

# Puesta al día en Medicina Intensiva: síndrome de distrés respiratorio agudo

## Epidemiología del daño pulmonar agudo y síndrome de distrés respiratorio agudo\*

E. MANTEIGA RIESTRA, Ó. MARTÍNEZ GONZÁLEZ Y F. FRUTOS VIVAR

Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario de Getafe, Madrid. España.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) fue descrito por primera vez por Ashbaugh et al<sup>1</sup>. Estos autores reportaron un síndrome caracterizado por taquipnea aguda, hipoxemia y disminución de la *compliance* pulmonar secundario a diversos daños como infección pulmonar o traumatismo. Desde esta descripción original, el SDRA se ha convertido en una entidad de importancia significativa para los intensivistas debido a su incidencia y su alta mortalidad.

### DIAGNÓSTICO

Los criterios específicos para el diagnóstico del SDRA han cambiado desde la descripción inicial. Como mencionamos previamente, los primeros investigadores que acuñaron el término «síndrome de distrés respiratorio del adulto» fueron Ashbaugh et al en 1967<sup>1</sup>. Ellos identificaron a 12 pacientes con fracaso respiratorio agudo que tenían similares hallazgos clínicos y patológicos: a) disnea; b) taquipnea; c) cianosis refractaria a la oxigenoterapia; d) disminución de la *compliance* pulmonar; e) infiltrados alveolares difusos en la radiografía de tórax, y f) no había antecedentes de enfermedad pulmonar previa. Hay que reconocer que esta enfermedad no aparece

por primera vez en los años sesenta y, de hecho, descripciones similares se encuentran durante la epidemia de gripe de 1918. La importancia de la descripción realizada por Ashbaugh et al estriba en el hecho de que su hallazgo fue paralelo a la generalización de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y al tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda con presión positiva. En los siguientes 10-20 años no se produce ningún avance en la definición de SDRA, considerándose que esta entidad no precisaba una definición específica. Garber et al<sup>2</sup> en una revisión sistemática acerca de la incidencia y factores de riesgo del SDRA encuentran que en el 51% de los 83 artículos identificados no se indica ninguna definición específica.

En 1988, Murray et al<sup>3</sup> publicaron el primer intento para crear una definición uniforme de SDRA: el *Lung Injury Score*. Este *score* tiene cuatro componentes (radiografía de tórax, hipoxemia, presión positiva al final de la espiración [PEEP] y *compliance* pulmonar) cada uno de los cuales puntúa entre 0-4. La puntuación final se calcula sumando el valor de cada componente y dividiendo entre el número de componentes que se ha utilizado. Los autores consideraron que un *Lung Injury Score* > 2,5 definía el SDRA.

En 1992 se reunió una Conferencia de Consenso Americano-Europea sobre SDRA para tratar de clarificar y uniformar la definición de daño pulmonar agudo y SDRA<sup>4</sup>. La definición, publicada en 1994, consiste en la presencia de cuatro criterios: a) comienzo agudo; b) relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 \leq 200$  (independientemente del nivel de PEEP aplicada); c) infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, y d) presión de oclusión de la arteria pulmonar  $\leq 18$  mmHg o ausencia de signos clínicos de hipertensión de aurícula izquierda. En esta Conferencia de Consenso, además de establecer una definición de SDRA, se definió una entidad clínica denominada daño pulmonar

\*Éste es el primero de nueve artículos de la Puesta al día en Medicina Intensiva: síndrome de distrés respiratorio agudo.

Correspondencia: Dr. F. Frutos Vivar.  
Unidad de Cuidados Intensivos,  
Hospital Universitario de Getafe,  
Cra. de Toledo, km. 12,500.  
28905 Getafe, Madrid. España.  
Correo electrónico: ffrutos@ucigetafe.com

Manuscrito aceptado el 9-III-2006.

agudo. El daño pulmonar agudo es un proceso que engloba al SDRA (podemos considerar a este último una forma grave de daño pulmonar agudo) que se define de forma idéntica a éste, pero con una diferencia en el criterio de oxigenación que en el daño pulmonar agudo es una relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 \leq 300$  (independiente del nivel de PEEP). En resumen, el daño pulmonar agudo y el SDRA se definieron como entidades que representan diferentes niveles de gravedad de la misma entidad, con la única diferencia de un punto de corte, elegido arbitrariamente, para la oxigenación.

Un aspecto importante de una definición es la fiabilidad de la misma tanto cuando se utiliza en la práctica clínica diaria como cuando se emplea como criterio de inclusión en ensayos clínicos. Se ha evaluado la fiabilidad de alguno de los componentes individuales de la definición de la Conferencia de Consenso. El criterio radiológico, infiltrados bilaterales en la radiografía frontal de tórax, ha sido examinado en dos estudios<sup>5,6</sup>. En el primero<sup>5</sup>, 21 expertos revisaron las radiografías de 28 pacientes con hipoxemia ( $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 \leq 300$ ). Estos autores mostraron un acuerdo moderado cuando se les preguntó a los expertos si la radiografía de tórax cumplía los criterios de la Conferencia de Consenso con un índice de kappa de 0,55 (intervalo de confianza 95%: 0,52 a 0,57). El segundo estudio, de Meade et al<sup>6</sup>, reportó unas conclusiones similares. Estos autores examinaron la fiabilidad interobservador en el diagnóstico de infiltrados bilaterales en las radiografías de tórax de un grupo de pacientes con SDRA o con factores de riesgo para dicho síndrome. Las radiografías fueron examinadas por intensivistas y un radiólogo. En este estudio se encuentra un acuerdo moderado con un índice de kappa de 0,40 a 0,56.

También ha sido evaluado el criterio de oxigenación, pero enfocado sobre el efecto que la variabilidad de la relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$  en un paciente tiene sobre la validez. Gowda et al<sup>7</sup> realizan un modelo para estimar la estabilidad y fiabilidad de la relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ . En este estudio encuentran que la relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$  en pacientes con *shunt* moderado (< 30%) varía significativamente cuando se modifica la  $\text{F}_1\text{O}_2$ . En ambos extremos de  $\text{F}_1\text{O}_2$ , la relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$  fue mayor que con niveles intermedios de  $\text{F}_1\text{O}_2$ . Los pacientes con una fracción *shunt* grande (> 30%) tuvieron una relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$  mayor con  $\text{F}_1\text{O}_2$  bajas y disminuye progresivamente con  $\text{F}_1\text{O}_2 > 0,5$ . Recientemente, Ferguson et al<sup>8</sup> han publicado otro trabajo evaluando la estabilidad de la relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$  en 41 enfermos con SDRA. En este estudio los pacientes, con una relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$  al inicio  $\leq 200$ , fueron ventilados con una  $\text{F}_1\text{O}_2$  de 1,0 y una PEEP de 10 cmH<sub>2</sub>O. En 24 pacientes se observó que la relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$  se incrementó a los 30 minutos a niveles mayores de 200. Estos estudios sugieren que en muchas situaciones la relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$  puede que no sea exacta, ya que puede ser modificada por el simple hecho de ajustar la fracción inspirada de oxígeno y/o los parámetros respiratorios.

Otro método para valorar la validez de una definición es comparar a los pacientes diagnosticados de SDRA mediante la nueva definición con aquellos identificados por definiciones preexistentes. Esta metodología ha sido evaluada en dos estudios. Moss et al<sup>9</sup> compararon las nuevas definiciones aparecidas en el momento del diseño del estudio (*Lung Injury Score* y Conferencia de Consenso Americano-Europea) con una definición previamente utilizada con criterios más estrictos que incluye insuficiencia respiratoria aguda que requiere ventilación mecánica, infiltrados pulmonares, una disminución documentada de la *compliance* torácica, y una relación entre la presión arterial y la presión alveolar de oxígeno menor de 0,25. Estos autores encontraron que la definición de la Conferencia de Consenso tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96% cuando se comparó con la definición histórica. Otro estudio<sup>10</sup> comparó la definición de la Conferencia Americano-Europea con el *Lung Injury Score*. Se incluyeron 118 pacientes con factores de riesgo para SDRA. La incidencia de SDRA fue de un 55% utilizando la definición de la Conferencia de Consenso y 62% usando la clasificación de Murray ( $p = 0,07$ ). El porcentaje de acuerdo bruto fue de un 73% y el índice de kappa de 0,46.

Es difícil establecer conclusiones de estos estudios porque no hay seguridad sobre cuál de las definiciones es la correcta en los casos de desacuerdo. Un modo de determinar la exactitud diagnóstica de las definiciones clínicas de SDRA sería compararlas con un *gold standard* previamente descrito. Recientemente han sido publicados dos trabajos que establecen la fiabilidad de las definiciones de SDRA utilizando como *gold standard* el hallazgo de daño pulmonar agudo en el examen posmortem de los pulmones<sup>11</sup>.

Esteban et al<sup>12</sup> encontraron que la exactitud de la definición de la Conferencia de Consenso fue moderada. En todos los pacientes incluidos (N = 382), la sensibilidad de los criterios de la Conferencia de Consenso fue 75% (intervalo de confianza para el 95%: 66 a 82) y la especificidad fue 84% (intervalo de confianza para el 95%: 79 a 88). Cuando se analizaron los pacientes con factores de riesgo para SDRA (N = 284) la especificidad disminuyó a 75% (intervalo de confianza para el 95%: 68 a 81) con una sensibilidad similar. La definición fue más exacta en pacientes con factores de riesgo extrapulmonar que en pacientes con factores de riesgo pulmonar: sensibilidad 61% frente a 85% ( $p = 0,009$ ), mientras que la especificidad fue numéricamente mayor pero no diferente estadísticamente (69% frente a 78%;  $p = 0,25$ ) (tabla 1).

Ferguson et al<sup>13</sup> compararon los hallazgos de la autopsia con tres definiciones diferentes: criterios de la Conferencia de Consenso, *Lung Injury Score* y una nueva definición creada por el método Delphi<sup>14</sup>. De las tres definiciones, la primera fue la más sensible, aunque sin alcanzar significación estadística, y la *Lung Injury Score* y la definición de Delphi fueron más específicas (tabla 1).

**TABLA 1. Características operativas de las definiciones clínicas de SDRA cuando se compara con el daño alveolar difuso hallado en el estudio histológico del pulmón**

	Sensibilidad	Especificidad	Positive Likelihood ratio	Negative Likelihood ratio
<b>Esteban et al<sup>12</sup>: criterios clínicos de la Conferencia de Consenso</b>				
Total (N = 382)	75 (66 a 82)	84 (79 a 88)	4,7 (3,5 a 6,3)	0,3 (0,2 a 0,4)
Pacientes con factores de riesgo (N = 284)	76 (67 a 83)	75 (68 a 81)	3 (2,3 a 4,0)	0,3 (0,2 a 0,5)
Pacientes con factores de riesgo directos (N = 106)	61 (47 a 74)	69 (57 a 79)	2 (1,3 a 3,1)	0,6 (0,4 a 0,8)
Pacientes con factores de riesgo indirectos (N = 178)	85 (75 a 92)	78 (70 a 85)	3,9 (2,7 a 5,7)	0,2 (0,1 a 0,3)
<b>Ferguson et al<sup>13</sup>: criterios clínicos de la Conferencia de Consenso</b>				
Total (N = 138)	83 (72 a 95)	51 (41 a 61)	1,7 (1,3 a 2,2)	0,3 (0,2 a 0,7)
<b>Ferguson et al<sup>13</sup>: Lung Injury Score &gt; 2,5</b>				
Total (N = 138)	74 (61 a 87)	77 (69 a 86)	3,2 (2,1 a 4,8)	0,3 (0,2 a 0,6)
<b>Ferguson et al<sup>13</sup>: definición Delphi<sup>14</sup></b>				
Total (N = 138)	69 (55 a 83)	82 (75 a 90)	3,9 (2,4 a 6,3)	0,4 (0,2 a 0,6)

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

Las conclusiones de ambos estudios son que los criterios clínicos no pueden identificar a todos los pacientes con SDRA y podría indicar la necesidad de desarrollar nuevas herramientas que mejoren la fiabilidad y exactitud diagnóstica. Sin embargo, siendo conscientes de las limitaciones de la definición de la Conferencia de Consenso probablemente siga siendo útil en la práctica clínica diaria, ya que estos pacientes se beneficiarían de tratamientos como la ventilación con volúmenes bajos la cual ha sido evaluada en enfermos que cumpliendo los criterios clínicos de la conferencia de consenso podían o no tener daño alveolar difuso<sup>15,16</sup>.

## ETIOLOGÍA

Identificar los factores de riesgo de desarrollar daño pulmonar agudo o SDRA podría ser particularmente importante para utilizar tratamientos que puedan prevenir la progresión del daño pulmonar en poblaciones de alto riesgo. La mayoría de las causas que producen daño pulmonar agudo son conocidas desde las primeras descripciones de esta entidad<sup>17-28</sup> (tabla 2).

Varios estudios recientes han evaluado, a partir de una cohorte de pacientes que cumplen criterios clínicos de SDRA, las causas de este síndrome<sup>29-31</sup>. Los tres estudios coinciden en que la causa más frecuente de SDRA fue la neumonía y la segunda la sepsis de origen no pulmonar. Una limitación de esta conclusión es la dificultad para diferenciar entre neumonía y SDRA, lo cual podría sobreestimar el diagnóstico de SDRA en enfermos con patología pulmonar<sup>12,13</sup>.

En los últimos años se han descrito nuevos factores de riesgo asociados al desarrollo de SDRA. Aunque el daño pulmonar agudo relacionado con las

**TABLA 2. Factores de riesgo para daño pulmonar agudo y síndrome de distrés respiratorio agudo**

	Incidencia de daño pulmonar agudo
<b>Factor de riesgo directo</b>	
Sepsis de origen pulmonar	24%
Shock séptico de origen pulmonar	35%
Aspiración de contenido gástrico	15-36%
Casi ahogamiento	33%
Contusión pulmonar	17-22%
Inducido por la ventilación mecánica	6-17%
<b>Factor de riesgo indirecto</b>	
Sepsis de origen no pulmonar	6%
Shock séptico de origen no pulmonar	13%
Transfusión de hemoderivados (TRALI)	24-36%
Coagulación intravascular diseminada	22%
Sobredosis	9%
Traumatismo	
En 1 región anatómica	< 1%
En 2 regiones anatómicas	2,90%
En ≥ 3 regiones anatómicas	9-10%
By-pass cardiopulmonar	2%
Quemaduras	2%

transfusiones de hemoderivados (TRALI) fue descrito por primera vez en una serie larga de pacientes en 1985 por Popovsky y Moore<sup>20</sup>, en los últimos años ha habido un aumento en la incidencia de esta entidad y se ha profundizado en el conocimiento de su fisiopatología<sup>21,22</sup>. Esta reacción postransfusional es la tercera en frecuencia tras la incompatibilidad ABO y la hepatitis<sup>22</sup>. En 2004 se definió como criterio diagnóstico del daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión de hemoderivados la aparición de criterios clínicos de daño pulmonar agudo en las primeras 6 horas tras la misma<sup>32</sup>. En un reciente estudio<sup>23</sup> para evaluar la incidencia de esta complicación se encontró que los factores asociados al TRALI fue-

ron la trombocitopenia (*odds ratio* 5,9) y la transfusión de plasma fresco congelado (*odds ratio* 3,2).

Otro grupo de enfermos que tiene un mayor riesgo para el desarrollo de SDRA son los que han recibido un trasplante. Shorr et al<sup>33</sup> observaron que en un grupo de 42.190 pacientes con trasplante renal un 0,2% desarrollaron SDRA, estimándose una incidencia de 51/100.000 habitantes/año que sería superior a la incidencia de la población general. Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de SDRA en estos pacientes fueron el rechazo (*odds ratio*, 3,85; intervalo de confianza al 95%, 1,36-10,87) y el uso de globulina antilinfocitaria (*odds ratio* 2,70; intervalo de confianza al 95%, 1,33-5,52). Además de estos dos factores, la inmunosupresión requerida para un trasplante predispone de forma individual a la aparición de dos causas frecuentes de SDRA: neumonía y sepsis.

El último factor descrito es la infección por el virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS). Lew et al<sup>34</sup> analizaron una serie de 199 adultos tratados en un hospital de Singapur con SARS, 46 de los cuales requirieron ingreso en UCI y un 23% cumplían criterios de daño pulmonar agudo.

Varios estudios experimentales<sup>35</sup> han demostrado que la ventilación mecánica puede producir una lesión pulmonar aguda (*ventilator induced lung injury*, VILI). La evidencia de que en pacientes sin lesión pulmonar previa, que requieren ventilación mecánica, se puede desarrollar daño pulmonar agudo ha sido descrita en dos recientes estudios observacionales. Gajic et al<sup>25</sup> observaron en una cohorte de 332 pacientes sin lesión pulmonar que el 24% de ellos desarrollan daño pulmonar agudo en los primeros 5 días de la ventilación mecánica. Los factores asociados fueron el uso de volúmenes tidal altos (*odds ratio* 1,3 por cada mililitro mayor de 6 ml/kg de peso ideal), la transfusión de hemoderivados (*odds ratio* 3,0), la acidemia (pH < 7,35; *odds ratio* 2,0) y antecedentes de enfermedad pulmonar restrictiva (*odds ratio* 3,6). Este hallazgo ha sido recientemente confirmado en un estudio multicéntrico<sup>26</sup> en el que se observó una incidencia de un 6% de daño pulmonar agudo en una población de 3.261 pacientes sin criterios de SDRA al inicio de la ventilación mecánica. En el análisis de regresión logística ajustado se encontró que los parámetros ventilatorios al inicio se asociaron con el desarrollo de SDRA: volumen tidal alto (*odds ratio* 2,6 para un volumen tidal > 700 ml), presión pico mayor de 30 cmH<sub>2</sub>O (*odds ratio* 1,6) y una PEEP > 5 cmH<sub>2</sub>O (*odds ratio* 1,7).

Actualmente hay evidencias que sugieren que hay factores genéticos que se podrían asociar con una mayor susceptibilidad para desarrollar daño pulmonar. En los últimos años varios estudios han descrito polimorfismos genéticos relacionados con la producción de surfactante, la respuesta inflamatoria, vías endocrinas (como la enzima convertidora de la angiotensina) y receptores (como los receptores *toll-like* y el CD14)<sup>36</sup>. El desarrollo del SDRA ha sido puesto en relación con alteraciones en la composición del surfactante pulmonar. Este último contiene

4 proteínas mayores, de las cuales la proteína A (SP-A) desempeña un papel de defensa a nivel pulmonar y la B (SP-B) es crucial para mantener la integridad estructural de las células tipo II; ambas contribuyen a disminuir la tensión superficial aire-líquido, evitando así el colapso pulmonar. En el SDRA se ha demostrado una disminución de la cantidad de estas proteínas en el lavado broncoalveolar y una menor capacidad para disminuir la tensión superficial. En los últimos años se ha postulado que la variación de los nucleótidos C/T en la posición 1580 en el exón 4 del gen que codifica la proteína SP-B resultaría en una alteración funcional de dicha proteína<sup>37-39</sup>. Otra proteína que desempeña un papel importante en la patogénesis del SDRA, a través de sus efectos sobre el tono y la permeabilidad pulmonar vascular, la supervivencia de las células epiteliales y la activación de los fibroblastos, es la enzima convertidora de la angiotensina. La delección de un fragmento de 287 pb (alelo D) en el gen que codifica esta enzima sería la responsable de una mayor actividad. Marshall et al<sup>40</sup> estudiaron el genotipo de 96 pacientes blancos que cumplían los criterios de la Conferencia de Consenso, comparándolos con otros 3 grupos de pacientes (88 pacientes ventilados mecánicamente sin SDRA, 174 pacientes sometidos a *by-pass* aortocoronario y 1.906 individuos de una población general). La frecuencia del genotipo DD fue mayor en pacientes con SDRA comparado con el grupo ventilado sin SDRA (p = 0,00008), grupo *by-pass* (p = 0,0009) y grupo población general (p = 0,00004). El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una de las citocinas principales de la cascada inflamatoria, y uno de los mediadores centrales en la sepsis y el daño pulmonar agudo. El gen que codifica este factor de necrosis tumoral se encuentra localizado en el cromosoma 6 en la región conocida como complejo mayor de histocompatibilidad. Un polimorfismo en la región promotora del gen ha sido asociado con un incremento en la síntesis del mismo y una mayor mortalidad en pacientes con procesos infecciosos<sup>41</sup>. Gong et al<sup>42</sup>, sin embargo, demostraron, en un estudio de 441 casos y 212 controles ingresados en la UCI por sepsis, traumatismo, aspiración o transfusiones múltiples, que los alelos -308A y TNF-B1 de los genes del TNF no se asociaban con una mayor predisposición para desarrollar SDRA. Estos alelos se asociaban con una mayor mortalidad en el SDRA, pero su asociación con la susceptibilidad para padecer dicho síndrome dependía del origen del daño que predisponía al mismo. Otro polimorfismo asociado con el SDRA es el del gen del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El papel que desempeña en el pulmón normal es incierto, pero hay estudios clínicos que sugieren que tiene un papel importante en la resolución del daño pulmonar. En estadios precoces del SDRA, los niveles de VEGF están aumentados en plasma y reducidos en pulmón, normalizándose sus valores cuando se recupera el daño pulmonar. Unos niveles plasmáticos bajos de VEGF se han asociado con la presencia del alelo T en el polimorfismo +936 CT. Medford et al<sup>43</sup>

estudian el genotipo para el polimorfismo VEGF + 936 en una cohorte de 137 personas sanas, 117 pacientes con SDRA y 103 pacientes con factores de riesgo para daño pulmonar agudo, y encuentran que la frecuencia de los genotipos CT y TT estaban aumentadas en los pacientes con SDRA en comparación con los sujetos sanos (*odds ratio* 2,01; intervalo de confianza para el 95% 1,13 a 3,58,  $p = 0,02$ ) y con los pacientes «a riesgo» (*odds ratio* 2,05; intervalo de confianza para el 95% 1,02 a 2,20;  $p = 0,03$ ). Por último, en estudios clínicos y de experimentación de daño pulmonar agudo se ha detectado un aumento en la expresión del factor estimulador de colonias de células pre-B (*pre-B-cell colony-enhancing factor*; PBEF). Ye et al<sup>44</sup> han estudiado dos cambios en un único par de bases (*single-nucleotide polymorphisms*, SNP) en un grupo de enfermos con daño pulmonar agudo secundario a sepsis, un grupo de pacientes con sepsis grave y un grupo de sujetos sanos. Los portadores del haplotipo GC en las bases T-1001G y C-1543T tuvieron mayor incidencia de daño pulmonar agudo (riesgo relativo 7,7; intervalo de confianza para el 95%: 3,01 a 19,75;  $p < 0,001$ ).

## INCIDENCIA

La primera estimación realizada por un panel de expertos fue de 70 casos por 100.000 habitantes<sup>45</sup>. Varios estudios posteriores<sup>29,30,46-53</sup> han estimado la incidencia entre 1,5 y 80 casos por 100.000 habitantes-año (tabla 3). Aproximadamente, entre un 18% y un 25% de los casos cumplen criterios de oxigenación para daño pulmonar agudo pero no para SDRA. La variación en los resultados entre los estudios son debidos a diferencias en la metodología utilizada para calcular la incidencia como son diferencias en el denominador, tipo de hospital, criterios de ingreso en las UCI y criterios diagnósticos de SDRA.

## PRONÓSTICO

### Mortalidad

Existe controversia acerca de si la mortalidad del SDRA ha disminuido a lo largo del tiempo. Suchyta et al<sup>54</sup> fueron los primeros en reportar que los pacientes que cumplían criterios para ser incluidos en un estudio de oxigenación extracorpórea tenían en 1970 una mortalidad del 90% y esta mortalidad descendió al 50% en los años noventa. Milberg et al<sup>55</sup> analizan la mortalidad de 918 pacientes que cumplen criterios de SDRA ingresados en la UCI desde 1983 a 1993. La tasa de mortalidad a principios de los años ochenta se situó alrededor de un 60%, y se observa un descenso de la mortalidad a finales de dicha década hasta una mortalidad en 1993 de 36%. La disminución más significativa de la mortalidad se produjo en los enfermos con SDRA secundario a sepsis (de 67% en 1990 a 40% en 1993). Abel et al<sup>56</sup> observaron una disminución de la mortalidad de 60% a 30% cuando compararon el período 1990-1993 con el 1993-1996. Recientemente, Stapleton et al<sup>57</sup> com-

pararon la mortalidad de los enfermos en el mismo hospital, utilizando la misma metodología y en 4 años diferentes (1982, 1990, 1994 y 1998) y encuentran una reducción de la mortalidad desde un 67% en 1982 hasta un 37% en 1998. A diferencia de Milberg et al<sup>55</sup> estos autores describen que la disminución en la mortalidad de los enfermos con SDRA secundario a sepsis fue menos significativa que en el resto de etiologías. Por el contrario, Krafft et al<sup>58</sup> en un análisis de 101 artículos publicados entre 1967 y 1994, incluyendo a 3.264 pacientes con SDRA, encuentran una tasa media de mortalidad de 53%  $\pm$  22% sin cambios significativos a lo largo del tiempo: en los 22 estudios publicados en 1994 tuvieron una mortalidad media de 51%  $\pm$  19%.

La mortalidad observada en los estudios publicados desde 1995 está entre un 20% y un 71% dependiendo del *case-mix* incluido en el estudio<sup>19,30,49,51,53,59-88</sup>. Es interesante la observación de que la mortalidad reportada en ensayos clínicos randomizados es inferior a la descrita en estudios observacionales (tablas 4 y 5). Probablemente, la principal razón para explicar estas diferencias es la selección de enfermos que se realiza para su inclusión en los ensayos clínicos. Suchyta et al<sup>89</sup> observaron una mortalidad significativamente mayor en los enfermos que no fueron recogidos en tres ensayos clínicos de la ARDS *network* en comparación con los enfermos incluidos (44% frente a 34%).

### Factores asociados a la mortalidad

Múltiples factores han sido relacionados con la mortalidad de los enfermos con daño pulmonar agudo o SDRA (tabla 6), siendo el fracaso multiorgánico la causa más frecuente de muerte.

El fracaso respiratorio *per se* ha sido reportado como causa de muerte en un 9%-27% de los enfermos con SDRA<sup>12,28,29,57,59,60,68,92</sup>. El papel de la hipoxemia como factor pronóstico es un aspecto discutido en la literatura. Luhr et al<sup>48</sup> observaron una mortalidad de 41% en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, un 42% en pacientes con daño pulmonar agudo y un 41% en pacientes con SDRA. Estos datos confirman el hallazgo de los mismos autores en un estudio previo<sup>93</sup> donde no encontraron relación entre la mortalidad y la gravedad de la hipoxemia. Roupie et al<sup>67</sup> hallan una mayor mortalidad en los enfermos con una relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 200$ , pero los índices de oxigenación no fueron parámetros asociados a la mortalidad. Por el contrario, otros autores han observado una relación directa entre el nivel del deterioro de la oxigenación y la mortalidad<sup>28-31,94</sup>. Maunder et al<sup>94</sup> describen una mortalidad de 84% en los enfermos que al tercer día del diagnóstico del SDRA tienen una relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 150$  frente a una mortalidad del 30% en los enfermos con relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 > 250$ . Esta observación ha sido confirmada en dos estudios más recientes<sup>28,31</sup> donde encuentran que la relación  $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$  en el tercer día después del diagnóstico del SDRA se asocia independientemente con la mortalidad. Bersten et al<sup>30</sup>

**TABLA 3. Estudios que han estimado la incidencia del daño pulmonar agudo y el síndrome de distrés respiratorio agudo**

	Definición utilizada	Numerador	Denominador	Incidencia
Villar et al <sup>46</sup>	Factor de riesgo para SDRA PaO <sub>2</sub> < 55 F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> > 0,5 con PEEP 5 cmH <sub>2</sub> O y no mejoría en 24 horas PaO <sub>2</sub> < 75 con F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> > 0,5 Infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax Ausencia de hipertensión auricular izquierda	Pacientes ingresados en la UCI que cumplen los criterios (N = 30 para PaO <sub>2</sub> /F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> < 100) (N = 74 para PaO <sub>2</sub> /F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> < 150)	Población de Gran Canaria (703.710 habitantes)	1,5 casos por 10 <sup>5</sup> personas-año para PaO <sub>2</sub> /F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> < 100  3,5 casos para 10 <sup>5</sup> personas-año para PaO <sub>2</sub> /F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> < 150
Lewandowski et al <sup>47</sup>	Murray-Mattay score > 2,5	Pacientes ingresados en 72 UCI y cumplen criterios (N = 18)	Población de Berlín (3,4 millones)	3,0 casos por 10 <sup>5</sup> personas-año
Thomsen et al <sup>48</sup>	PaO <sub>2</sub> /PAO <sub>2</sub> < 0,2 Infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax Ausencia de hipertensión auricular izquierda Compliance estática < 50 ml/cmH <sub>2</sub> O	Pacientes ingresados en 6 UCI y cumplen criterios (N = 110)	Población de Utah (1,7 millones)	4,8-8,3 casos por 10 <sup>5</sup> personas-año
Luhr et al <sup>49</sup>	Criterios de la Conferencia de Consenso	Pacientes ingresados en 131 UCI y cumplen criterios (N = 221)	Población de Suecia, Dinamarca y Noruega (11,7 millones)	12,2 casos por 10 <sup>5</sup> personas-año 13,5 casos por 10 <sup>5</sup> personas-año (corrección para los casos no identificados)
Bersten et al <sup>30</sup>	Criterios de la Conferencia de Consenso	Pacientes ingresados en 21 UCI y cumplen criterios (N = 168 para daño pulmonar agudo) (N = 148 para SDRA)	Población de los estados de <i>South Australia</i> , <i>Western Australia</i> y Tasmania (2,9 millones)	34 casos de daño pulmonar agudo por 10 <sup>5</sup> personas-año 28 casos de SDRA por 10 <sup>5</sup> personas-año
Goss et al <sup>50</sup>	Criterios de la Conferencia de Consenso	Pacientes ingresados en 20 hospitales y cumplen criterios (N = 7.455 para daño pulmonar agudo)	Población adulta de EE.UU. en 1998 (200,3 millones)	17,6 a 64 por 10 <sup>5</sup> personas-año
Arroliga et al <sup>29</sup>	Criterios de la Conferencia de Consenso	Pacientes ingresados en 3 UCI y cumplen criterios de SDRA (N = 66)	Población cubierta por el sistema sanitario del noroeste de Ohio (no indicada)	15,3 por 10 <sup>5</sup> personas-año
Brun-Buisson et al <sup>51</sup>	Criterios de la Conferencia de Consenso	Pacientes ingresados en 78 UCI europeas que cumplen criterios de daño pulmonar agudo (N = 463)	Pacientes ingresados más de 4 horas (N = 6.522) Pacientes ventilados mecánicamente (N = 2.768)	7,1% de los pacientes ingresados 16,1% de los pacientes ventilados mecánicamente
Peñuelas et al <sup>52</sup>	Criterios de la Conferencia de Consenso	Pacientes ingresados en 3 hospitales del Sur de Madrid y cumplen criterios (N = 28 para daño pulmonar agudo) (N = 35 para SDRA)	Población adulta de Getafe, Alcorcón y Móstoles (N = 573.149)	15 casos de daño pulmonar agudo por 10 <sup>5</sup> personas-año  18 casos de SDRA por 10 <sup>5</sup> personas-año
Rubinfeld et al <sup>53</sup>	Criterios de la Conferencia de Consenso	Pacientes ventilados mecánicamente en 21 hospitales y cumplen criterios (N = 1.113 para daño pulmonar agudo)	Población del <i>King County</i> en Washington (N = 1,7 millones)	78,9 casos de daño pulmonar agudo por 10 <sup>5</sup> personas-año

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

describen que los enfermos con daño pulmonar agudo que fallecen tuvieron una relación PaO<sub>2</sub>/F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> me-

nor que los supervivientes (153 ± 80 frente a 186 ± 73; p < 0,001) y que la mortalidad de los enfermos

**TABLA 4. Mortalidad del daño pulmonar agudo y síndrome de distrés respiratorio agudo descrita en estudios observacionales publicados en los últimos 10 años**

	Año	Pacientes	Mortalidad
Hudson et al <sup>19</sup>	1995	179	62%
Doyle et al <sup>59</sup>	1995	123	58%
Ferring y Vincent <sup>60</sup>	1997	129	52%
Suchyta et al <sup>61</sup>	1997	256	54%
Monchi et al <sup>62</sup>	1998	259	65%
Zilberberg y Epstein <sup>63</sup>	1998	81	58%
Weg et al <sup>64</sup>	1998	725	40%
Luhr et al <sup>49</sup>	1999	221	42%
Ullrich et al <sup>65</sup>	1999	84	20%
Valta et al <sup>66</sup>	1999	59	37%
Roupie et al <sup>67</sup>	1999	61	60%
Burgueño et al <sup>68</sup>	1999	116	64%
Markowicz et al <sup>69</sup>	2000	134	58%
Navarrete-Navarro et al <sup>28</sup>	2000	59	32%
Vieillard-Baron et al <sup>70</sup>	2000	98	53%
Rocco et al <sup>71</sup>	2001	111	52%
Esteban et al <sup>72</sup>	2002		
SDRA como motivo de ventilación		231	52%
SDRA desarrollado durante la ventilación mecánica		218	63%
Bersten et al <sup>30</sup>	2002	148	34%
Nuckton et al <sup>73</sup>	2002	179	42%
Brun-Buisson et al <sup>51</sup>	2004	74	49%
Rubenfeld et al <sup>53</sup>	2005	828	41%

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

con criterios de SDRA fue mayor que la de los enfermos con daño pulmonar agudo. En un análisis secundario de los enfermos con SDRA incluidos en un estudio internacional de ventilación mecánica<sup>72</sup> encontramos que uno de los factores asociados con la mortalidad fue la necesidad de fracciones inspiradas de oxígeno altas (*odds ratio* para cada 0,1 de incremento de la  $F_{iO_2}$ : 1,8; intervalo de confianza para el 95%: 1,5 a 2,1;  $p < 0,001$ ) pero no la relación  $PaO_2/F_{iO_2}$ <sup>91</sup>.

Dos estudios<sup>62,73</sup> reportan la relación entre variables de mecánica pulmonar y la mortalidad. Monchi et al<sup>62</sup> encuentran que uno de los factores asociados a la mortalidad fue el índice de oxigenación definido como presión media en la vía aérea  $\times F_{iO_2} \times 100/PaO_2$  (*odds ratio* 1.05 por punto; intervalo de

confianza al 95%: 1,02 a 1,09). Nuckton et al<sup>73</sup> describen que los enfermos que fallecen tienen una fracción de espacio muerto mayor que los enfermos que sobreviven ( $0,63 \pm 0,10$  frente a  $0,54 \pm 0,09$ ,  $p < 0,001$ ). La fracción de espacio muerto fue un factor asociado, de forma independiente, con la mortalidad (*odds ratio* para cada incremento de 0,05: 1,45; intervalo de confianza para el 95%: 1,15 a 1,83;  $p = 0,002$ ). Otro factor asociado con la mortalidad fue la *compliance* respiratoria cuasiestática (*odds ratio* para cada disminución de 1 ml/cmH<sub>2</sub>O: 1,06; intervalo de confianza para el 95%: 1,01 a 1,10;  $p = 0,01$ ).

Un aspecto menos descrito es la relación entre el momento de aparición del SDRA y la mortalidad. En un estudio no publicado, citado por Vincent et

**TABLA 5. Mortalidad observada en los ensayos clínicos randomizados que incluyen enfermos con daño pulmonar agudo o síndrome de distrés respiratorio agudo**

	Año	Pacientes	Mortalidad grupo control	Mortalidad grupo intervención
Amato et al <sup>74</sup>	1998	53	71%	45%
Brochard et al <sup>76</sup>	1998	116	38%	47%
Stewart et al <sup>75</sup>	1998	120	47%	50%
Abraham et al <sup>77</sup>	1999	350	29%	32%
Lundin et al <sup>78</sup>	1999	268	40%	44%
NIH ARDS network <sup>79</sup>	2000	861	40%	31%
NIH ARDS network <sup>80</sup>	2000	234	34%	35%
Vincent et al <sup>81</sup>	2001	102	28%	30%
Gattinoni et al <sup>82</sup>	2001	304	48%	51%
Derdak et al <sup>83</sup>	2002	148	64%	69%
Spragg et al <sup>84</sup>	2004	448	32%	36%
Zeiber et al <sup>85</sup>	2004	492	26%	26%
Brower et al <sup>86</sup>	2004	549	25%	27%
Taylor et al <sup>87</sup>	2004	385	20%	23%
Guerin et al <sup>88</sup>	2004	791	31%	32%

**TABLA 6. Factores relacionados con la mortalidad en los enfermos con daño pulmonar agudo y síndrome de distrés respiratorio agudo**

	Año	Factores
Doyle et al <sup>59</sup>	1995	Fracaso orgánico no pulmonar, hepatopatía crónica, sepsis
Monchi et al <sup>62</sup>	1998	SAPS II, <i>McCabe score</i> , cirrosis, duración de la ventilación mecánica previa al diagnóstico del SDRA, índice de oxigenación
Zilberberg y Epstein <sup>63</sup>	1998	Edad > 65 años, trasplante, infección por VIH, cirrosis, cáncer, sepsis
Luhr et al <sup>49</sup>	1999	Edad, hepatopatía crónica, relación PaO <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> < 100
Burgueño et al <sup>68</sup>	1999	Coagulopatía, necesidad de fármacos inotrópicos, fracaso renal agudo, disfunción multiorgánica, origen extrapulmonar del SDRA
Navarrete-Navarro et al <sup>28</sup>	2000	APACHE III, relación PaO <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> en el día 3, fracaso multiorgánico
Vieillard-Baron et al <sup>70</sup>	2000	Necesidad de fármacos inotrópicos, causa extrapulmonar del SDRA
Rocco et al <sup>71</sup>	2001	Edad, score de disfunción multiorgánica > 8, <i>Lung Injury Score</i> > 2,76
Estenssoro et al <sup>31</sup>	2002	Comorbilidades, PaO <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> en el día 3, SOFA en el día 3
Nuckton et al <sup>73</sup>	2002	SAPS II, <i>compliance</i> toraco-pulmonar, fracción de espacio muerto
Venet et al <sup>90</sup>	2003	SAPS II, <i>McCabe score</i> , uso de pronó
Brun-Buisson et al <sup>51</sup>	2004	Edad, inmunosupresión, barotrauma, disfunción multiorgánica, SAPS II, pH < 7,30 al ingreso
Ferguson et al <sup>91</sup>	2005	SAPS II, edad, acidosis metabólica, fracaso renal agudo, F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> , SDRA como complicación de la ventilación mecánica, PEEP, coagulopatía

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; PEEP: presión positiva espiratoria final; SOFA: sequential organ failure assessment; SAPS II: simplified acute physiology score.

al<sup>95</sup>, los autores encuentran datos que sugieren que en enfermos con daño pulmonar agudo puede haber diferencias en el pronóstico que dependerían del momento de aparición del fracaso respiratorio. En este sentido, Esteban et al<sup>72</sup> describen que los enfermos cuyo motivo principal de ventilación mecánica fue SDRA tuvieron un menor riesgo de mortalidad (*odds ratio* 1,44; intervalo de confianza al 95%: 1,03 a 2,01) que los enfermos que desarrollan SDRA durante la ventilación mecánica (*odds ratio* 1,66; intervalo de confianza al 95%: 1,15 a 2,38). Esta primera aproximación fue confirmada recientemente por Ferguson et al<sup>91</sup>, que encuentran que el desarrollo de SDRA como complicación durante la ventilación mecánica fue una variable asociada con la mortalidad (*odds ratio*: 2,09; intervalo de confianza al 95%: 1,25 a 3,49).

### Calidad de vida

Los pacientes que sobreviven presentan secuelas que afectan a la calidad de vida relacionada con la salud, a la función respiratoria actividad física, y a la función cognitiva y emocional.

Para determinar si la pérdida de calidad de vida relacionada con la salud en los enfermos con SDRA es secundaria al síndrome por sí mismo o a otros aspectos relacionados con el proceso causante del SDRA, Davidson et al<sup>96</sup> realizaron un estudio de casos apareados incluyendo a 73 pacientes con SDRA y 73 pacientes con factores de riesgo para el mismo. El estado de salud de los enfermos fue evaluado mediante escalas genéricas de salud (*Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey, Standard Form*; SF-36) y escalas específicas que evalúan la función pulmonar (*St George's Respiratory Questionnaire*; SGRQ). Los enfermos con SDRA mostraron una reducción significativa en ambas escalas y las mayores limitaciones se observaron en los apartados correspondientes a la capacidad física y pul-

monar. Otros autores<sup>97-99</sup>, utilizando estas escalas u otras como la de Calidad de Bienestar (QWB), también describen un deterioro en la calidad de vida de los enfermos supervivientes a los 6 y a los 12 meses del alta del hospital.

Se han descrito alteraciones en las pruebas de función pulmonar como disminución del volumen espirado máximo en el primer segundo (VEMS)<sup>99,100</sup> que se pueden mantener durante el primer año tras el alta<sup>99</sup>, disminución en la capacidad vital forzada<sup>99</sup> y en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO)<sup>98,101,102</sup>. Estas alteraciones en las pruebas respiratorias se han considerado el motivo principal del deterioro observado en la escala de calidad de vida<sup>98,99</sup>.

La actividad física estimada por el SF-36 aumentó, en 109 pacientes supervivientes, desde 0 puntos a los 3 meses a 25 puntos a los 12 meses, siendo la puntuación en la población normal de 84 puntos<sup>102</sup>. Este deterioro físico se confirma en el mismo estudio, y en el de Schelling et al<sup>100</sup>, mediante la prueba de 6 minutos de marcha. La distancia recorrida en 6 minutos aumentó desde 281 metros a los 3 meses hasta 422 metros a los 12 meses, valores inferiores a lo predicho<sup>102</sup> y equiparable a lo observado en la población con patología respiratoria crónica<sup>100</sup>.

En lo referente a las secuelas neuropsicológicas, los estudios<sup>103,104</sup> que han evaluado este aspecto han encontrado que un significativo porcentaje de los enfermos supervivientes presentan a su salida del Hospital y a largo plazo un deterioro en la función cognitiva. Hopkins et al<sup>103</sup> describen que un 46% de pacientes supervivientes tienen, al año del alta del Hospital, al menos una de estas alteraciones: problemas de memoria, dificultad para la concentración y/o la atención y disminución en la velocidad de procesamiento mental. Los mismos autores evaluaron las secuelas neuropsicológicas a los 2 años y encuentran que en un 47% de los enfermos persisten esas secuelas, fundamentalmente ansiedad y depre-



sión<sup>104</sup>. Estas alteraciones psíquicas se han relacionado con el desarrollo de un síndrome de estrés post-traumático<sup>105,106</sup>.

#### Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses

#### BIBLIOGRAFÍA

- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2:319-23.
- Garber BG, Hebert PC, Yelle JD, Hodder RV, McGowan J. Adult respiratory distress syndrome: a systemic overview of incidence and risk factors. *Crit Care Med*. 1996;24:687-95.
- Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis*. 1988;138:720-3.
- 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;149:818-24.
- Rubinfeld GD, Caldwell E, Granton JT, Hudson LD, Matthay MA. Interobserver Variability in Applying a Radiographic Definition for ARDS. *Chest*. 1999;116:1347-53.
- 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 Resp Crit Care Med*. 2000;161:85-90.
- Gowda MS, Klocke RA. Variability of indices of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1997;25:41-5.
- 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;30:1111-6.
- Moss M, Goodman PL, Heinig M, Barkin S, Ackerson L, Parsons PE. Establishing the relative accuracy of three new definitions of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1995;23:1629-37.
- Meade MO, Guyatt GH, Cook RJ, Groll R, Kachura JR, Wigg M, et al. Agreement between alternative classifications of acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med*. 2001;163:490-3.
- Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage. The role of oxygen, shock and related factors. *Am J Pathol*. 1976;85:209-28.
- 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;141:440-5.
- 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;33:2228-34.
- Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS, Stewart TE. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *J Crit Care*. 2005;20:147-54.
- Díaz-Guzmán Zavala E, Arroliga AC. Validez de los criterios clínicos en el diagnóstico del síndrome de distrés respiratorio agudo. *Med Intensiva*. 2005;29:305-7.
- Luce J. The imperfect diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2005;33:2419-20.
- Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg*. 1982;144:124-30.
- Fowler AA, Hamman RF, Good JT, Benson KN, Baird M, Eberle DJ, et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med*. 1983;98:593-7.
- 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;151:293-301.
- Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 1985;25:573-7.
- Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, et al. Transfusion related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood*. 2003;101:454-62.
- Looney M, Gropper M, Matthay M. Transfusion related acute lung injury: A review. *Chest*. 2004;126:249-58.
- Gajic O, Rana R, Méndez JL, Rickman OB, Lymp JF, Hubmayr RD, et al. Acute lung injury after blood transfusion in mechanically ventilated patients. *Transfusion*. 2004;44:1468-74.
- Gong MN, Thompson BT, Williams P, Pothier L, Boyce PD, Christiani DC. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med*. 2005;33:1191-8.
- Gajic O, Dara S, Méndez J, Adesanya AO, Festic E, Caples S, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2004;32:1817-24.
- Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hubmayr RD, Anzueto A. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2005;31:922-6.
- White TO, Jenkins PJ, Smith RD, Carlidge CW, Robinson CM. The epidemiology of posttraumatic adult respiratory distress syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86A:2366-76.
- Navarrete-Navarro P, Ruiz-Bailén M, Rivera-Fernández R, Guerrero-López F, Pola-Gallego de Guzmán MD, Vázquez-Mata G. Acute respiratory distress syndrome in trauma patients: ICU mortality and prediction factors. *Intensive Care Med*. 2000;26:1624-9.
- Arroliga AC, Ghamra ZW, Pérez-Trepichio A, Pérez-Trepichio P, Komara JJ, Smith A, et al. Incidence of ARDS in an adult population of Northeast Ohio. *Chest*. 2002;121:1972-6.
- Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian states. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:443-8.
- Estensoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Saenz G, Moseinco M, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002;30:2450-6.
- Toy P, Popovsky M, Abraham E, Ambruso D. The National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on TRALI. Transfusion related acute lung injury: Definition and review. *Crit Care Med*. 2005;33:721-6.
- Shorr AF, Abbot KC, Agadoa LY. Acute respiratory distress syndrome after kidney transplantation: epidemiology, risk factors, and outcomes. *Crit Care Med*. 2003;31:1325-30.
- Lew TW, Kwek TK, Tai D, Earnest A, Loo S, Singh K, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA*. 2003;290:374-80.
- Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:294-323.
- Sirgo G, Rello J, Bodí M, Díaz E, Pérez-Vela JL, Hernández G, et al. Polimorfismo genético en el paciente crítico. Parte II: aplicaciones especiales de los polimorfismos genéticos. *Farmacogenética y terapia génica. Med Intensiva*. 2003;27:181-7.
- Lin Z, Pearson C, Chinchilli V, Pietschmann SM, Luo J, Pison U, et al. Polymorphisms of human SP-A, SP-B and SP-D genes: association of SP-B Thr 131Ile with ARDS. *Clin Genet*. 2000;58:181-91.
- Gong MN, Wei Z, Xu LL. Polymorphism in the surfactant protein-B gene, gender, and the risk of direct pulmonary injury and ARDS. *Chest*. 2004;125:203-11.
- Quasney MW, Waterer GW, Dahmer MK, Kron GK, Zhang Q, Kessler LA, et al. Association between surfactant protein B +1580 polymorphism and the risk of respiratory failure in

adults with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2004;32:1225-6.

40. Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, Montgomery HE, Chaudhari B, McAnulty RJ, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:646-50.

41. Stuber F, Peterson M, Bokelmann, Schade U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis -a concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 1996;24:381-4.

42. Gong MN, Zhou W, Williams PL, Thompson BT, Pothier L, Boyce P, et al. -308GA and TNFB polymorphisms in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J.* 2005;26:382-9.

43. Medford A, Keen L, Bidwell J, Millar A. Vascular endothelial growth factor gene polymorphism and acute respiratory distress syndrome. *Thorax.* 2005;60:244-8.

44. Ye SQ, Simon BA, Maloney JP, Zambelli-Weiner A, Gao L, Grant A, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:361-70.

45. Murray JF, and the staff of the Division of Lung Diseases NHLBI. Mechanisms of acute respiratory failure. *Am Rev Resp Dis.* 1977;115:1071-8.

46. Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis.* 1989;140:814-81.

47. Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiss H, Kuhlen R, Artigas A, et al. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Resp Crit Care Med.* 1995;151:1121-5.

48. Thomsen GE, Morris AH. Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the State of Utah. *Am J Resp Crit Care Med.* 1995;152:965-97.

49. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Resp Crit Care Med.* 1999;159:1849-61.

50. Goss CH, Brower RG, Hudson LD, Rubenfeld G. Incidence of acute lung injury in the United States. *Crit Care Med.* 2003;31:1607-11.

51. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med.* 2004;30:51-61.

52. Peñuelas O, Bustos A, García G, Rodríguez I, Frutos-Vivar F, Honrubia T, et al. Factores de riesgo, incidencia y desenlace del SDRA en un área sanitaria de Madrid. *Med Intensiva.* 2004;28 Supl 1:26.

53. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcome of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2005;353:1685-93.

54. Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, Orme JF, Weaver LK. The adult respiratory distress syndrome. A report of survival and modifying factors. *Chest.* 1992;101:1074-9.

55. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA.* 1995;273:306-9.

56. Abel SJ, Finney SJ, Brett SJ, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax.* 1998;53:292-4.

57. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest.* 2005;128:525-32.

58. Krafft P, Fridrich P, Pernerstorfer T, Fitzgerald RD, Koc D, Schneider B, et al. The acute respiratory distress syndrome: definitions, severity and clinical outcome. An analysis of 101 clinical investigations. *Intensive Care Med.* 1996;22:519-29.

59. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1818-24.

60. Ferring M, Vincent JL. Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure? *Eur Respir J.* 1997;10:1297-300.

61. Suchyta MR, Clemmer TP, Elliot CG, Orme JF, Morris AH, Jacobson J, et al. Increased mortality of older patients with acute respiratory distress syndrome. *Chest.* 1997;111:1334-9.

62. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1076-81.

63. Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1159-64.

64. Weg JG, Anzueto A, Balk RA, Wiedemann HP, Pattishall EN, Schork MA, et al. The relation of pneumothorax and other air leaks to mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:341-6.

65. Ullrich R, Lorber C, Roder, Urak G, Faryniak B, Sladen RN, et al. Controlled airway pressure therapy, nitric oxide inhalation, prone position, and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as components of an integrated approach to ARDS. *Anesthesiology.* 1999;91:1577-86.

66. Valta P, Uusaro A, Nunes S, Ruokonen E, Takala J. Acute respiratory distress syndrome: Frequency, clinical course, and costs of care. *Crit Care Med.* 1999;27:2367-74.

67. Roupie E, Lepage E, Wysocki M, Fagon JY, Chastre J, Dreyfuss D, et al: Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. *Intensive Care Med.* 1999;25:920-9.

68. Burgueño MJ, Masclans JR, Anglés R, Ferrer R, Latorre F. Factores pronósticos en el síndrome de distress respiratorio agudo. *Med Intensiva.* 1999;23:354-60.

69. 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;161:1942-8.

70. Vieillard-Baron A, Girou E, Valente E, Brun-Buisson C, Jardin F, Lemaire F, et al. Predictors of mortality in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1597-601.

71. Rocco TR, Reinert SE, Cioffi W, Harrington D, Buczko G, Simms HH. A 9-year, single-institution, retrospective review of death rate and prognostic factors in adult respiratory distress syndrome. *Ann Surg.* 2001;233:414-22.

72. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al: Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA.* 2002;287:345-55.

73. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346:1281-6.

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.* 1998;338:347-54.

75. 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. *N Engl J Med.* 1998;338:355-61.

76. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernández-Mondéjar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1831-8.

77. Abraham E, Baughman R, Fletcher E, Heard S, Lamberti J, Levy H, et al. Liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in acute respiratory distress syndrome: a controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trial. *Crit Care Med.* 1999;27:1478-85.

78. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. *Intensive Care Med.* 1999;25:881-3.

79. ARDS 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;342:1301-8.

80. ARDS network. Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;283:1995-2002.

81. Vincent JL, Brase R, Santman F, Suter PM, McLuckie A, Dhainaut JF, et al. A multi-centre, double-blind, placebo-controlled study of liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2001;27:1578-83.
82. Gattinoni L, 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;345:568-73.
83. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:801-8.
84. Spragg E, Lewis JF, Walrath HD, Johannigman J, Bellington G, Laterre PF, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;26:351:884-92.
85. 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;32:1695-702.
86. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351:327-36.
87. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1603-9.
88. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:2379-87.
89. Suchyta M, Morris AH, Thompson T. Attributes and outcomes of randomized vs. excluded patients in ALI/ARDS clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:A210.
90. Venet C, Guyomarc'h S, Pingat J, Michard C, Laporte S, Bertrand M, et al. Prognostic factors in acute respiratory syndrome: a retrospective multivariate analysis including prone positioning in management strategy. *Intensive Care Med.* 2003;29:1435-41.
91. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Anzueto A, Alía I, Brower RG, et al. Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2005;33:21-30.
92. Montgomery BA, Stager MA, Carrico J, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132:485-91.
93. Luhr OR, Karlsson M, Thorsteinsson A, Rylander C, Frostell CG. The impact of respiratory variables on mortality in non-ARDS and ARDS patients requiring mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2000;26:508-17.
94. Maunder RJ, Kubilis PS, Anardi DM. Determinants of survival in the adult respiratory distress (ARDS). *Am Rev Respir Dis.* 1995;139:220-2.
95. Vincent JL, Sakr Y, Ranieri VM. Epidemiology and outcome of acute respiratory failure in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2003;31:S296-9.
96. Davidson TA, Caldwell ES, Curtis JR, Hudson LR, Steinberg KP. Reduced quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome compared with critically ill control patients. *JAMA.* 1999;281:354-60.
97. Angus DC, Musthafa AA, Clermont G, Griffin MF, Linde-Zwirble WT, Dremsizov TT, et al. Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1389-94.
98. Orme J Jr, Romney JS, Hopkins RO, Pope D, Chan KJ, Thomsen G, et al. Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:690-4.
99. Heyland DK, Groll D, Caesar M. Survivors of acute respiratory distress syndrome: relationship between pulmonary dysfunction and long-term health-related quality of life. *Crit Care Med.* 2005;33:1549-56.
100. Schelling G, Stoll C, Vogelmeier C, Hummel T, Behr J, Kapfhammer HP, et al. Pulmonary function and health-related quality of life in a sample of long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2000;26:1304-11.
101. Cooper AB, Ferguson ND, Hanly PJ, Meade MO, Kachura JR, Granton JT, et al. Long-term follow-up of survivors of acute lung injury: Lack of effect of a ventilation strategy to prevent barotrauma. *Crit Care Med.* 1999;27:2616-21.
102. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Díaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:683-93.
103. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson-Lohr V, et al. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:50-6.
104. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:340-7.
105. Schelling G, Stoll C, Haller M, Briegel J, Manert W, Hummel T, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1998;26:651-9.
106. Kapfhammer HP, Rothenhausler HB, Krauseneck T, Stoll C, Schelling G. Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Psychiatry.* 2004;161:45-52.