidad(167). Esto pudiera sugerir que deberíamos reducir el Vt hasta que la PC se encuentre por debajo de 14 cmH<sub>2</sub>O. Cuando DP es inferior a 14 cmH<sub>2</sub>O con VT superior a 6 ml / kg de PBW, el valor de una mayor reducción de VT es probablemente menor, ya que otros factores pueden tomar más importancia.

Sin embargo, una limitante para considerar el uso de la presión de conducción (PC) para determinar el mejor VT es que la Pplat es uno de los componentes de la misma, y esta última variable puede ser influenciada por las características mecánicas de la pared torácica. Dos pacientes con la misma presión de conducción (PC) pueden tener riesgos muy diferentes para VILI. A una presión de conducción (PC) dada, es probable que un paciente con una pared torácica rígida o pesada tenga menos distensión del pulmón que un paciente con una pared torácica normal. Esto nos lleva a pensar que un mejor indicador del estrés dinámico en el pulmón sería la presión de conducción transpulmonar (PC transpulmonar), que es la diferencia de la Ptp al final de la inspiración menos la Ptp al final de la espiración(168).

Sin embargo, es muy conocido que existen varias limitaciones en la medición e interpretación de la Ptp, que le opacan un poco los beneficios hipotéticos que ofrece. Además en la actualidad no se ha determinado el límite superior seguro para la PC traspulmonar(169).

Gattinoni y cols usando un modelo teórico sugirieron que el límite para evitar la sobredistensión era un Ptp al final de la inspiración de 15 cmH<sub>2</sub>O, que corresponde a aproximadamente 70 a 75% de la capacidad pulmonar total (TLC) en humanos normales(170). Protti y cols en cerdos sanos mostraron la probabilidad de inducir edema pulmonar por ventilador cuando se alcanzaba un promedio de Ptp al final de la inspiración de 13 cmH<sub>2</sub>O(171). En este momento, no parece haber límites claros para la Ptp en los seres humanos. En el futuro, se necesitarán mediciones confiables para la Ptp y límites seguros de estrés antes de que esta medida se puede utilizar para optimizar de manera segura para titular el mejor Vt.

El strain se refiere a la deformabilidad de un cuerpo teniendo en cuenta su estado basal (longitud, área ó volumen). En el pulmón, la tensión al final de la inspiración puede representarse por el Vt normalizado a la Capacidad residual funcional (CRF) medida a una presión de apertura de la vía aérea. La deformabilidad pulmonar (strain) está directamente relacionada con el estrés a través de la elastancia específica del pulmón y también puede usarse como marcador de sobredistensión. La deformabilidad resultante para un Vt dado varía sustancialmente entre los pacientes con SDRA debido a las variaciones en el volumen pulmonar aireado a una determinada CRF. El strain puede ser estático (relacionado con la deformación isotónica del pulmón por encima de la CRF por el uso de PEEP) o dinámico (relacionado con la inflación cíclica del pulmón aireado con cada inspiración).

Chiumello y cols estudiaron diferentes grupos de pacientes (pacientes médicos, pacientes post-quirúrgicos y pacientes con diferentes grados de SDRA) y describieron que se podría generar el mismo strain y estrés medidos con  $V_t$  bajos de 6 ml / kg PBW y  $V_t$  altos de 12 ml / kg. Adicionalmente, demostraron las limitaciones de la  $P_{plat}$  y el  $V_t$  por PBW para predecir lesión por sobredistensión. Ellos concluyen que la  $P_{plat}$  y el  $V_t$  son sustitutos inadecuados para valorar estrés y strain pulmonar(172). Por otro lado, se ha descrito como aún  $V_t$  bajos con un PEEP alto puede conducir a una sobredistensión alveolar, y claramente una  $P_{plat}$  muy alta puede no indicar una sobredistensión en un paciente con una pared torácica rígida(83).

Protti y sus colegas demostraron en cerdos sanos que el edema pulmonar inducido por ventilador se desarrolló solo cuando los  $V_t$ s generaron un strain dinámico mayor de 1.5 a 2.0(173). Más adelante, los mismos autores en otro estudio experimental con cerdos encontraron que a la misma deformabilidad inspiratoria máxima (strain inspiratorio máximo), la ventilación con strain estático mayor y strain dinámico menor se asoció con menor edema e inflamación pulmonar que la ventilación con strain estático menor y strain dinámico mayor.

El método óptimo para programar el  $V_t$  en pacientes con SDRA permanece desconocido. La propuesta inicial son  $V_t$  bajos con base en PBW, teniendo en cuenta que a pesar de ello algunos pacientes pueden estar siendo sometidos a sobredistensión debido a que el volumen pulmonar aireado puede estar muy disminuido. Adicionalmente, como el cálculo de  $V_t$  con base en el PBW no correlaciona con el volumen pulmonar aireado, métodos como la presión de conducción, el estrés pulmonar y el strain pulmonar pueden resultar siendo mejores indicadores de sobredistensión. Independiente del método usado inicialmente, la titulación del  $V_t$  debe hacerse gradualmente hasta que las variables metas estén dentro del rango protector, y si los  $V_t$  están muy cercanos al límite inferior (4 ml/Kg PBW), se puede valorar la no tolerancia por parte del paciente a esos bajos volúmenes (taquicardia, hipotensión, hipertensión, taquipnea, disincronía paciente ventilador, presión inspiratoria debajo del PEEP, acidosis respiratoria en deterioro, hipoxemia a pesar de alto  $F_iO_2$ , agitación).

En los casos donde tenemos que utilizar  $V_t$  igual o menor a 4 ml / kg PCP entramos en el concepto de Ventilación Ultraprotectora, lo cual implica la necesidad de utilizar concomitantemente una herramienta que permita depurar el  $CO_2$  secundario a la hipoventilación severa asociada(174). Ensayos recientes han demostrado la viabilidad de una estrategia de ventilación ultra protectora con el uso concomitante de ECCO2R veno-venoso de bajo flujo para reducir la acidosis respiratoria con desenlaces clínicos variables(175,176). Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico para probar la viabilidad, seguridad y eficacia del uso ECCO2R para permitir la ventilación ultraprotectora (SUPERNOVA [Estrategia de Ventilación Pulmonar Ultraprotectora con Eliminación extracorpórea de  $CO_2$  para SDRA de nueva aparición de moderado a severo]; Clinicaltrials.gov NCT02282657)(177).

Teniendo en cuenta todo lo descrito, podemos pensar que calcular el  $V_t$  con base en el PBW es práctico, pero puede ser una propuesta simplista y no completamente segura. Por ende, una propuesta más racional puede ser obtener un  $V_t$  individualizado considerando los otros integrantes de la ventilación protectora, lo que implica que en la mayoría de los pacientes con SDRA leve a moderado pueden partir de la premisa de iniciar con un  $V_t$  a PBW, conociendo claramente sus limitaciones, y correlacionarlo con la mejor presión plateau y presión de conducción.

En los casos de SDRA moderado a severo puedo correlacionar el Vt con una adecuada presión transpulmonar al final de la inspiración o presión de conducción transpulmonar que prevengan sobredistensión y/o con el menor strain dinámico. Si a pesar de ello no alcanzo el rango protector de esa variables, continúo disminuyendo progresivamente el Vt hasta alcanzar un valor de 4 ml/ Kg PBW o hasta que el paciente manifiesta signos de intolerancia a esos volúmenes bajos, donde pudiera considerar el uso de ventilación ultraprotectora.

### Recomendación

**Se recomienda utilizar el peso predicho para establecer el volumen corriente inicial. (1A).**

**Se recomienda utilizar volúmenes corrientes bajos ventilatorios (6cc/kg). (1A).**

**Se recomienda monitorizar el VT teniendo como meta una Presión meseta < 30 cm de H2O. (1A).**

**Se sugiere monitorizar el VT teniendo como meta una Presión de conducción < 15cmH2O. (2B).**

**Se sugiere iniciar, donde este disponible, soporte con remoción extracorpórea de CO2 en pacientes con SDRA que requieren volumen corriente menor a 4cc/kg de peso corporal. (2C)**

### PROGRAMACIÓN Y TITULACIÓN DE PEEP

#### 6. ¿EN PACIENTES CON SDRA CUÁL ES VALOR DE PEEP QUE DEBE SER PROGRAMADO Y CÓMO DEBE SER TITULADO?

Ashbaugh, Bigelow y Petty publicaron que en sus pacientes con SDRA la “ventilación sin PEEP resultó en hipoxemia inmediata”. Y para explicar su mecanismo de acción escribieron que el PEEP “prevendría el colapso completo y mejoraría la oxigenación al mantener la ventilación alveolar” (54). El PEEP usado fue de 5 a 10 cm de H2O(54).

Un meta análisis y revisión sistemática de la literatura revisó los tres estudios (ALVEOLI, LOVS y EXPRESS) realizados para evaluar una estrategia con PEEP más alto comparada con otra que empleó PEEP más bajo(90).

**Tabla 6 En la tabla siguiente se anotan el promedio de PEEP de los dos grupos de intervención en los días 1, 3 y 7.**

	PEEP más alto	PEEP más bajo	Valor de p
Día 1	15.3 (3.4) n=1.053	9.0 (3.1) n=1.051	< .001
Día 3	13.3 (4.3) n=812	8.2 (3.0) n=863	< .001
Día 7	10.8 (5.0) n=503	7.8 (3.3) n=548	< .001

Ellos encontraron que de los 1136 pacientes con alto PEEP falleció el 32.9% mientras que en el grupo asignado a menor PEEP (1163 pacientes) la mortalidad fue de 35.2%(RR 0.94;IC 95% 0.86-1.04; p=0.25). Por otro lado, en los pacientes con SDRA (n=1892) hubo 324 muertes (34.1%) en el grupo de PEEP más alto y 368 (39.1%) en el grupo de PEEP más bajo (RR ajustado 0.90; IC 95% 0.81-1.0;p=.049). Concluyeron que niveles más altos o bajos de PEEP no generaron mayores diferencias

en mortalidad en la población general. Sin embargo, niveles más altos de PEEP se asociaron con mejoría en la sobrevida entre el subgrupo de pacientes con SDRA. Esto demuestra que los pacientes con SDRA leve no se benefician con niveles de PEEP más altos y, por el contrario, estos pueden asociarse con mayor morbimortalidad(90,178–180). (tabla 6)

Un reciente meta análisis y revisión sistemática de 9 estudios clínicos, 3.612 pacientes(181). concluyo que para pacientes con SDRA que respondieron a incrementos del PEEP por mejoría de la oxigenación, el PEEP alto podría reducir la mortalidad hospitalaria (RR = 0.83; 95% CI 0.69 A 0.98; P = 0.03) y la mortalidad en UCI (RR = 0.74; 95% CI, 0.56 a 0.98; P = 0.04). Los niveles de PEEP promedio empleados en los 9 estudios oscilaron entre  $13.2 \pm 0.4/9.3 \pm 0.5$  y  $17 \pm 6.0/10 \pm 4.0$ (181).

En estudios de cohorte prospectivos realizados en 1998, 2004 y 2010 en 927 UCI en 40 países se encontró que, con el paso del tiempo, hubo un incremento en el PEEP ( $p < 0.0001$ ) usado en la población genera(182). En el subgrupo de pacientes con SDRA los niveles de PEEP se incrementaron significativamente entre un período y otro y además fueron mayores que en la población general(182). Todo lo anterior resalta que la evidencia y la experiencia ha demostrado el beneficio del PEEP en SDRA y por ello se ha generado un incremento progresivo, mucho mayor en los pacientes con SDRA. (tabla 7).

**Tabla 7. Comparación de niveles de PEEP población general vs población SDRA**

	<b>PEEP general</b>	<b>PEEP SDRA</b>
1998 n=5,183	4.2 ( $\pm 3.8$ )	7.8 ( $\pm 4.1$ )
2004 n=4,968	5.4 ( $\pm 4.6$ )	9.0 ( $\pm 5.2$ )
2010 n=8,151	7.0 ( $\pm 3.0$ )	9.2 ( $\pm 3.8$ )

En un estudio internacional multicéntrico de cohorte prospectivo realizado en el invierno de 2014(25), en una muestra por conveniencia de 459 UCI en 50 países (LUNG SAFE) se reportaron 2377 pacientes en los cuales el PEEP promedio usado fue de 7.4 (7.2-7.6) en SDRA leve, 8.3 (8.1-8.5) en SDRA moderado y 10.1 (9.8-10.4) en SDRA severo. El PEEP promedio empleado en los 2377 pacientes con SDRA fue de 8.4 (8.3-8.6). Por otro lado, el PEEP promedio usado en los pacientes con SDRA diagnosticado fue de 8.9 cm H<sub>2</sub>O (95% IC, 8.8-9.1 cm H<sub>2</sub>O) y fue más alto que el de 7.5 cm H<sub>2</sub>O (95% IC, 7.3-7.7 cm H<sub>2</sub>O) usado en los pacientes en quienes no se reconoció el SDRA ( $p < 0.001$ )(25).

Uno de los mayores problemas es que al momento de intentar reclutar, el tejido no aireado que se recupera es mínimo, mientras que la mayor parte de la inflación se destina a unidades ya abiertas (tejido normalmente aireado). Además, es muy controversial que altos niveles de PEEP prevengan la lesión pulmonar inducida por ventilador(183–185). Así, el beneficio demostrado de emplear altos niveles de PEEP para mejorar la hipoxemia refractaria debe sopesarse cuidadosamente contra la generación de sobredistensión Por ello, en la práctica clínica normal, el intensivista busca como meta una oxigenación viable más que un pulmón abierto(183–185).

Las primeras observaciones sugirieron que la mayoría de los pacientes lograban las metas de oxigenación con PEEP entre 5 y 12 cm H<sub>2</sub>O con FiO<sub>2</sub> menores a 70%.

En la práctica, una ventilación protectora que limite el volumen corriente y aplique moderados niveles de PEEP, entre 8 y 12 cm H<sub>2</sub>O, para prevenir estrés y strain puede ser suficiente, y seguro, para la mayoría de los pacientes. En pacientes con SDRA severo podría ser necesario mayores niveles de PEEP para corregir la hipoxemia, reducir la presión de conducción y mejorar la distensibilidad(114,186,187).

Por otro lado, en pacientes con SDRA grave se recomienda usar niveles de PEEP alrededor de 15 cmH<sub>2</sub>O, aunque no impiden el cierre y apertura, son suficientes para mantener abierta al menos el 70% del pulmón(183–185).

En pacientes con SDRA grave se recomienda usar niveles de PEEP alrededor de 15 cmH<sub>2</sub>O, aunque no impiden el cierre y apertura, son suficientes para mantener abierta al menos el 70% del pulmón

### **Recomendación**

*Se sugiere en pacientes con SDRA leve y moderado, el uso de PEEP de 5 y 10 mmH<sub>2</sub>O (2B)*

*Se sugiere, en pacientes con SDRA severo, iniciar con PEEP entre 10 y 16 mmHg con posterior titulación (2C)*

### **¿Cómo debe titularse el PEEP en pacientes con SDRA?**

#### **Tabla FiO<sub>2</sub>/PEEP:**

Desarrollada en 1995 y validada en 2000 por el grupo de SDRA network, es fácil de implementar en la práctica clínica(66). Se ha cuestionado que con la tabla los pacientes con hipoxemia severa pueden no mejorar la oxigenación con más altos niveles de PEEP(188). Además, la tabla pretende aplicar más altos niveles de PEEP antes que aumentar más FiO<sub>2</sub> y puede que no garantice el PEEP óptimo en pacientes individuales(188,189). Sin embargo, es el método más empleado en el mundo, el más validado y más fácil de implementar(189,190).

#### **Presión meseta entre 28 y 30cm H<sub>2</sub>O:**

La estrategia con mayor PEEP se asoció con más días libres de ventilador(25). Sin embargo, esta estrategia no garantiza identificar el PEEP óptimo en cada paciente. Así, un paciente con SDRA leve, con mesetas bajas podría tolerar mayores cambios de PEEP que otro con SDRA severo, con meseta basal más alta y por tanto con menos opciones de cambiar el PEEP pero con atelectasias potencialmente reclutables

#### **Distensibilidad:**

Suter reportó, en 15 pacientes, que el máximo transporte de oxígeno se logró con el PEEP obtenido con la mayor distensibilidad estática(191).

Posteriormente se sugirió que titular el PEEP guiado por distensibilidad se asoció con mejoría en la función de órganos y en la oxigenación(191). Sin embargo, los estudios son muy pequeños y con limitaciones metodológicas(192,193).

#### **Curva de presión-volumen:**



Amato construyó la curva de presión volumen para definir el PEEP por encima del punto de inflexión inferior(74,194) (23,24). Se reportó una reducción de mortalidad en el grupo de ventilación protectora en el cual la PEEP fue colocada con la mencionada curva comparada con la ventilación convencional en la cual la PEEP fue de 6-8 cm H<sub>2</sub>O (74,194,195). Aquí también ha habido cuestionamientos serios por haberse combinado con bajos volúmenes lo cual podría explicar la reducción de mortalidad, más que la elevación de la PEEP(66).

#### **Índice de estrés:**

Coefficiente que describe la tendencia de cambio en la pendiente de la curva presión tiempo en inspiración. Si la pendiente incrementa en inspiración (índice de estrés >1) el sistema respiratorio será menos distensible, tal vez por sobredistensión pulmonar(104) (27). Una disminución de la pendiente sugiere que el sistema es más distensible (índice de estrés <1), tal vez por reclutamiento de alveolos que estaban atelectásicos al final de la espiración. Un índice de estrés igual a 1 sugiere que no hay ni sobredistensión ni reclutamiento. Se ha reportado menos niveles de PEEP, menos inflamación y mayor distensibilidad empleando el índice de estrés. Sin embargo, esto requiere monitoreo especializado lo cual limita la implementación de esto en la práctica clínica(104,196,197).

#### **Presión de conducción ( PC):**

Es un resultado matemático que depende del VT y la distensibilidad y refleja el volumen de pulmón aireado. Por ser un reflejo dinámico de las fuerzas que impactan sobre el pulmón, para bien y para mal, puede ser una herramienta de titulación del PEEP. Se ha reportado como predictor de mortalidad(114). La PC puede ofrecer información sobre el balance entre sobredistensión y apertura y colapso. Así, a VT constante si aumentamos la PEEP y la DP disminuye sugeriría que el aumento de PEEP originó reclutamiento. Al contrario, si la DP aumenta el aumento de PEEP estaría causando sobredistensión del pulmón aireado. Aunque algunas publicaciones han sugerido que no ofrecería mayor beneficio sobre titular PEEP con distensibilidad esta estrategia de titulación tiene muchas ventajas teóricas que vale la pena explorar(198).

#### **Presión transpulmonar:**

El aumento de la elastancia de la pared del tórax (edema, cifoscoliosis, hipertensión abdominal) o desplazamiento de la curva presión-volumen a la derecha (obesidad) aumentara las presiones en la vía aérea sin aumentar el estrés pulmonar(80). En este caso el PEEP requerido para reclutar pulmón puede ser subestimado. Presión transpulmonar es un mejor reflejo del estrés del parénquima pulmonar, independiente de la pared torácica. Así, si la presión transpulmonar al final de la inspiración se encuentra en límites tolerables, podría considerarse sobrepasar los límites permitidos de la presión meseta. Además, ayuda a identificar el PEEP necesario para prevenir el colapso alveolar. Se ha reportado beneficios en desenlaces secundarios(80). El monitoreo de la presión transpulmonar con la medición de la presión esofágica tiene algunas limitaciones técnicas y prácticas que impiden su aplicación rutinaria(78,96,102,108,112,168,169,199,200).

#### **PEEP guiado por imágenes:**

Basados en el impacto de las fuerzas gravitacionales y la variación del colapso pulmonar con los cambios de posición se planteó la posibilidad de usar el TAC de tórax como herramienta para definir la PEEP necesaria para abrir y mantener abierto el pulmón evitando la lesión

pulmonar(100,201,202). Sin embargo, resultados controvertibles y la gran limitación logística de implementar esta técnica impiden su aplicación en la práctica(100,201,202).

El ultrasonido es una herramienta de más factible aplicación al pie de la cama del paciente con SDRA. Existe una buena correlación entre el reclutamiento medido por el ultrasonido y el evaluado con otros métodos. Lamentablemente esta técnica no puede evaluar la sobredistensión alveolar. Por el contrario la tomografía por impedancia eléctrica puede valorar la relación ventilación perfusión al tiempo que detecta neumotórax(203). Se requieren estudios más robustos para definir si es posible su uso rutinario.

En la tabla anotamos los principales estudios que han evaluado diversas herramientas para titular la PEEP en pacientes con SDRA.

Usando datos de Análisis de Clase Latente de los estudios ARMA y ALVEOLI Calfee y Famous reportaron dos subgrupos con características clínicas, biológicas y desenlaces muy distintos: uno con alta prevalencia de inflamación, lesión endotelial y shock y con alta mortalidad. Los subfenotipos tuvieron, también, una gran diferencia en la respuesta al PEEP. La evaluación de fenotipos para definir posibilidad de respuesta al incremento de la PEEP es algo que escapa al objetivo de este consenso pero que debe ser considerado a futuro en la medida que aparezca mayor evidencia al respecto. (tabla 8)

**Tabla 8. Estudios clínicos incluidos para análisis de titulación de PEEP**

<b>Autor y año</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Comparadores</b>	<b>Resultado</b>
Grasso (2007)(104)	15	Estrategia ARMA vs Índice de estrés	El índice de estrés revelo hiperinflación alveolar en todos los pacientes permitiendo bajar la PEEP
Talmor (2008)(80)	61	Presión esofágica tabla ARMA	Presión transpulmonar mejora oxigenación y distensibilidad. Se requieren más estudios
Gernoth (2009) (204)	12	Parámetros hemodinámicos	Función ventricular derecha e izquierda puede indicar efectiva optimización del volumen pulmonar efectivo
Lowhagen (2010) (205)	16	Distribución del volumen corriente regional y la distribución del volumen pulmonar al final de la espiración (EELV) por tomografía de impedancia eléctrica	El monitoreo de la distribución del gas por la pletismografía ofrece información adicional de la reclutabilidad y del PEEP óptimo.
Caironi (2010) (206)	68	TAC: evaluó el volumen pulmonar no aireado	En pacientes con SDRA con alta reclutabilidad, el impacto benéfico de reducir el cierre y apertura alveolar por aumentar la PEEP prevalece sobre los efectos de aumentar el strain
Bouhemad (2011) (38)	30	TAC vs Ultrasonido	Reclutamiento inducido por PEEP puede ser estimado con ultrasonido, pero no puede

			estimar la hiperinflación inducida por PEEP
Fengmei G (2012) (207)	23	VD/VT, distensibilidad, oxigenación	VD/VT fue útil en detectar el colapso pulmonar y establecer PEEP para pulmón abierto luego de reclutamiento
Huang Y (2013) (208)	30	Índice de estrés, Distensibilidad, oxigenación, punto de inflexión.	Titulación de PEEP por índice de estrés podría ser más benéfico después de maniobras de reclutamiento
Rodríguez (2013) (193)	11	Presión transpulmonar y VD/Vt	Presión transpulmonar y VD/VT pueden ayudar a evitar colapso alveolar y deterioro en oxigenación
Yang (2013) (209)	7 con Hipertensión abdominal y 8 sin	Tabla FiO2/PEEP vs presión transpulmonar	PEEP titulado con Presión transpulmonar fue más alto que el del protocolo SDR network
Chiumello (2014) (189)	51	Tabla FiO2/PEEP vs índice de estrés, distensibilidad y presión esofágica	El ajuste de PEEP basado en la mecánica pulmonar o en presiones esofágicas provee niveles de PEEP no relacionados con la reclutabilidad pulmonar. El método basado en oxigenación sí.
Valentini (2015) (210)	20	Tabla FiO2/PEEP vs dos estrategias de mecánica (presión meseta o mejor distensibilidad)	La mejor distensibilidad se asoció con mejor oxigenación sin riesgo de sobredistensión
Chiumello (2018) (211)	20	TAC y Ultrasonido	Escala de ultrasonido pulmonar es una herramienta válida para evaluar la aireación pulmonar global y regional. Las variaciones no deberían ser usadas para evaluar el reclutamiento inducido por PEEP.
Spadaro (2018) (212)	14	Tomografía de impedancia eléctrica vs Curva de presión-volumen	La TIE se correlaciona bien con el pulmón reclutado medido usando la técnica de la curva presión volumen. La TIE podría dar información útil para titular un PEEP personalizado.

### Recomendación

**Se recomienda** para la titulación de PEEP el uso de la tabla de FiO2/PEEP para el abordaje inicial (1B)

**Se sugiere** en pacientes con SDR moderado a severo, el uso de presión de conducción para la titulación de PEEP (2B)

*Se sugiere en pacientes con SDRA moderado a severo, el uso de capnografía volumétrica para la titulación de PEEP (2C)*

## **MEDIDAS NO VENTILATORIAS PARA TRATAMIENTO SDRA**

### 7. ¿EN PACIENTES CON SDRA QUE MEDIDAS FARMACOLÓGICAS DEBEN SER UTILIZADAS?

El tratamiento síndrome de dificultad respiratoria aguda en general abarca dos vertientes, una dirigida al manejo del factor desencadenante del mismo (primario o secundario) y por otro lado el manejo de soporte del paciente y de las complicaciones que sobrevienen por el síndrome. Sin embargo, hasta la actualidad no existe un tratamiento farmacológico que sea recomendado dirigido a tratar sobre una base fisiopatológica al propio SDRA y busque minimizar las manifestaciones inflamatorias propias del síndrome, mejorar el intercambio gaseoso, o disminuir el compromiso de la barrera alveolocapilar o el daño del epitelio alveolar. Una limitante para encontrar dicho tratamiento puede ser por un lado la variabilidad de paciente a paciente y por otro lado los tipos de SDRA existentes y que de acuerdo a recientes investigaciones lo clasifican como subfenotipo 1 y subfenotipo 2, este último caracterizado por mayor inflamación e hipotensión(213).

En la actualidad no existe una terapia formalmente recomendada para uso generalizado en pacientes con SDRA y que esté dirigida al manejo específico del síndrome y no como arriba se ha dicho esté encaminada al tratamiento de la causa o a las consecuencias de este. Algunas intervenciones farmacológicas han tenido efectos benéficos en ciertos subgrupos de pacientes dependiendo de la causa, enfermedades subyacentes, terapias de soporte y tiempo. Se necesitan ensayos clínicos adicionales para determinar los resultados de intervenciones farmacológicas promisorias en pacientes selectos con SDRA(214).

Se discutirán a continuación distintas estrategias farmacológicas para el manejo específico de SDRA y la evidencia que las soporta.

#### **Relajantes neuromusculares**

Los relajantes neuromusculares en SDRA eliminan el esfuerzo del paciente al inhibir la vía muscular esquelética, ello mejora la sincronía paciente-ventilador y disminuye las presiones en vía aérea y mejora la compliance de la caja torácica(215).

En el estudio Acurasys el cual fue un ensayo clínico multicéntrico y doble ciego, Papazian y colaboradores(152), analizan el papel de los relajantes neuromusculares en SDRA, concluyendo que en pacientes con SDRA severo la administración temprana de un agente relajante neuromuscular (cisatracurio) versus placebo mejora la supervivencia ajustada a 90 días y aumenta el tiempo fuera del ventilador sin incrementar la debilidad neuromuscular. Incluyeron 340 pacientes encontrando que la mortalidad a 28 días era 42 (23.7% [18.1–30.5]) vs 54 pacientes (33.3% [26.5–40.9]) RR 0.71 (0.51–1.00), p=0.05. Los días libres de ventilación mecánica fueron  $53.1 \pm 35.8$  vs  $44.6 \pm 37.5$  días, p=0.03.

#### **Agonistas Betaadrenérgicos**

Los pacientes con SDRA presentan edema alveolar, ello limita el intercambio gaseoso y conlleva a insuficiencia respiratoria. Datos experimentales sugieren que los agonistas beta adrenérgicos pudieran mejorar el aclaramiento del fluido intraalveolar, favorecerían la citoprotección, incrementarían la secreción de surfactante y disminuirían la permeabilidad endotelial(215).

En un ensayo clínico aleatorizado, placebo controlado, multicéntrico, Smith y colaboradores(216) analizaron 324 pacientes en una estrategia de administración IV de salbutamol vs placebo. Encontraron que el tratamiento con salbutamol intravenoso (162 vs 164 placebo) tempranamente en el curso de SDRA fue mal tolerado. El tratamiento no es beneficioso y podría empeorar desenlaces. El uso rutinario de B2 agonistas en el tratamiento de pacientes ventilados con este desorden no se recomienda. El estudio se suspendió luego del 2do análisis interino por preocupaciones de seguridad. Al comparar salbutamol IV vs placebo se obtuvieron los siguientes resultados: (a) La mortalidad a 28 días fue de 55 [34%] de 161 vs 38 (23%) de 163 pacientes; [RR] 1.47, 95% CI 1.03–2.08,  $p=0.03$ . (b) Los días libres de ventilación mecánica fueron 8.5 (8.8, 0-26) vs 11.1 (9.3, 0–27) en el grupo placebo ( $p$  no reportada). (c) Los días de hospitalización fueron 32.5 (35.9, 0-191) vs 34.9 (36.3, 0-243) ( $p$  no reportada).

En un estudio O’Kane y colaboradores(217) analizan el papel de salbutamol vs placebo en la regulación al alza de la MMP9 (matrix metaloproteinase) en el espacio alveolar en SDRA. Concluyen que Salbutamol IV vs placebo (9 vs 12 pacientes) regula al alza la MMP-9 in vitro e in vivo en pacientes con SDRA. La MMP9 regulada al alza se asocia con reducción de agua extravascular pulmonar. La actividad de MMP9 se requiere para el reparo epitelial alveolar in vitro. La MMP9 pudo haber tenido un rol benéfico previo no detectado en reducir el edema pulmonar en SDRA mejorando el reparo alveolar epitelial. Este estudio no analizó desenlaces en mortalidad, días de ventilación mecánica, días de uci, días libres de ventilador ni días de hospitalización.

### **Inhibidores de la Elastasa del Neutrófilo**

La elastasa del neutrófilo es una proteasa de serina que se encuentra en los gránulos de dichas células. Tiene diversos efectos fisiológicos incluyendo acciones antimicrobianas, modificación de la reparación tisular y la inflamación. Un exceso de elastasa del neutrófilo puede degradar la membrana basal endotelial y ello se ha considerado uno de los papeles fundamentales en la fisiopatología del SDRA(215).

En un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, Kadoi y colaboradores(218) analizaron el papel de Sivelestat (ONO-5046) inhibidor de elastasa de neutrófilo (0.2 mcg/kg/h) ptes con SDRA durante 14 días. Las variables de interés relacionadas con desenlace clínico fueron la duración de la ventilación mecánica, cambios en la oxigenación desde niveles de base, cambios en el nivel de citocinas, número de pacientes vivos a 30 días quienes no necesitaron ventilación mecánica y tasa de mortalidad. La duración de estancia en UCI, número de días de ventilación mecánica y tasas de mortalidad no variaron significativamente entre los grupos. El SDRA fue más persistente en los controles que en el grupo de Sivelestat (control 19.5 +- 7.4 días, Sivelestat 13.5 +-5.9 días,  $p=0.039$ ). La actividad de la elastasa del neutrófilo varió significativamente entre los grupos a 72 h del tratamiento que en los controles a las 24 28 y 72 hrs luego del tratamiento. ONO-5046 no afectó la sobrevida ni la duración de la ventilación mecánica. Entre los resultados obtenidos al comparar Sivelestat contra placebo se obtuvo: (a) mortalidad a 14 días: 3/12 (25%) vs 3/12 (25%),  $p=1$ , (b) días de ventilación mecánica: 19.2 +- 6.8 vs 23.5 +- 5,  $p=0.08$ , (c) días de uci: 24.9 +- 14 vs 29.9 +- 24.7,  $p=0.085$ .

Zeiber y colaboradores(219) en el estudio Strive el cual fue un ensayo clínico doble ciego, placebo controlado en múltiples centros que incluyó 487 pacientes y analizaba el papel de Sivelestat intravenoso en pacientes con SDRA vs uso de placebo. Demostraron ausencia de efecto en todo tipo de causa de mortalidad a los 28 días o en los días libres de ventilación mecánica en una población heterogénea de pacientes manejada con ventilación mecánica con bajo volumen tidal. El estudio fue terminado prematuramente por demostrar efectos negativos en la tasa de mortalidad a largo plazo. Entre los resultados, se obtuvo: (a) una mortalidad a 28 días de 64/241 (26.6%) vs 64/246 pacientes (26%),  $p=0.847$ ; (b) días libres de ventilación mecánica  $11.4 \pm 10.27$  vs  $11.9 \pm 10.1$  días,  $p=0.536$ .

### Corticosteroides

Ha existido un gran interés en el papel de los corticosteroides en SDRA teniendo en cuenta sus efectos antiinflamatorios, y su potencial acción en la prevención y tratamiento de SDRA(215).

Seam y colaboradores(220) en un estudio retrospectivo de 79 de 91 pacientes que tenían muestras disponibles y habían sido incluidos en un estudio randomizado, controlado, ciego, estudiaron el efecto de la infusión IV de metilprednisolona sobre marcadores de inflamación, coagulación y angiogénesis en SDRA en 79 pacientes. Concluyen que En SDRA temprano, la administración de metilprednisolona (55 vs 24 placebo) se asocia con mejoría en marcadores importantes de inflamación y coagulación y desenlaces clínicos. Los cambios en los biomarcadores variaron con la causa precipitante del SDRA sugiriendo que el mecanismo subyacente y la respuesta a la terapia antiinflamatoria puede variar con la causa de SDRA. Entre los resultados obtenidos al comparar metilprednisolona contra placebo, encontraron: (a) días de ventilación mecánica: 5 (0-64) vs 9.5 (0-63),  $p=0.05$ ; (b) mortalidad en uci 11/55 (20%) vs 10/24 (42%);  $p=0.05$ .

Meduri y colaboradores(62) en un ensayo randomizado, doble ciego, placebo controlado analizaron el papel de metilprednisolona en 24 pacientes quienes habían fallado en mejorar el índice de injuria pulmonar (LIS lung injury score) para el día 7 de la falla ventilatoria. 16 pacientes se asignaron a recibir metilprednisolona y 8 a placebo. La dosis usada fue de 2 mg/kg/día y la duración fue de 32 días. Los pacientes cuyo LIS no mejoró para el 10 día de tratamiento eran ciegamente reasignados al grupo alternativo. Se concluyó que la administración prolongada de metilprednisolona en pacientes con SDRA no resuelto se asoció con mejoría en la injuria pulmonar, los índices de disfunción orgánica múltiple y mortalidad. Al analizar los resultados entre metilprednisolona y placebo, se encontró: (a) mortalidad en UCI 0 (0%) de 16 vs 5 (62%) de 8,  $p=0.02$ ; (b) mortalidad hospitalaria 2(12%) de 16 vs 5 (62%) de 8,  $p=0.03$ .

Steinberg y colaboradores(221) en un ensayo clínico controlado, aleatorizado, multicéntrico analizaron el uso de metilprednisolona vs placebo en 180 pacientes. Concluyen que Los resultados no soportan el uso rutinario de metilprednisolona para SDRA persistente a pesar de la mejoría en la fisiología cardiopulmonar. Además, iniciar metilprednisolona luego de 2 semanas posterior al inicio de SDRA puede incrementar el riesgo de muerte. Entre los resultados obtenidos al comparar metilprednisolona vs placebo, encontraron: (a) mortalidad a 28 días: 29.2 (20.8–39.4) vs 28.6 casos (20.8–38.6),  $p=1$ ; (b) días libres de ventilación mecánica:  $11.2 \pm 9.4$  vs  $6.8 \pm 8.5$ ,  $p<0.001$ . Sin embargo, en este estudio se encontró que el riesgo de recaer en ventilación mecánica (tal vez por

el efecto neuromuscular del medicamento) y la mortalidad tanto a 60 y 180 días eran más altas en el grupo de metilprednisolona.

### **Estatinas**

Las estatinas tienen efectos fisiológicos más allá de los relacionados con la reducción de colesterol, incluyendo actividad antiinflamatoria y modulación de la función endotelial(215). Se han considerado medicamentos que pudieran tener utilidad en el manejo de SDRA.

McAuley y colaboradores(222) en un estudio clínico doble ciego multicéntrico analizaron el efecto de simvastatina en 540 pacientes con SDRA. Concluyen que la terapia con simvastatina (258 vs 279 placebo) fue segura y se asoció a mínimos efectos, pero no mejoró desenlaces clínicos en pacientes con SDRA. Entre los resultados obtenidos al comparar simvastatina vs placebo, obtuvieron: (a) mortalidad a 28 días: 57 (22.0%) vs 75 casos (26.8%),  $p=0.23$ , (b) días libres de ventilación mecánica:  $12.6\pm 9.9$  vs  $11.5\pm 10.4$  días,  $p=0.21$ .

Truwit y colaboradores(223) en su estudio clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, compararon el papel de rosuvastatina en 745 pacientes con SDRA por sepsis. Concluyeron que la terapia con rosuvastatina (379 vs 366 placebo) no mejoró los desenlaces clínicos en pacientes con SDRA por sepsis y pudo haber contribuido a disfunción hepática y renal. Estudio terminado antes de tiempo por futilidad. En los resultados encontrados entre rosuvastatina y placebo, se obtuvo: (a) mortalidad a 60 días: 108 (28.5%) vs 91 casos (24.9%),  $p=0.21$ ; (b) días libres de ventilación mecánica:  $15.1\pm 10.8$  vs  $15.1\pm 11.0$  días,  $p=0.96$ .

### **Sedación**

Se plantea la pregunta de si existe algún agente sedante con efectos que mejoren la hematosi o las anomalías fisiopatológicas pulmonares generadas por SDRA. En estudios preclínicos se ha demostrado que el sevoflurano mejora el intercambio gaseoso, reduciendo el edema y la inflamación, pero dicha medicación nunca ha sido usada previamente en SDRA(224).

Jabaudon y colaboradores(224) en un ensayo clínico controlado, paralelo, Open Label, realizado en un centro evaluaron el papel de sevoflurano vs midazolam en 50 pacientes con SDRA. 25 pacientes fueron asignados a sevoflurano y 25 a midazolam. Al día 2 la PaFiO<sub>2</sub> fue mayor en el grupo de sevoflurano que en el de midazolam (promedio  $\pm$  SD 205  $\pm$  56 versus 166  $\pm$  59,  $p=0.04$ ). Hubo una significativa reducción en citocinas y niveles de sRAGE en el grupo de sevoflurano al comparar con el grupo de midazolam. No se registraron eventos adversos con sevoflurano. Entre los resultados obtenidos al comparar sevoflurano vs midazolam, se obtuvo: (a) mortalidad a 28 días: 9 (36) vs 10 (40) casos  $p=0.9$ ; (b) días de ventilación mecánica: 12.5 [5.8-17.3] vs 17.0 [6.0-30.0] días,  $p=0.3$ ; (c) días de UCI: 18 [10-37] vs 23 [9-43] días,  $p=0.9$ . Como hallazgo estadísticamente significativo, al día 2 la PaFiO<sub>2</sub> fue de  $205 \pm 56$  vs  $166 \pm 59$ ,  $p=0.04$ .

### **Factor de Crecimiento del Queratinocito**

El reparo y regeneración epitelial pueden acelerar la resolución de la injuria pulmonar en pacientes con SDRA. En modelos animales de SDRA el factor de crecimiento de queratinocito disminuye la injuria e incrementa la proliferación epitelial y la reparación(225).

Shyamsundar y colaboradores(225) en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, placebo controlado, de asignación oculta, analizan el papel del factor de crecimiento del queratinocito [Palifermin] (keratinocyte growth factor, KGF) en 36 pacientes con injuria pulmonar aguda. Concluyen que el tratamiento con KGF incrementa la proteína D de surfactante, un marcador de la proliferación de las células epiteliales alveolares tipo II en un modelo humano de injuria pulmonar aguda. Adicionalmente, el KGF incrementa las concentraciones de citocinas antiinflamatorias IL-1Ra, y mediadores que dirigen el reparo epitelial (MMP-9) e incrementan el aclaramiento de células muertas y bacterias por macrófagos (GM-CSF). Entre los resultados obtenidos, el BAL SP-D, un marcador de proliferación celular tipo II fue significativamente más alto en el grupo tratado con Palifermin  $p=0.005$ . Los valores de IL-1Ra (citocina antiinflamatoria) fueron de 5.02 (3.78–9.50) vs 3.41 (1.73–5.42) ng/mL,  $p= 0.011$ . Palifermin incrementa la concentración de GM-CSF en BAL  $p=0.003$ . La concentración de MMP-9 fue 2 veces más alta en el grupo pretratado con Palifermin que placebo  $p=0.005$ .

Este estudio no analizaba desenlaces tipo: mortalidad a 28 o 60 días, días de ventilación mecánica, días de UCI, días libres de ventilación mecánica ni días de hospitalización.

### Surfactante

Los cambios en disminución de la cantidad y calidad del surfactante es una característica común en pacientes con SDRA. Se ha demostrado que la instilación exógena de surfactante en pulmones de neonatos con SDRA mejora la sobrevida. Se interroga si esa práctica podría aplicarse a población adulta con SDRA(226).

Kesecioglu y colaboradores(226) en un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, estratificado, multicéntrico, internacional analizó el uso de surfactante HL10 porcino natural en injuria pulmonar aguda y SDRA en 418 pacientes adultos con SDRA. Concluyen que la instilación de un bolo largo de surfactante HL10 porcino natural (208 vs 210 placebo) en pacientes con injuria pulmonar aguda y SDRA no mejora desenlaces y mostró una tendencia a aumentar la mortalidad y efectos adversos. Entre los resultados obtenidos al comparar surfactante vs placebo, se obtuvo: (a) mortalidad a 28 días: 60 vs 53 casos,  $p=0.34$ . (b) mortalidad a 180 días: 96 (49) vs 76 (39.6) casos,  $p=0.063$ .

Anzueto y colaboradores(227) en un estudio prospectivo, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, placebo controlado y multicéntrico analizó el papel de surfactante aerosolizado en 725 pacientes con SDRA inducido por sepsis. Concluyen que al comparar la administración continua de surfactante sintético aerosolizado en 364 pacientes (13.5 mg de dipalmitoilfosfatidilcolina / mL) vs placebo en 361 pacientes (solución salina 0.45% aerosolizado) hasta por 5 días; no se reflejó en cambios significativos en la sobrevida a 30 días, duración de estancia en UCI, duración de ventilación mecánica o función fisiológica. Entre los resultados obtenidos al comparar surfactante vs placebo, se obtuvo: (a) mortalidad: 39% en ambos grupos (145/364 surfactante vs 143 /361 placebo) a 30 días de la randomización; (b) días de ventilación mecánica: 16 +- 1 vs 16.4 +- 0.9 días, ( $p$  no reportada); (c) estancia en UCI: 18.1 +- 1.1 vs 16.7 +- 0.8 días, ( $p$  no reportada).

Spragg y colaboradores(228) en un 2 ensayos clínicos, doble ciego, aleatorizados, multicéntricos analizó el papel de surfactante recombinante (surfactante basado en proteína C) en 448 pacientes con SDRA. Concluyeron que el uso de surfactante exógeno en una población heterogénea de pacientes con SDRA no mejoró sobrevida. Los pacientes que recibieron surfactante tuvieron una



mejoría importante en el intercambio gaseoso durante las 24 hrs del periodo de tratamiento en comparación con los pacientes que recibieron terapia estándar, sugiere ello el potencial beneficio de un tratamiento más duradero. Entre los resultados, se obtuvo: (a) mortalidad: 36% vs 32%; (b) días libres de ventilación mecánica 0 (0-20) vs 1 (0-20).

Este estudio no analizaba desenlaces tipo: días de ventilación mecánica, días de hospitalización, ni días de UCI.

### **Factor VIIa recombinante**

Un aspecto importante de la fisiopatología de SDRA incluye el papel del factor tisular. Dicho factor, en condiciones normales no está expuesto al flujo sanguíneo, pero en condiciones patológicas puede haber cantidades elevadas de este factor. Los complejos factor VIIa + factor tisular en las superficies celulares activa la cascada de coagulación y genera respuestas intracelulares y regulación de genes relacionada con mediadores inflamatorios. Se plantea el potencial papel que pueda tener el factor VII a en el tratamiento de SDRA(229).

Vincent(229) en un ensayo de escalada de dosis, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, Fase II, analizó el papel del factor VIIa en 214 pacientes con SDRA. Se concluye que el rFVIIa no mostró efectos benéficos en morbilidad o resultados en general. La cohorte de pacientes que recibían 4x400 mcg/kg de rFVIIa tuvo aumento de mortalidad (15/40, 38%) en comparación con los manejados con placebo, hubo una tendencia a un incremento del riesgo de sangrado severo con dosis ascendentes. Entre los resultados obtenidos al comparar factor VIIa vs placebo, se obtuvo: (a) mortalidad a 28 días: 36/144 (25%) vs 15/70 (21%).

### **Oxotiazolidina**

El SDRA es una entidad que entre su fisiopatología incluye el papel de radicales libres de O<sub>2</sub>. Se interroga el papel de la oxotiazolidina 4 ácido carboxílico (OTZ), la cual es un eliminador de radicales libres, en el tratamiento de pacientes con SDRA(230).

Morris y colaboradores(230) en un estudio doble ciego, placebo controlado, multicéntrico analiza el papel de la oxotiazolidina en 215 pacientes con SDRA. Llegan a la conclusión de que Oxotiazolidina (100 vs 114 placebo) no mejora sobrevida ni reduce tiempo de ventilación mecánica en pacientes con SDRA y puede empeorar desenlaces. El grupo expuesto a OTZ tuvo igual o menor mortalidad en comparación con la mayoría de los ensayos. Alternativamente los resultados pueden ser explicados por el inusual y excelente resultado en el grupo placebo. Entre los resultados obtenidos al comparar oxotiazolidina vs placebo, se obtuvo: (a) mortalidad a 28 días: 30/101 vs 18/114, p=0.14; (b) días libres de ventilación mecánica: 8.3 d (SD, 9.8; [CI], 6.4 –10.2; media, 2.0; rango, 0.0–29.0) vs 13.5 d (SD, 10.6; CI, 11.6–15.5; media, 16.0; rango, 0.0–29.0), p=0.01.

### **Óxido Nítrico**

El óxido nítrico disminuye la presión en la arteria pulmonar y aumenta la oxigenación arterial en diversas condiciones incluyendo SDRA. Se interroga si la administración de NO pudiese tener un efecto en el tratamiento específico de SDRA.

Angus y colaboradores(231) evalúan el papel de NO en SDRA, incluyendo costos en cuidado de salud y desenlaces a largo término. El estudio fue un seguimiento a un año de un ensayo clínico

aleatorizado de administración NO inhalado en 385 pacientes con SDRA. Concluyen que El SDRA incluso en pacientes previamente sanos, se acompaña de mala sobrevida, calidad de vida y funcionalidad, pero también se asocia con altos costos en salud y uso de recursos post-alta. El NO a 5 ppm no tuvo efecto en estos aspectos. Entre los resultados obtenidos, se obtuvo: (a) días de hospitalización: 26.9 (SD 21.7) vs 26.8 (SD 23.4).

Este estudio no analizaba desenlaces tipo: mortalidad a 28 o 60 días, días de ventilación mecánica, días de UCI ni días libres de ventilación mecánica.

Lukasewicz y colaboradores(232) en su estudio prospectivo analizan el papel de la inhalación de NO (10-12 ppm) durante un promedio de 2.9 días (12 h a 6.5 d) en 15 pacientes con SDRA. El estudio demostró una ausencia de la atenuación en los efectos benéficos del NO inhalado y una ausencia de alteración del óxido nítrico endógeno, endotelina 1 y la vía renina angiotensina durante la administración prolongada de NO. Entre los resultados estadísticamente significativos se encontró mejoría en la O<sub>2</sub> arterial ( $p < 0.05$ ) y en la disfunción ventricular derecha ( $p < 0.01$ ).

Este estudio no analizaba desenlaces tipo: mortalidad a 28 o 60 días, días de ventilación mecánica, días de UCI ni días libres de ventilación mecánica, ni días de hospitalización.

Dellinger y colaboradores(233) en un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado analizan el papel de óxido nítrico pacientes con SDRA (120 en NO y 57 en placebo, los intervenidos fueron a diferentes dosis 1,25ppm (22), 5ppm (34), 20 ppm (29), 40ppm (27), 80 ppm (8)). Concluyen que el uso de NO en pacientes con SDRA después de 72 horas, mejora oxigenación, mortalidad y días libres del ventilador, la metahemoglobinemia fue 5% segura. Entre los resultados, se obtuvo: (a) mortalidad a 28 días: 30% vs 32% ninguna diferencia independiente de la dosis; (b) días de ventilación mecánica: 30% vs 32% ninguna diferencia independiente de la dosis; (c) días libres de ventilación mecánica: no diferencia solo en placebo vs 5 ppm.

Este estudio no analizaba desenlaces tipo: mortalidad a 60 días, días de UCI ni días de hospitalización.

Johannigman y colaboradores(234) en un estudio prospectivo de cohorte, unicéntrico, consecutivo analiza el papel de NO durante un periodo de 3 horas (varias dosis 1, 15, 30 y 60 ppm) en 20 pacientes con SDRA. Concluyen que el NO mejora la oxigenación (incremento  $> 20\%$ ) en el 65% de los paciente quirúrgicos intervenidos excepto aquellos con 60ppm.

Este estudio no analizaba desenlaces tipo: mortalidad a 28 o 60 días, días de ventilación mecánica, días de UCI ni días libres de ventilación mecánica, ni días de hospitalización.

Doering y colaboradores(235) en un estudio prospectivo, con una cohorte de 12 pacientes. En ellos se analizó la respuesta a 3 tipos de tratamiento por paciente de forma aleatoria: fenilefrina IV (50-200 mcg/min, titulada en incrementos de 20% de presión arterial media), NO (40 ppm) y la combinación NO + Fenilefrina, se midieron variables hemodinámicas y gases arteriales durante cada tratamiento tanto antes como después de los mismos. Concluyen que la fenilefrina sola puede aumentar la PaO<sub>2</sub> en pacientes con SDRA. Los pacientes que son respondedores a fenilefrina tienen un aumento mayor en la oxigenación que se obtiene con NO, ello puede reflejar la potenciación selectiva de la vasoconstricción pulmonar hipóxica por fenilefrina complementada por la vasodilatación por NO.

Este estudio no analizaba desenlaces tipo: mortalidad a 28 o 60 días, días de ventilación mecánica, días de UCI ni días libres de ventilación mecánica, ni días de hospitalización.

Jolliet y colaboradores(236) en un estudio prospectivo, no randomizado, de intervención en una UCI médico quirúrgica en un centro universitario terciario estudiaron el efecto de NO inhalado (20 ppm por 15 min en supino y prono) y almitrina bimesilato IV (1 mg/kg/hora por 60 min) solo o en combinación con NO en 12 pacientes con SDRA concluyendo que en pacientes con SDRA e hipoxemia severa la oxigenación arterial puede ser mejorada combinando la posición prono con NO y almitrine sin efectos deletéreos ( $p<0.05$ ).

Este estudio no analizaba desenlaces tipo: mortalidad a 28 o 60 días, días de ventilación mecánica, días de UCI ni días libres de ventilación mecánica, ni días de hospitalización.

Walmrath y colaboradores(237) en un estudio randomizado, prospectivo, controlado, analizaron el papel de NO y prostaciclina aerosolizada en 16 pacientes con SDRA sometidos a las dos terapias pero unos pacientes recibían primero NO y luego prostaciclina y otros pacientes en forma inversa. Se concluyó que en ambos grupos se disminuyó la presión arterial media pulmonar, hubo redistribución de flujo sanguíneo en áreas de shunt mejorando la oxigenación. Entre resultados encontraron que el NO mejoró oxigenación con cambio de PaFiO<sub>2</sub> de 115 a 144 ( $p<0,01$ ), redujo el shunt de 33 a 26, ( $p<0.05$ ); prostaciclina (2,5 ng/kg/min), aumentó la PaFiO<sub>2</sub> de 114 a 135 ( $p<0.01$ ), disminuyó el shunt de 33 a 26 ( $p<0,05$ ), NO logró disminución en la PAM pulmonar pero el cambio fue mayor con prostaciclina.

Este estudio no analizaba desenlaces tipo: mortalidad a 28 o 60 días, días de ventilación mecánica, días de UCI ni días libres de ventilación mecánica, ni días de hospitalización.

Krafft y colaboradores(238) en un estudio de cohorte prospectivo, unicéntrico, en una UCI de Hospital Universitario, analizó a 25 pacientes consecutivos con choque séptico y SDRA al ser manejados con NO inhalado. Concluyen que en el subgrupo de pacientes con SDRA secundario a sepsis el NO mejora los parámetros de oxigenación y falla derecha, no de mortalidad por significancia estadística, pero si por tendencia. El NO es efectivo solamente en un subgrupo de pacientes con SDRA asociado a sepsis con mayor (pero no significativa) sobrevida en el grupo de respondedores. Los pacientes respondedores se caracterizaron por fracción de eyección ventricular derecha (RVEF), índice cardiaco, DO<sub>2</sub> mayores y una O<sub>2</sub>ER menor. En pacientes no respondedores la RVEF

En resultados, se obtuvo: (a) mortalidad: 40% en respondedores, 67% en no respondedores (NS).

Este estudio no analizaba desenlaces tipo: días de ventilación mecánica, días de UCI, días libres de ventilación mecánica, ni días de hospitalización.

Weigand y colaboradores(239) en un estudio prospectivo, no randomizado, controlado, unicéntrico se analizó el papel de NO en la mejoría de la peroxidación lipídica en 25 pacientes con SDRA a través de la medición de malondialdeído, hexanal y pentanal. Se llegó a la conclusión de que la peroxidación lipídica no se afectaba por el tratamiento con NO inhalado. Se encontró que había cambio en oxigenación (72% de los casos) durante los ensayos de dosis respuesta. Ello permitía descensos en la FiO<sub>2</sub> en los pacientes, 0.73 +/- 0.05 en respondedores vs 0.89 +/- 0.05 en no respondedores luego de 24 hrs de terapia.

Este estudio no analizaba desenlaces tipo: mortalidad a 28 o 60 días, días de ventilación mecánica, días de UCI ni días libres de ventilación mecánica, ni días de hospitalización.

### **N-acetilcisteína y procisteína**

Se postula si agentes antioxidantes pueden tener inferencia en el tratamiento específico de SDRA teniendo en cuenta que es un síndrome en cuya fisiopatología juegan un papel importante los radicales libres y la inflamación asociada.

Bernard y colaboradores(240) en un estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado, prospectivo, realizado en 5 uci en USA y Canadá en 46 pacientes con SDRA y ventilación mecánica. Analizaron el papel del tratamiento estándar versus infusión IV cada 8 horas durante 10 días de N-acetilcisteína (70 mg/kg, 14 pacientes), oxotiazolidina (63 mg/kg, 17 pacientes) o placebo (15 pacientes). Se concluye que tras el tratamiento antioxidante (NAC / OTZ) el número de días de injuria pulmonar aguda disminuyó y hubo un aumento significativo en el índice cardiaco (NAC/OTZ +24% vs Placebo -6%). No hubo diferencia en mortalidad (NAC 36%, OTZ 35%, Placebo 40%).

Este estudio no analizaba desenlaces tipo: días de ventilación mecánica, días de UCI, días libres de ventilación mecánica, ni días de hospitalización.

### **Receptor 1 de complemento (recombinante, soluble) TP10**

Se desea analizar si la modulación de la vía del complemento como participante en el mecanismo fisiopatológico inflamatorio del SDRA puede tener influencia en el tratamiento de la entidad.

Zimmerman y colaboradores(241) en un estudio abierto de dosis ascendente, en fase 1 analizó el papel del receptor 1 de complemento (recombinante, soluble) en 24 pacientes con injuria pulmonar aguda y SDRA. Se concluye que el TP10 (infusión IV 30 min de 0.1, 0.3, 1,3 o 10 mg/kg) tiene una vida media de aproximadamente 70 horas a dosis superiores o iguales de 1 mg/kg, significativamente inhibe la actividad de complemento (C3, C5) en pacientes con IPA/SDRA. La inhibición de complemento fue más prolongada a través del tiempo con dosis de TP10 de 3 y 10 mg/kg. La sustancia parece ser segura a las dosis evaluadas. Estudios adicionales se requieren para evaluar el papel de TP10 en la fisiopatología y desenlaces clínicos en pacientes con IPA/SDRA.

Este estudio no analizaba desenlaces tipo: mortalidad a 28 o 60 días, días de ventilación mecánica, días de UCI, días libres de ventilación mecánica, ni días de hospitalización.

### **Ketoconazol**

En un estudio(242) randomizado, doble ciego, controlado con placebo, se analizó el papel de ketoconazol en 234 pacientes con SDRA comparado con placebo. Concluyendo que en pacientes con IPA / SDRA, ketoconazol fue seguro y tuvo buena disponibilidad, pero no redujo mortalidad ni duración de ventilación mecánica, tampoco mejoró la función pulmonar. No se recomienda el uso de ketoconazol para el tratamiento temprano de IPA / SDRA. Entre los resultados, se obtuvo: (a) mortalidad intrahospitalaria: ketoconazol 34.1% vs placebo 35.2%, p=0.85; (b) días libres de ventilador dentro de los 28 días de aleatorización fueron 10 en ketoconazol y 9 en placebo, p=0.89.

### **Recomendación**

Se **recomienda** evitar el uso rutinario de esteroides en pacientes con SDRA. **(1C)**.

Se **recomienda** evitar el uso rutinario de óxido nítrico en pacientes con SDRA. **(1C)**.

Se **recomienda** el manejo restrictivo de líquidos. **(1B)**.

No se **recomienda** el uso de dextrans, almidones y gelatinas en pacientes con SDRA. **(1B)**

Se **sugiere** el uso de albumina para pacientes con SDRA en la fase de reanimación para garantizar un balance neutro o negativo. **(2C)**.

Se **recomienda** el uso de soluciones balanceadas en pacientes con SDRA. **(1C)**.

Se **recomienda** evitar el uso rutinario del catéter de arteria pulmonar en SDRA. **(1B)**

Se sugiere, donde este disponible, la termodilución transpulmonar para monitorizar el manejo de líquidos en pacientes con SDRA moderado a severo. **(2C)**.

## VENTILACIÓN MECÁNICA POSICIÓN PRONO

### 8. ¿EN PACIENTES CON SDRA CUÁNDO Y CÓMO HACER LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN POSICIÓN PRONO?

A pesar de ser una estrategia ventilatoria propuesta desde los años 70(243), la ventilación en posición prono ha tomado vigencia nuevamente, gracias a la reciente evidencia con resultados positivos, sumados a la conocida mejoría en el trastorno de oxigenación(244) y del reclutamiento alveolar en el SDRA.

Los mecanismos por los cuales la posición prono conduce a la mejoría en el trastorno de oxigenación y del reclutamiento alveolar en los pacientes con SDRA , incluyen(244–247):

- Mejoría de la relación ventilación/perfusión y mayor homogeneidad en la distribución de aire en los pulmones.
- Aumento del volumen de fin de espiración.
- Disminución del efecto compresivo del corazón en los pulmones.
- Mejoría del drenaje de las secreciones.
- Optimización del reclutamiento alveolar, con mejoría de la distribución del volumen corriente, que, a su vez, limita el desarrollo del daño alveolar pulmonar.

Teniendo en cuenta que, de los estudios publicados hasta la fecha de la búsqueda realizada, coinciden en el efecto benéfico que esta terapia tiene en la mejoría de la oxigenación, el objetivo del consenso se centrará en evaluar las recomendaciones con respecto a:

- Beneficio de la terapia con respecto a la mortalidad al día 28, al día 90 y a los 6 meses.
- Beneficio de la terapia según el grado de severidad de SDRA con respecto la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> .
- Tiempo de terapia en posición prono con mayor beneficio.
- Número de sesiones de la terapia en posición prono.

Recomendaciones según balance riesgo/beneficio en lo que respecta a los efectos adversos: Retiro o desplazamiento no planeado de catéteres, obstrucción de tubo endotraqueal, neumonía asociada a ventilador, lesiones de presión.

Se eligieron 7 artículos que cumplieran con las características descritas(248–254). Al evaluar los escritos de forma cronológica, se puede apreciar en los primeros artículos(248,249), la dificultad para lograr reclutar el suficiente número de pacientes, de tal manera que algunos estudios fueron detenidos de forma prematura(248,249,253,254). Era entonces esperable que los resultados no fueran concluyentes, y que no lograran ser robustos, al no alcanzar el tamaño de muestra deseado, comprometiéndose la confiabilidad, el poder y corriendo el riesgo de obtener resultados falsamente negativos. Sin embargo, se podía percibir en los diferentes estudios, una notoria mejoría en la oxigenación, sin repercusión en la mortalidad. (250–253)

Por otro lado, es necesario tener en cuenta que los estudios iniciales (248,249,253,254) no se realizaron con el uso de ventilación protectora asociada a la pronación. Esto es un elemento pertinente, pues la ventilación protectora puede per se, brindar un efecto adicional en la mejoría de la oxigenación. (tabla 9)

**Tabla 9. Estudios clínicos incluidos en análisis de utilidad de posición decúbito prono.** Características relevantes de estudios aleatorizados controlados. No. Pt S/P = Número de pacientes supino/prono. Pa/Fi = PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en mmHg. Tiempo por sesión en paréntesis = Tiempo promedio en posición prono. NSP= No se especifica. Vt = Volumen corriente. Ventilación protectora = Vt 6kg/ P. Plateau (meseta) menor 30 mmHg

AUTOR/AÑO	No.Pt S/P	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Tiempo en Prono	Desenlace Primario	Ventilación	Uso de relajantes neuromusculares	No Sesiones	Criterio Diagnostico	Efectos Adversos	Oxigenación	Detenido
Gattinoni 2001(248)	152/152	<200	6 hs (7+1.8 hs)	Mortalidad día 10 - 6ms Negativo	Vt 6kg	No	No se precisa	CAE	NO significativos	Mejoría	Si
Guerin 2004(249)	379/473	<300	8hs	Mortalidad día 28 y 90 neg		Según médico	Hasta 4	CAE		Mejoría	
Veggenreiter 2005(250)	19/21	<300	8-23h (11.5)	Duración Ventilación Negativo	Vt 6kg	Según médico	7+4	CAE	Se presentaron más complicaciones	Mejoría	Sí
Mancebo 2006(251)	60/76	No límite	10-17hs	Mortalidad día 28 mejoría no significativa	Vt 10/kg Plateau 35-40	Sedación según médico. NSP relajación	Hasta 20	CAE	NO significativos	Mejoría	Sí
Fernández 2008(252)	19/21	<250	12-20 hs	Mortalidad al día 60 mejoría no significativa	Ventilación protectora	Según Médico	NSP	CEA	NO significativos	Mejoría	Sí
Taccone 2009(253)	164/178	<200	20 h	Mortalidad día 28 mejoría no significativa	Ventilación protectora	Según m-Médico	8.4	CEA	NO significativos	Mejoría	
Guerin 2013(148)	237/299	<150	16 horas (17hs)	Mortalidad al día 28 y 90 . mejoría significativa	Ventilación protectora	En todos	4,4	BERLIN	NO significativos	Mejoría	Sí

A mediados de la década pasada, se pierde entonces interés por la ventilación en posición prona, al no encontrar una solidez estadística lo suficientemente robusta para promoverla como terapia en

pacientes con SDRA. Sin embargo, se seguía postulando como una estrategia con probable beneficio, debido a los resultados positivos que arrojaban en algunos estudios(251,252).

Al comienzo del milenio, la ventilación prono se percibió como una terapia logísticamente difícil de implementar, y fue tomada con cierta reticencia por el cuerpo de enfermería. Con el tiempo y según la experiencia de cada centro, se fue utilizando con menor dificultad(255). Sin embargo, no se tenía aún claro qué tipo de pacientes obtenían el mayor beneficio de la terapia, además que el tiempo de la terapia en posición prona, seguía siendo una incógnita. La evidencia reflejaba hasta el momento que los pacientes con SDRA más severos y la terapia aplicada por más tiempo se asociaban con una tendencia a la reducción en mortalidad.

Para dirimir qué tipo de pacientes se beneficiarían más de la terapia, se tomó como base, la severidad del SDRA según la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>(17). A pesar de que los estudios iniciales(244–247) enfrentaban el reducido tamaño de muestra, algunos análisis comienzan a vislumbrar un beneficio de la mortalidad(248) en pacientes con SDRA más severo, constituyendo un probable umbral de beneficio cercano y por debajo de 140-150 mmHg(256).

Previo al estudio PROSEVA(254) en totalidad 2 estudios reportan mortalidad al día 28(249), un estudio mortalidad al día 30(248), uno estudio mortalidad al día 60(252) y uno mortalidad al día 90(250). Sin embargo, al tomar todos los estudios, aún no se alcanzaba suficiente significancia estadística para reducir la mortalidad a los 28 días y 6 meses.

Con el estudio PROSEVA, Guerin y cols., en año 2013(254), lograron demostrar con mayor poder estadístico, beneficio en pacientes con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 150mmHg, ventilados con bloqueo neuromuscular y ventilación protectora en su totalidad, y logrando demostrar reducción mortalidad al día 28, mantenida hasta el día 90 con respecto al grupo control 16.0% (38 de 237 participantes) versus 32.8% (75 de 229) (P<0.001). De tal manera que, según la evidencia disponible, en lo que al trastorno de oxigenación se refiere (según la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), sugiere que el mejor candidato para esta estrategia ventilatoria es el paciente con SDRA severo con una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 150 mmHg.

Es de primordial importancia detenerse a considerar por otra parte, el número de horas que se implementaría la terapia. El estudio inicial realizado por Gattinoni et al.(248), llevó a los pacientes a un período corto de 6 horas, sin encontrar resultados positivos en mortalidad. (resultados que no se pueden solamente atribuir a la calidad del estudio, sino también, al reducido número de horas de la ventilación en posición prona). Mancebo y cols., y Fernández y cols.,(251,252) por su parte, optan por ventilar un mayor número de horas (18-20horas) obteniendo resultados que sugieren una reducción en mortalidad. Si bien diferentes metanálisis sugieren ausencia de beneficio de la ventilación en posición prona(256,257) los resultados son diferentes cuando se aborda la terapia con períodos mayores a 12 horas(256,257). Teniendo en cuenta, que el estudio con más poder estadístico(148) postula 16 horas de terapia en posición prona, nuestra recomendación sería la pronación por un tiempo mayor a 16 horas, contemplando hasta las 20 horas por sesión.

Otra pregunta que surge con frecuencia es el número de veces que se puede implementar la terapia. Existen diferentes estudios en los cuales se indica el número de veces en promedio en que se llevo

el paciente a posición prono(249,250), otro protocolo en donde se estipula un número límite de días en los que se llevo a cabo la terapia(251), y otro estudios en los cuales no se precisó el número de sesiones de la terapia(248,252). Se podría entonces recomendar con respecto a la mayor evidencia disponible(254), pronar a los pacientes en varias sesiones (4 en promedio), teniendo en cuenta el contexto en cada unidad de cuidado intensivo y considerarla más veces si es necesario.

En lo que respecta a los efectos adversos, tres estudios reportaron barotrauma y neumonía asociada a ventilador(249,251,252); dos estudios desplazamiento de catéter central(248,253) y siete estudios reportaron extubación(248–254). Sin embargo los efectos adversos no alcanzaron significancia estadística para proscribir la terapia(256).

### Recomendación

*Se **recomienda** el uso temprano de la ventilación en posición prona, por al menos 16 horas continuas, en pacientes con SDRA con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><150mmHg. (1B).*

### USO DE FLUIDOS EN PACIENTES CON SDRA

#### 9. ¿EN PACIENTES CON SDRA QUÉ TIPO DE FLUIDOS DEBEN ADMINISTRARSE Y COMO SE DEBEN TITULAR?

El manejo de líquidos es fundamental en el manejo del SDRA, pues la condición se asocia frecuentemente a choque séptico, de forma que el reto es lograr una adecuada reanimación evitando la disfunción de órganos, principalmente la falla renal aguda, sin caer en la sobre reanimación (o no parar la reanimación a tiempo) que causa hipervolemia y edema pulmonar hidrostático comprometiendo aún más la función pulmonar, empeorando progresivamente la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y llevando al paciente a hipoxemia refractaria.

En cuanto a la composición de los líquidos este ítem no ha sido comparado en estudios aleatorizados controlados en pacientes específicamente con SDRA, lo que se conoce es derivado de estudios en pacientes críticos y con sepsis. Los coloides tipo almidones se relacionan con peor desenlace especialmente mayor desarrollo de falla renal(258,259).

La albumina en concentraciones del 4 y 25% se ha explorado en pacientes con SDRA, un metaanálisis(260) logro solo incluir 2 estudios pequeños de un mismo grupo(261,262) y un subgrupo de un gran estudio aleatorizado(263) que compararon el uso de albumina frente a solución salina normal, sin encontrar diferencia en mortalidad a 28 y 30 días, se observó mejoría en la oxigenación en términos de cambio en la PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> en las primeras 24 (56mmHg) y 48 horas (62mmHg) en el grupo de albumina, no hubo ningún tipo de diferencia importante más allá de las 72 horas entre los pacientes que recibieron albumina o solución salina. Esta información sin embargo es limitada ya que proviene de un trabajo con n total de 200 pacientes que se incluyeron con la definición del consenso europeo americano, además muchos pacientes tenían hipoproteinemia y usó de furosemida.



Los cristaloides son los líquidos más comúnmente usados en el paciente crítico y en los pacientes aleatorizados en la ARDS network(264,265). Evidencia mas reciente de uso de cristaloides en pacientes críticos en general, favorece el uso de soluciones balanceadas o al menos con una menor carga de cloro(266). recomendamos el uso rutinario de coloides en pacientes con SDRA.

¿En pacientes con SDRA como se realiza monitoria la administración de fluidos ?

En el ámbito del cuidado crítico ha existido la creencia que la monitoria con un catéter de arteria pulmonar puede cambiar los desenlaces en diferentes escenarios, en 2003 un estudio francés evaluó el uso temprano del catéter de arteria pulmonar en pacientes con SDRA y choque, sin encontrar diferencias en la mortalidad o morbilidad. Este estudio al menos demostró que el uso de catéter de arteria pulmonar no resultaba en daño o aumento de la mortalidad, razones por las cuales estaba entredicho su uso para esa época. Sin embargo, este estudio tiene la falencia de no contar con un protocolo de manejo estandarizado.

En 2006 la ARDS network publicó 2 estudios(213,267) que incluían 1000 pacientes (FACTT trial), en uno de ellos se aleatorizaron pacientes a monitoria con un catéter de arteria pulmonar (n:513) vs la monitoria con catéter venoso central (n: 488), sin encontrar diferencias en la mortalidad a 60 días (27,4% vs 26,3%), en el número de días libres de ventilación mecánica (13,2 vs 13,5) y en el número de días libres de falla de órganos en el subgrupo de pacientes en estado de choque. En cuanto al número de eventos adversos hubo más complicaciones en el grupo de catéter de arteria pulmonar por el aumento en los casos de arritmias. En el otro brazo del estudio se comparó una estrategia liberal de líquidos versus una estrategia conservadora, estrategias que se desarrollaron basados en presiones de llenado (PVC O PACP), indicadores de circulación efectiva o inefectiva que llevaron a la toma de decisiones según diferentes categorías de acuerdo con un complejo protocolo que incluía administración de líquidos, furosemida y dobutamina. El estudio no demostró diferencias en el objetivo primario de mortalidad a 60 días, sin embargo, evidenció menos días de ventilación mecánica y estancia en UCI en el grupo de estrategia restrictiva, logrando un balance acumulado sobre 7 días de aproximadamente 3 litros, sin observarse una mayor tasa de falla renal o necesidad de diálisis. Sin embargo, esto representa la practica usual de manejo de líquidos de los años 2000 a 2005, muy similar a la practica observada en estudios previos de SDRA.

El ARDS network, utilizo un protocolo menos complejo conocido como FACTT lite(267) que deriva en 3 intervenciones simples: administración de líquidos, uso de diuréticos de asa o no intervención (Tabla 1) En una revisión retrospectiva de este protocolo Vs. los protocolos originales del FACTT liberal y FACTT conservador, el protocolo lite se tradujo en un balance de líquidos ligeramente mayor los dos primeros días que el protocolo conservador, sin diferencia entre el día 3 a 7 y muy inferior al protocolo FACTT liberal, observándose igualmente con el protocolo Lite menos días de ventilación mecánica y días de estancia en UCI, concluyendo que este protocolo simple es una alternativa segura para el manejo de líquidos en SDRA. (tabla 10)

Tabla 10. PROTOCOLO FACTT Lite(267)

PVC	PCCP	PAM>65 SIN VASOPRESORES	PAM>65 SIN VASOPRESORES
-----	------	-------------------------	-------------------------

		GASTO URINARIO <0,5 CC/KG	GASTO URINARIO >0,5 CC/KG
>8	>12	Furosemida	Furosemida
4-8	8-12	Bolo de LEV	Furosemida
<4	<8	Bolo de LEV	No intervención

Un estudio más reciente comparó la estrategia de una reanimación basada en parámetros fisiológicos derivados de la termodilución transpulmonar (PICCO) vs guiada por PVC, el estudio fue detenido al reclutar 350 pacientes por futilidad, ya que no se encontraron diferencias en mortalidad a 28 días, mortalidad a 14 días, días libres de ventilación mecánica o duración de estancia en UCI(266).

### Recomendación

Se **recomienda** el manejo restrictivo de líquidos. **(1B)**.

No se **recomienda** el uso de dextranos, almidones y gelatinas en pacientes con SDRA. **(1B)**

Se **sugiere** el uso de albumina para pacientes con SDRA en la fase de reanimación para garantizar un balance neutro o negativo. **(2C)**.

Se **recomienda** el uso de soluciones balanceadas en pacientes con SDRA. **(1C)**.

Se **recomienda** evitar el uso rutinario del catéter de arteria pulmonar en SDRA. **(1B)**

Se **sugiere**, donde este disponible, la termodilución transpulmonar para monitorizar el manejo de líquidos en pacientes con SDRA moderado a severo. **(2C)**.

## RELAJACIÓN NEUROMUSCULAR

### 10. ¿EN PACIENTES CON SDRA, CUÁL ES LA UTILIDAD DE LA RELAJACIÓN MUSCULAR EN VENTILACIÓN MECÁNICA?

En pacientes con SDRA, se considera que los agentes bloqueadores neuromusculares (ABNM) ejercen efectos beneficiosos al lograr disminuir la inflamación sistémica y pulmonar (268), además modula el consumo de oxígeno y el gasto cardíaco, aumenta el reclutamiento alveolar, la presión venosa mixta de O<sub>2</sub> y la presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) mediante la disminución de la contracción de músculos respiratorios, disminuyendo así el consumo de oxígeno. (152,269).

Los ABNM se usan con frecuencia en la unidad de cuidado intensivo (UCI) (270), especialmente durante los episodios de SDRA. Del 25% al 85% de los pacientes con SDRA incluidos en los ensayos

clínicos aleatorios multicéntricos (ECA) recibieron ABNM (66,178,271,272). En un estudio epidemiológico publicado por Bellani (77), el 37,8% de los pacientes con SDRA grave fueron tratados con bloqueo neuromuscular continuo.

### **Resumen de a evidencia: Ensayos clínicos aleatorizados**

Hasta el momento tres ensayos controlados aleatorios prospectivos multicéntricos han sido publicados con el fin de evaluar el impacto del uso de NMBA en la fase temprana de SDRA(66,269). Estos estudios utilizaron la infusión continua de cisatracurio durante un período de 48 h además de la sedación que se tituló para obtener una puntuación de Ramsay de 6.

En el primer estudio(273), con 56 pacientes los autores evaluaron el efecto de la infusión de cisatracurio por 48 h en los índices de oxigenación, evidenciando una mejoría sostenida

en la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> a la hora 48, 96 y 120 después de la aleatorización (p=0.021), esta mejoría se asoció con una disminución de la presión de meseta. Además, se observó una tendencia a favor del cisatracurio hacia mayor número de días libres del ventilador al día 60 (19 +/- 20.3 días cisatracurio Vs. 9.8 +/- 16.9 días placebo p=0.071) y menor tasa de mortalidad en la UCI al día 28 (35.7% cisatracurio Vs. 60.7% placebo p=0.061).

En un segundo estudio (268), con 36 pacientes el mismo grupo evaluó los efectos de 48 h de infusión de cisatracurio en los niveles de inflamación pulmonar y sistémica. Se realizó un lavado broncoalveolar (BAL) y se tomaron muestras sanguíneas en el momento de inicio y 48 h después de la asignación de los grupos, para analizar los niveles de factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleucina (IL) -1 $\beta$ , IL-6 e IL-8. Se observaron concentraciones más bajas de IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 en el líquido de revestimiento epitelial de pulmón en los pacientes en el grupo ABNM, en comparación con el grupo control, así mismo las concentraciones séricas de IL-8 e IL-6 disminuyeron. Finalmente, el estudio permitió observar una mejoría de la PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> en el grupo de cisatracurio (p=0.019), sin evaluar datos de mortalidad, estancia en UCI o días libres de ventilación mecánica.

Las tendencias hacia tasas de mortalidad más bajas identificadas en los estudios iniciales dieron como resultado el diseño del estudio ACURASYS(152), realizado por Papazian y cols, es un ensayo controlado aleatorio, doble ciego, multicéntrico desarrollado en Francia y cuyo desenlace primario era evaluar el impacto en la mortalidad y supervivencia de pacientes con SDRA cuando se usaba el cisatracurio. Se incluyeron 339 pacientes adultos que presentaron SDRA con una relación PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> <150 (volumen corriente de 6–8 ml / kg de peso corporal ideal y una presión espiratoria final positiva (PEEP)  $\geq$  5 cmH<sub>2</sub>O), en las primeras 48 h fueron aleatorizados en dos grupos; un grupo recibió una dosis inicial de 15mg más una infusión constante de 37,5 mg / h de besilato de cisatracurio (177 pacientes) durante 48 horas, y el otro grupo recibió placebo (162 pacientes). Antes de cualquier infusión, los pacientes recibieron sedación, la cual fue titulada con puntuación de Ramsay de 6. Durante el período de intervención se aplicó el modo volumen controlado asistido según la estrategia de bajo volumen corriente descrita en el protocolo de ventilación mecánica de la red clínica del ARDS (178). Se permitieron bolos abiertos de 20 mg de cisatracurio (máximo de dos por período de 24 h) si las presiones de la meseta permanecían > 32 cmH<sub>2</sub>O a pesar del aumento de la sedación y del PEEP y la disminución de los volúmenes corrientes. No se permitió la monitorización de la parálisis mediante la estimulación nerviosa periférica. En particular, el

protocolo de destete se recomendó desde el día 3 después de la inclusión tan pronto como la FiO<sub>2</sub> alcanzó  $\leq 0.6$ .

Con respecto a la mortalidad, el grupo ABNM mostró una mejora en la tasa de supervivencia ajustada de 90 días en comparación con el grupo placebo. La relación de riesgo de muerte después de los ajustes para la relación de referencia PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, SAPS II y la presión de meseta fue de 0.68 (intervalo de confianza del 95% [IC] 0.48–0.98;  $p = 0.04$ ). Los resultados sugirieron que la reducción en la mortalidad a los 90 días en el grupo de cisatracurio se limitó a los pacientes con una relación PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>  $< 120$ . Además, la tasa de mortalidad en el día 28 fue de 23.7% en el grupo de ABNM versus 33.3% con el grupo de placebo ( $p = 0.05$ ). El grupo de cisatracurio también mostró un número significativamente mayor de días sin ventilación, días fuera de la UCI y días sin disfunción orgánica (además del pulmón), Como eventos adversos, el neumotórax también se presentó con más frecuencia y más temprano en el grupo de placebo que en el grupo de cisatracurio.

Dos metanálisis basados en estos tres ensayos(274,275) han evaluado el papel del uso de ABNM en pacientes con SDRA. El metaanálisis realizado por Alhazzani y cols.,(275) concluyó que el uso de besilato de cisatracurio durante un breve período (48 horas) en la fase temprana de SDRA redujo constantemente el riesgo de muerte a los 28 días, redujo los tiempos hasta el alta de la UCI y el alta hospitalaria (número necesario para tratar = 9), redujo el riesgo de barotrauma, aumentó el número de días sin ventilador y no afectó el riesgo de debilidad adquirida en la UCI. El estudio realizado por Neto y col.,(274) identificó estos resultados y documentó que el uso de ABNM se asoció con disminución en la presión de meseta y requerimiento de PEEP en el grupo de pacientes paralizados.

La principal limitación es que estos dos meta-análisis se basan en solo tres ensayos controlados aleatorios realizados por el mismo grupo de investigación, lo que puede haber generado sesgo en las conclusiones, a pesar de que el estudio principal, incluyó 20 unidades de cuidado intensivo diferentes.

### Recomendación

***Se recomienda*** el uso de cisatracurio en las primeras 48 horas, en pacientes con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $< 150$  mmHg, durante un periodo de 48 horas. **(1B)**

## MONITORÍA DE RELAJACIÓN MUSCULAR

### 11. ¿EN PACIENTES CON SDRA, CUÁL ES LA UTILIDAD DE MONITORÍA DE LA RELAJACIÓN MUSCULAR?

El uso de relajantes neuromusculares en asociación con sedación es de uso frecuente en unidad de cuidado intensivo para facilitar el manejo de la vía aérea y la ventilación mecánica, siendo útiles además en el manejo de entidades como la hipertensión intracraneana o intraabdominal y reducción del consumo de oxígeno(276,277). Una indicación adicional surgió del estudio realizado por el grupo de Papazian en el que encontraron un efecto benéfico del uso de RNM en la mortalidad ocasionada por

SDRA(152). Indicación que es puesta de manifiesto en la guía de práctica clínica para bloqueo neuromuscular sostenido en el paciente adulto críticamente enfermo publicada en 2016 por el grupo de Murray(277). Allí se sugiere utilizar RNM en pacientes con un PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 150, sin embargo, no menciona la dosis a utilizar ni cuál debería ser la intensidad del bloqueo.

En el estudio de Papazian no se permitió el uso de Estímulo de Nervio Periférico (ENP)(152), esta herramienta es de uso común para monitorizar el bloqueo neuromuscular en áreas quirúrgicas en las que se tiene amplia experiencia en su uso, principalmente con su modo más usual: TOF (tren de cuatro)(278,279), sin embargo, aún no se ha estandarizado su uso por fuera de salas de cirugía por lo que la práctica varía ampliamente entre unidades de cuidado intensivo en dónde además los pacientes tienen alteraciones farmacocinéticas que hacen difícil predecir la duración de los RNM(280,281). La justificación para utilizar esta herramienta en unidades de cuidado intensivo es que permite disminuir el consumo de relajante neuromuscular, con lo que se disminuyen los costos y el riesgo de complicaciones como el síndrome de debilidad adquirido en UCI(282).

### **¿Existe una diferencia importante entre la evaluación clínica y el TOF que justifique su uso?**

Ya se ha establecido que los RNM mejoran los desenlaces en SDRA cuando están indicados, sin embargo, la dosis, así como la mejor forma de monitorizar al paciente no son claras. Un estudio abierto realizado en Francia en 2017(283) documento, comparado con una administración tradicional de relajante neuromuscular, instaurar un protocolo que se base en la monitorización por medio de TOF lograba disminuir el consumo de cisatracurio de manera importante, pasando de  $2040 \pm 1119$  mg a  $700 \pm 470$  mg usados por paciente en promedio comparado con la estrategia propuesta en el estudio ACURASYS(152,167). Sus resultados sugieren que el monitoreo por medio de TOF permitiría alcanzar un bloqueo neuromuscular apropiado y de calidad sin requerir dosis tan elevadas de relajante, permitiendo una terapia acorde a los requerimientos del tratamiento de SDRA y no más de lo que el paciente requiera.

Dado que las dosis altas y la duración prolongada del tratamiento con RNM se asocian con el síndrome de debilidad adquirida en UCI, espacialmente cuando el paciente se encuentra en estado de sepsis o en tratamiento adicional con glucocorticoides(284,285), la reducción en la dosis de estos medicamentos implica no sólo una reducción en los costos de 70 euros por paciente según los investigadores, sino una mejoría en el perfil de seguridad y disminución de los eventos adversos ocasionados por la estancia en UCI.

Un estudio publicado por el grupo de Bouju en 2017(286) encontró que la valoración clínica de la relajación neuromuscular no se correlaciona adecuadamente con la monitorización por TOF ulnar o facial, con tendencia a clasificar pacientes como “bien relajados” cuando en realidad no lo están, acertando en menos del 10% de los pacientes aun cuando se usen las dosis recomendadas de relajante neuromuscular. Adicionalmente, se encontró que

aquellos pacientes que aparecían sobre-relajados en la evaluación realizada con TOF tuvieron una mayor tendencia a desarrollar un síndrome de debilidad adquirida en UCI, sin embargo, hay varios factores de confusión no controlados y el estudio no tiene suficiente poder para afirmar que hay una relación directa, por lo que este hallazgo está por confirmar en otros estudios.

### **¿Cómo y por qué monitorizar el nivel de sedación?**

Determinar el nivel apropiado de sedación es una tarea difícil, para la cual se han ideado múltiples escalas, dentro de las cuáles deberían usarse aquellas que estén validadas y permitan un manejo estándar que no cambie en el tiempo dado que su interpretación es subjetiva. (tabla 11 y 12)

Mantener a los pacientes en un estado de sedación profunda por períodos prolongados se asocia con un incremento en la prevalencia de complicaciones como ventilación mecánica prolongada, incremento en los días de estancia hospitalaria y estancia en UCI o incluso un incremento en la mortalidad(287–289) (14- 16). Por otra parte, un nivel inadecuado de sedación también lleva a complicaciones como incremento del consumo de oxígeno, infartos o asincronía con el ventilador(290). Adicionalmente, si se requiere el uso de relajantes neuromusculares, es obligatorio el uso de sedación por razones éticas para evitar experiencias traumáticas en el paciente que puedan terminar en un síndrome de estrés postraumático(291).

El monitoreo subjetivo de la sedación en UCI debe ser guiado por escalas validadas para definir metas y mejorar la comunicación del personal de la UCI, con el objetivo de disminuir la estancia en UCI y los días de ventilación mecánica. Lo que ha mostrado la evidencia, es que las escalas de sedación RASS y SAS siguen siendo las más válidas y confiables para el uso en pacientes adultos de UCI y por tanto son las que deberían ser usadas para guiar la terapia(292).

### **¿Está indicado el uso de BIS para monitorizar el nivel de sedación en UCI?**

Una revisión sistemática publicada en 2016(293), encontró que los artículos que los estudios realizados para tratar de dar respuesta a si está indicado o no el uso de BIS para monitorizar nivel de sedación en UCI no tienen un diseño con la suficiente calidad para dar una recomendación absoluta. Por el momento y teniendo en cuenta la evidencia disponible, el uso de BIS no está indicado para monitorizar a todos los pacientes ventilados en UCI, aunque podría considerarse su uso en algunas condiciones, pues los estudios apuntan a que es una herramienta útil, especialmente para monitorizar la sedación profunda o pacientes bajo bloqueo neuromuscular (tabla 13 y 14).

### **Recomendaciones**

*Se sugiere* guiar la terapia de relajación neuromuscular para el manejo de SDRA realizando monitoria con TOF. **(2C)**.

*Se recomienda* que la monitorización del nivel de sedación en UCI sea realizada de forma estandarizada por las escalas como RASS o SAS. **(1B)**

<b>Tipo de estudio</b>	Ensayo clínico abierto
<b>Tipo de Pacientes</b>	Pacientes con SDRA moderado a severo (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 120)
<b>Número de Pacientes</b>	30
<b>Intervención (asociación) específica evaluada</b>	Administración de cisatracurio guiada por un protocolo basada en monitorización con TOF
<b>Desenlace de interés para responder a la pregunta</b>	Consumo acumulado de cisatracurio comparado con el del estudio ACURASYS
<b>Resultado (IC 95%)</b>	La dosis total de cisatracurio usada fue de 700 ± 470 mg comparado con los 2040 ± 1119 mg usados en el estudio ACURASYS
<b>¿Es el Desenlace Primario del Estudio?</b>	Sí
<b>Posibles sesgos</b> Ensayos clínicos Cegamiento Pérdidas de seguimiento (%) Estudios Observacionales Pérdidas de seguimiento (%)	Al ser un ensayo clínico abierto no tiene un control directo sino de un estudio elaborado previamente. No tiene además enmascaramiento y el protocolo permitía un número no estandarizado de mediciones de TOF. Algunos pacientes requirieron dosis mayores para lograr sincronía con el ventilador, por lo que tuvieron que romper el protocolo planteado en algunos casos.
<b>Efectos adversos (Tipo, incidencia, %)</b>	No se presentaron

**Tabla 11.** Hraïech S, Forel JM, Guervilly C, Rambaud R, Lehingue S, Adda M. How to reduce cisatracurium consumption in ARDS patients: the TOF-ARDS study. Ann Intensive Care. 2017;7(1):79.

<b>Tipo de estudio</b>	Estudio observacional descriptivo (Cohortes)
<b>Tipo de Pacientes</b>	Pacientes con SDRA en UCI que requirieran relajación por más de 24 horas y sin enfermedades neuromusculares que impidieran la monitorización del relajante

<b>Número de Pacientes</b>	119
<b>Intervención (asociación) específica evaluada</b>	Se evaluó la monitorización con TOF comparado con la monitorización clínica para determinar si esta última se correlacionaba con la medición objetiva
<b>Desenlace de interés para responder a la pregunta</b>	Capacidad de los clínicos para juzgar si un paciente está bien relajado sin utilizar el TOF
<b>Resultado (IC 95%)</b>	La concordancia entre la evaluación clínica y la medición de relajación por TOF, apenas fue del 19.08% en TOF facial y 17.37% en TOF ulnar
<b>¿Es el Desenlace Primario del Estudio?</b>	Sí
<b>Posibles sesgos</b> <b>Ensayos clínicos</b> <b>Cegamiento</b> <b>Pérdidas de seguimiento (%)</b> <b>Estudios Observacionales</b> <b>Pérdidas de seguimiento (%)</b>	El estudio tenía ciego para el clínico que medía la relajación del paciente, pero el TOF utilizado no era automatizado (dependía del evaluador para su interpretación) ni tenían un horario específico para medirlo. Sólo era medido dos veces al día. La evaluación clínica de la relajación neuromuscular no tiene una técnica estándar, aunque esto por su parte apoya la idea de que no debería usarse ya que no hay registros al respecto en la literatura
<b>Efectos adversos (Tipo, incidencia, %)</b>	Síndrome de debilidad adquirida en UCI en 30% de los pacientes

**Tabla 12.** Bouju P, Tadié JM, Barbarot N, Letheulle J, Uhel F, Fillatre P. Clinical assessment and train-of-four measurements in critically ill patients treated with recommended doses of cisatracurium or atracurium for neuromuscular blockade: a prospective descriptive study. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):10.

<b>Tipo de estudio</b>	Revisión sistemática
<b>Tipo de Pacientes</b>	Se compararon escalas de sedación con pruebas psicométricas
<b>Número de Pacientes</b>	11 escalas evaluadas
<b>Intervención (asociación) específica evaluada</b>	Validez y confiabilidad de las escalas de sedación usadas en pacientes críticos
<b>Desenlace de interés para responder a la pregunta</b>	¿Cuál es la escala de sedación más confiable y reproducible?



<b>Resultado (IC 95%)</b>	Las escalas con mejor validez, confiabilidad y reproducibilidad fueron las escalas RASS y SAS
<b>¿Es el Desenlace Primario del Estudio?</b>	Sí
<b>Posibles sesgos</b> <b>Ensayos clínicos</b> <b>Cegamiento</b> <b>Pérdidas de seguimiento (%)</b> <b>Estudios Observacionales</b> <b>Pérdidas de seguimiento (%)</b>	Pudo haber un posible sesgo de selección pues sólo buscaron artículos en inglés y estudios con más de 30 pacientes. Las pruebas pismétricas para evaluar este tipo de pruebas no están estandarizadas
<b>Efectos adversos (Tipo, incidencia, %)</b>	

**Tabla 13.** Robinson BR, Berube M, Barr J, Riker R, Gélinas C. Psychometric analysis of subjective sedation scales in critically ill adults. Crit Care Med. 2013;41(9 Suppl 1):S16-29.

<b>Tipo de estudio</b>	Revisión sistemática
<b>Tipo de Pacientes</b>	Se revisaron estudios que evaluaran la efectividad del monitoreo con BIS en pacientes ventilados bajo sedación
<b>Número de Pacientes</b>	5 estudios cumplieron los criterios de inclusión
<b>Intervención (asociación) específica evaluada</b>	Efectividad del BIS para monitorizar pacientes bajo sedación comparado con escalas subjetivas de evaluación
<b>Desenlace de interés para responder a la pregunta</b>	El desenlace primario fue la duración de estancia en UCI. Los desenlaces secundarios fueron la duración de la ventilación mecánica, la dosis de analgésicos y sedantes, presencia o ausencia de delirium e infección
<b>Resultado (IC 95%)</b>	En general, el uso de BIS se asoció con un uso menor de sedantes, menores costos, menos días de ventilación mecánica y menos delirium
<b>¿Es el Desenlace Primario del Estudio?</b>	Sí
<b>Posibles sesgos</b> <b>Ensayos clínicos</b> <b>Cegamiento</b> <b>Pérdidas de seguimiento (%)</b> <b>Estudios Observacionales</b> <b>Pérdidas de seguimiento (%)</b>	La heterogeneidad de los estudios fue muy amplia para tomar estos resultados como una recomendación final. Los desenlaces no fueron adecuadamente definidos y el número de pacientes por cada desenlace estudiado fue pequeño. Los estudios incluidos no tuvieron un enmascaramiento adecuado

<b>Efectos adversos</b> (Tipo, incidencia, %)	Ninguno asociado con el uso de la herramienta
---	---

**Tabla 14.** Bilgili B, Montoya JC, Layon AJ, Berger AL, Kirchner HL, Gupta LK et al. Utilizing bi-spectral index (BIS) for the monitoring of sedated adult ICU patients: a systematic review. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83(3):288 – 301

## TERAPIAS DE OXIGENACION EXTRACORPÓREA

### 12. ¿EN PACIENTES CON SDRA CUÁNDO Y CÓMO SE DEBE CONSIDERAR EL USO DE TERAPIAS EXTRA-CORPÓREAS?

El SDRA es una entidad de alta mortalidad a pesar de los avances en ventilación de protección pulmonar, relajación y pronó. La mortalidad es alrededor de 40% para cualquier tipo de SDRA en países desarrollados. En países en desarrollo la mortalidad del SDRA moderado o severo es superior al 60% a los seis meses del diagnóstico(25)

Estos estudios han demostrado que la intensidad de la ventilación mecánica, en especial la presión de conducción discrimina mejor el riesgo de muerte que la severidad de la hipoxemia. La intensidad de la ventilación mecánica se convierte entonces en una estrategia que requiere ser considerada de alto valor con riesgo a su vez de generar lesión pulmonar asociada; un valor mayor a 15 cm H<sub>2</sub>O de delta de presión el costo en riesgo de muerte es muy alto(167). Las terapias que mejoran el intercambio gaseoso (PEEP- reclutamiento) son ineficaces o contraproducentes cuando se evalúa el impacto en sobrevida. Las terapias que disminuyen la intensidad de la ventilación mecánica (protección pulmonar, pronó, relajación) son efectivas y nuestro enfoque para disminuir la mortalidad debe concentrarse en estrategias que permitan disminuir la potencia mecánica que se utiliza en la ventilación mecánica.

A pesar de que nuestro criterio para definir la severidad del SDRA y la respuesta a la terapia es la alteración del intercambio gaseoso evaluado por PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. En realidad, la evidencia de la hipoxemia como mecanismo de lesión y muerte en SDRA es escasa. Los estudios epidemiológicos demuestran que la principal causa de muerte en los pacientes con SDRA es la disfunción multiorgánica y la sepsis(294). La hipoxemia se presenta en menos del 11-18% de los pacientes con SDRA que fallecen(295).

El uso de Oxigenación con Membrana Extracorporea (ECMO) realiza el intercambio gaseoso por fuera del cuerpo lo que permite disminuir dramáticamente la intensidad de la ventilación mecánica en estos pacientes. Evaluar con ensayos clínicos controlados una terapia que se aplica en pacientes con muy alta mortalidad es muy desafiante y la mayoría de las intervenciones en estos pacientes no se ha sometido a estudios aleatorizados (ventilación mecánica en falla ventilatoria, trasplante de órganos, inotrópicos en choque cardiogénico, etc). El ECMO sin embargo ha sido evaluado en tres estudios clínicos aleatorizados dos de los cuales se han realizado en los últimos veinte años. El primer estudio moderno de ECMO en SDRA se denominó el estudio CESAR. Los pacientes de una

región del reino unido que presentaban SDRA severo o hipercapnia severa se aleatorizaban a dos grupos, uno permanecía en el centro de remisión con ventilación mecánica y el otro grupo se trasladaba a un centro con disponibilidad de ECMO. Cada grupo tuvo 90 pacientes que se analizaron por intención de tratar. EL grupo que se remitió al centro de ECMO tuvo mejor sobrevida sin déficit neurológico a los seis meses con una diferencia en el riesgo absoluto de 11 % la cual alcanzó significancia estadística. Tres situaciones dificultan la interpretación de este estudio. De los noventa pacientes analizados en el grupo de ECMO 22 no recibieron la terapia. La ventilación mecánica fue más protectora en el grupo de ECMO, y en ese grupo se analizaron 5 muertes que ocurrieron durante el traslado. El estudio CESAR concluye que remitir a los pacientes a un centro con ECMO disminuye la mortalidad y las secuelas neurológicas, no estamos seguros que todo el impacto sea causado por el ECMO(296).

Con el fin de aclarar esta duda se realizó el estudio EOLIA que aleatorizó pacientes con SDRA severo (PaFiO<sub>2</sub> < 80) refractario a dos grupos, un grupo recibía tratamiento médico óptimo y el otro recibía ECMO y ventilación de ultraprotección pulmonar. Cada grupo recibió 125 pacientes y se evaluó la mortalidad a 60 días. Este desenlace fue menos frecuente en el grupo de ECMO (35% vs 46%; 11% menor mortalidad en el grupo de ECMO) sin embargo esta diferencia no alcanzó significancia estadística. Los pacientes asignados a manejo convencional tuvieron mayor falla de la terapia inicial (35 pacientes (28%) requirieron ECMO de rescate) y también presentaron mayor disfunción renal y cardiovascular, estos dos hallazgos fueron significativos(297).

El estudio EOLIA(298) tuvo una tasa de entrecruzamiento muy alto en el grupo control. Este grupo recibió en más del 90% de los casos tratamiento óptimo de acuerdo con la evidencia (relajación, prono y ventilación protectora), sin embargo, uno de cada tres pacientes presentó hipoxemia severa refractaria con compromiso hemodinámico y deterioro metabólico. La necesidad de usar ECMO en uno de cada tres pacientes del grupo control diluye el posible efecto protector del ECMO. Esto demuestra además que la terapia médica optima del SDRA falla con frecuencia. La duda que queda es que hubiera pasado si los pacientes del grupo control que desarrollaron hipoxemia severa refractaria con compromiso orgánico no hubieran recibido ECMO. Esto sin embargo es imposible de hacer desde el punto de vista ético.

### Recomendación

Se **sugiere** el uso de ECMO en pacientes con hipoxemia que no respondieron al manejo convencional. **(2B)**.

Se **recomienda** en los pacientes con SDRA en quienes se decidió usar ECMO, emplear ECMO veno-venoso temprano en un centro especializado. **(1B)**.

### CONSIDERACIONES PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON SDRA Y EMBARAZO

13. ¿LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEBE SER DIFERENTES EN PACIENTES EMBARAZADAS?

### **¿Difieren las indicaciones y modos ventilatorios de ventilación mecánica en la paciente embarazada comparada con la población general?**

La dinámica del cambio en los modos de VM no excluye los escenarios obstétricos, y en la búsqueda del mejor acoplamiento paciente-ventilador, se hace necesario conocer y explorar los llamados modos no convencionales de VM. De estos, solo existen informes de casos y niveles de recomendación relacionados con la población no obstétrica. La Tabla 1 describe los objetivos y parámetros de oxigenación sugeridos para las mujeres embarazadas según las principales causas de insuficiencia respiratoria descritas anteriormente.

### **¿Basados en la fisiología del embarazo, se tienen recomendaciones especiales en la población obstétrica en relación con la ventilación mecánica en SDRA?**

Dada la información limitada sobre los objetivos de oxigenación y los límites de PaCO<sub>2</sub> para la paciente embarazada, es apropiado un enfoque similar al utilizado en la paciente no embarazada, reconociendo que:

- La hipoxemia puede ser perjudicial para el feto.
- La hipocapnia persistente puede reducir la perfusión placentaria.
- Los efectos de la hipercapnia en el feto son desconocidos y los riesgos deben compararse con los beneficios.

Finalmente, estrategias comunes de protección pulmonar, como la hipercapnia permisiva, no han sido validadas en la población obstétrica, pero se usan comúnmente en la práctica. Sin embargo, modelos animales de hipercapnia(299) y casos aislados de tolerancia fetal a hipercapnia en humanos han mostrado una tolerancia fetal y neonatal adecuada a estos escenarios (300).

Un estudio en modelo animal mostró que induciendo una disminución en la saturación materna de O<sub>2</sub> de 95 a 88% se generaba una desaturación en la sangre venosa umbilical(301). Por todo esto, la oxigenoterapia hace parte importante del manejo de la oxigenación materna, pero se debe evitar la hiperoxemia, que podría impactar en peores resultados maternos. Aunque esta estrategia se ha considerado parte de la reanimación fetal intrauterina, evidencia reciente sugiere que se debe tener precaución al usar altas concentraciones de oxigenación materna(302). Un análisis estratificado de cerca de 7,789 neonatos, evidenció una asociación significativa entre la hiperoxemia intrauterina y la morbilidad neonatal en presencia de acidemia (41,2% en comparación con el 21,4%, RR 2,3 ajustado, IC 95% 1,1 - 3,5).

### **Posición Prono en el embarazo**

La posición prono, por su capacidad para mejorar la uniformidad de la ventilación y para atenuar y redistribuir las zonas pulmonares, también puede disminuir la carga del ventrículo derecho, lo que mejora el pronóstico en pacientes no obstétricas con SDRA severa (254). Aunque la ventilación en posición prona puede considerarse perjudicial para la embarazada y el feto, la posibilidad de una posición prona evitando la compresión uterina, se ha evaluado recientemente, lo que demuestra que podría ser ventajoso para mejorar la saturación de oxígeno, la presión arterial sistólica y la

frecuencia respiratoria durante la segunda mitad del embarazo cuando se utiliza durante períodos cortos de tiempo(303). Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para evaluar los resultados de períodos más largos en posición prona en pacientes obstétricas.

### **Sedación**

La sedación a largo plazo a menudo es necesaria durante la ventilación mecánica en mujeres embarazadas, y el efecto de los sedantes en este contexto es de gran preocupación para los clínicos. Los principales factores que permiten que los medicamentos crucen la placenta incluyen un peso molecular de menos de 400 Daltons, alta solubilidad en lípidos, estado no ionizado y baja unión a proteínas. Sin embargo, la mayoría de los fármacos se transfieren por difusión pasiva a lo largo de un gradiente de concentración. A medida que avanza el embarazo, la placenta expande su superficie, permitiendo una mayor transferencia de fármacos. Los únicos fármacos en uso clínico para la sedación y la analgesia que no causan daño neurodegenerativo en modelos animales son la dexmedetomidina y el Remifentanilo. Ambos han sido evaluados especialmente como agentes perioperatorios o en el manejo de sedación en anestesia espinal o como alternativa a la analgesia epidural durante el trabajo de parto, con un perfil de seguridad adecuado. En un estudio realizado en 15 hospitales en Holanda, con cerca de 2551 pacientes evaluando la eficacia analgésica de remifentanilo durante el trabajo de parto, se evidenció un buen perfil de seguridad materno y fetal para esta medicación, sin eventos adversos serios registrados(304). No se recomienda un ajuste de dosis de estos fármacos en pacientes embarazadas, y no se ha validado ninguna escala de delirio en obstetricia, por lo que se sugiere aplicar las herramientas de monitoreo de delirio más validadas y confiables en pacientes adultos en UCI, como: el Método de Evaluación de Confusión para la UCI (CAM-ICU) y la Lista de verificación de detección de delirio para cuidados intensivos (ICDSC).

Existen pruebas sólidas que apoyan el uso de agentes bloqueantes neuromusculares (NMBA, por sus siglas en inglés) en la población no embarazada con hipoxemia severa aguda, pero hay una falta de recomendación en pacientes embarazadas. Sin embargo, estos medicamentos se han utilizado ampliamente en pacientes embarazadas. Todos los NMBA o sus metabolitos, excepto el cisatracurio, cruzan la barrera placentaria. Estudios previos realizados durante cirugía cesárea han sugerido un bajo paso de NMBA a la circulación fetal (305). Sin embargo, no hay estudios que describan las concentraciones fetales de NMBA para infusiones a largo plazo, y su seguridad durante el primer trimestre es desconocida. Estudios animales no han informado efecto (rocuronio y pancuronio) o un mínimo efecto teratogénico (atracurio), pero la evidencia in vitro ha sugerido un posible efecto tóxico durante la organogénesis con algunos de los no NMBA despolarizantes (306),(307). Estudios recientes con Rocuronio han mostrado un inicio de acción muy similar al de la población no obstétrica pero con una duración de la relajación significativamente mayor en la población embarazada(308). Además, se ha demostrado que el atracurio tienen efectos clínicos residuales en el recién nacido (por ejemplo, una anormal capacidad de adaptación neuroconductual) y debe evitarse cerca del parto(309). Dado que el paso transplacentario de NMBA aumenta con las dosis, utilizar la dosis más baja posible de NMBA con una baja relación de Vena Umbilical / Vena Materna

y de corta duración, parecería ser la opción más segura(310). Las dosis sugeridas de sedantes y NMBA se describen en la **Tabla 2**, junto con las normas de seguridad de la FDA, incluyendo su recomendación durante el embarazo y la posible transferencia al feto en desarrollo.

El impacto de la posición materna en los parámetros cardíacos durante el segundo y tercer trimestres del embarazo puede ejercer una influencia durante la VM, dado que el efecto de la compresión aorto-cava en la reducción del retorno venoso puede ser sumatorio al efecto de la PEEP, haciendo más probable la hipotensión supina. En un estudio reciente se evaluaron mujeres sanas no embarazadas, embarazadas a las 20 semanas de gestación y a las 32 semanas de gestación sin antecedentes de enfermedad cardíaca y se sometieron a Resonancia Magnética Cardíaca en posición supina y lateral izquierda. Los parámetros hemodinámicos y las dimensiones cardíacas se midieron y compararon entre ambas posiciones. Se evidenció que todos los parámetros hemodinámicos incluyendo la fracción de eyección ventricular izquierda, Volumen Sistólico, Diámetro auricular izquierdo, así como el volumen de fin de diástole y el gasto cardíaco aumentaron al cambiar de la posición supina al decúbito lateral izquierdo en las pacientes a las 20 semanas y a las 32 semanas comparadas con las pacientes no embarazadas(311).

Un parámetro importante por considerar es la diferencia de hemoglobina entre el adulto y el feto. La curva de disociación de oxihemoglobina fetal o neonatal se desplaza hacia la izquierda como resultado de la hemoglobina fetal y los niveles más bajos de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). La transferencia de oxígeno al feto se presenta por dos fenómenos: una  $PaO_2$  mucho más baja (25–30 mmHg) y un marcado desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina, debido a la menor sensibilidad de la hemoglobina fetal al 2,3-DPG. Este aumento se compensa con el desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina materna causada por un aumento de 2,3-DPG en los eritrocitos.

#### **Recomendaciones con relación a la evaluación de la salud fetal y el seguimiento de la paciente embarazada con SDRA.**

Además de una adecuada oxigenación materna, el feto requiere el equilibrio de otros parámetros para asegurar el paso de oxígeno a través de la placenta. Específicamente, una perfusión uterina / placentaria y un contenido de oxígeno arterial materno adecuados, así como niveles normales de hemoglobina materna y un estado óptimo de las curvas de hemoglobina-oxígeno-disociación en la madre y en el feto. De hecho, la perfusión placentaria es un factor importante para controlar, en lugar de centrarse exclusivamente en la oxigenación materna. Otra variable para considerar cuando se evalúa el compromiso fetal es si la causa de la enfermedad crítica materna es aguda o crónica. Por ejemplo, la salud y el desarrollo fetales pueden verse comprometidos en condiciones obstétricas como la preeclampsia con sospecha de restricción del crecimiento fetal, en las que el crecimiento fetal y la hemodinámica pueden evaluarse utilizando biometría fetal y Doppler fetoplacentario, evaluando la Doppler de arteria umbilical y Doppler cerebro-placentario. (arteria cerebral media / índice de pulsatilidad de la arteria umbilical), que se ha descrito como más sensible a la hipoxia fetal que los dos parámetros solos(312)(313)(314)(315). No hay datos sobre la variabilidad de los parámetros Doppler fetoplacentarios en fetos con ventilación mecánica materna. Durante la ventilación mecánica prolongada, sería razonable medir y registrar la monitorización fetal

electrónica (MFE) diaria en fetos después de las 28 semanas de gestación y controlar el crecimiento fetal, así como el estado del líquido amniótico. En caso de restricción del crecimiento fetal [Peso fetal estimado (PFE) por debajo del décimo centil], se puede considerar la evaluación Doppler fetoplacentario. Algunos signos de hipoxemia grave en el feto mediante la monitorización electrónica del corazón fetal son bradicardia sostenida y ausencia de variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal o desaceleraciones tardías. En el contexto del trabajo de parto, se considera una situación que requiere un parto inmediato. Sin embargo, la decisión de efectuar un parto podría tener diferentes consecuencias para una mujer gravemente enferma en UCI (316)(317). Es razonable inferir que el monitoreo continuo ayudaría a identificar fetos con compromiso severo, sin embargo, es importante evaluar cuidadosamente la información proporcionada por el trazado electrónico fetal. Si bien un trazado electrónico fetal tranquilizador está asociado con el bienestar fetal, un "trazado anormal" no necesariamente es predictivo de un resultado fetal adverso y debe evaluarse cuidadosamente antes de decidir desembarazar a la paciente. Un obstetra o un especialista en medicina materno-fetal y un neonatólogo deben formar parte del equipo, y se recomienda establecer las condiciones bajo las cuales se realizaría un parto inmediato debido a un trazado electrónico fetal anormal. La evaluación fetal realizada por trazado electrónico fetal y la ecografía son habilidades básicas del obstetra / especialista en medicina materno-fetal que debe identificar patrones predictivos de un estado fetal no satisfactorio. Luego se debe tomar una decisión en colaboración con el intensivista y el neonatólogo en cuanto al mejor curso de acciones: abordar el estado materno (por ejemplo, métodos de ventilación alternativos, introducción de vasopresores, etc.) versus el parto (y el modo óptimo de parto)(318)

En pacientes embarazadas que requieren ventilación mecánica, la mortalidad perinatal (este término se refiere a la muerte fetal y neonatal) suele ser el resultado de la prematuridad extrema y el desprendimiento de la placenta. Los primeros informes de casos sugirieron que la afección de las mujeres embarazadas con insuficiencia respiratoria podría mejorar con el parto(319)(320). Sin embargo, esto no se ha confirmado en series de casos más recientes(321)(322). La indicación del parto debe considerarse siempre en relación con la edad gestacional. En un artículo reciente, se describe una serie de casos con diez pacientes embarazadas que tuvieron su parto mientras recibían asistencia respiratoria: un parto espontáneo, cuatro cesáreas por indicaciones obstétricas y cinco por empeorar la afección materna. Luego del parto de estas diez pacientes, tres demostraron una disminución de más del 50% en el índice de oxigenación y cinco un aumento de más del 50% en la distensibilidad pulmonar. Sin embargo, no se identificaron características que sugieran qué pacientes pueden beneficiarse del parto(323). Es importante destacar que cualquier beneficio potencial del parto para mejorar la fisiología materna debe compararse con el estrés del parto. El modo del parto (vaginal o cesárea) está determinado por los principios obstétricos estándares. El parto por cesárea, en comparación con el parto, puede reducir el tiempo del parto en el paciente crítico, sin embargo, el estrés secundario al procedimiento quirúrgico puede ser mayor que el parto vaginal(324). Por lo tanto, la decisión de desembarazar debe basarse en el riesgo general, y el balance entre los beneficios tanto para la madre como para el feto.

### **Recomendación**

Se **sugiere** en pacientes embarazadas con SDRA mantener una PaCO<sub>2</sub> entre 28 y 45 mmHg y una PaO<sub>2</sub> mayor de 70mm Hg. IC. **(2B)**

Se **recomienda** el manejo interdisciplinario entre intensivista neonatólogo de la paciente embarazada con SDRA. **(1C)**

Se **sugiere** la ventilación en prono en pacientes embarazadas con SDRA con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><150mmHg. **(2C)**.

Se **recomienda** que la decisión de desembarazar sea por causa obstétrica y no por el SDRA. **(1C)**.

Se **sugiere** que las indicaciones y los modos de ventilación mecánica en pacientes obstétricas sean similares a las de la población general. **(2B)**

Se **sugiere** evitar la hipocapnia y la hipercapnia, ya que podrían reducir la perfusión útero-placentaria e inducir la redistribución del flujo sanguíneo del cerebro fetal. **(2C)**

Se **recomienda** evaluar la presencia de signos de hipoxemia grave en el feto después de las 28 semanas mediante la monitorización electrónica del corazón fetal, tales como la bradicardia sostenida y ausencia de variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal o la presencia de desaceleraciones tardías. **(1B)**

Se **recomienda** medir y registrar la monitorización fetal electrónica (MFE) diaria en fetos después de las 28 semanas de gestación y controlar el crecimiento fetal, así como el estado del líquido amniótico. **(1C)**

Se **sugiere** el uso de fármacos para la sedación y analgesia con mayor evidencia en obstetricia como: dexmedetomidina y opiáceos ( ej. Remifentanilo). **(2B)**

Se **sugiere** evitar el uso de relajantes neuromusculares por periodos largos, así como cerca del parto. **(2C)**

Se **sugiere** que la decisión de desembarazar deba siempre ser contemplada en el balance entre los riesgos de intervenciones en escenarios críticos y los beneficios potenciales para la madre y el feto. **(2C)**

## EVALUACIÓN DEL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON SDRA

### 14. ¿EN PACIENTES CON SDRA CÓMO SE DEBE ESTABLECER RIESGO DE MUERTE Y DEFINIR PRONÓSTICO?

La definición del consenso Americano –Europeo (AECC) (325) fue utilizada por muchos años como la base para reconocer la presencia de síndrome de distress respiratorio (SDRA), sin embargo sus grandes limitaciones llevaron a desarrollar una nueva definición reconocida como definición de Berlín (17) que dio un poco más de claridad para el diagnóstico de este síndrome. Su valor predictivo de mortalidad es ligeramente superior a la definición del AECC aunque no fue una herramienta diseñada para tal fin(326).



Múltiples variables han sido evaluadas tratando de establecer su impacto en el pronóstico de los desenlaces de pacientes con SDRA; la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , el índice de oxigenación (IO), la influencia de comorbilidades y el valor de puntajes clínicos (SAPS, SOFA) fueron estudiados, sin embargo la heterogeneidad de la enfermedad, las múltiples etiologías, las intervenciones no comparables en el tratamiento (por ejemplo uso de óxido nítrico, parámetros ventilatorios, maniobras de reclutamiento, etc.) no ha permitido definir claramente su valor como predictores. Tratando de mejorar la capacidad de predicción se han creado múltiples índices o modelos de evaluación del paciente con esta patología que permitan de una manera más confiable y reproducible identificar los pacientes con alto riesgo de complicaciones y mortalidad y facilitar así un mejor empleo de los recursos, una información a la familia más objetiva y una mejor distribución de los pacientes en los estudios clínicos.

Diversos grupos han intentado caracterizar los predictores de mortalidad en SDRA (327)(328) con el desarrollo de un índice pronóstico pero su poder es controversial y no se han logrado replicar ni dar validez externa. Otras escalas como la de severidad de injuria pulmonar fue propuesta en 1998 expandiendo la definición de SDRA y teniendo en cuenta: radiografía de tórax, presión positiva al final de la espiración (PEEP), relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  y distensibilidad pulmonar, (6) sin embargo esta definición es muy poco específica para SDRA y pacientes con un componente de edema cardiogénico y pacientes en postoperatorios con atelectasias y sobrecarga de fluidos pueden ser fácilmente clasificados como SDRA. Además, no es factible con los datos que incluye esta escala definir el grado de severidad y por tanto no permite establecer un pronóstico. (329)

Aunque la oxigenación es potencialmente modificable con variaciones de los parámetros ventilatorios, posición, etc., recientemente se identificó en un estudio retrospectivo (330) que al ajustar el PEEP en un nivel bajo (5 cm  $\text{H}_2\text{O}$ ) se encuentra una buena correlación entre las tres categorías de severidad del SDRA (leve, moderado, severo). La oxigenación también se ha utilizado para evaluar la respuesta terapéutica a la posición prona, (254) maniobras de reclutamiento,(331) altos niveles de PEEP,(332) y a la administración de relajantes neuromusculares. (333) Además el encontrar mejoría al día 7 en los índices de oxigenación discrimina de manera adecuada la eficacia o no de las terapias utilizadas. (334)

Otra escala publicada es la llamada APPS (335) que incluye la edad, oxigenación ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) y la presión meseta, con estas 3 características en pacientes con SDRA moderado y Severo y 24 horas después de del diagnóstico de SDRA se clasifica el paciente en riesgo bajo (<5), intermedio (5-7) o alto (>7) observando una mortalidad <14% en pacientes con riesgo bajo y mayor al 80% en los clasificados en riesgo alto.(tabla 15)

**Tabla 15. Resumen de la escala APPS. El puntaje mínimo es 3 y un máximo de 9. El cálculo se da 24 horas posteriores al diagnóstico de SDRA. Adaptado de (335)**

Variable	1 punto	2 puntos	3 puntos	Puntaje
Edad, años	<47	47–66	>66	

PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	>158	105–158	<105	
Presión meseta, cmH <sub>2</sub> O	<27	27–30	>30	
Puntaje total				

La fortaleza de esta escala es su fácil aplicación, la estandarización de los parámetros ventilatorios, los bajos costos y el poder ser realizada en la cabecera del paciente sin embargo componentes claves en el pronóstico como marcadores de disfunción endotelial o de disfunción ventricular derecha no son tenidos en cuenta. Las validaciones externas hasta el momento reportan una moderada correlación. (336)

Un estudio multicentrico publicado en el año 2014 que incluyo 646 pacientes demostró que la muerte después del egreso hospitalario estaba más relacionado con las comorbilidades y la edad que con a severidad del SDRA. (337)

Publicaciones evaluando variables como APACHE, SAPS, escalas de disfunción orgánica múltiple como la “organ system failure” (OSF), variables ventilatorias, etiología del SDRA (primario o pulmonar y secundario o extrapulmonar), gases arteriales y hallazgos radiológicos, tienen en común que el valor del área bajo la curva ROC es favorable a modelos multivariados, pero su validación externa a fallado de manera constante. (338)(339)(27)(340)

Otra herramienta publicada es la denominada EALI (“early acute lung injury”) (341) propuesta para identificar el riesgo de los pacientes con diagnóstico de SDRA, un puntaje mayor de 2 tiene una sensibilidad del 89% con una especificidad del 75% con un valor predictivo positivo del 53%. Esta propuesta tampoco tiene una validación externa.

Revisaremos en la tabla 16 el resumen de los estudios clínicos publicados sobre escalas o puntajes evaluados en el pronóstico de pacientes con SDRA.

**Tabla 16. Resumen escalas de pronóstico en SDRA.**

Publicación	Definición de SDRA y número de pacientes	Tipo de estudio	Parámetros evaluados	Desenlace
Murray <i>et al.</i> , 1988 (6)	AECC	Estudio observacional.	Rx de tórax, hipoxemia, PEEP y distensibilidad del sistema respiratorio.	No tiene validación como predictor de mortalidad.
Monchi <i>et al.</i> , 1998 (339)	AECC. 117 pacientes en la muestra y 82 en la validación.	Estudio observacional.	Datos demográficos, hemodinámicos y variables respiratorias, comorbilidades, y escalas de severidad (SAPS, SAPS-II, OSF, and LIS)	SAPS-II, severidad de las comorbilidades, índice de oxigenación, duración de la ventilación mecánica, mecanismos de lesión pulmonar, cirrosis y disfunción ventricular derecha fueron asociados con mortalidad.
Cooke <i>et al.</i> , 2008 (338)	AECC. 1113 pacientes.	Análisis secundario de un estudio multicentrico y prospectivo	Análisis comparativo de variables seleccionadas en parámetros del ventilador: gases arteriales, Rx. De tórax y tiempo de inicio del SDRA vs. Escalas de severidad (SAPS II, APACHE II, y APACHE III).	En el estudio el valor ROC del área bajo la curva fué mayor para el APACHE III (P<0.01); sin embargo, la validación externa no fue significativa.
Gajic <i>et al.</i> , 2011 (27)	AECC. 5584 pacientes.	Estudio observacional multicentrico.	Escala de injuria pulmonar, cirugías de alto riesgo, aspiración, neumonía, pancreatitis, historia de abuso de alcohol, hipoalbuminemia, acidosis, taquipnea, requerimiento de oxígeno, quimioterapia y diabetes mellitus.	La escala de injuria pulmonar y el APACHE II LIPS identifican pacientes de alto riesgo de mortalidad (AUC de 0.80).
Levitt <i>et al.</i> , 2013 (341)	AECC. 62 pacientes.	Estudio observacional prospectivo.	Criterios EALI, basados en frecuencia respiratoria y requerimiento de oxígeno vs. Escala de injuria pulmonar y APACHE II	La escala EALI demostró ser útil en identificar pacientes con riesgo de desarrollar SDRA, no mortalidad. (AUC 0.86).

<b>Damluj et al., 2011</b> (340)	AECC. 508 pacientes.	Estudio observacional.	Modelo de la red para el estudio de SDRA (datos demográficos, severidad de la enferme, factor de riesgo para SDRA primario, datos de laboratorio y fisiológicos en el momento del diagnóstico) comparado con índice de comorbilidad de Charlson, APACHE II y SOFA.	La capacidad de predecir sobrevida fue similar en los dos grupos.
<b>Kangelaris et al., 2014</b> (342)	Berlín. 550 pacientes.	Estudio de cohorte prospectivo multicentrico.	Comparación escala de injuria pulmonar vs clasificación de Berlín.	Ninguno demostró correlación con mortalidad.
<b>Wang et al., 2014</b> (337)	646 pacientes con definiciones comparativas en AECC y Berlín.	Cohorte prospectiva multicentrica.	Evaluación de severidad según definición de Berlín. Comparación de mortalidad a 1 año.	No se encontraron diferencias; la mortalidad a largo plazo fue mucho mayor que la de corto plazo.
<b>Go et al., 2016</b> (343)	2,369 pacientes	Estudio de cohorte retrospectiva.	Índice de oxigenación calculado de la concentración inspirada de oxígeno, presión arterial de oxígeno y presión de las vías aéreas.	No útil para predecir mortalidad.
<b>Villar et al., 2016</b> (335)	300 pacientes en la muestra y 300 pacientes para validación de acuerdo con las definiciones de AECC y Berlín.	Estudio observacional prospectivo, multicentrico.	Edad, PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , presión meseta	Escala de APPS >7 resulta en alta en mayor mortalidad comparado con APPS <5 (>80% vs. <14%, P<0.0000001). El área bajo la curva para APPS en la cohorte de validación fue 0.80, vs. 0.66 para APACHE II (P<0.000001).

\*\*Adaptado de Santos et al. (344)

Las escalas pronósticas establecen el riesgo o probabilidad de muerte de pacientes individuales en las unidades de cuidado intensivo (UCI); sin embargo, en el desenlace de pacientes con SDRA existen grandes controversias. La tabla 2 muestra un resumen de las publicaciones realizadas sin que ninguna de ellas logre establecerse como la escala de elección o por las limitaciones en la validez interna o por falta de validación externa. La no inclusión de biomarcadores, de parámetros como el delta de presión o el poder mecánico pueden mejorar la exactitud de aplicación de estas escalas.

### Recomendación

Se **sugiere** el uso de la escala APPS en la predicción del riesgo de mortalidad en pacientes con SDRA. (2C).

### DESARROLLO FUTURO EN EL ENTENDIMIENTO Y MANEJO DE SDRA

#### 15. ¿EN PACIENTES CON SDRA CUÁL ES DESARROLLO AL FUTURO PARA INTERVENCIONES CON OBJETIVO DE DISMINUIR MORTALIDAD?

Después de la descripción del SDRA en 1967 la investigación inicial se enfocó principalmente en su patogénesis y fisiopatología. La información obtenida de este tipo de estudios ha servido para elaborar las definiciones con base en las cuales se realiza su diagnóstico(6,17,345). Lograr estas definiciones fue fundamental para estandarizar los pacientes que podían incluirse en los ensayos clínicos que empezaron a efectuarse hacia mediados de la década de los 90's. A partir de ese momento se realizaron un gran número de estudios que evaluaron intervenciones que incluyeron estrategias de soporte y terapias farmacológicas, con resultados negativos hasta el año 2000 cuando un ensayo clínico de ventilación protectora (estudio ARMA) mostró disminución significativa de la mortalidad(66). Otros ensayos clínicos realizados posteriormente, también con resultados favorables han estudiado terapias como el uso de bloqueo neuromuscular(152), posición prona(148) y estrategia restrictiva de líquidos(42). Por el contrario, las terapias farmacológicas con más

de 20 grandes ensayos clínicos multicéntricos no han demostrado un claro beneficio en resultados, evidenciando así que el mayor progreso en el manejo del SDRA proviene de terapias o estrategias que optimizan las condiciones de soporte.

La razón para que hasta el momento ninguna de las terapias farmacológicas haya tenido impacto en desenlaces fuertes podría ser porque no han sido evaluadas en los subgrupos de pacientes que se podrían beneficiar de ellas. El SDRA se caracteriza por una gran heterogeneidad, y a pesar de que las definiciones clínicas han conferido mejor uniformidad, incluyen pacientes con diversos factores de riesgo, grados de severidad y comorbilidades que pueden llevar a diferencias en la fisiopatología y la respuesta a terapias específicas. Entonces el principal objetivo en la investigación futura sería identificar los subgrupos de pacientes que con mayor probabilidad responderían a una terapia(346). La identificación de los grupos se puede realizar teniendo en cuenta aspectos como la etapa de la enfermedad y sus características radiológicas, clínicas y biológicas.

Con respecto a la etapa de la enfermedad, es importante tener en cuenta si el estudio va a evaluar el impacto de una intervención antes del inicio, en la etapa temprana o cuando ya está instaurado el SDRA. Si es antes del inicio del SDRA, sería necesario identificar los pacientes a riesgo de desarrollar SDRA y para ello se tendría que aplicar una escala. Actualmente existe una escala de predicción conocida como LIPS (Acute Lung Injury Prediction Score)(27), que ha sido utilizada en algunos estudios, uno de ellos observacional en el cual tuvo una sensibilidad de 0,67 y especificidad de 0,63 demostrando una baja predictibilidad(347), lo que implicaría que se requiere un tamaño de muestra muy grande para estudios de prevención. Adicional al tamaño de muestra, otro aspecto para tener en cuenta es que un grupo de pacientes ya tienen SDRA al momento de consultar lo cual descartaría cualquier estrategia de prevención.

Otra posibilidad es identificar pacientes con lesión pulmonar temprana que presenten falla respiratoria hipoxémica pero que aun no estén recibiendo ventilación mecánica invasiva o no invasiva. Este abordaje ya ha sido evaluado en un estudio en el servicio de emergencias en el que se utilizó la escala EALI (Early acute lung injury score)(341,348). De la cohorte estudiada el 24% progresó a SDRA y la escala tuvo una sensibilidad del 0.89 y especificidad del 0.75. La limitación en este caso es que se requiere un equipo en el servicio de urgencias que rápidamente identifique y aleatorice a los pacientes elegibles, pues además se ha encontrado que el promedio de tiempo de progresión es menor a 24 horas. Para el caso de los estudios que evaluaran intervenciones en pacientes con SDRA establecido probablemente una mejor selección de los pacientes por medio de la identificación de subgrupos que más se beneficiarían de un determinado tratamiento.

A lo largo de las últimas dos décadas se ha reconocido la heterogeneidad clínica y biológica(349), y aunque algunos estudios en humanos demostraron diferencia entre los fenotipos clínicos, los hallazgos son inconsistentes(350,351). Lo anterior ha llevado a continuar en la búsqueda de elementos adicionales para la identificación de subfenotipos que tengan diferencias en su fisiopatología y por ende en la respuesta a los distintos tratamientos propuestos. Estos subfenotipos se han establecido de acuerdo con criterios clínicos, radiológicos, biológicos o la combinación de ellos.

En 2014 fue publicado un estudio que describió dos subfenotipos de SDRA(352). Este estudio utilizó los datos de 1022 pacientes incluidos en dos ensayos clínicos aleatorizados

en los cuales se evaluaron intervenciones en el soporte ventilatorio(353)(178). Mediante la aplicación de un modelo de clase latente se logró establecer la existencia de dos subfenotipos con diferente historia natural, características clínicas y biológicas, resultados clínicos y respuesta a tratamiento. El fenotipo 1 se caracteriza por un estado de inflamación leve, menor severidad de choque y de acidosis metabólica, mientras el fenotipo dos se caracteriza por un estado hiperinflamatorio, con altas concentraciones plasmáticas de biomarcadores inflamatorios, choque severo y acidosis metabólica. La clasificación en estos dos subfenotipos mostró diferencia en la respuesta a la aplicación de PEEP. El grupo del fenotipo hiperinflamatorio presentó menor mortalidad cuando recibieron niveles más altos de PEEP, mientras que los del fenotipo menos inflamatorio tuvieron menor probabilidad de morir con bajos niveles de PEEP. Se logró establecer también que ninguna variable clínica o biológica sola fue suficiente para identificar el subfenotipo, y que los biomarcadores de proteína plasmática contribuyeron de forma más prominente a la definición del fenotipo que las variables clínicas.

Debido al hallazgo en el estudio anterior de la diferente respuesta a PEEP de los subfenotipos, se realizó otro estudio para evaluar si la respuesta a la administración de líquidos endovenosos también era diferente. Para el análisis se tomó la población de un estudio realizado previamente que comparó una estrategia de líquidos conservadora vs liberal(264). Nuevamente se identificaron dos fenotipos, y se encontró que los dos fenotipos respondían de forma diferente, el fenotipo 1 tuvo una menor mortalidad con la estrategia liberal (18 vs 26%), mientras que el fenotipo 2 respondió mejor a la estrategia restrictiva (40 vs 50%). Estos hallazgos sugieren que los biomarcadores pueden captar aspectos fisiopatológicos que las variables clínicas no, y que permiten la determinación de subfenotipos. Los biomarcadores parecen ser entonces un elemento útil para el diagnóstico y tratamiento del SDRA. En la última década se ha avanzado significativamente en el conocimiento del papel de los biomarcadores en el SDRA, validando su utilidad para pronóstico y predicción de mortalidad(354–356), en este sentido, han sido incluidos en diferentes estudios para la identificación de subfenotipos. Algunos han estudiados en poblaciones especiales como por ejemplo pacientes de trauma(357), también se ha evaluado su comportamiento de acuerdo al mecanismo de lesión (directo o indirecto)(358) sin que hasta el momento se haya establecido un único patrón para la clasificación de los subfenotipos que incluya los mismos criterios clínicos y biomarcadores.

Por último, están los objetivos y el diseño de los ensayos clínicos. Establecer objetivos correctos de seguridad y eficacia en los ensayos fase 2 será fundamental para el diseño de los ensayos fase 3. Estos últimos que tienen como objetivo en la mayoría de los casos la mortalidad a 60 o 90 días, o días libres de ventilación al día 28, posiblemente requieran un mayor tamaño de muestra como consecuencia de la disminución en la mortalidad secundaria a la optimización de las medidas de soporte. Una alternativa al incremento del tamaño de muestra puede ser la implementación de métodos de enriquecimiento pronóstico y predictivo. El enriquecimiento pronóstico se refiere a incluir pacientes que tienen mayor probabilidad de presentar el resultado que se va a evaluar, un ejemplo es los pacientes con  $PaO_2/FiO_2 < 150$ , mayor edad o niveles elevados de ciertos biomarcadores con relación a la mortalidad. Y el enriquecimiento predictivo, es incluir pacientes que de acuerdo con su fisiopatología y el mecanismo de acción de la terapia tienen mayor probabilidad de respuesta favorable, aunque este es más difícil de aplicar pues aún no se tienen claramente identificados los marcadores para identificar a los pacientes respondedores.

La situación descrita anteriormente plantea la necesidad de nuevos abordajes en la investigación, que tengan en cuenta los diferentes aspectos que caracterizan al SDRA. Se sugiere que los próximos ensayos se implementen estrategias que disminuyan la heterogeneidad para mejorar la selección de pacientes y de esa manera poder identificar los subgrupos en los que las terapias sean más efectivas.

#### Bibliografía

1. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):380–2.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj.* 2008;336(7650):924–6.
3. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383–94.
4. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet (London, England).* 1967;2(7511):319–23.
5. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967;2(7511):319–23.
6. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(3):720–3.
7. Diaz J V., Brower R, Calfee CS, Matthay MA. Therapeutic strategies for severe acute lung injury. *Crit Care Med.* 2010;38(8):1644–50.
8. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper K V., Wunderink RG, Tolley E, Winer-Muram HT, et al. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS: Patterns of response and predictors of outcome. *Chest.* 1994;105(5):1516–27.
9. Peek GJ, Clemens F, Elbourne D, Firmin R, Hardy P, Hibbert C, et al. CESAR: Conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. *BMC Health Serv Res.* 2006;6.
10. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3 Pt 1):818–24.
11. Villar J, Pérez-Méndez L, Kacmarek RM. Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med.* 1999;25(9):930–5.
12. Villar J, Pérez-Méndez L, Blanco J, Añón JM, Blanch L, Belda J, et al. A universal definition of ARDS: The PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio under a standard ventilatory setting - A prospective, multicenter validation study. *Intensive Care Med.* 2013;39(4):583–92.

13. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, et al. An early PEEP/FIO<sub>2</sub> trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(8):795–804.
14. Villar J, Kacmarek RM, Guérin C. Clinical trials in patients with the acute respiratory distress syndrome: Burn after reading. *Intensive Care Med*. 2014;40(6):900–2.
15. Guérin C, Thompson T, Brower R. The ten diseases that look like ARDS. *Intensive Care Med*. 2015;41(6):1099–102.
16. Gibelin A, Parrot A, Maitre B, Brun-Buisson C, Mekontso Dessap A, Fartoukh M, et al. Acute respiratory distress syndrome mimickers lacking common risk factors of the Berlin definition. *Intensive Care Med*. 2016;42(2):164–72.
17. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA [Internet]*. 2012;307(23):2526–33. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.5669>
18. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: An expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573–82.
19. Hernu R, Wallet F, Thiollière F, Martin O, Richard JC, Schmitt Z, et al. An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med*. 2013;39(12):2161–70.
20. Caser EB, Zandonade E, Pereira E, Gama AMC, Barbas CSV. Impact of distinct definitions of acute lung injury on its incidence and outcomes in Brazilian ICUs: Prospective evaluation of 7,133 Patients. *Crit Care Med*. 2014;42(3):574–82.
21. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez JM, Aramburu JA, Peñuelas O, et al. Comparison of the berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):761–7.
22. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Aramburu JA, Nájera L, et al. Acute respiratory distress syndrome: Underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med*. 2005;
23. Kneyber MCJ, Brouwers AGA, Caris JA, Chedamni S, Plötz FB. Acute respiratory distress syndrome: Is it underrecognized in the pediatric intensive care unit? *Intensive Care Med*. 2008;34(4):751–4.
24. Summers C, Singh NR, Worpole L, Simmonds R, Babar J, Condliffe AM, et al. Incidence and recognition of acute respiratory distress syndrome in a UK intensive care unit. *Thorax*. 2016;71(11):1050–1.
25. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA - J Am Med Assoc [Internet]*. 2016;315(8):788–800. Available from:

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0291>

26. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(2 I):293–301.
27. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: Evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):462–70.
28. Goddard S, Fan E, Manoharan V, Rubenfeld GD. Reads - Randomized Educational Ards Diagnosis Study : A Lung-Safe Sub-Study. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* American Thoracic Society; 2016. p. A4292. (B95. CRITICAL CARE: NEW CLINICAL TRIALS; vol. 193).
29. Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, Groll R, Kachura JR, Bedard M, et al. Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):85–90.
30. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, Hudson LD, Matthay MA. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest.* 1999;116(5):1347–53.
31. Figueroa-Casas JB, Brunner N, Dwivedi AK, Ayyappan AP. Accuracy of the chest radiograph to identify bilateral pulmonary infiltrates consistent with the diagnosis of acute respiratory distress syndrome using computed tomography as reference standard. *J Crit Care.* 2013;28(4):352–7.
32. Sjoding MW, Cooke CR, Iwashyna TJ, Hofer TP. Acute respiratory distress syndrome measurement error potential effect on clinical study results. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;
33. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R, et al. Lung Structure and Function in Different Stages of Severe Adult Respiratory Distress Syndrome. *JAMA J Am Med Assoc.* 1994;271(22):1772–9.
34. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? Vol. 164, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2001. p. 1701–11.
35. Barbas CSV, De Matos GFJ, Pincelli MP, Da Rosa Borges E, Antunes T, De Barros JM, et al. Mechanical ventilation in acute respiratory failure: Recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary. *Current Opinion in Critical Care.* 2005.
36. de Matos GFJ, Stanzani F, Passos RH, Fontana MF, Albaladejo R, Caserta RE, et al. How large is the lung recruitability in early acute respiratory distress syndrome: A prospective case series of patients monitored by computed tomography. *Crit Care.* 2012;
37. Sekiguchi H, Schenck LA, Horie R, Suzuki J, Lee EH, McMenemy BP, et al. Critical



- care ultrasonography differentiates ARDS, pulmonary edema, and other causes in the early course of acute hypoxemic respiratory failure. *Chest*. 2015;148(4):912–8.
38. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, Arbelot C, Lu Q, Rouby JJ. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;
39. Haddam M, Zieleskiewicz L, Perbet S, Baldovini A, Guervilly C, Arbelot C, et al. Lung ultrasonography for assessment of oxygenation response to prone position ventilation in ARDS. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1546–56.
40. Boissier F, Katsahian S, Razazi K, Thille AW, Roche-Campo F, Leon R, et al. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2013;39(10):1725–33.
41. Lazzeri C, Cianchi G, Bonizzoli M, Batacchi S, Peris A, Gensini GF. The potential role and limitations of echocardiography in acute respiratory distress syndrome. Vol. 10, *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2016. p. 136–48.
42. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, DeBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564–75.
43. Kor DJ, Warner DO, Carter RE, Meade LA, Wilson GA, Li M, et al. Extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index as markers predictive of postoperative acute respiratory distress syndrome: A prospective cohort investigation. *Crit Care Med*. 2015;43(3):665–73.
44. Brochard L. Does my patient really have ARDS? *Presse Medicale*. 2011.
45. Britos M, Smoot E, Liu KD, Thompson BT, Checkley W, Brower RG. The value of positive end-expiratory pressure and Fio2 criteria in the definition of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2011;
46. Aboab J, Louis B, Jonson B, Brochard L. Relation between PaO2/FIO2 ratio and FIO2: a mathematical description. In: *Applied Physiology in Intensive Care Medicine 1: Physiological Notes - Technical Notes - Seminal Studies in Intensive Care*, Third Edition. 2012. p. 63–6.
47. Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, Singh JM, Hallett DC, Mehta S, et al. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: Influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med*. 2004;
48. Aboab J, Jonson B, Kouatchet A, Taille S, Niklason L, Brochard L. Effect of inspired oxygen fraction on alveolar derecruitment in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* [Internet]. 2006 Nov 27;32(12):1979–86. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-006-0382-4>
49. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, et al. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali modification of the Berlin definition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):52–9.

50. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg.* 1982 Jul;144(1):124–30.
51. Janz DR, Ware LB. Approach to the patient with the acute respiratory distress syndrome. Vol. 35, *Clinics in Chest Medicine.* 2014. p. 685–96.
52. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1334–49.
53. Aublanc M, Perinel S, Guérin C. Acute respiratory distress syndrome mimics: the role of lung biopsy. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(1):24–9.
54. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL LB. Acute respiratory distress in adults. Vol. 2, *Lancet.* 1967. p. 319–23.
55. Katzenstein ALA, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage: the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol.* 1976;85(1):210–28.
56. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Nájera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):440–5.
57. Cardinal-Fernández P, Bajwa EK, Dominguez-Calvo A, Menéndez JM, Papazian L, Thompson BT. The presence of diffuse alveolar damage on open lung biopsy is associated with mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CHEST J.* 2016;149(5):1155–64.
58. Kao KC, Tsai YH, Wu YK, Chen NH, Hsieh MJ, Huang SF, et al. Open lung biopsy in early-stage acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2006;10(4):R106.
59. Patel SR, Karpaliotis D, Ayas NT, Mark EJ, Wain J, Thompson BT, et al. The Role of Open-Lung Biopsy in ARDS. *Chest.* 2004;125(1):197–202.
60. Papazian L, Thomas P, Bregeon F, Garbe L, Zandotti C, Saux P, et al. Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 1998;88(4):935–44.
61. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, Wunderink RG, El Torky M, Leeper K V. Fibroproliferative phase of ARDS; Clinical findings and effects of corticosteroids. In: *Chest.* 1991. p. 943–52.
62. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 1998;280(2):159–65.
63. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 2007;35(3):755–62.
64. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2008;300(4):413–22.

65. Chuang ML, Lin IF, Tsai YH, Vintch JRE, Pang LC. The utility of open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates as related to respiratory distress, its impact on decision making by urgent intervention, and the diagnostic accuracy based on the biopsy location. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2003 Jan 30;18(1):21–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0885066602239121>
66. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2000;342(18):1301–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10793162>
67. Ortiz G, Garay M, Mendoza D, Cardinal-Fernández P. Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Med Intensiva*. 2019;43(3):139–46.
68. Bensard DD, McIntyre RC, Waring BJ, Simon JS. Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest*. 1993;103(3):765–70.
69. Cho MH, Malhotra A, Donahue DM, Wain JC, Harris RS, Karpaliotis D, et al. Mechanical Ventilation and Air Leaks After Lung Biopsy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(1):261–6.
70. Flabouris A, Myburgh J. The utility of open lung biopsy in patients requiring mechanical ventilation. *Chest*. 1999;115(3):811–7.
71. Paffenbarger RS, Hyde R, Wing AL, Hsieh CC. Physical Activity, All-Cause Mortality, and Longevity of College Alumni. *N Engl J Med*. 1986;314(10):605–13.
72. Bulpa PA, Dive AM, Mertens L, Delos MA, Jamart J, Evrard PA, et al. Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: Safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J*. 2003;21(3):489–94.
73. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L. The “baby lung” became an adult. Vol. 42, *Intensive Care Medicine*. 2016. p. 663–73.
74. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 1998;338(6):347–54. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199802053380602>
75. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: From the bench to the bedside. In: *Applied Physiology in Intensive Care Medicine 1: Physiological Notes - Technical Notes - Seminal Studies in Intensive Care*, Third Edition. 2012. p. 343–52.
76. Finfer SR, Vincent J-L, Slutsky AS, Ranieri VM. *Critical Care Medicine Ventilator-Induced Lung Injury*. *N Engl J Med*. 2013;
77. G. B, J.G. L, T. P, E. F, L. B, A. E, et al. Epidemiology, patterns of care, and

mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [Internet]. Vol. 315, JAMA - Journal of the American Medical Association. 2016. p. 788–800. Available from:  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2492877%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18a&NEWS=N&AN=608789319>

78. Talmor D, Sarge T, O'Donnell CR, Ritz R, Malhotra A, Lisbon A, et al. Esophageal and transpulmonary pressures in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1389–94.
79. Loring SH, Pecchiari M, Della Valle P, Monaco A, Gentile G, D'Angelo E. Maintaining end-expiratory transpulmonary pressure prevents worsening of ventilator-induced lung injury caused by chest wall constriction in surfactant-depleted rats. *Crit Care Med*. 2010;38(12):2358–64.
80. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;359(20):2095–104. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001507%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3969885>
81. Chiumello D. Transpulmonary pressure. *Crit Care Med* [Internet]. 2012;40(7):2249–50. Available from:  
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-201207000-00044>
82. Chu EK, Whitehead T, Slutsky AS. Effects of cyclic opening and closing at low- and high-volume ventilation on bronchoalveolar lavage cytokines. *Crit Care Med*. 2004;32(1):168–74.
83. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation\*. *CHEST J* [Internet]. 1999;116(suppl\_1):9S-15S. Available from:  
[http://dx.doi.org/10.1378/chest.116.suppl\\_1.9S-a](http://dx.doi.org/10.1378/chest.116.suppl_1.9S-a)
84. Sarge T, Talmor D. Transpulmonary pressure: Its role in preventing ventilator-induced lung injury. In: *Minerva Anestesiologica*. 2008. p. 335–9.
85. Grieco DL, Chen L, Brochard L. Transpulmonary pressure: importance and limits. *Ann Transl Med* [Internet]. 2017;5(14):285–285. Available from:  
<http://atm.amegroups.com/article/view/15710/15777>
86. Sarge T, Talmor D. Targeting transpulmonary pressure to prevent ventilator induced lung injury. In: *Minerva Anestesiologica*. 2009. p. 293–9.
87. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1998;158(6):1831–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Cit>

ation&list\_uids=9847275

88. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder R V, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a Ventilation Strategy to Prevent Barotrauma in Patients at High Risk for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 1998;338(6):355–61. Available from: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/338/6/355>
89. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* [Internet]. 1997;99(5):944–52. Available from: <http://www.hubmed.org/display.cgi?uids=9062352>
90. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 2010;303(9):865–73. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2010.218%5Cnpapers3://publication/doi/10.1001/jama.2010.218%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197533>
91. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1982;126(5):788–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7149443>
92. Terragni PP, Rosboch GL, Lisi A, Viale AG, Ranieri VM. How respiratory system mechanics may help in minimising ventilator-induced lung injury in ARDS patients. *Eur Respir J* [Internet]. 2003;22(Supplement 42):15s-21s. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.03.00420303>
93. de Chazal I, Hubmayr RD. Novel aspects of pulmonary mechanics in intensive care. Vol. 91, *British Journal of Anaesthesia*. 2003. p. 81–91.
94. Milic-Emili J, Mead J, Turner JM, Glauser EM. Improved Technique for Estimating Pleural Pressure From Esophageal Balloons. *J Appl Physiol* [Internet]. 1964;19(2):207–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14155283>
95. Baydur A, Cha EJ, Sassoon CSH. Validation of esophageal balloon technique at different lung volumes and postures. *J Appl Physiol*. 1987;62(1):315–21.
96. Washko GR, O'Donnell CR, Loring SH. Volume-related and volume-independent effects of posture on esophageal and transpulmonary pressures in healthy subjects. *J Appl Physiol* [Internet]. 2006;100(3):753–8. Available from: <http://jap.physiology.org/cgi/doi/10.1152/jappphysiol.00697.2005>
97. Malbrain MLNG, Chiumello D, Pelosi P, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V, et al. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: A multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med*. 2004;30(5):822–9.
98. Marini JJ, O'Quin R, Culver BH, Butler J. Estimation of transmural cardiac pressures during ventilation with PEEP. *J Appl Physiol* [Internet]. 1982;53(2):384–91. Available

from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6749776>

99. Higgs BD, Behrakis PK, Bevan DR, Milic Emili J. Measurement of pleural pressure with esophageal balloon in anesthetized humans. *Anesthesiology*. 1983;59(4):340–3.
100. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: An experimental study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(1):122–30.
101. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001;164(1):131–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435251>
102. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. Vol. 189, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014. p. 520–31.
103. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza a, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282(1):54–61.
104. Grasso S, Terragni P, Mascia L, Fanelli V, Quintel M, Herrmann P, et al. Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury. *Crit Care Med*. 2004;32(4):1018–27.
105. Ranieri VM, Zhang H, Mascia L, Aubin M, Lin CY, Mullen JB, et al. Pressure-time curve predicts minimally injurious ventilatory strategy in an isolated rat lung model. *Anesthesiology*. 2000;93(5):1320–8.
106. Victorino J a, Borges JB, Okamoto VN, Matos GFJ, Tucci MR, Caramez MPR, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(7):791–800.
107. Mojoli F, Chiumello D, Pozzi M, Algieri I, Bianzina S, Luoni S, et al. Esophageal pressure measurements under different conditions of intrathoracic pressure. An in vitro study of second generation balloon catheters. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(8):855–64.
108. Mauri T, Yoshida T, Bellani G, Goligher EC, Carteaux G, Rittayamai N, et al. Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives. Vol. 42, *Intensive Care Medicine*. 2016. p. 1360–73.
109. Chartrand DA, Jodoin C, Couture J. Measurement of pleural pressure with oesophageal catheter-tip micromanometer in anaesthetized humans. *Can J Anaesth*. 1991;38(4):518–21.
110. Yoshida T, Amato MBP, Grieco DL, Chen L, Lima CAS, Roldan R, et al. Esophageal Manometry and Regional Transpulmonary Pressure in Lung Injury. *Am*

J Respir Crit Care Med [Internet]. 2018;1–63. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29323931>

111. Chiumello D, Cressoni M, Colombo A, Babini G, Brioni M, Crimella F, et al. The assessment of transpulmonary pressure in mechanically ventilated ARDS patients. *Intensive Care Med*. 2014;40(11):1670–8.
112. Gulati G, Novero A, Loring SH, Talmor D. Pleural pressure and optimal positive end-expiratory pressure based on esophageal pressure versus chest wall elastance: Incompatible results. *Crit Care Med*. 2013;41(8):1951–7.
113. Vieillard-Baron A, Matthay M, Teboul JL, Bein T, Schultz M, Magder S, et al. Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. Vol. 42, *Intensive Care Medicine*. 2016. p. 739–49.
114. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747–55.
115. Baedorf Kassis E, Loring SH, Talmor D. Mortality and pulmonary mechanics in relation to respiratory system and transpulmonary driving pressures in ARDS. *Intensive Care Med*. 2016;42(8):1206–13.
116. Mojoli F, Iotti GA, Torriglia F, Pozzi M, Volta CA, Bianzina S, et al. In vivo calibration of esophageal pressure in the mechanically ventilated patient makes measurements reliable. *Crit Care*. 2016;20(1).
117. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(1):8–13.
118. Staffieri F, Stripoli T, De Monte V, Crovace A, Sacchi M, De Michele M, et al. Physiological effects of an open lung ventilatory strategy titrated on elastance-derived end-inspiratory transpulmonary pressure: Study in a pig model. *Crit Care Med*. 2012;40(7):2124–31.
119. Baedorf Kassis E, Loring SH, Talmor D. Should we titrate peep based on end-expiratory transpulmonary pressure?—yes. *Ann Transl Med*. 2018;6(19):390–390.
120. Williams EC, Motta-Ribeiro GC, Melo MFV. Driving Pressure and Transpulmonary Pressure: How Do We Guide Safe Mechanical Ventilation? *Anesthesiology*. 2019;131(1):155–63.
121. Silva PL, Ball L, Rocco PRM, Pelosi P. Power to mechanical power to minimize ventilator-induced lung injury? *Intensive Care Med Exp*. 2019;7(S1).
122. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1567–75.
123. Wang Y, Eldridge N, Metersky ML, Verzier NR, Meehan TP, Pandolfi MM, et al. National trends in patient safety for four common conditions, 2005-2011. *N Engl J Med*. 2014;370(4):341–51.

124. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control*. 2012;40(5):396–407.
125. Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, Medeiros EA, Todi SK, Gomez DY, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *Am J Infect Control*. 2010;38(2).
126. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*. 1998;129(6):433–40.
127. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002;122(6):2115–21.
128. Asehounne K, Seguin P, Allary J, Feuillet F, Lasocki S, Cook F, et al. Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): A double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(9):706–16.
129. Cao J, Li G. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. *Chinese J Infect Chemother*. 2017;17(2):209–14.
130. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, Bergmans DCJJ, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(8):665–71.
131. Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, Attributable Mortality, and Clinical Events as End Points for Clinical Trials of Ventilator- Associated Pneumonia and Hospital- Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;51(S1):S120–5.
132. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic Impact of Ventilator-Associated Pneumonia in a Large Matched Cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(3):250–6.
133. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Vol. 50, *European Respiratory Journal*. 2017.
134. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(3):523–8.
135. Kollef MH. Ventilator-Associated Pneumonia: A Multivariate Analysis. *JAMA J Am Med Assoc*. 1993;270(16):1965–70.



136. Iregui MG, Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia complicating the acute respiratory distress syndrome. Vol. 22, *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001. p. 317–25.
137. Bauer TT, Ewig S, Rodloff AC, Muller EE. Acute Respiratory Distress Syndrome and Pneumonia: A Comprehensive Review of Clinical Data. *Clin Infect Dis*. 2006;43(6):748–56.
138. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest*. 1981;80(3):254–8.
139. Sutherland KR, Steinberg KP, Maunder RJ, Milberg JA, Allen DL, Hudson LD. Pulmonary Infection during the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):557–64.
140. Wunderink RG, Waterer GW. Pneumonia complicating the acute respiratory distress syndrome. Vol. 23, *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002. p. 443–8.
141. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med*. 1983;99(3):293–8.
142. Idell S, Cohen AB. Bronchoalveolar lavage in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 1985;6(3):459–71.
143. Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun-Buisson C. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: Incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(4 PART I):1092–8.
144. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, Cohen Y, Chastre J, Delclaux C, et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome: Incidence, prognosis, and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(6):1942–8.
145. Meduri GU, Reddy RC, Stanley T, El-Zeky F. Pneumonia in acute respiratory distress syndrome: A prospective evaluation of bilateral bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(3):870–5.
146. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 PART I):1165–72.
147. Forel JM, Voillet F, Pulina D, Gacouin A, Perrin G, Barrau K, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care*. 2012;16(2).
148. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(368):2159–68. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1214103>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23688302>

149. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1992;101(2):458–63.
150. Winer-Muram HT, Rubin SA, Ellis J V., Jennings SG, Arheart KL, Wunderink RG, et al. Pneumonia and ARDS in patients receiving mechanical ventilation: Diagnostic accuracy of chest radiography. *Radiology*. 1993;188(2):479–85.
151. Winer-Muram HT, Steiner RM, Gurney JW, Shah R, Jennings SG, Arheart KL, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with adult respiratory distress syndrome: CT evaluation. *Radiology*. 1998;208(1):193–9.
152. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2010;
153. Sahetya SK, Mancebo J, Brower RG. Fifty years of research in ARDS VT selection in acute respiratory distress syndrome. Vol. 196, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017. p. 1519–25.
154. 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;137(5):1159–64.
155. Fagon JY. Acute respiratory failure in the elderly. *Crit Care*. 2006;10(4):690–8.
156. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Wiener CM, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 1999;27(8):1492–8.
157. Petrucci N, Iacovelli W. Ventilation with lower tidal volumes versus traditional tidal volumes in adults for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004.
158. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. Vol. 172, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005. p. 1241–5.
159. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest*. 2005;128(5):3098–108.
160. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
161. Needham DM, Yang T, Dinglas VD, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Sevransky JE, et al. Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome: A Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(2):177–85.
162. Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H, et al. Low tidal volume versus non-volume-limited strategies for patients with acute

- respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. Vol. 14, *Annals of the American Thoracic Society*. 2017. p. S271–9.
163. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity: ATS Workshop on Lung Volume Measurements Official Statement of the European Respiratory Society. In: *European Respiratory Journal*. 1995. p. 492–506.
  164. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(2):160–6.
  165. Ranieri VM, Brienza N, Santostasi S, Puntillo F, Mascia L, Vitale N, et al. Impairment of lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome: Role of abdominal distension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(4 PART I):1082–91.
  166. Behazin N, Jones SB, Cohen RI, Loring SH. Respiratory restriction and elevated pleural and esophageal pressures in morbid obesity. *J Appl Physiol*. 2010;108(1):212–8.
  167. Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel JM. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016;20(1).
  168. Loring SH, Topulos GP, Hubmayr RD. Transpulmonary pressure: The importance of precise definitions and limiting assumptions. Vol. 194, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016. p. 1452–7.
  169. Sahetya SK, Brower RG. The promises and problems of transpulmonary pressure measurements in acute respiratory distress syndrome. Vol. 22, *Current Opinion in Critical Care*. 2016. p. 7–13.
  170. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. In: *European Respiratory Journal, Supplement*. 2003.
  171. Protti A, Cressoni M, Santini A, Langer T, Mietto C, Febres D, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: Any safe threshold? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(10):1354–62.
  172. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):346–55.
  173. Protti A, Andreis DT, Monti M, Santini A, Sparacino CC, Langer T, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: Any difference between statics and dynamics? *Crit Care Med*. 2013;41(4):1046–55.
  174. Gattinoni L. Ultra-protective ventilation and hypoxemia. Vol. 20, *Critical Care*. 2016.
  175. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy ( $\approx 3$  ml/kg) combined with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal

- versus “conventional” protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: The prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):847–56.
176. Fanelli V, Ranieri M V., Mancebo J, Moerer O, Quintel M, Morley S, et al. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2016;20(1).
  177. Combes A, Fanelli V, Pham T, Ranieri VM, Goligher EC, Brodie D, et al. Feasibility and safety of extracorporeal CO<sub>2</sub> removal to enhance protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: the SUPERNOVA study. *Intensive Care Med.* 2019;45(5):592–600.
  178. National Heart, Lung and BIACTN. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;327–36.
  179. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2008;299(6):637–45.
  180. Mercat A, Richard JCM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2008;299(6):646–55.
  181. Guo L, Xie J, Huang Y, Pan C, Yang Y, Qiu H, et al. Higher PEEP improves outcomes in ARDS patients with clinically objective positive oxygenation response to PEEP: A systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1).
  182. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abaira V, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(2):220–30.
  183. Chiumello D, Marino A, Brioni M, Cigada I, Menga F, Colombo A, et al. Lung recruitment assessed by respiratory mechanics and computed tomography in patients with acute respiratory distress syndrome what is the relationship? *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(11):1254–63.
  184. Gattinoni L, Carlesso E, Brazzi L, Cressoni M, Rosseau S, Kluge S, et al. Friday night ventilation: A safety starting tool kit for mechanically ventilated patients. Vol. 80, *Minerva Anestesiologica.* 2014. p. 1046–57.
  185. Gattinoni L, Collino F, Maiolo G, Rapetti F, Romitti F, Tonetti T, et al. Positive end-expiratory pressure: How to set it at the individual level. Vol. 5, *Annals of Translational Medicine.* 2017.
  186. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, et al. Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: A pilot, randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2016;44(1):32–42.

187. Ashbaugh DG, Petty TL, Bigelow DB, Harris TM. Continuous positive-pressure breathing (CPPB) in adult respiratory distress syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1969;
188. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, Adhikari NKJ, Pinto R, Fan E, et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome: A secondary analysis of the LOVS and express trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(1):70–6.
189. Chiumello D, Cressoni M, Carlesso E, Caspani ML, Marino A, Gallazzi E, et al. Bedside selection of positive end-expiratory pressure in mild, moderate, and severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2014;42(2):252–64.
190. Kallet RH, Branson RD. Do the NIH ARDS Clinical Trials Network PEEP/FIO<sub>2</sub> tables provide the best evidence-based guide to balancing PEEP and FIO<sub>2</sub> settings in adults? In: *Respiratory Care.* 2007. p. 461–75.
191. Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD. Optimum End-Expiratory Airway Pressure in Patients with Acute Pulmonary Failure. *N Engl J Med.* 1975;292(6):284–9.
192. Pintado MC, de Pablo R, Trascasa M, Milicua JM, Rogero S, Daguerre M, et al. Individualized PEEP setting in subjects with ARDS: A randomized controlled pilot study. *Respir Care.* 2013;58(9):1416–23.
193. Rodriguez PO, Bonelli I, Setten M, Attie S, Madorno M, Maskin LP, et al. Transpulmonary pressure and gas exchange during decremental PEEP titration in pulmonary ARDS patients. *Respir Care.* 2013;58(5):754–63.
194. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Schettino GDPP, Filho GL, Kairalla RA, 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.* 1995;152(6 I):1835–46.
195. Decalliot F, Demoule A, Maggiore SM, Jonson B, Duvaldestin P, Brochard L. Pressure-volume curves with and without muscle paralysis in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2006;32(9):1322–8.
196. Ranieri VM, Giuliani R, Fiore T, Dambrosio M, Milic-Emili J. Volume-pressure curve of the respiratory system predicts effects of PEEP in ARDS: “Occlusion” versus “constant flow” technique. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(1):19–27.
197. Grasso S, Stripoli T, De Michele M, Bruno F, Moschetta M, Angelelli G, et al. ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: Role of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(8):761–7.
198. Pelosi P, Ball L. Should we titrate ventilation based on driving pressure? Maybe not in the way we would expect. *Ann Transl Med.* 2018;6(19):389–389.
199. MEAD J, GAENSLER EA. Esophageal and pleural pressures in man, upright and supine. *J Appl Physiol.* 1959;14(1):81–3.
200. Gattinoni L, Chiumello D, Carlesso E, Valenza F. Bench-to-bedside review: Chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. Vol.

- 8, Critical Care. 2004. p. 350–5.
201. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(6):1807–14.
  202. Cressoni M, Chiumello D, Carlesso E, Chiurazzi C, Amini M, Brioni M, et al. Compressive forces and computed tomography-derived positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2014;121(3):572–81.
  203. Costa ELV, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C, Bohm SH, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. In: *Applied Physiology in Intensive Care Medicine 1: Physiological Notes - Technical Notes - Seminal Studies in Intensive Care, Third Edition*. 2012. p. 165–70.
  204. Gernoth C, Wagner G, Pelosi P, Luecke T. Respiratory and haemodynamic changes during decremental open lung positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2009;13(2).
  205. Lowhagen K, Lundin S, Stenqvist O. Regional intratidal gas distribution in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome - assessed by electric impedance tomography. *Minerva Anestesiol*. 2010;76(12):1024–35.
  206. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M, Quintel M, Russo SG, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(6):578–86.
  207. Guo F, Chen J, Liu S, Yang C, Yang Y. Dead space fraction changes during PEEP titration following lung recruitment in patients with ARDS. *Respir Care*. 2012;57(10):1578–85.
  208. Huang Y, Yang Y, Chen Q, Liu S, Liu L, Pan C, et al. Pulmonary acute respiratory distress syndrome: Positive end-expiratory pressure titration needs stress index. *J Surg Res*. 2013;185(1):347–52.
  209. Yang Y, Li Y, Liu SQ, Liu L, Huang YZ, Guo FM, et al. Positive end expiratory pressure titrated by transpulmonary pressure improved oxygenation and respiratory mechanics in acute respiratory distress syndrome patients with intra-abdominal hypertension. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(17):3234–9.
  210. Valentini R, Aquino-Esperanza J, Bonelli I, Maskin P, Setten M, Danze F, et al. Gas exchange and lung mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome: Comparison of three different strategies of positive end expiratory pressure selection. *J Crit Care*. 2015;30(2):334–40.
  211. Chiumello D, Mongodi S, Algieri I, LucaVergani G, Orlando A, Via G, et al. Assessment of lung aeration and recruitment by CT scan and ultrasound in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 2018;46(11):1761–8.
  212. Spadaro S, Mauri T, Böhm SH, Scaramuzza G, Turrini C, Waldmann AD, et al.

- Variation of poorly ventilated lung units (silent spaces) measured by electrical impedance tomography to dynamically assess recruitment. *Crit Care*. 2018;22(1).
213. Famous KR, Delucchi K, Ware LB, Kangelaris KN, Liu KD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):331–8.
  214. Frank AJ, Thompson BT. Pharmacological treatments for acute respiratory distress syndrome. Vol. 16, *Current Opinion in Critical Care*. 2010. p. 62–8.
  215. Boyle AJ, Sweeney RM, McAuley DF. Pharmacological treatments in ARDS; a state-of-the-art update. Vol. 11, *BMC Medicine*. 2013.
  216. Smith FG, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, et al. Effect of intravenous  $\beta$ -2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9812):229–35.
  217. O’Kane CM, McKeown SW, Perkins GD, Bassford CR, Gao F, Thickett DR, et al. Salbutamol up-regulates matrix metalloproteinase-9 in the alveolar space in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2009;37(7):2242–9.
  218. Kadoi Y, Hinohara H, Kunimoto F, Saito S, Goto F, Kosaka T, et al. Pilot study of the effects of ONO-5046 in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesth Analg*. 2004;99(3):872–7.
  219. Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL, Dmitrienko A, Jackson K, Thompson BT, et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: Results of the STRIVE study. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1695–702.
  220. Seam N, Meduri GU, Wang H, Nysten ES, Sun J, Schultz MJ, et al. Effects of methylprednisolone infusion on markers of inflammation, coagulation, and angiogenesis in early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2012;40(2):495–501.
  221. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1671–84.
  222. McAuley DF, Laffey JG, O’Kane CM, Perkins GD, Mullan B, Trinder TJ, et al. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(18):1695–703.
  223. Truwit JD, Bernard GR, Steingrub J, Matthay MA, Liu KD, Albertson TE, et al. Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2191–200.
  224. Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E, Chabanne R, Bastien Faure JS, Roszyk L, et al. Sevoflurane for sedation in acute respiratory distress syndrome a randomized controlled pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):792–800.
  225. Shyamsundar M, McAuley DF, Ingram RJ, Gibson DS, O’Kane D, McKeown ST, et

- al. Keratinocyte growth factor promotes epithelial survival and resolution in a human model of lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(12):1520–9.
226. Kesecioglu J, Beale R, Stewart TE, Findlay GP, Rouby JJ, Holzapfel L, et al. Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(10):989–94.
227. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, Weg JG, Wiedemann HP, Raventós AA, et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334(22):1417–21.
228. Spragg RG, Lewis JF, Walrath HD, Johannigman J, Bellingan G, Laterre PF, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(9).
229. Vincent JL, Artigas A, Petersen LC, Meyer C. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial assessing safety and efficacy of active site inactivated recombinant factor VIIa in subjects with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2009;37(6):1874–80.
230. Morris PE, Papadakos P, Russell JA, Wunderink R, Schuster DP, Truitt JD, et al. A double-blind placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid in the treatment of patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2008;36(3):782–8.
231. Angus DC, Clermont G, Linde-Zwirble WT, Mustafa AA, Dremsizov TT, Lidicker J, et al. Healthcare costs and long-term outcomes after acute respiratory distress syndrome: A phase III trial of inhaled nitric oxide. *Crit Care Med*. 2006;34(12):2883–90.
232. Lukaszewicz AC, Mebazaa A, Callebert J, Matéo J, Gatecel C, Kechiche H, et al. Lack of alteration of endogenous nitric oxide pathway during prolonged nitric oxide inhalation in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2005;33(5):1008–14.
233. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase ntrial. Inhaled nitric oxide in ards study group. *Respir Care*. 1998;43(7):544.
234. Koh Y, Hurford WE. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: From bench to bedside. *Int Anesthesiol Clin*. 2003;41(1):91–102.
235. Doering EB, William Hanson C, Reily DJ, Marshall C, Marshall BE. Improvement in oxygenation by phenylephrine and nitric oxide in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1997;87(1):18–25.
236. Jolliet P, Bulpa P, Ritz M, Ricou B, Lopez J, Chevrolet JC. Additive beneficial effects of the prone position, nitric oxide, and almitrine bismesylate on gas exchange and oxygen transport in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1997;25(5):786–94.
237. Walrath D, Schneider T, Schermuly R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W.



- Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(3):991–6.
238. Krafft P, Fridrich P, Fitzgerald RD, Koc D, Steltzer H. Effectiveness of nitric oxide inhalation in septic ARDS. *Chest.* 1996;109(2):486–93.
239. Weigand MA, Snyder-Ramos SA, Möllers AG, Bauer J, Hansen D, Kochen W, et al. Inhaled nitric oxide does not enhance lipid peroxidation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2000;28(10):3429–35.
240. Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM, Morris PE, Paz HL, Russell JA, et al. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. *Chest.* 1997;112(1):164–72.
241. Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Levin JL. Phase I trial of the recombinant soluble complement receptor 1 in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2000;28(9):3149–54.
242. Thompson BT. Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2000;283(15):1995–2002.
243. Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 1976;4(1):13–4.
244. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, Vicardi P, Crotti S, Valenza F, et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(2):387–93.
245. Albert RK, Hubmayr RD. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1660–5.
246. Cornejo RA, Diaz JC, Tobar EA, Bruhn AR, Ramos CA, Gonzalez RA, et al. Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(4):440–8.
247. Gattinoni L, Pesenti A, Carlesso E. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure: Impact and clinical fallout through the following 20 years. *Intensive Care Med.* 2013;39(11):1909–15.
248. Gattinoni LG, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001;345(8):568–73.
249. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2004;292(19):2379–87.
250. Voggenreiter G, Aufmkolk M, Stiletto RJ, Baacke MG, Waydhas C, Ose C, et al. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury - A prospective randomized trial. *J Trauma - Inj Infect Crit Care.* 2005;59(2):333–43.

251. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(11):1233–9.
252. Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, Castedo J, Serrano JM, Besso G, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: A multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2008;34(8):1487–91.
253. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009;302(18):1977–84.
254. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159–68.
255. Lee JM, Bae W, Lee YJ, Cho YJ. The efficacy and safety of prone positional ventilation in acute respiratory distress syndrome: Updated study-level meta-analysis of 11 randomized controlled trials. Vol. 42, *Critical Care Medicine*. 2014. p. 1252–62.
256. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NKJ, Latini R, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: Systematic review and meta-analysis. Vol. 36, *Intensive Care Medicine*. 2010. p. 585–99.
257. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Dachraoui F, Ouanes I, Brochard L. An updated study-level meta-analysis of randomised controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury. *Crit Care*. 2011;15(1).
258. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901–11.
259. Taylor MG, Bromilow J. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. Vol. 14, *Media, War and Conflict*. 2013. p. 82–3.
260. Uhlig C, Silva PL, Deckert S, Schmitt J, De Abreu MG. Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(1).
261. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005;33(8):1681–7.
262. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2002;30(10):2175–82.
263. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*.

2004;350(22):2247–56.

264. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, DeBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;354(24):2564–75. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa062200>
265. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, DeBoisblanc B, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(21):2213–24.
266. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced crystalloids versus saline in Critically Ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378(9):829–39.
267. Grissom CK, Hirshberg EL, Dickerson JB, Brown SM, Lanspa MJ, Liu KD, et al. Fluid management with a simplified conservative protocol for the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2015;43(2):288–95.
268. Forel JM, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache JL, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2006;
269. Hraiech S, Forel JM, Papazian L. The role of neuromuscular blockers in early ARDS. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2012.
270. Szakmany T, Woodhouse T. Use of cisatracurium in critical care a review of the literature. *Minerva Anesthesiol*. 2015;
271. Arroliga A, Frutos-Vivar F, Hall J, Esteban A, Apezteguía C, Soto L, et al. Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 2005;128(2):496–506.
272. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin a, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368:2159–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23688302>
273. Gannier M, Roch A, Forel J-M, Thirion X, Arnal J-M, Donati S, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome\*. *Crit Care Med*. 2004;
274. Neto AS, Pereira VGM, Espósito DC, Damasceno MCT, Schultz MJ. Neuromuscular blocking agents in patients with acute respiratory distress syndrome: a summary of the current evidence from three randomized controlled trials. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2012 Dec 26;2(1):33. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/2110-5820-2-33>
275. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2013;17(2).
276. Greenberg SB, Vender J. The use of neuromuscular blocking agents in the ICU:

- Where are we now? Vol. 41, *Critical Care Medicine*. 2013. p. 1332–44.
277. Murray MJ, Deblock H, Erstad B, Gray A, Jacobi J, Jordan C, et al. Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient. Vol. 44, *Critical Care Medicine*. 2016. p. 2079–103.
278. Thilen SR, Bhananker SM. Qualitative Neuromuscular Monitoring: How to Optimize the Use of a Peripheral Nerve Stimulator to Reduce the Risk of Residual Neuromuscular Blockade. *Curr Anesthesiol Rep*. 2016;6(2):164–9.
279. Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part ii: Methods to reduce the risk of residual weakness. Vol. 111, *Anesthesia and Analgesia*. 2010. p. 129–40.
280. Mehta S, Burry L, Fischer S, Martinez-Motta JC, Hallett D, Bowman D, et al. Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006;34(2):374–80.
281. Rhoney DH, Murry KR. National survey of the use of sedating drugs, neuromuscular blocking agents, and reversal agents in the intensive care unit. Vol. 18, *Journal of Intensive Care Medicine*. 2003. p. 139–45.
282. Frankel H, Jeng J, Tilly E, Andre AS, Champion H. The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standards in a surgical intensive care unit. *Am Surg*. 1996;62(6):503–6.
283. Hraiech S, Forel JM, Guervilly C, Rambaud R, Lehingue S, Adda M, et al. How to reduce cisatracurium consumption in ARDS patients: the TOF-ARDS study. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1).
284. Hansen-Flaschen J, Cowen J, Raps EC. Neuromuscular blockade in the intensive care unit: More than we bargained for. Vol. 147, *American Review of Respiratory Disease*. 1993. p. 234–6.
285. Taylor C. Intensive care unit acquired weakness. Vol. 19, *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2018. p. 79–82.
286. Bouju P, Tadié JM, Barbarot N, Letheulle J, Uhel F, Fillatre P, et al. Clinical assessment and train-of-four measurements in critically ill patients treated with recommended doses of cisatracurium or atracurium for neuromuscular blockade: a prospective descriptive study. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1).
287. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest*. 1998;114(2):541–8.
288. Nelson BJ, Weinert CR, Bury CL, Marinelli WA, Gross CR. Intensive care unit drug use and subsequent quality of life in acute lung injury patients. *Crit Care Med*. 2000;28(11):3626–30.
289. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, et al. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(8):724–31.

290. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, Guyatt G, Meade M, Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: A systematic review. Vol. 26, *Intensive Care Medicine*. 2000. p. 275–85.
291. Bourenne J, Hraiech S, Roch A, Gainnier M, Papazian L, Forel JM. Sedation and neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2017 Jul;5(14):291.
292. Robinson BRH, Berube M, Barr J, Riker R, Gélinas C. Psychometric analysis of subjective sedation scales in critically ill adults. Vol. 41, *Critical Care Medicine*. 2013.
293. Bilgili B, Montoya JC, Layon AJ, Berger AL, Kirchner HL, Gupta LK, et al. Utilizing Bi-Spectral Index (BIS) for the monitoring of sedated adult ICU patients: A systematic review. Vol. 83, *Minerva Anestesiologica*. 2017. p. 288–301.
294. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005;128(2):525–32.
295. Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, De Moraes Paisani D, Damiani LP, Guimarães HP, et al. Effect of lung recruitment and titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome - A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;318(14):1335–45.
296. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351–63.
297. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965–75.
298. Gattinoni L, Vasques F, Quintel M. Use of ECMO in ARDS: Does the EOLIA trial really help? Vol. 22, *Critical Care*. 2018.
299. Tomimatsu T, Kakigano A, Mimura K, Kanayama T, Koyama S, Fujita S, et al. Maternal carbon dioxide level during labor and its possible effect on fetal cerebral oxygenation: Mini review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(1):1–6.
300. Elsayegh D, Shapiro JM. Management of the obstetric patient with status asthmaticus. Vol. 23, *Journal of Intensive Care Medicine*. 2008. p. 396–402.
301. Meschia G. Fetal Oxygenation and Maternal Ventilation. Vol. 32, *Clinics in Chest Medicine*. 2011. p. 15–9.
302. Raghuraman N, Temming LA, Stout MJ, MacOnes GA, Cahill AG, Tuuli MG. Intrauterine hyperoxemia and risk of neonatal morbidity. *Obstet Gynecol*. 2017;129(4):676–82.
303. Oliveira C, Lopes MAB, Rodrigues AS, Zugaib M, Francisc RPV. Influence of the prone position on a stretcher for pregnant women on maternal and fetal

- hemodynamic parameters and comfort in pregnancy. *Clinics*. 2017;72(6):325–32.
304. Freeman L, Bloemenkamp K, Franssen M, Papatsonis D, Hollmann M, Woiski M, et al. 54: Remifentanil patient controlled analgesia versus epidural analgesia in labor; a randomized controlled equivalence trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Jan;210(1):S36–7.
305. Guay J, Grenier Y, Varin F. Clinical pharmacokinetics of neuromuscular relaxants in pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 1998 Jun;34(6):483–96.
306. Fujinaga M, Baden JM, Mazze RI. Developmental toxicity of nondepolarizing muscle relaxants in cultured rat embryos. *Anesthesiology*. 1992 Jun;76(6):999–1003.
307. Karabulut AK, Reisli R, Uysal II, Celik JB, Ziylan T. An investigation of non-depolarizing muscle relaxants on embryonic development in cultured rat embryos. *Eur J Anaesthesiol*. 2004 Sep;21(9):715–24.
308. Jun IJ, Jun J, Kim EM, Lee KY, Kim N, Chung MH, et al. Comparison of rocuronium-induced neuromuscular blockade in second trimester pregnant women and non-pregnant women. *Int J Obstet Anesth*. 2018 May;34:10–4.
309. Perreault C, Guay J, Gaudreault P, Cyrenne L, Varin F. Residual curarization in the neonate after caesarean section. *Can J Anaesth*. 1991 Jul;38(5):587–91.
310. Guay J, Littleford J. Are non-depolarizing neuromuscular blocking agents innocuous for the neonates? (multiple letters) [7]. *Can J Anesth*. 2005 Feb;52(2):213–4.
311. Rossi A, Cornette J, Johnson MR, Karamermer Y, Springeling T, Opic P, et al. Quantitative cardiovascular magnetic resonance in pregnant women: Cross-sectional analysis of physiological parameters throughout pregnancy and the impact of the supine position. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):31.
312. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(2):124–7.
313. Nicolaidis KH, Bakalis S, Akolekar R, Gallo DM, Poon LC. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(4):409–20.
314. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: New concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr;204(4):288–300.
315. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):86–98.
316. Clark SL, Nageotte MP, Garite TJ, Freeman RK, Miller DA, Simpson KR, et al. Intrapartum management of category II fetal heart rate tracings: Towards standardization of care. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(2):89–97.
317. ACOG. Practice bulletin no. 114: Management of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(1):223–36.

318. Raghuraman N, Cahill AG. Update on Fetal Monitoring: Overview of Approaches and Management of Category II Tracings. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017 Dec;44(4):615–24.
319. Daily WH, Katz AR, Tonnesen A, Allen SJ. Beneficial effect of delivery in a patient with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 1990 Feb;72(2):383–6.
320. Catanzarite V, Willms D, Wong D, Landers C, Cousins L, Schrimmer D. Acute Respiratory Distress Syndrome in Pregnancy and the Puerperium: Causes, Courses, and Outcomes. *Obstet Gynecol.* 2001;97(5):760–4.
321. Tomlinson MW, Caruthers TJ, Whitty JE, Gonik B. Does delivery improve maternal condition in the respiratory-compromised gravida? *Obstet Gynecol.* 1998;91(1):108–11.
322. Sarnaik AP, Lieh-Lai M. Adult respiratory distress syndrome in children. *Pediatr Clin North Am.* 1994 Oct;41(2):337–63.
323. Lapinsky SE, Rojas-Suarez JA, Crozier TM, Vasquez DN, Barrett N, Austin K, et al. Mechanical ventilation in critically-ill pregnant women: a case series. *Int J Obstet Anesth.* 2015 Nov;24(4):323–8.
324. Jenkins TM, Troiano NH, Graves CR, Baird SM, Boehm FH. Mechanical ventilation in an obstetric population: Characteristics and delivery rates. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):549–52.
325. Georgopoulos D, Gomez A, Mink S. Factors determining lobar emptying during maximal and partial forced deflations in nonhomogeneous airway obstruction in dogs. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(5):1241–7.
326. Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: Time to revisit its definition. *Crit Care Med.* 2008;36(10):2912–21.
327. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA, Harpel KS, Deleo J. Prospective validation of an acute respiratory distress syndrome predictive score. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(5 Pt 1):1518–26.
328. Dr. Nicolas Rodondi, MD, MAS, Ms. Wendy P. J. den Elzen, MSc, Dr. Douglas C. Bauer, MD, Dr. Anne R. Cappola, MD, ScM, Dr. Salman Razvi, MD, FRCP, Dr. John P. Walsh, MBBS, FRACP, PhD, Dr. Bjørn O. Åsvold, MD, PhD, Dr. Giorgio Iervasi, MD, Dr. Misa Imaizumi P. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone.* 2010;23(1):1–7.
329. Villar J, Blanco J, Del Campo R, Andaluz-Ojeda D, Díaz-Domínguez FJ, Muriel A, et al. Assessment of PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> for stratification of patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open.* 2015;5(3):1–8.
330. Oliver J. 濟無No Title No Title. *J Chem Inf Model.* 2013;53(9):1689–99.
331. Hess DR. Recruitment maneuvers and PEEP titration. *Respir Care.* 2015;60(11):1688–704.

332. Santa Cruz R, Rojas JI, Nervi R, Heredia R, Ciapponi A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6).
333. deBacker J, Hart N, Fan E. Neuromuscular Blockade in the 21st Century Management of the Critically Ill Patient. *Chest.* 2017;151(3):697–706.
334. Bruscia Emanuela M. and BTL. CF Lung Immunity: The Role of the Macrophage. *J Innate Immun.* 2016;8(6):550–63.
335. Villar J, Ambrós A, Soler JA, Martínez D, Ferrando C, Solano R, et al. Age, Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub>, and plateau pressure score: A proposal for a simple outcome score in patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2016;44(7):1361–9.
336. Bos LD, Schouten LR, Cremer OL, Ong DSY, Schultz MJ, MARS consortium, et al. External validation of the APPS, a new and simple outcome prediction score in patients with the acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1).
337. Wang CY, Calfee CS, Paul DW, Janz DR, May AK, Zhuo H, et al. One-year mortality and predictors of death among hospital survivors of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2014 Mar;40(3):388–96.
338. Cooke CR, Kahn JM, Caldwell E, Okamoto VN, Heckbert SR, Hudson LD, et al. Predictors of hospital mortality in a population-based cohort of patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2008;36(5):1412–20.
339. Onchi MEM, Bellenfant F, Cariou A, J LA, Thebert DOMI, Laurent I, et al. Early Predictive Factors of Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome A Multivariate Analysis. 1995;(January 1992).
340. Damluji A, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Sevransky JE, Fan E, Shanholtz C, et al. Short-term mortality prediction for acute lung injury patients: External validation of the Acute Respiratory Distress Syndrome Network prediction model. *Crit Care Med.* 2011;39(5):1023–8.
341. Levitt JE, Calfee CS, Goldstein BA, Vojnik R, Matthay MA. Early acute lung injury: Criteria for identifying lung injury prior to the need for positive pressure ventilation. *Crit Care Med.* 2013;41(8):1929–37.
342. Kangelaris KN, Calfee CS, May AK, Zhuo H, Matthay MA, Ware LB. Is there still a role for the lung injury score in the era of the Berlin definition ARDS? *Ann Intensive Care.* 2014;4(1):1–10.
343. Go L, Budinger GRS, Kwasny MJ, Peng J, Forel JM, Papazian L, et al. Failure to improve the oxygenation index is a useful predictor of therapy failure in acute respiratory distress syndrome clinical trials. *Crit Care Med.* 2016;44(1):e40–4.
344. Santos RS, Silva PL, Rocco JR, Pelosi P, Rocco PRM. A mortality score for acute respiratory distress syndrome: Predicting the future without a crystal ball. *J Thorac*



- Dis. 2016;8(8):1872–6.
345. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med.* 1994;20(3):225–32.
  346. Matthay MA, McAuley DF, Ware LB. Clinical trials in acute respiratory distress syndrome: challenges and opportunities. Vol. 5, *The Lancet Respiratory Medicine.* 2017. p. 524–34.
  347. Neto AS, Barbas CSV, Simonis FD, Artigas-Raventós A, Canet J, Determann RM, et al. Epidemiological characteristics, practice of ventilation, and clinical outcome in patients at risk of acute respiratory distress syndrome in intensive care units from 16 countries (PRoVENT): an international, multicentre, prospective study. *Lancet Respir Med.* 2016;4(11):882–93.
  348. Levitt JE, Bedi H, Calfee CS, Gould MK, Matthay MA. Identification of early acute lung injury at initial evaluation in an acute care setting prior to the onset of respiratory failure. *Chest.* 2009;135(4):936–43.
  349. Calfee CS, Eisner MD, Ware LB, Thompson BT, Parsons PE, Wheeler AP, et al. Trauma-associated lung injury differs clinically and biologically from acute lung injury due to other clinical disorders. *Crit Care Med.* 2007;35(10):2243–50.
  350. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(1):3–11.
  351. Suntharalingam G, Regan K, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Influence of direct and indirect etiology on acute outcome and 6-month functional recovery in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2001;29(3):562–6.
  352. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: Latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014;2(8):611–20.
  353. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2000;342(18):1301–8. Available from: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/342/18/1301>
  354. Bos LD, Schouten LR, van Vught LA, Wiewel MA, Ong DSY, Cremer O, et al. Identification and validation of distinct biological phenotypes in patients with acute respiratory distress syndrome by cluster analysis. *Thorax.* 2017;72(10):876–83.
  355. Sinha P, Calfee CS. Phenotypes in acute respiratory distress syndrome: moving towards precision medicine. *Curr Opin Crit Care.* 2019;25(1):12–20.
  356. Barnett N, Ware LB. Biomarkers in Acute Lung Injury-Marking Forward Progress. Vol. 27, *Critical Care Clinics.* 2011. p. 661–83.

357. Reilly JP, Bellamy S, Shashaty MGS, Gallop R, Meyer NJ, Lanken PN, et al. Heterogeneous phenotypes of acute respiratory distress syndrome after major trauma. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(5):728–36.
358. Calfee CS, Janz DR, Bernard GR, May AK, Kangelaris KN, Matthay MA, et al. Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies. *Chest*. 2015;147(6):1539–48.

Journal Pre-proof