Artículo original
Med Int Méx. 2019 enero-febrero;35(1):5-15.

Estratificación de la gravedad del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda a las 24 horas de su diagnóstico

Stratification of the severity of the acute respiratory distress syndrome at 24 hours after diagnosis.

Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga,[1] Raúl Carrillo-Esper,[2] Marco Antonio Garnica-Escamilla,[3] Nikolette Iren Medveczky-Ordoñes,[4] Dulce María Carrillo-Córdova[5]

Resumen

OBJETIVO: Identificar si hay cambios en la estratificación de la gravedad del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda al ingreso y 24 horas después.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo observacional de pacientes que cumplieron criterios de Berlín para síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) de cualquier origen y que se reestratificaron a las 24 horas con la misma escala analizados durante un periodo de 4 meses durante 2017. Se recabaron los datos de biomarcadores inflamatorios y de la mecánica ventilatoria.

RESULTADOS: Se incluyeron 17 pacientes, de los que 11 fallecieron (65%) y 6 (35%) egresaron a domicilio. La estratificación inicial de los pacientes de acuerdo con la gravedad de la hipoxemia (PaO_2/FiO^2) mostró 2 (11%) sin SIRA, 3 (17%) con SIRA leve, en 10 (58%) fue moderado y en 2 (11%) grave. A las 24 horas de iniciado el tratamiento convencional, la estratificación de gravedad (PaO_2/FiO_2) mostró: 9 (52%) sin SIRA, 6 (35.2%) con hipoxemia leve, en uno (5.8%) moderada y en uno (5.8%) grave.

CONCLUSIONES: Es necesario estratificar al ingreso y a las 24 horas la gravedad del SIRA, a pesar de que no se mostró ninguna diferencia en el patrón de respuesta inflamatoria a través de la medición de marcadores séricos de uso clínico habitual.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; SIRA; hipoxemia; biomarcadores.

Abstract

OBJECTIVE: To identify if there are changes in the stratification of acute respiratory distress syndrome severity at hospitalization and 24 hours later.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective observational study was done describing patients studied over a 4-month period during 2017, who met Berlin criteria for acute respiratory distress syndrome (ARDS) of any origin and who re-stratified at 24 hours, with the same scale. The data of inflammatory biomarkers and ventilatory mechanics were collected.

RESULTS: There were included 17 patients, from which 11 patients (64%) died and 6 (35%) were discharged to home. The initial stratification of patients according to the severity of the hypoxemia (PaO_2/FiO_2) showed 2 (11%) without ARDS, 3 (17%) mild, 10 (58%) moderate, and 2 (11%) severe. At 24 hours after conventional treatment, gravity stratification (PaO_2/FiO_2) showed: 9 (52%) without ARDS, 6 (35.2%) with mild hypoxemia, in one (5.8%) moderate and in one (5.8%) severe.

CONCLUSIONS: It is necessary to stratify at the time of admission and at 24 hours the severity of the ARDS, although no difference was shown in the pattern of inflammatory response through the measurement of serum markers of usual clinical use.

KEYWORDS: Acute respiratory distress syndrome; ARDS; Hypoxemia; Biomarkers.

[1] Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva de Ortopedia.
[2] Jefe de División de Áreas Críticas.
[3] Jefe de Terapia Intensiva de Quemados.
Instituto Nacional de Rehabilitación Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México.
[4] Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.
[5] Unidad de Cuidados Intensivos, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: 28 de marzo 2018
Aceptado: 10 de abril 2018

Correspondencia
Raul Carrillo Esper
revistacma95@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como
Sánchez-Zúñiga MJ, Carrillo-Esper R, Garnica-Escamilla MA, Medveczky-Ordoñes NI, Carrillo-Córdova DM. Estratificación de la gravedad del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda a las 24 horas de su diagnóstico. Med Int Méx. 2019 enero-febrero;35(1):5-15.
https://doi.org/10.24245/mim.v35i1.2120

ANTECEDENTES

La condición clínica conocida como síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) es una afección conocida desde la primera Guerra Mundial, pero en 1967 el grupo del Dr. Ashbaugh y Petty describieron una serie de 12 pacientes que padecían una afección con características clínicas e histológicas particulares a la que llamaron síndrome de dificultad respiratoria aguda. Desde entonces y hasta la fecha los criterios diagnósticos y el tratamiento ventilatorio han cambiado, a pesar de ello, este padecimiento sigue siendo un reto terapéutico, porque puede llegar a tener un índice de mortalidad cercano a 40%.[1-5]

En 1988 Murray y colaboradores desarrollaron un sistema de puntuación para establecer la existencia de lesión pulmonar aguda o SIRA mediante la evaluación de cuatro variables. De acuerdo con el puntaje obtenido podía diferenciarse entre lesión pulmonar aguda o SIRA y, de manera indirecta, de acuerdo con el puntaje más alto, podía establecerse la gravedad del cuadro y su probabilidad de muerte. Fue 25 años más tarde de la descripción del síndrome que se desarrolló la primera definición consensada de SIRA. Bajo el respaldo de la Sociedad Americana del Tórax y la Sociedad Europea de Medicina Intensiva se realizó el Consenso de la Conferencia Americana-Europea (AECC) de SIRA. La segunda conferencia no aportó cambios a las definiciones y en 2011, en la tercera conferencia, celebrada en Berlín, se realizaron los cambios a las definiciones del AECC.[6-11]

En la actualidad no se conoce un biomarcador, como las troponinas para isquemia cardiaca, que sea específico de las células epiteliales del pulmón, por el momento se cuenta con marcadores proinflamatorios no específicos, como el receptor de productos de glicación avanzada (RAGE por sus siglas en inglés) por mencionar alguno, que no están disponibles en la práctica clínica cotidiana. Por último, el estudio de los biomarcadores en SIRA ha permitido distinguir dos fenotipos de pacientes, un endotipo hiperinflamatorio y otro grupo hipoinflamatorio. Las diferencias entre estos dos grupos incluyen diversos biomarcadores, como factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas 1, 8, 6, factor activador de plasminógeno, etcétera. Estas diferencias se manifiestan en la evolución clínica y la respuesta al tratamiento, como con el uso de presión positiva al final de la espiración.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo observacional, en el que se incluyeron pacientes con sepsis de diferente causa que cumplieron criterios de SIRA a su ingreso con base en la definición de Berlín. Se clasificaron al inicio de acuerdo con la escala de Berlín y se reestratificaron a las 24 horas de tratamiento convencional (ventilación mecánica protectora, antibióticos, reanimación guiada por metas) con la misma escala, analizados durante 4 meses de 2017. Se recabaron los datos de proteína C reactiva, procalcitonina, velocidad de sedimentación globular, ancho de distribución eritrocitaria, conteo leucocitario y de linfocitos, glucosa plasmática, péptido natriurético cerebral y otros datos, como índice de masa corporal y los componentes del síndrome metabólico (hipertensión, diabetes, obesidad, dislipidemia), así como presión positiva al final de la espiración, presión meseta, presión pico, volumen corriente y distensibilidad a las 24 horas del diagnóstico de SIRA. Por medio de estadística descriptiva y un índice de correlación se analizó la relación de las concentraciones de los marcadores inflamatorios con la existencia de SIRA a las 24 horas del diagnóstico y su relación con la gravedad de la hipoxemia, así como el resultado final de muerte o supervivencia intrahospitalaria. El análisis de datos se realizó en la plataforma de análisis estadístico de Numbers versión 3.6.2, en sistema operativo IOS de Mac.

https://doi.org/10.24245/mim.v35i1.2120

RESULTADOS

Se analizaron 17 pacientes con diagnóstico de SIRA, establecido en las hojas de ingreso del expediente clínico, con base en la clasificación de Berlín. De los 17 pacientes analizados, 11 (65%) fallecieron y 6 (35%) egresaron a domicilio por mejoría. El IMC promedio fue de 24.7 kg/m^2, sin diferencia entre los grupos de supervivientes y los no supervivientes. La estratificación de la gravedad con respecto a la hipoxemia por medio de la relación de PaO_2/FiO_2, mostró dos pacientes (11%) con más de 300 mmHg, tres pacientes (17%) en el grupo de hipoxemia leve, 10 pacientes (58%) en el grupo de hipoxemia moderada y 2 pacientes (11%) en el grupo de hipoxemia grave. La estratificación a las 24 horas después del tratamiento convencional mostró nueve pacientes (52%) con más de 300 mmHg, seis pacientes (35.2%) en el grupo de hipoxemia leve, un paciente (5.8%) en el grupo de hipoxemia moderada y un paciente (5.8%) en el grupo de hipoxemia grave. Se encontró diferencia entre los grupos de diagnóstico inicial y a las 24 horas de los pacientes con PaO_2/FiO_2 con más de 300 mmHg: 2 (11%) *vs* 9 (52%) y de hipoxemia moderada: 10 (58%) *vs* 1 (5.8%; p = 0.0078). **Figura 1**

Con respecto a los marcadores de inflamación se mostró tendencia a la leucocitosis en promedio de 14.24 ± 7.2 10^3/µL) en todos los grupos de estratificación a las 24 horas, pero con tendencia a la linfopenia en promedio de 0.9135 ± 0.5 10^3/µL. Los pacientes que fallecieron mostraron tendencia a tener menores concentraciones de velocidad de sedimentación globular (43.09 ± 23.82 mm/h) con respecto al grupo de supervivientes (p = 0.0644), así como de albúmina 2.7 ± 1 mg/dL, mientras que las concentraciones de procalcitonina, PCR y BNP fueron mayores en los pacientes que fallecieron, 21.54 ng/mL (p = 0.015), 213.54 mg/L (p = 0.35135) y 1415 pg/mL (p = 0.02773), respectivamente (**Figura 2**).

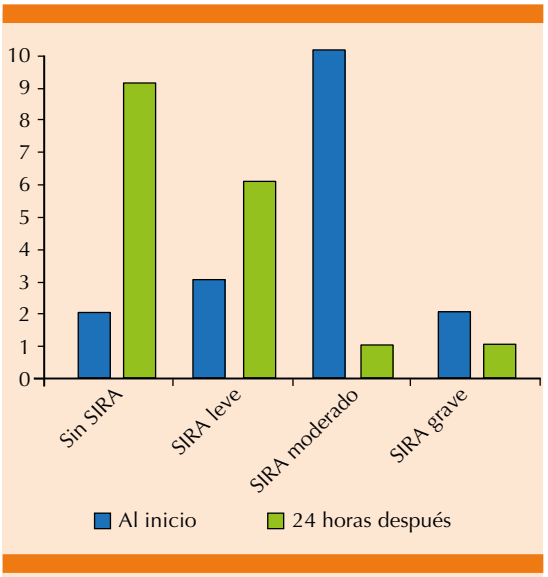

Figura 1. Estratificación de los pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda al ingreso y a las 24 horas.

Por estratificación a las 24 horas de acuerdo con la relación PaO_2/FiO_2, la tendencia mostró que de los pacientes que fallecieron, 5 (45.4%) tenían más de 300 mmHg, 4 (36.3%) hipoxemia leve, uno (9%) hipoxemia moderada y uno (9%) hipoxemia grave. La tendencia en los pacientes que fallecieron y se estratificaron con hipoxemia moderada y grave fue a menores concentraciones de velocidad de sedimentación globular (35.3 mm/h) con respecto al grupo que sobrevivió (p = 0.0005), así como de albúmina (2.6 mg/dL, p = 0.02), mientras que las concentraciones de procalcitonina, BNP y leucocitos fueron más elevadas con respecto al grupo de supervivientes con hipoxemia moderada y grave (23.2 ng/mL, p = 0.06, 1072.5 pg/mL, 14.85 10^3/µL, p = 0.2, respectivamente). **Figura 3**

El análisis de los pacientes que requirieron apoyo mecánico ventilatorio mostró que de acuerdo con la estratificación de éstos a las 24 horas, la distensibilidad pulmonar fue menor en los que no sobrevivieron (39.09 ± 24.08 cm H_2O) en relación con los pacientes que sobrevivieron

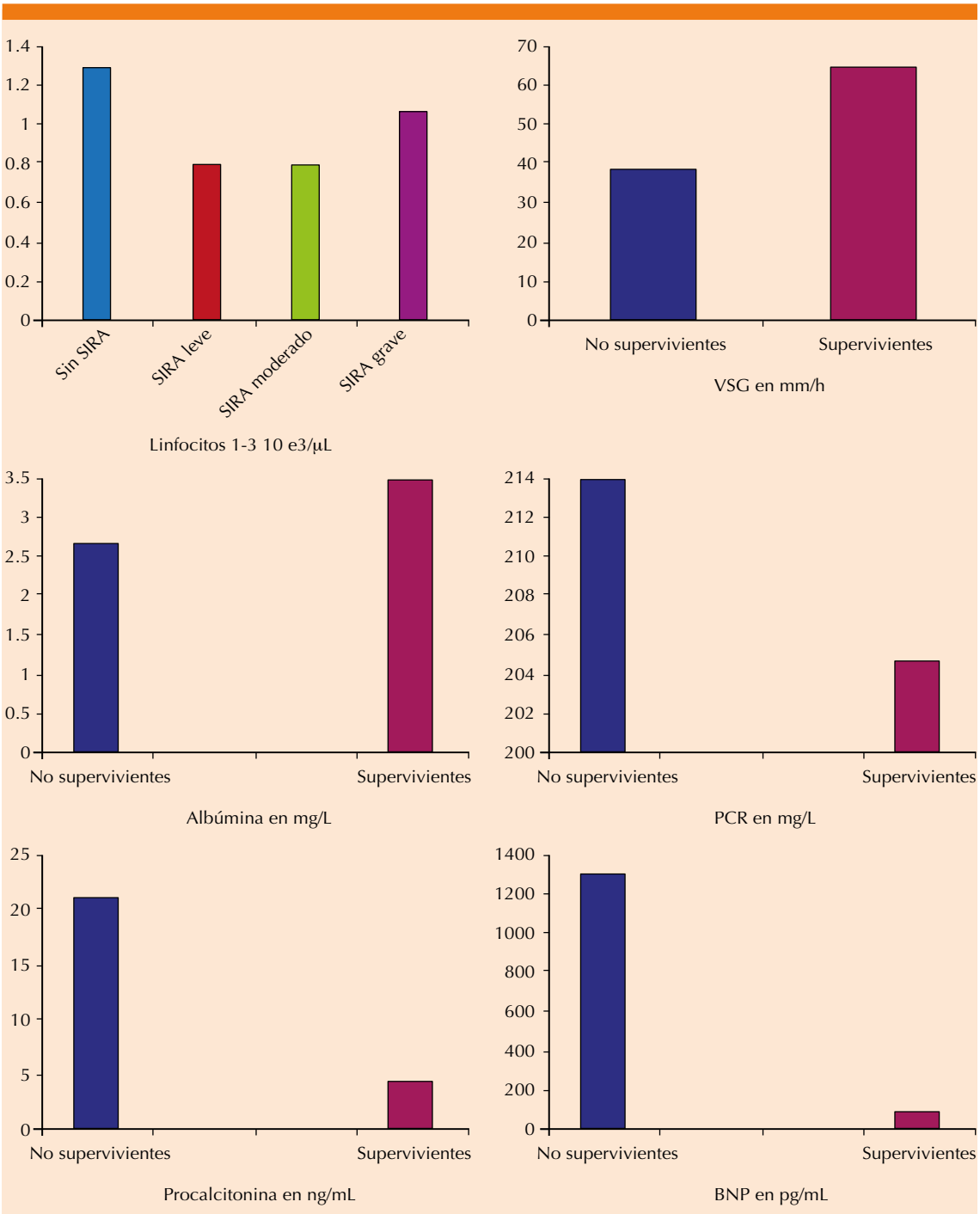

Figura 2. Marcadores de respuesta inflamatoria y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda a las 24 horas de estratificación.
VSG: velocidad de sedimentación globular.

https://doi.org/10.24245/mim.v35i1.2120

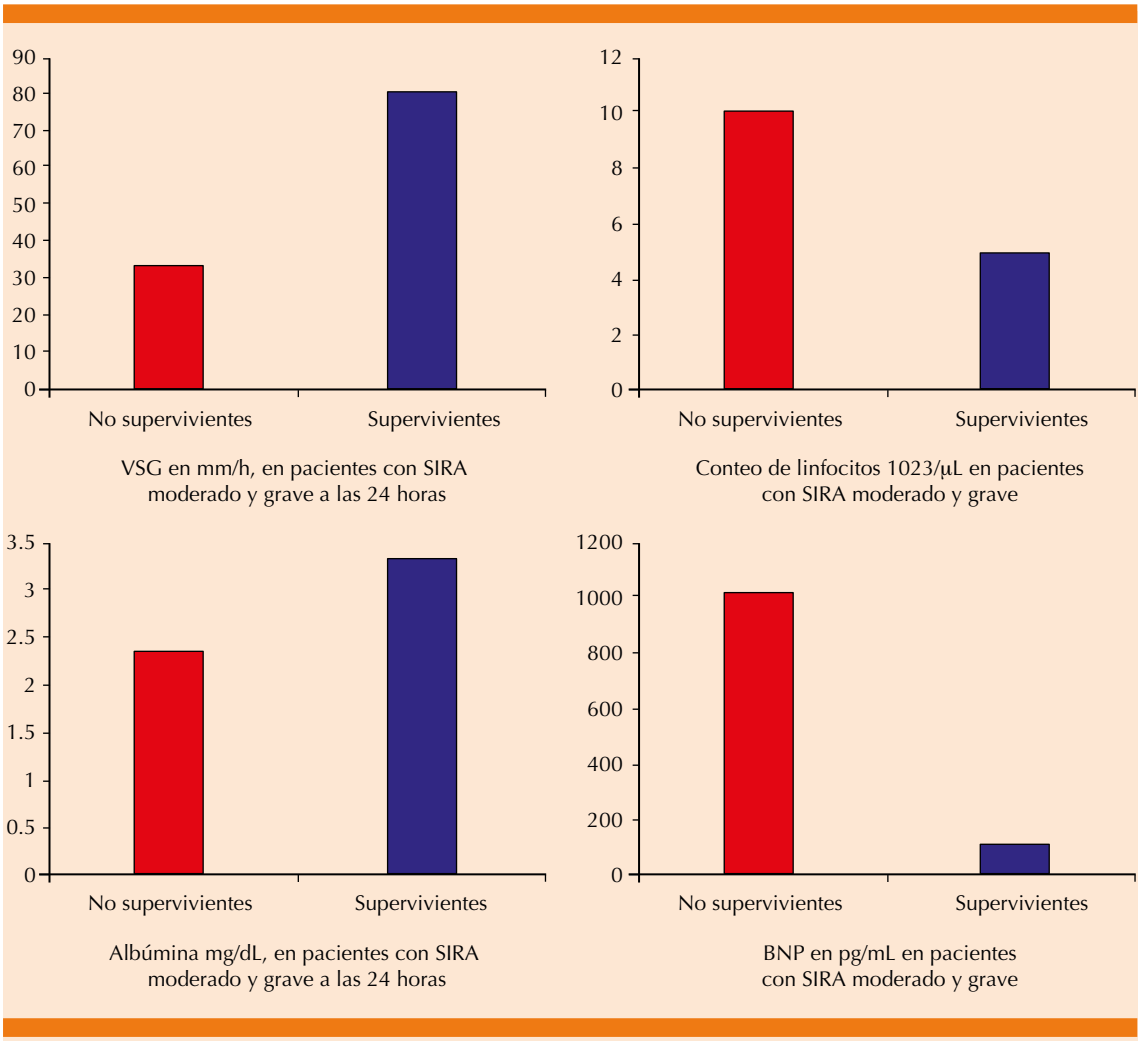

Figura 3. Patrón de respuesta inflamatoria en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda moderado y grave, supervivientes y no supervivientes.

(66.96 ± 32.9 cm H_2O). En el grupo de pacientes que fallecieron se encontró una leve diferencia de la distensibilidad entre los grupos estratificados con SIRA leve (49.25 ± 32.6 cmH_2O) y los que fallecieron con SIRA grave (19 ± 1.41 cmH_2O). **Figura 4**

DISCUSIÓN

En 1967 el grupo de trabajo del Dr. Ashbaugh y Petty describió una serie de 12 pacientes, de un total de 272 casos, que habían padecido un cuadro clínico agudo de disnea, taquipnea, hipoxemia resistente, disminución de la distensibilidad pulmonar y que en la radiografía de tórax habían mostrado infiltrados alveolares difusos; en los siete pacientes que fallecieron se describió la existencia de membranas hialinas, inflamación con edema hemorrágico intersticial y alveolar difusos, desde entonces esta afección se conoció como síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Veinticinco años más tarde

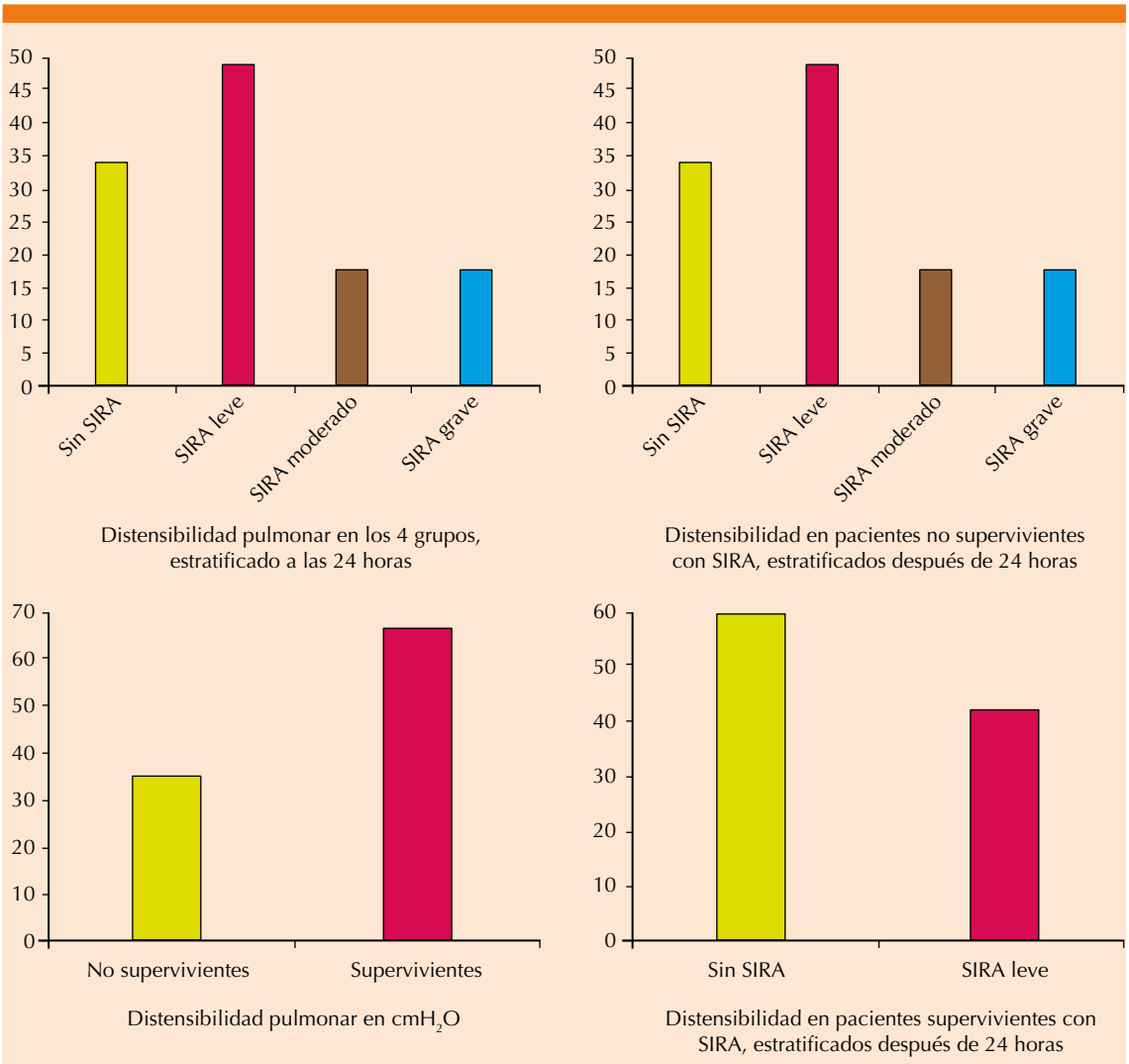

Figura 4. Distensibilidad pulmonar y mortalidad en los pacientes estratificados a las 24 horas.

de la descripción inicial se desarrolló la primera definición consensada de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA): el primer Consenso de la Conferencia Americana-Europea (AECC) de SIRA. Éste se definió formalmente con los criterios de dificultad respiratoria grave de inicio agudo y súbito, infiltrados bilaterales, hipoxemia grave por la relación PaO_2/FiO_2 menor de 200 mmHg y la ausencia de hipertensión auricular izquierda, medida a través de la presión capilar en cuña pulmonar menor de 18 mmHg o ausencia de insuficiencia ventricular izquierda.

En el periodo en el que se utilizó esta definición se realizaron diversos estudios con diferente calidad metodológica para establecer su validez. Los resultados mostraron un alto porcentaje de pacientes no identificados, mal clasificados,

https://doi.org/10.24245/mim.v35i1.2120

estudios histopatológicos no concordantes e, incluso, ausencia de sospecha diagnóstica, motivos que precipitaron que diferentes grupos de investigadores desarrollaran criterios diagnósticos y de clasificación, no obstante, las variables de hipoxemia y la exclusión de origen cardiovascular son constantes, mientras que otras variables como la medición de la distensibilidad pulmonar dejaron de usarse por no ser fácilmente replicables. Un ejemplo de esta definición alternativa se basa en la metodología Delphi, propuesta por Ferguson, que incluyó los criterios de presión positiva al final de la espiración (PPFE) mayor de 10 cmH_2O, hipoxemia menor de 200 mmHg según la relación de PaO_2/FiO_2, hallazgos radiológicos, distensibilidad estática < 50 cmH_2O con volumen corriente < 8 mL/kg, un factor predisponente da causa directa o indirecta y la exclusión de origen cardiogénico.[12-15]

En 2011 en el tercer consenso, efectuado en Berlín, se realizaron los cambios a las definiciones del AECC. En esta nueva definición se incluyó el grado de hipoxemia (relación PaO_2/FiO_2), tiempo de inicio, hallazgos radiológicos, nivel de PPFE y el origen del edema. Uno de los cambios más importantes es que se eliminó la definición de lesión pulmonar aguda por la de SIRA leve, lo que apoya que la lesión pulmonar aguda es sólo la etapa previa de un SIRA moderado o grave. La estratificación con base en estos criterios permite reconocer tres niveles de gravedad: leve, moderado y grave de acuerdo con los niveles de hipoxemia según la relación PaO_2/FiO_2 (**Cuadro 1**).[16]

A pesar de estos cambios en la definición, pareciera que aun dentro de la clasificación de gravedad, ésta no predice de manera certera el pronóstico y menos aún la relación directa con el tratamiento para cada grupo. Al parecer, los efectos del tratamiento de acuerdo con la clasificación de gravedad podrían repercutir en la evolución de manera individual y tendría que establecerse un grupo especial de riesgo de acuerdo con biomarcadores o, bien, patrones de mecánica pulmonar para establecer cuál sería el mejor tratamiento para cada grupo, así como una vez iniciado el tratamiento, hacer una nueva estratificación de riesgo de progresión o regresión de la gravedad.

Villar y su grupo evaluaron la mortalidad y la estratificación de la gravedad de un grupo de pacientes con criterios de SIRA moderado y grave de acuerdo con los criterios de Berlín, analizaron parámetros de la ventilación mecánica asociados con los cambios de la relación PaO_2/FiO_2 hasta 24 horas después del uso de soporte mecánico ventilatorio. A las 24 horas del diagnóstico inicial los pacientes se reclasificaron en leves, moderados y graves. Los resultados del análisis mostraron que de los 173 pacientes que fueron diagnosticados al inicio con SIRA grave sólo 38.7% permanecía en este grupo y el 61.3% restante, inicialmente diagnosticado con SIRA grave, se reclasificó con SIRA leve, moderado o sin SIRA, reclasificación que mostró significación estadística con la mortalidad en cada grupo (**Cuadro 2**).[17]

Este estudio mostró resultados similares a los encontrados por el grupo de Villar, particularmente en el grupo que inicialmente se había considerado con SIRA leve y moderado y que con la reestratificación a las 24 horas, más de 50% se consideró sin SIRA o con SIRA leve (**Figura 1**).

El grupo de Villar, *Stratification and Outcome of Acute Respiratory Distress Syndrome* (STANDARDS por sus siglas en inglés), validó por medio de un estudio prospectivo observacional, en diferentes unidades de terapia intensiva, con una cohorte de 300 pacientes con SIRA moderado y grave diagnosticados con la escala de Berlín y estratificados a las 24 horas del tratamiento con medidas de protección pulmonar, un índice de predicción de muerte intrahospitalaria, con pun-

Cuadro 1. Criterios de Berlín para el diagnóstico de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

	Leve	Moderado	Grave
PaO_2/FiO_2 mm/Hg	200-300 con PEEP/CPAP igual o mayor de 5 cmH_2O	Menos de 200 pero más de 100, con PEEP igual o mayor de 5 cmH_2O	Menos de 100 con PEEP igual o mayor de 5 cmH_2O
Tiempo de inicio	Una semana después del factor desencadenante, nuevo evento o deterioro respiratorio		
Imagen del tórax, radiografía o tomografía computada	Opacidades bilaterales que no se explican por derrame, atelectasias lobares o pulmonares o nódulos		
Origen del edema	No hay explicación completa por insuficiencia cardiaca o sobrecarga de líquidos. Se necesita la evaluación objetiva para descartar edema hidrostático (como ecocardiografía)		

Cuadro 2. Estratificación de la gravedad del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda de acuerdo con PEEP y FiO_2

Nivel de PEEP antes de la estandarización y evaluación en cmH_2O	Nivel de PEEP ajustado para la evaluación en cmH_2O
Igual o menos de 10	10
Más de 10 y menos de 13	Fijo en 10, a menos que la SpO_2 sea menor a 88%. Luego de regresar al nivel anterior
Igual o más de 13	Se mantiene nivel y evaluar
Nivel de FiO_2 antes de la estandarización y evaluación	Nivel de FiO_2 ajustado para la evaluación
Igual o menor a 0.5	0.5
Mayor de 0.5 y menor o igual a 0.6	Situado en 0.5, a menos que la SpO_2 sea menor a 88% y después regresar a la anterior
Más de 0.6	Se mantiene el nivel y evaluar

taje máximo de 9 puntos basados en la edad, la relación PaO_2/FiO_2 y presión plateau. Lo anterior mostró que los pacientes con puntajes mayores de 7 tuvieron mortalidad de 83.3% (riesgo relativo de 5.7; IC95%: 3.0-11.0), los pacientes con puntajes menores de 5 tuvieron mortalidad de 14.5% ($p < 0.0001$).[18] **Cuadro 3 y Figura 5**

En este estudio se aplicó el puntaje propuesto por este grupo. Debido a que la muestra estudiada es pequeña, no hubo diferencia significativa de los promedios de puntaje entre los supervivientes y los no supervivientes, 3.1 *vs* 3.6, respectivamente, así también se observó que los pacientes que fueron reestratificados con SIRA moderado y grave que fallecieron tuvieron, en promedio, puntajes más elevados (5 puntos). A pesar de que la estratificación de riesgo por puntaje no consi-

Cuadro 3. Puntaje de mortalidad en síndrome de insuficiencia respiratoria aguda de alto riesgo

Variables	Puntaje
Edad (años)	
Menos de 47	1
47 a 66	2
Más de 66	3
Relación PaO_2/FiO_2 (mmHg)	
Más de 158	1
105-158	2
Menos de 105	3
Presión plateau	
Menos de 27	1
27-30	2
Más de 30	3

https://doi.org/10.24245/mim.v35i1.2120

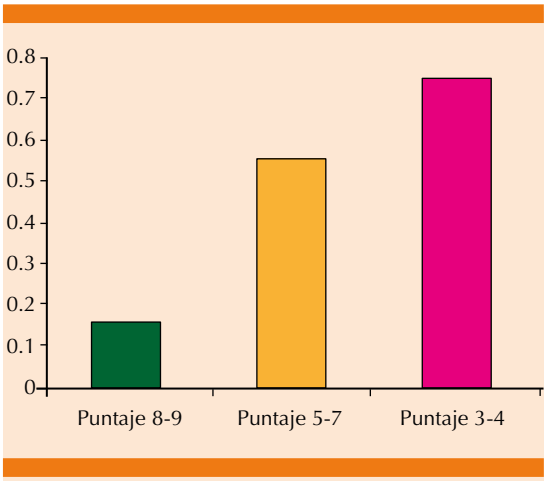

Figura 5. Puntaje de mortalidad en SIRA de alto riesgo. Porcentaje de vida acumulada.

dera la distensibilidad pulmonar como variable de pronóstico, en este estudio la evaluación mostró diferencia entre ambos grupos, porque se observó que la distensibilidad pulmonar tendía a ser menor en el grupo con SIRA moderado y grave del grupo no superviviente.

A lo largo de estas décadas se ha intentado relacionar marcadores clínicos, bioquímicos o variables de la ventilación mecánica, que establezcan un patrón lineal de riesgo de aparición de SIRA, aumento de complicaciones, respuesta al tratamiento o mortalidad. En la actualidad no se conoce un biomarcador que sea específico de las células epiteliales del pulmón, sólo marcadores proinflamatorios no específicos, como el receptor de productos de glicación avanzada (RAGE). En la actualidad estos biomarcadores se estudian en los pacientes con traumatismo y sepsis, a través de paneles que hacen combinaciones que aumentan el poder predictivo, como la combinación de RAGE, angiopoyetina 2 y proteína D de surfactante.[19-25]

El biomarcador RAGE se expresa de manera proporcional al grado de lesión pulmonar, tanto en el epitelio pulmonar como en el suero. El grupo de Jabaudon midió de manera simultánea, en pacientes con SIRA, el aclaramiento en lavado bronquial y plasmático, demostró que las concentraciones plasmáticas de RAGE se correlacionan directamente con la gravedad de la lesión pulmonar y la disminución del aclaramiento en el fluido alveolar. Este marcador también ha demostrado ser indicador de mal pronóstico en los pacientes tratados con ventilación mecánica y volumen corrientes elevados.[26,27]

Por último, el estudio de los biomarcadores en SIRA ha permitido distinguir dos fenotipos de pacientes, un endotipo hiperinflamatorio y otro grupo hipoinflamatorio. La diferencia entre estos dos grupos incluye diversos biomarcadores, como factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas 1, 8, 6, factor activador de plasminógeno, etcétera. Estas diferencias se manifiestan en la evolución clínica y la respuesta al tratamiento con el uso de PPFE.[28]

Los biomarcadores de uso clínico habitual medidos en el grupo de pacientes de este estudio mostraron mayor relación en el grupo de no supervivientes porque se observó mayor proporción de linfopenia, hipoalbuminemia y menor velocidad de sedimentación globular, así como concentraciones más elevadas de BNP, PCR y procalcitonina, tendencia que se mostró en los pacientes de más riesgo que fallecieron con hipoxemia moderada y grave (**Figuras 2 y 3**).

CONCLUSIONES

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda es una afección con alto índice de mortalidad a pesar de que en los últimos 50 años los avances médicos han sido considerables. Desde su descripción hace ya medio siglo se han establecido diferentes criterios clínicos que se han combinado en diversas escalas o puntajes, que han sido la base del diagnóstico y la clasificación de la gravedad y en los que la existencia de hipoxemia

(relación PaO_2/FIO_2) está directamente relacionada con la mortalidad. Hasta el momento no hay una escala o puntaje que diagnostique o descarte con el 100% de sensibilidad y especificidad el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, ni establezca con certeza el riego de muerte y los efectos del tratamiento en un periodo. Es posible que en el futuro necesitemos estratificar a los pacientes después de otorgar un tratamiento con calidad, basado, tal vez, en una lista de verificación y entonces establecer un pronóstico más certero. Las características clínicas y de monitoreo son hasta el momento los marcadores más prácticos para el seguimiento del tratamiento. Por el momento no existen biomarcadores específicos útiles en la práctica clínica. En el análisis de esta serie de pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda no se mostró ninguna diferencia en el patrón de respuesta inflamatoria a través de la medición de marcadores séricos de uso clínico habitual, pero sí la necesidad de estratificar al ingreso y a las 24 horas la gravedad del SIRA.

REFERENCIAS

1. Brewer LA III, Burbank B, Samson PC, Schiff CA. The "wet lung" in war casualties. Ann Surg 1964;123:343-362.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967;2:319-323.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson et al. The American-European consensus conference on ARDS. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:818-824.
4. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA 2012;307:2526-2533.
5. Villar J, Pérez-Méndez L, Blanco J, Añón JM, Blanch L, Belda J, Santos- Bouza A, Fernández RL, Kacmarek RM, Spanish Initiative for Epidemiology, Stratification, and Therapies for ARDS (SIESTA) Network. A universal definition of ARDS: the PaO2/FiO2 ratio under a standard ventilatory setting—a prospective, multicenter validation study. Intensive Care Med 2013;39:583-592.
6. Cabezón NL, Sánchez CI, Bengoetxea UUX, Casanova RMP, Garcia PJM, Aguilera CL. Síndrome de distrés respiratorio agudo: revisión a propósito de la definición de Berlín. Rev Esp Anestesiol Reanim 2014;61:319-327.
7. Murray JF, Mathay MA, Luce JM, Fick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress síndrome. Am Rev Respir Dis 1998;138:720-723.
8. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change? Curr Opin Crit Care 2011;17:13-17.
9. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R, The Consensus Committee. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:818-824.
10. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA 2012;307:2526-2533.
11. Sorbo L, Ranieri VM, Ferguson ND. The Berlin definition me tour needs: yes. Intensive Care Med 2016;42:643-647.
12. Raghavendran K, Napolitano LM. Definition of ALI/ARDS. Crit Care Clin 2011:4:29-37.
13. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Nájera L, Ferguson ND, Alía I, Gordo F, Ríos F. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. Ann Intern Med 2004 sep 21; 14:440-5.
14. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, et al. An early PEEP/FIO2 trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:795-804.
15. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Aramburu JA, Najera L, Stewart TE. Acute respiratory distress syndrome: under recognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. Crit Care Med 2005;33:2228-34.
16. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA 2012;307:2526-2533.
17. Villar J, Blanco J, del Campo R, et al. Assessment of PaO2/FiO2 for stratification of patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. BMJ Open 2015;5:e006812. doi:10.1136/bmjopen-2014- 006812
18. Villar J, Ambros A, Soler JA, Martínez D, Ferrando C, et al. Age, Pao2/Fio2, and Plateau Pressure Score: A Proposal for a Simple Outcome Score in Patients With the Acute Respiratory Distress Syndrome* for the Stratification and Outcome of Acute Respiratory Distress Syndrome (STANDARDS) Network. Crit Care Med 2016;44:1361-1369.
19. Cooke CR; Hudson LD; Rubenfeld DG. Predictors of hospital mortality in a population-based cohort of patients with acute lung injury. Crit Care Med 2008;36:1412-1420.
20. Ware LB. Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: Impact on Clinical trial design. Crit Care Med 2005;33:217-222.

https://doi.org/10.24245/mim.v35i1.2120

21. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in pacients with acute respiratory distress syndrome JAMA 1999;282:52-61.
22. Fremont RD, Koyama T, Calfee CS, Wu W, Dossett LA, Bossert FR et al. Acute lung injury in patients with traumatic injuries: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis. J Trauma 2010;68:1121-1127.
23. Brown RM, Semler MW, Zhao Z, Koyama T, Janz DR, May AK, et al. Plasma angiopoietin-2 (Ang2) and receptor for advanced glycation end products (RAGE) improve diagnosis of ARDS compared to provider clinical assessment in adult trauma patients. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:A4417.
24. Ware LB, Calfee CS. Biomarkers of ARDS: whats new? Intensive Care Med 2016:42:797-799.
25. Terpstra ML, Aman J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB. Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2014;42:691-700.
26. Jabaudon M, Blondonnet R, Roszyk L, Bouvier D, Audard J, Clairefond G et al. Soluble RAGE predicts impaired alveolar fluid clearance in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2015. doi: 10.1164/rccm.201501-0020OC.
27. Calfee CS, Ware LB, Eisner MD, Parsons PE, Thompson BT, Wickersham N, et al. Plasma receptor for advanced glycation endproducts and clinical outcomes in acute lung injury. Thorax 2008;63:1083-1089.
28. 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;147:1539-1548.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.