

## SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA (SDRA)

### Avances en su enfoque diagnóstico y terapéutico

Javier I. Lasso A.\*  
Abraham Alí M.\*\*  
Fredy Ariza\*\*\*

#### Introducción

El **síndrome de dificultad respiratoria aguda - SDRA** - es una entidad patológica específica. Es un cuadro sindrómico de manifestaciones clínicas, radiográficas y funcionales resultantes de una alteración patológica específica denominada daño alveolar difuso - DAD y cuyos desencadenantes son muy variados, desde la sepsis hasta el trauma. En los últimos años se han producido avances significativos en su enfoque diagnóstico y terapéutico. Presentamos una paciente de nuestra casuística y hacemos una revisión actualizada, basada en la evidencia, del SDRA.

#### Presentación del caso

Mujer 41 años de edad, maestra de colegio en zona rural, remitida desde Villavicencio por un centro de atención primaria con diagnóstico de neumonía basal izquierda. Consultó a ese centro por tos con expectoración purulenta, fiebre y disnea. Se trató inicialmente con oxígeno y ceftriaxone y evolucionó posteriormente a falla respiratoria hipoxémica por lo cual fue intubada y sometida a ventilación mecánica con fracción inspirada de oxígeno (FIO<sub>2</sub>) de 100% y presión positiva al final de la espiración (PEEP). Era previamente asintomática y no tenía antecedentes médicos patológicos conocidos.

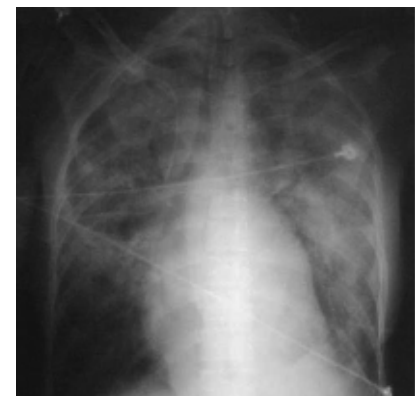
Ingresó a la Unidad de Cuidado Intensivo Médico (UCIM) intubada, hipotensa, taquicárdica y con desaturación severa (SaO<sub>2</sub>: 54, FIO<sub>2</sub>: 100%, PEEP: 10 cm de agua). A la auscultación con estertores inspiratorios difusos y bilaterales y signos de consolidación en la base izquierda. La radiografía de tórax de ingreso mostró infiltrados alveolares ocupando los cuatro cuadrantes; los gases arteriales con acidemia respiratoria severa y trastorno severo del intercambio gaseoso (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>: 46).

El cuadro hemático no mostró leucocitosis. Se encontró anemia normocítica normocrómica, trombocitopenia, dímero D positivo y elevación de las aminotransferasas y las pruebas de función renal. La tinción de Gram del esputo mostró polimorfos nucleares abundantes con cocos Gram positivos, levaduras y micelios de hongos. La coloración ZN fue negativa para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). Los hemocultivos fueron negativos.

Se hacen diagnósticos de ingreso de: 1. Falla respiratoria, 2.

Neumonía multilobar severa adquirida en la comunidad, 3. Choque séptico secundario, 4. Síndrome de disfunción multiorgánica (coagulación intravascular diseminada CID, insuficiencia renal aguda, falla respiratoria, falla cardiovascular y disfunción hepática), y 5. Anemia normocítica normocrómica.

Durante la ventilación mecánica controlada por volumen se encontró disminución importante de la distensibilidad pulmonar (C), elevación de las presiones inspiratoria pico (PIP) y plateau (Ppl), volúmenes corrientes (VT) bajos y acidemia respiratoria e hipoxemia severas, por lo cual se ventiló en modo controlado limitado por presión con PEEP alto e hipercapnia permisiva. Requirió soporte inotrópico y vasopresor alto, aporte de líquidos endovenosos elevado; se inició levofloxacina y fluconazol endovenosos. Durante la evolución los infiltrados alveolares mejoraron por el efecto de la PEEP permitiendo ver, en la radiografía de tórax, signos de crecimiento de la aurícula izquierda: doble contorno cardíaco derecho, elevación del bronquio fuente izquierdo y cuarto arco (Figura 1).



**Figura 1.** Radiografía de tórax portátil (PEEP: 16 cm de agua). Infiltrados alveolares en los cuatro cuadrantes y signos radiográficos de crecimiento auricular izquierdo.

El ecocardiograma transtorácico mostró doble lesión mitral con predominio de la insuficiencia, de posible origen reumático, hipertensión pulmonar severa con presión sistólica en la arteria pulmonar (PSAP) de 80 mmHg y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE) de 70%.

La evolución clínica y ventilatoria fue la de un **SDRA** más edema pulmonar hidrostático que dificultó mucho el manejo del choque séptico. El trastorno del intercambio gaseoso fue persistente y severo a pesar de haberse controlado la infección y los episodios de edema pulmonar. Se hizo una tomografía

#### COORDINACIÓN EDITORIAL

Darío Maldonado Gómez  
Carlos Arturo Torres Duque

#### FUNDACIÓN NEUMOLÓGICA COLOMBIANA

##### Neumología - Medicina Interna

Darío Maldonado G.  
Alejandro Casas H.  
Carlos Arturo Torres D.  
Sylvia Páez M.  
Mauricio González G.  
Abraham Alí M.  
Javier Lasso A.  
Jacqueline Pavía A.

##### Neumología Pediátrica

Oscar Barón P.  
Carlos Rodríguez M.

##### Radiología

Humberto Varón A.

##### Cirugía Torácica

Luis Jaime Téllez R.  
Camilo Osorio B.  
Alvaro Casallas G.

##### Epidemiología Clínica

Claudia Jaramillo V.

\* Internista-Neumólogo, Unidad de Cuidado Intensivo Médico  
Fundación Neumológica Colombiana - Fundación Cardio Infantil

\*\* Internista-Neumólogo, Director de la Unidad de Cuidado Intensivo Médico  
Fundación Neumológica Colombiana - Fundación Cardio Infantil

\*\*\* Residente de Anestesiología, Universidad El Rosario - Fundación Cardio Infantil

computarizada del tórax que mostró imágenes consistentes con la fase fibroproliferativa del SDRA por lo cual se iniciaron corticosteroides (metilprednisolona 40 mg IV cada 8 horas). Evolucionó muy lentamente hacia la mejoría con disminución de los infiltrados pulmonares (Figura 2), mejoría de los índices de oxigenación y resolución de la disfunción multiorgánica. El proceso de retiro de la ventilación mecánica fue difícil por desacondicionamiento físico severo, delirium y episodios de edema pulmonar por lo cual se hizo traqueostomía percutánea. Se inició un programa de rehabilitación pulmonar y rehabilitación física, después de lo cual se pudo retirar el ventilador.

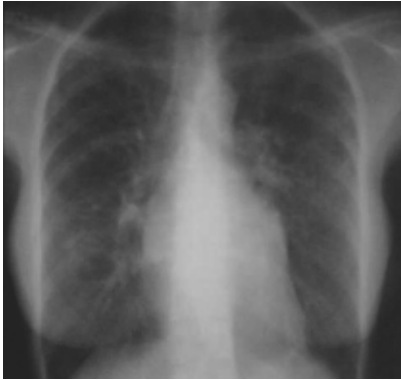


Figura 2. Radiografía al momento del alta

Su permanencia en la UCIM fue de 45 días. Se trasladó a una habitación del piso donde continuó la rehabilitación, repleción nutricional y se pudo decanular sin complicaciones. Se dio salida y se programó cirugía de reemplazo valvular mitral 6 meses más tarde.

## Discusión

**Generalidades.** El SDRA es causa de morbilidad, mortalidad y carga económica muy altas. Su incidencia anual en América y Europa no es similar lo cual se explica, en parte, por la falta de uniformidad en las definiciones y la heterogeneidad de las situaciones clínicas que lo desencadenan. En 1994, se publicó el primer Consenso Americano-Europeo sobre SDRA que revisó las definiciones operacionales, los mecanismos fisiopatológicos y los desenlaces de utilidad para la coordinación de estudios clínicos futuros<sup>1</sup>.

El SDRA corresponde a un espectro de alteraciones radiográficas, gasimétricas y clínicas cuya definición requiere la determinación arbitraria de un punto de corte. De esta manera, el Consenso<sup>1</sup> estableció una diferencia clara entre **SDRA** e **“injurias pulmonares agudas” (IPA)** determinada por la severidad de la alteración del intercambio gaseoso medida por la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. El SDRA tiene una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 y la IPA > 200 y < 300. En ambos casos existe inflamación y edema pulmonar por aumento de la permeabilidad capilar que no puede ser explicada por, pero que puede coexistir con, hipertensión venocapilar, es decir que la presión en cuña no necesariamente debe ser menor de 18 mm Hg. El SDRA y la IPA parecen entonces representar un continuo de alteraciones fisiopatológicas y su diferencia radica en la severidad de las consecuencias.

El daño alveolar difuso, la manifestación histopatológica del SDRA, puede ocurrir por efecto directo de un estímulo dañino en el pulmón, por ejemplo aspiración de contenido gástrico o infección por *P. carinii*, o puede suceder por efecto indirecto de fenómenos relacionados con la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por infección o inflamación, por ejemplo sepsis o pancreatitis aguda respectivamente.

Algunos trabajos han sugerido que el efecto sobre la mecánica respiratoria del SDRA es diferente dependiendo de si el mecanismo de lesión es directo o indirecto, permitiendo identificar grupos de mayor riesgo para barotrauma o inestabilidad cardiovascular<sup>2</sup>. En el SDRA de causa pulmonar hay mayor riesgo de barotrauma y en el SDRA de origen extrapulmonar, por la generación de presión pleural más alta, hay mayor disminución del retorno venoso, del llenado ventricular y del gasto cardíaco<sup>2</sup>. Esto es importante durante la ventilación mecánica con presión positiva y PEEP. Este

trabajo demostró que el aumento del PEEP en el SDRA pulmonar puede aumentar el riesgo de barotrauma sin que el reclutamiento alveolar sea más efectivo y en los pacientes con SDRA extrapulmonar, aunque el reclutamiento alveolar fue más efectivo, hubo mayor inestabilidad hemodinámica.

En el SDRA, el daño alveolar difuso es heterogéneo y evoluciona en tres etapas diferentes lo cual ha permitido estudiar y proponer algunas estrategias terapéuticas ventilatorias<sup>3</sup> y farmacológicas como el uso de corticoides<sup>4</sup>. En la fase inicial o exudativa, primeras 24 horas hasta una semana después, el pulmón se ve hemorrágico y está rígido. Microscópicamente hay edema proteináceo y hemorrágico en el intersticio y los alvéolos con formación de membrana hialina. Hay áreas de necrosis del epitelio alveolar y del endotelio vascular con trombos de fibrina y migración de neutrófilos hacia el intersticio y espacios alveolares<sup>5</sup>. La fase proliferativa, siguientes 2 semanas, se caracteriza por organización de los exudados y fibrosis. Hay disminución de la densidad vascular capilar, engrosamiento y fibrosis del intersticio, necrosis de neumocitos tipo I y proliferación de neumocitos tipo II., ocupación alveolar por detritus, fibrina y finalmente por fibroblastos y colágeno que obliteran la luz alveolar<sup>6</sup>.

La fase fibrótica puede comenzar a partir del día 10 y sobreponerse con la fase proliferativa. El pulmón es de consistencia pétrea por la cicatrización y hay mayor compromiso vascular con proliferación miointimal y fibrosis mural; estos procesos resuelven casi completamente en la mayoría de los casos. Los depósitos de colágeno se reducen a tales niveles que los sobrevivientes pueden acercarse a la normalidad en las pruebas de función pulmonar<sup>6</sup>.

La severidad de los cambios patológicos iniciales no se correlaciona con la recuperación funcional tardía; en cambio, el grado de fibrosis sí es predictor de la evolución. La fibrosis extensa impide la ventilación mecánica y el intercambio gaseoso resultando en acidemia respiratoria severa e hipoxemia refractaria. Algunos estudios han mostrado que la fase fibrótica puede comenzar incluso en las primeras 24 horas. Este es el punto de partida de algunos grupos que han propuesto el tratamiento temprano con corticoides<sup>7</sup>.

Muchos agentes proinflamatorios como endotoxinas y citoquinas quimotácticas e inflamatorias, factor de crecimiento endotelial, trombina y proteínas de alta movilidad junto con estrés oxidativo han sido implicados en el aumento de la permeabilidad capilar y en el daño tisular<sup>8</sup>. Esto explica la orientación multidisciplinaria que se ha dado a la investigación de estrategias terapéuticas que actúen en diferentes puntos de la patogénesis del SDRA y que a continuación exponemos brevemente.

## Terapia ventilatoria.

El paciente con SDRA requiere apoyo ventilatorio como medida de soporte vital mientras la intensidad de los mecanismos fisiopatológicos del síndrome le permiten al paciente retomar la ventilación por sus propios medios. Sin embargo, la ventilación mecánica frecuentemente agrava la lesión pulmonar. Las altas presiones (barotrauma), la distensión excesiva de los alvéolos relativamente normales (volutrauma); la inflación y deflación intermitentes durante cada ciclo ventilatorio (fuerzas de cizallamiento); las altas concentraciones de oxígeno (toxicidad por oxígeno) y los efectos adversos de sustancias pro-inflamatorias y oxidantes (biotrauma) pueden inducir o aumentar la injuria pulmonar.

Estas observaciones clínicas han estimulado la búsqueda de estrategias para reducir la IPA asociada a la ventilación, tales como ventilación limitada por volumen y por presión o ventilación de “protección pulmonar” con hipercapnia permisiva y la ventilación con altos valores de PEEP o “pulmón abierto”.

**Ventilación de “protección pulmonar” con hipercapnia permisiva.** Varios trabajos controlados y con asignación aleatoria de pacientes con SDRA, han comparado ventilación mecánica con volúmenes corrientes (Vt) bajos de 4 a 8 mL/kg y límites de presión pico (PIP) o presión plateau (Ppl) entre 25 y 30 cm de agua, contra ventilación “convencional” usando Vt de 10 a 15 mL/kg y PIP o Ppl entre 45 y 60 cm de agua<sup>6,7,8,9,10,11</sup>. Tres de estos estudios<sup>6,7,8</sup> con 288 pacientes en total, no lograron demostrar ventajas en cuanto a la mortalidad como lo habían sugerido estudios previos<sup>12,13</sup>. Los criterios de inclusión de estos trabajos fueron variables en cuanto a la severidad, límites de presión y PEEP lo cual puede explicar los resultados. En contraste, un estudio<sup>9</sup> que incluyó 861 pacientes, acogiendo las definiciones de la Conferencia Americana-

Europea de Consenso sobre SDRA, demostró que la ventilación de “protección pulmonar” disminuyó el riesgo de mortalidad, 31% versus 40% en el grupo de control con ventilación “convencional”. Otro estudio aleatorizado y controlado<sup>10</sup> también demostró disminución de la mortalidad con ventilación de “protección pulmonar” más PEEP y maniobras de reclutamiento (ver adelante “pulmón abierto”).

En resumen, existen dos estudios nivel I<sup>9,10</sup> que permiten hacer una recomendación grado A para el uso de ventilación de “protección pulmonar” con hipercapnia permisiva en el tratamiento del SDRA.

**Ventilación con PEEP o “pulmón abierto”.** Desde la primera descripción del SDRA la aplicación de PEEP ha demostrado que mejora la oxigenación, disminuye la elastancia estática y aumenta la capacidad residual funcional. Gattinoni<sup>14</sup> demostró con imágenes tomográficas de pacientes con SDRA que la aplicación de PEEP recluta las zonas de pulmón colapsado mejorando la relación V/Q. En un pequeño estudio de 92 pacientes, aleatorizado y controlado, la aplicación de PEEP de 2 cm de agua por encima del punto de inflexión inferior (PII), durante la ventilación de “protección pulmonar”, disminuyó la mortalidad independientemente de otros factores, 72% en el grupo control versus 38% en el grupo experimental, (IC 95%: 0.31 a 0.91)<sup>9</sup>. Este único trabajo con un nivel de evidencia II permite hacer una recomendación grado C con respecto al uso de PEEP en SDRA.

Otras estrategias ventilatorias como integración de respiración espontánea, ventilación pulmonar independiente, ventilación de alta frecuencia, ventilación en posición prona y oxigenación con membrana extracorpórea no tienen estudios que permitan hacer una recomendación favorable<sup>15</sup> Tabla 1. En particular, para la ventilación en posición prona existe un estudio<sup>16</sup> nivel I que permite hacer una recomendación grado B en contra de su uso. Este trabajo no demostró ningún efecto benéfico sobre la evolución de la falla multiorgánica ni la mortalidad. Parece que algunos pacientes muy severamente enfermos podrían beneficiarse del cambio de posición, pero se necesita confirmación con estudios futuros.

## Terapia Farmacológica

**Óxido nítrico inhalado.** La inhalación de óxido nítrico (ONi) produce vasodilatación selectiva en zonas pulmonares ventiladas, redistribuyendo el flujo sanguíneo de las áreas no ventiladas a las ventiladas. En estudios clínicos aleatorizados y controlados el ONi mejoró significativamente la oxigenación aunque no hubo diferencias en la mortalidad, estancia hospitalaria y días libres de ventilación mecánica<sup>6,17</sup>. La evidencia disponible, cuatro estudios nivel I<sup>8,19,20,21</sup> permite hacer una recomendación grado A para no usar el ONi en SDRA<sup>16</sup>.

**Prostaciclina Aerosolizada.** Es un potente vasodilatador de corta acción que produce efectos similares a los del ONi. En la literatura no hay estudios clínicos aleatorizados controlados que permitan hacer alguna recomendación en favor de su utilización<sup>16</sup>.

**Surfactante.** Con base en las propiedades fisiológicas del surfactante pulmonar y la reconocida disfunción de éste en SDRA, se han hecho estudios aleatorizados controlados de administración de surfactante sintético en dosis y métodos variables. Desafortunadamente los resultados no han demostrado disminución de la mortalidad. Solo un estudio, nivel I demostró disminución de la mortalidad y mejoría de la oxigenación en un subgrupo de 19 pacientes tratados con dosis de surfactante de 100 mg por kg de peso cuatro veces al día<sup>22</sup>. En el momento el nivel de evidencia con respecto al uso de surfactante pulmonar en SDRA no permite hacer ninguna recomendación.

**Ventilación líquida parcial (VLP).** Durante la ventilación líquida parcial (VLP) se usa perfluorocarbono (PFC) el cual fluye y se deposita en áreas pulmonares atelectásicas dependientes de la gravedad. Esto permite el reclutamiento de pulmón colapsado, el aumento de la CRF y la oxigenación y la disminución del corto circuito. También se ha sugerido que el PFC puede disminuir la inflamación tisular. En la actualidad la VLP se encuentra en investigación y, por lo tanto, no hay suficiente evidencia que permita hacer alguna recomendación en SDRA<sup>16</sup>.

**Drogas anti inflamatorias.** En el pasado, se evaluó el efecto de administrar altas dosis de metilprednisolona en SDRA en fase temprana. Cuatro estudios nivel I<sup>2,23,24,25</sup> no demostraron beneficio e incluso el más grande, con 304 pacientes<sup>25</sup>, demostró aumento de la mortalidad (52% versus 22%), mayor riesgo de progresión de SDRA y peor

recuperación. En la década de los 80 estos trabajos permitieron hacer una recomendación grado A en contra de su utilización en SDRA. En la década de los 90, varias series de casos que usaron bajas dosis de metilprednisolona durante la fase fibroproliferativa en SDRA, sugirieron que había un rápido aumento de la función pulmonar y disminución de la mortalidad<sup>16</sup>. Sólo un pequeño estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, en 24 pacientes con SDRA en fase proliferativa, que usó bajas dosis de metilprednisolona (2 mg/kg/día) ha demostrado mejoría significativa de la injuria pulmonar, de la disfunción multiorgánica y disminución de la mortalidad, 38% versus 88%<sup>4</sup>. Este nivel II de evidencia, permite hacer una recomendación grado C para el uso de esteroides en SDRA que no resuelve en los primeros 10 días<sup>16</sup>. Otros antiinflamatorios como el ibuprofén y el ketokonazol tienen una recomendación grado C a favor y grado B en contra de su uso en SDRA, respectivamente<sup>16</sup>.

**Antioxidantes.** La considerable producción de radicales libres en SDRA planteó la posibilidad de administrar dosis altas de antioxidantes intravenosos (480 mg/kg/día de N-acetilcisteína) con la cual no se demostró efecto benéfico significativo<sup>26</sup>. Los resultados de otro trabajo con menos dosis (70 mg/kg/día de N-acetilcisteína) demostraron que se aceleró la recuperación, sin embargo, no se disminuyó la tasa de mortalidad<sup>27</sup>. Un estudio clínico aleatorizado y controlado de 51 pacientes, demostró una mejoría de la oxigenación y disminución del tiempo de ventilación mecánica y estancia en UCI, cuando a la nutrición enteral se adicionaron antioxidantes como las vitaminas C y E, betacarotenos, taurina y L-carnitina<sup>28</sup>. Estos estudios con un nivel II de evidencia demuestran algún beneficio del tratamiento con antioxidantes, sin embargo aún no se conoce el mejor antioxidante, la vía de administración ni la dosis por lo cual no se puede hacer ninguna recomendación para su uso en SDRA<sup>16</sup>.

**Tabla 1. Abordajes terapéuticos para SDRA con base en la evidencia clínica**  
Grado de Recomendación para diferentes abordajes terapéuticos en SDRA

Abordaje terapéutico	Recomendación	Grado de Recomendación
<b>Estrategias Ventilatorias</b>		
Presión positiva al final de espiración (PEEP)	Si	C
Ventilación de protección con hipercapnia posible	Si	A
Mantener ventilación espontánea	Si	C
Ventilación pulmonar independiente	Si	E
Terapia de posicionamiento continuo	Si	E
<b>Posición prona</b>		
Uso de rutina en IPA	No	B
Para SDRA severo	Si	C
<b>Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)</b>		
Uso de rutina	No	C
Terapia de rescate previniendo hipoxemia severa	Si	E
<b>Oxido Nítrico inhalado</b>		
Uso de rutina	No	A
Prevención de hipoxemia	Si	C
Prostaciclina aerosolizada	Incierta	?
Surfactante	Incierta	?
Ventilación líquida parcial	Incierta	?
<b>Drogas Antiinflamatorias</b>		
Corticosteroides en fase temprana de SDRA	No	A
Corticosteroides en fase fibroproliferativa	Si	C
Antiinflamatorios no esteroideos	No	C
Ketoconazol	No	B
Antioxidantes	Incierto	?
Combinación de ONi con otras terapias	Incierto	?

Tabla modificada de Intensive Care Med 2002; 28:244-255

**Referencias**

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Hudson L, Lamy M. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanism, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818-824.
2. 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; 158:3-11.
3. International consensus conferences in intensive care medicine. International consensus conferences in intensive care medicine: ventilator-associated lung injury in ARDS. *Intensive Care Med* 1999;25:1444-1452.
4. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kalso T et al. Effect of prolonged methylprednisolona therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:159-165.
5. Bellanin GJ. The pulmonary physician in critical care 6. The pathogenesis of ALL/ARDS. Review Series. *Thorax* 2002;57:540-546.
6. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure-and Volume- Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998;338:355-361.
7. Brochard L, Roudot TF, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernández-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* 1998;158:1831-1838.
8. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White PJ, 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;27:1492-1498.
9. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi FG et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-354.
10. ARDS Network The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. 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* 2000;342:1301-1308.
11. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi FG 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;152:1835-1846.
12. Higklng KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990;16:372-377.
13. Higklng KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive, hypercapnia:

a prospective study. *Crit Care Med* 1994;22:1568-1578.

14. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F. Effects of positive end-expiratory airway pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1807-1814.
15. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. The Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568-573.
16. Kopp R, Kuhlert R, Max M, Rossaint R. Evidence-based medicine in the therapy of the acute respiratory distress syndrome. Review. *Intensive Care Med* 2002;28:244-255.
17. Meade MO, Herridge MS. An evidence-based approach to acute respiratory distress syndrome. Conference Proceedings. *Respir Care* 2001;46:1368-1376.
18. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomised phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1998;26:15-23.
19. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group if Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med* 1999;25:911-919.
20. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1372-1380.
21. Tronec E, Collect JP, Shapiro S, Guimond JG, Balir L, Ducruet T et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1483-1488.
22. Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, Snyder WH. Early steroid therapy for respiratory failure. *Arch Surg* 1985;120:536-540.
23. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF et al. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *1988;138:62-68.*
24. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 317:1565-1570.
25. Bone RC, Fisher C, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1987;92:1032-1036.
26. Jepsen S, Herlevsen P, Knudsen P, Bud MI, Klausen NO. Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1992;20:918-923.
27. Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM, Morris PE, Paz HL, Russell JA et al. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The Antioxidant in ARDS Study Group. *Chest* 1997;112:164-172.



**NUEVOS TELÉFONOS:**  
**CONMUTADOR (PBX): 6684848**  
**Comunica con todas las dependencias**  
**FAX: 678 6476**



**NO FUME MÁS**  
**NO CONTAMINE MÁS**  
**UNA CAMPAÑA INSTITUCIONAL DE ZAMBON COLOMBIA**



**Zambon Colombia s.a.**



**FUNDACIÓN NEUMOLÓGICA COLOMBIANA**

Calle 163A No. 28-60  
 Teléfono: 668 4848  
 Bogotá, D. C., Colombia