

# Sindrome Distress Respiratorio Agudo

Fernando Saldarini, M.D.

Hospital Italiano  
Buenos Aires, Argentina

# Historia y Definiciones

- Primera descripción se realizó en 1967, Asbrough sobre 12 pacientes con disnea cianosis refractaria e infiltrados difusos, lo llamo SDR del Adulto.
- Apareció en niños y se lo denominó Agudo.

# Historia y Definiciones

- 1988 apareció el Score de Murray
- 1- nivel de peep.
- 2- PAFI.
- 3- Complacencia pulmonar estática.
- 4- infiltrados en la rx. de torax.
- Si el resultado es mayor a 2,5 aumentaba los días de ARM.

# Definición: Consenso Europeo-Americano 1994

- Infiltrados bilaterales en la rx. de torax.
- Poap < a 18 mmhg. en ausencia clinica de hipertensión de la auricula izquierda.
- IPA con PAFI < a 300.
- SDRA con PAFI < a 200.

# Historia y Definiciones

TABLE 1. DEFINITIONS OF THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME.\*

REFERENCE	YEAR	DEFINITION OR CRITERIA	ADVANTAGES	DISADVANTAGES
Petty and Ashbaugh <sup>1</sup>	1971	Severe dyspnea, tachypnea Cyanosis refractory to oxygen therapy Decreased pulmonary compliance Diffuse alveolar infiltrates on chest radiography Atelectasis, vascular congestion, hemorrhage, pulmonary edema, and hyaline membranes at autopsy	First description Summarizes clinical features well	Lacks specific criteria to identify patients systematically
Murray et al. <sup>2</sup>	1988	Preexisting direct or indirect lung injury Mild-to-moderate or severe lung injury Nonpulmonary organ dysfunction	Includes 4-point lung-injury scoring system Specifies clinical cause of lung injury Includes consideration of the presence or absence of systemic disease	Lung-injury score not predictive of outcome Lacks specific criteria to exclude a diagnosis of cardiogenic pulmonary edema
Bernard et al. <sup>3</sup>	1994	Acute onset Bilateral infiltrates on chest radiography Pulmonary-artery wedge pressure $\leq 18$ mm Hg or the absence of clinical evidence of left atrial hypertension Acute lung injury considered to be present if $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ is $\leq 300$ Acute respiratory distress syndrome considered to be present if $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ is $\leq 200$	Simple, easy to use, especially in clinical trials Recognizes the spectrum of the clinical disorder	Does not specify cause Does not consider the presence or absence of multi-organ dysfunction Radiographic findings not specific

\* $\text{PaO}_2$  denotes partial pressure of arterial oxygen, and  $\text{FiO}_2$  fraction of inspired oxygen.

# Fisiopatología e Imágenes Radiológicas

- Fase aguda exudativa
- Fase subaguda o de alveolitis fibrosante.
- Fase crónica.

# Fase Exudativa

- Clínicamente es una rápida falla respiratoria, con hipoxia resistente al O<sub>2</sub>.
- Rx. de tórax indistinguible del EAP, infiltrados bilaterales en parches y asimétricos, y efusión pleural.
- TC de Tórax consolidación en zonas dependientes y atelectasias, con zonas aireadas.

# Fase Exudativa

- A-P: daño alveolar difuso con neutrofilos, macrofagos eritrocitos y membranas hialinas, fluido rico en proteinas en los espacios alveolares, injuria capilar y disrupción del epitelio.
- Dos caminos:
  1. resolver
  2. progresar a fase de alveolitis fibrosante.



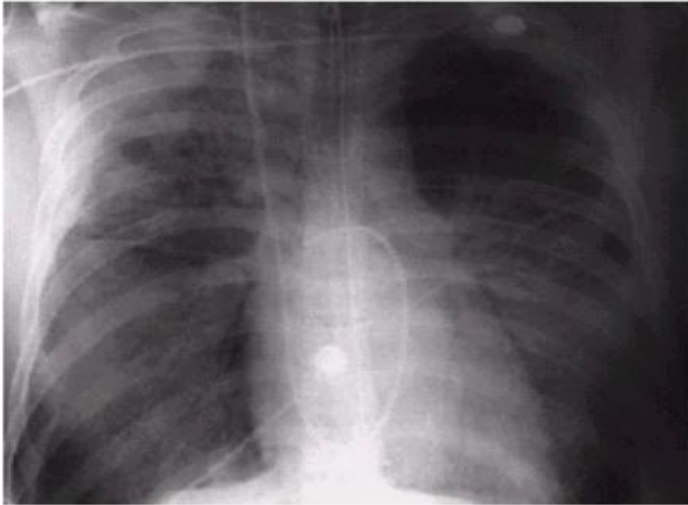
# Fase Alveolitis Fibrosante

- Clínicamente persistencia de hipoxia, incremento del espacio muerto alveolar y disminución de la complacencia pulmonar.
- HTP por oclusión de los vasos pulmonares con posibilidad de falla ventricular derecha.
- Rx. de tórax opacidades lineares con áreas de fibrosis
- Pneumotorax tiene incidencia del 10-13%, sin causa clara (peep o pva).

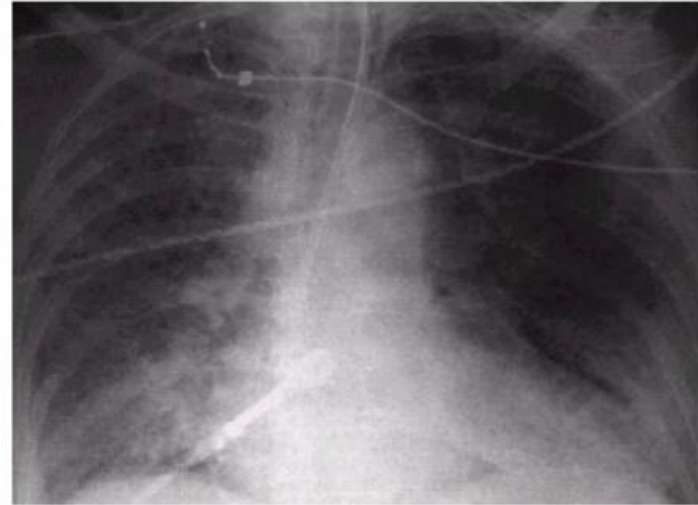
# Fase Alveolitis Fibrosante

- Tc de torax daño alveolar difuso y bullas.
- A-P: fibrosis aguda con areas de fibrosis cronica, celulas con resolución del edema.
- Progresar a la resolución completa o progreso a fibrosis.

# Fase Exudativa/Fibrosante



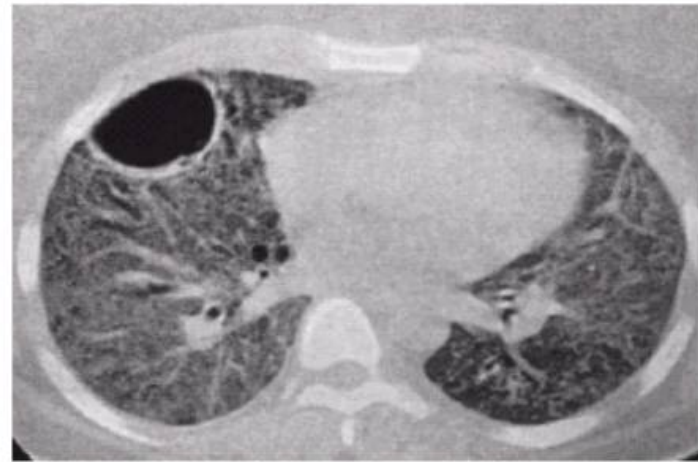
A



B

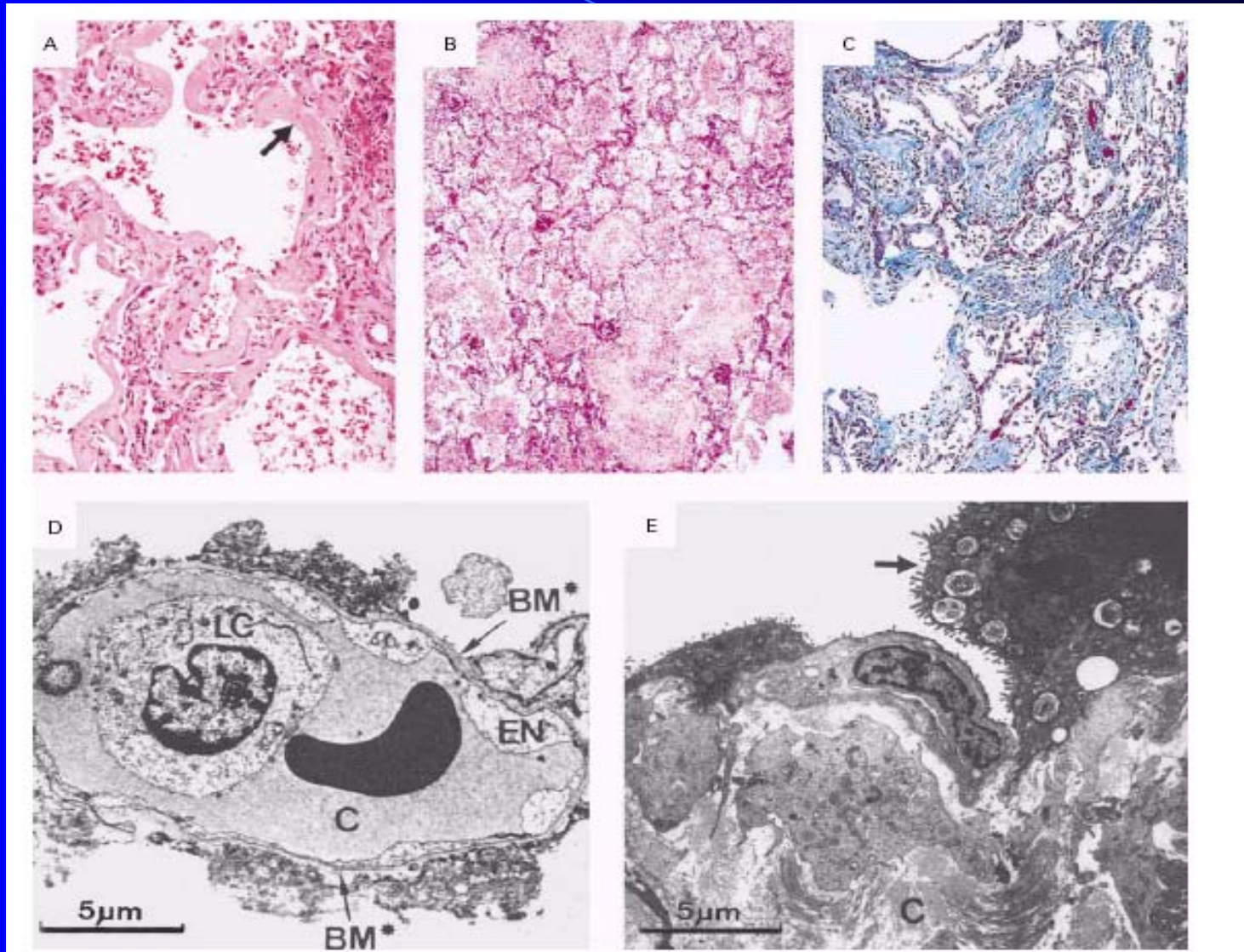


C



D

# Microscopia Fase Exud./Fib.



# Epidemiología

- Incidencia: 75 por cada 100.000 personas por año (ARDS Network).
- Recientes estudios informan incidencia de 1,5 a 8,3 por cada 100.000 personas.
- Primer estudio se realizó en 1994 en Escandinavia con una inc. de 17,9 por 100.000 personas para IPA y de 13,5 para SDRA.

# Factors De Riesgo

- División: a- injuria directa
    - b- injuria indirecta: la principal causa es sepsis: 40% lleva a SDRA.
- OTRAS: abuso de alcohol, enfermedad pulmonar cronica, ph serico bajo.

# Desordenes Asociados Con SDRA

## ● INJURIA DIRECTA

- Neumonía
- Aspiración de contenido gástrico
- Contusión pulmonar
- Embolia fatal
- Injuria inhalatoria
- Injuria por reperfusión post trasplante de pulmón.
- Casi ahogamiento

## ● INJURIA INDIRECTA

- Sepsis
- Trauma severo con múltiples transfusiones
- Bypass cardiopulmonar
- Sobredosis de drogas
- Pancreatitis aguda
- Transfusiones de productos de sangre

# Resultados

- Mortalidad desde un 40 al 60%.
- Mayor cantidad de muertes es por sepsis y FMO.
- Dos reportes
- 1- SEATTLE: del 1983-93 mort. 68%.  
a partir de 1993 mort. 36%.
- 2- REINO UNIDO: disminución del 66 al 34% en los periodos 1990-93 comparado con 1994-97.



# Resultados

- Por que disminuyó la mortalidad?
- A- mejor tratamiento de la sepsis.
- B- cambios en el metodo de la VM.
- C- mejor soporte de los pacientes criticamentes enfermos.
- D- controles rabdomizados sobre controles aleatorios.

# Resultados

- Si en la primera semana el tratamiento es negativo el resultado es peor.
- La función pulmonar retorna a la normalidad entre los 6 y 12 meses.
- Secuela: se puede manifestar como patrón obstructivo y alteración en la DLCO, pero son usualmente asintomáticos.

# Patogénesis: Celulas del Pulmon

- Celulas tipo I (llanas) que fabrican el 90% del surfactante alveolar y son facilmente injuriadas.
- Celulas tipo II (cuboideas) producen el remanente 10% del surfactante alveolar y son dificilmente injuriadas, sus funciones son la produccion de surfactante transporte de iones y diferenciarse en celulas tipo I ante la injuria.

# Patogénesis: Injuria Epitelial y Endotelial

- Dos espacios separan las barrera capilar y alveolar: son el endotelio microvascular y el epitelio alveolar.
- En la fase aguda hay un influjo de proteínas formando un edema que ocupa el espacio aereo con un incremento de la permeabilidad y la formación de edema pulmonar
- El grado de injuria epitelial marca el resultado.

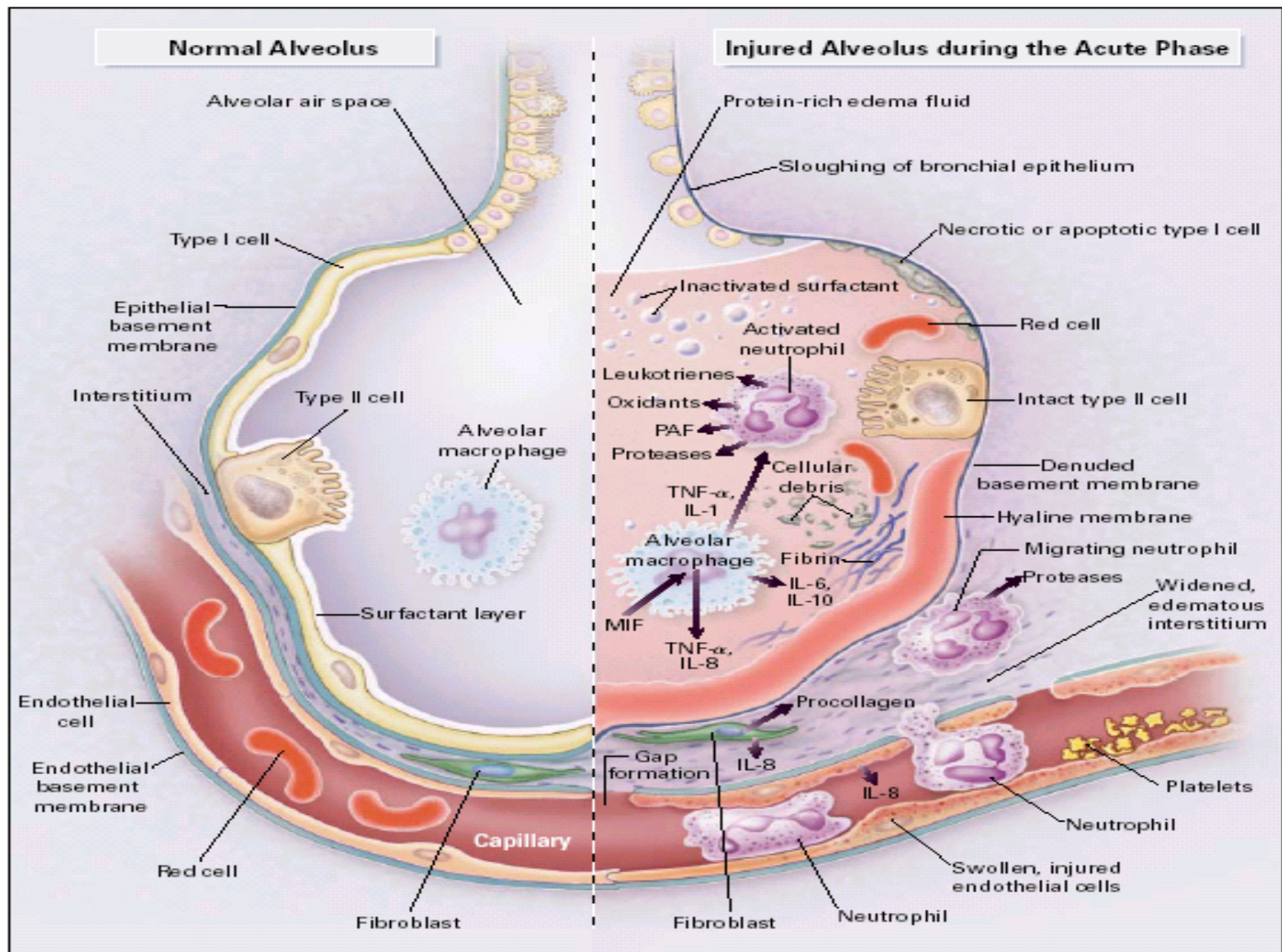
# Patogénesis: Injuria Epitelial y Endotelial Perdida De La Integridad

- Primero: en condiciones normales la barrera endotelial es menos permeable que la epitelial. La injuria epitelial puede contribuir a la inundación alveolar.
- Segundo: la pérdida de la integridad del epitelio y la injuria de las células tipo II disrumpe el transporte de fluidos perjudicando la remoción del edema del espacio alveolar.
- Tercero: la injuria de las células tipo II disminuye el volumen de surfactante.

# Patogénesis: Injuria Epitelial Y Endotelial Perdida De La Integridad

- Cuarto: La pérdida de la barrera epitelial puede ser el camino del shock séptico en la neumonía bacteriana.
- Finalmente: la injuria del epitelio es severa, desorganizada y de una insuficiente reparación que puede llevar a la fibrosis.

# Alveolo Normal/Injuria Ag.



# Patogénesis:

## Injuria Dependiente De Neutrofilos

- Histologicamente hay importante acumulacion de neutrofilos.
- Predominantemente neutrofilos en el edema y en el BAL.
- Algunos estudios no aceptan el rol de los neutrofilos y ponen el ejemplo de SDRA en severos neutropénicos y modelos animales con IPA independiente de neutrofilos.
- Los neutrofilos tienen un rol de presentador en defensa de esta pátologia, esto podria explicar en parte el uso de agentes antiinflamatorios como tratamiento, los cuales fueron infructuosos.



# Patogénesis: Citokinas

- Citokinas proinflamatoria son producidas localmente por fibroblastos, cel. pulmonares y cel. epiteliales.
- Proinflamatorias: IL-8, FNT.
- Inhibidores endogenos proinflamatorios: IL-1, receptor soluble del FNT, Ac. IL-8.
- Antiinflamatorias: IL-10 y 11.

# Patogénesis: VILI

- Altos niveles de O<sub>2</sub>.
- Vol. pulmonares altos.
- Presiones altas.
- Todo esto puede aumentar la permeabilidad capilar.

# Patogénesis: VILI

- Apertura y cierre ciclico del alveolo puede ser causa del VILI independiente de la sobredistension.
- La apertura y colapso alveolar puede iniciar la cascado de la inflamacion.
- La sobredistencion produce lesión en los capilares por las fuerzas de stress.
- La estrategia ventilatoria es mantener abierto el alveolo y se logra con peep.
- Se recomienda por ende bajos volumenes y niveles de peep optimas para disminuir el riesgo.

# Patogénesis: Otros Mecanismos de Injuria

- Anormalidades en la coagulación, pueden producir trombo plaquetario-fibrina y perjudicar la fibrinólisis.
- Anormalidades en la producción del surfactante contribuyendo al colapso alveolar y alteración en el intercambio gaseoso.

# Patogénesis: Alveolitis Fibrosante

- Se puede ver 5 a 7 días después del desorden.
- El espacio alveolar se cubre con células mesenquimales y nuevos vasos sanguíneos.
- Mayor riesgo de muerte.
- A-P: acumulación de colágeno y fibronectina.
- Niveles de procolágeno III y precursor de la síntesis de colágeno se encuentran altamente presentes en estos enfermos.
- Mayor procolágeno III mayor riesgo de muerte.

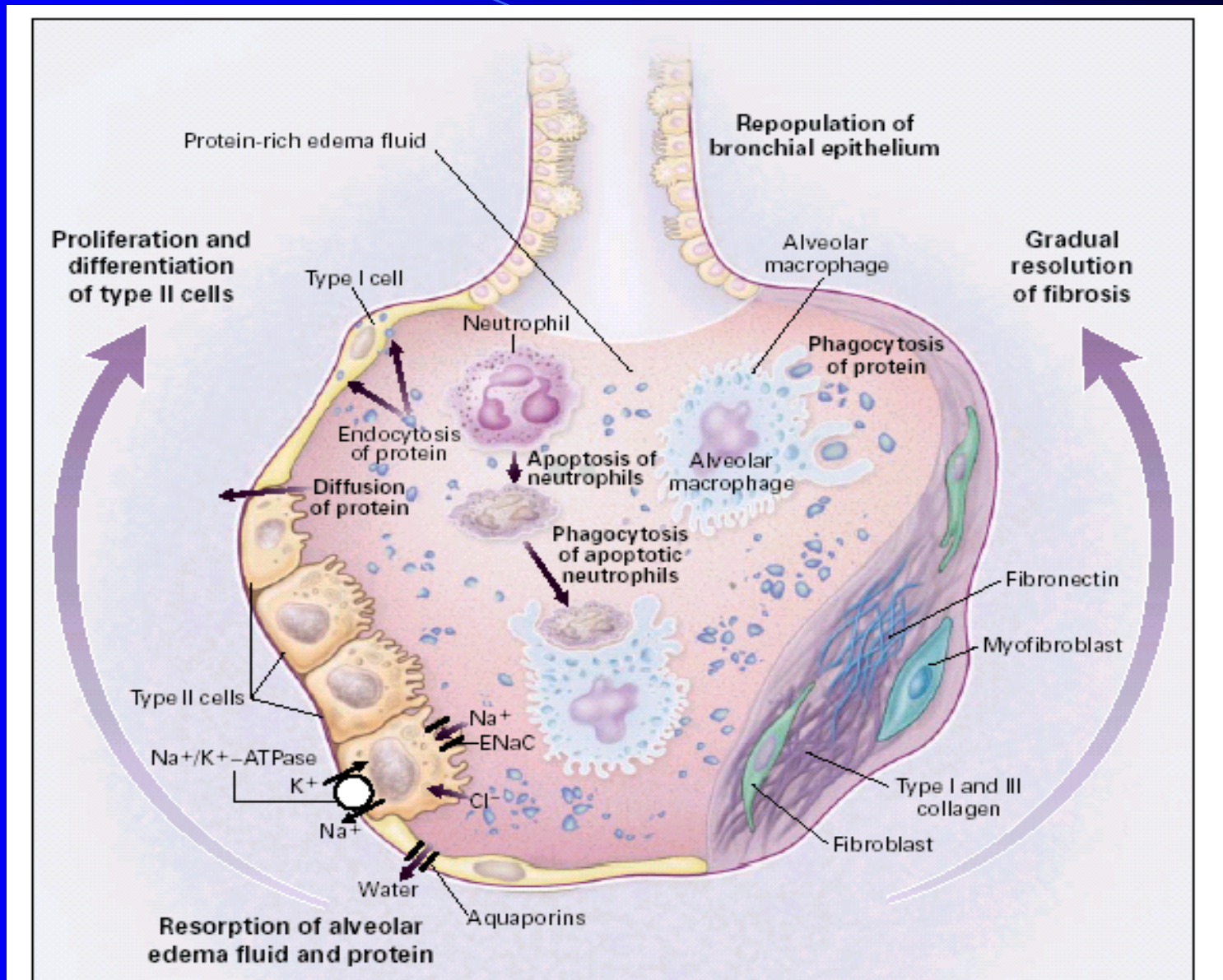
# Resolución

- El edema alveolar es resuelto por el transporte activo de sodio y tal vez de cloro en el espacio distal dentro del interticio pulmonar.
- El agua sigue pasivamente por canales de agua transcelulares (acuaporinas) localizados en las células tipo I.
- El Clearance de agua libre puede ocurrir en las primeras horas de la intubación y la VM.
- Remoción de las proteínas no solubles es importante porque proporciona el crecimiento del tejido fibrótico.
- Las proteínas solubles son removidas pasivamente por difusión de las células alveolares.

# Resolución

- Las proteínas insolubles son removidas por endocitosis y transcitosis por las células epiteliales, fagocitos y macrófagos.
- Las células tipo II son las encargadas de la reepitelización del epitelio alveolar desnudado.
- Las células tipo II proliferan para cubrir la membrana y se diferencian en tipo I retornando a la arquitectura normal y aumentando el transporte de fluidos.
- Apoptosis es el > mec. de Cl. de neutrófilos de los sitios de la inflamación.
- Altos niveles de células con apoptosis están presentes en el BAL.

# Resolucion





# Tratamiento

- Tratamiento de la sepsis y de la neumonía.
- Tratamiento del foco abdominal con Atb. y cirugía.
- Alimentación enteral preferible a la parenteral por el riesgo de infección por cateter.
- Prevención del sangrado abdominal y tep.

# Tratamiento:

## Ventilación Mecánica: Bajos Vol. Tidal

- NIH ARDS Network: (10 centros, 24 hosp. 75 utia), comparó vol. tidal tradicionales de 12 ml/kg con vol. bajo de 6 ml/kg en 861 pac. Se demostró que la Pr. plateau no excedió los 30 cm de H<sub>2</sub>O, y la mortalidad fue del 39,8% del grupo tratado con vol. altos contra 31% de los vol. bajos (p 0,007).
- Manejo de buenos niveles de PEEP para disminuir los niveles de FIO<sub>2</sub>.
- PEEP incrementa le CFR probablemente por reclutamiento de aereas colapsadas.

# Tratamiento:

## Vent. Mecanica: Apertura Pulmonar.

- Amato y col. usan “open lung”, ventilación con vol. pequeños, PC, relación i/e 1/1, peep en niveles por cercanos del punto de inflexion de la curva P/V en una tentativa de asegurar adecuado reclutamiento alveolar.
- Discutido por:
- 1-estudio pequeño 53 pac. enrolados en un solo centro.
- 2-el grupo tratado con modo convencional la mortalidad fue alta 71%. Tambien se uso VT altos. La mortalidad al alta del hosp. no fue significativa entre los dos grupos.

# Tratamiento:

## Vent. Mecanica: Apertura Pulmonar

- 3-la medición del punto de inflexión es dificultoso y requiere de sedacion y paralisis de los pacientes.
- Altos niveles de peep reduce el VILI.

# Tratamiento:

## Vent. Mecanica: Posicion de Prono.

- Mejora la relacion  $V/Q$  reduciendo el shunt.
- Dos diferencias entre el DS y el DP:
- 1- los gradientes de presiones pleurales son menores y es debido a la colocación del mediastino que descansa sobre el esternos en el DP.
- 2- la región dorsal queda libre y tiene mayor movimiento con mejor comp. regional.
- Reducción de shunt en el DP.

# Tratamiento:

## Vent. Mecanica: Posicion de Prono

- Mejora la oxigenación en el 60-70% de los pacientes.
- Responden mas los pacientes en fase temprana que en tardía.
- Al cambio de decubito los alveolos dependientes recibirían ventilacion y apertura en todo el ciclo respiratorio.
- La redistribución de las zonas no dependientes ahora cercanas a la columna produciría una expansión de la zona dorsal.

# Tratamiento:

## Manejo de Fluidos y Hemodinamia

- Restricción de fluidos para disminuir el edema pulmonar?
- Lo que se sabe es mantener un razonable volumen intravascular tal que haya una adecuada perfusión, EAB aceptable y una perfusión renal aceptable.
- La perfusión se puede mantener con líquidos o con vasopresores como en la sepsis.
- Tampoco se recomienda el uso de niveles supranormales de disponibilidad de O<sub>2</sub>.

# Historia de Alternativas Ventilatorias en SDRA

VENTILATORY STRATEGY	YEAR	TYPE OF STUDY	NO. OF PATIENTS	FINDINGS	STUDY
High levels of positive end-expiratory pressure	1975	Observational	28	High incidence of pneumothorax	Kirby et al. <sup>94</sup>
Extracorporeal membrane oxygenation	1979	Phase 3 multi-center trial	90	No benefit	Zapol et al. <sup>95</sup>
High-frequency jet ventilation	1983	Phase 3 single-center trial	309	No benefit	Carlson et al. <sup>96</sup>
Prophylactic positive end-expiratory pressure (8 cm of water)	1984	Phase 3 single-center trial	92	No benefit in patients at risk for the acute respiratory distress syndrome	Pepe et al. <sup>98</sup>
Pressure-controlled inverse-ratio ventilation	1994	Observational	9	Inconclusive, needs further study	Lessard et al. <sup>97</sup>
Extracorporeal removal of carbon dioxide	1994	Phase 3 single-center trial	40	No benefit	Morris et al. <sup>98</sup>
Liquid ventilation	1996	Observational	10	Probably safe, needs further study	Hirschl et al. <sup>99</sup>
High-frequency oscillatory ventilation	1997	Observational	17	Probably safe, needs further study	Fort et al. <sup>100</sup>
Prone positioning during ventilation	1997	Observational	13	Inconclusive, needs further study	Mure et al. <sup>101</sup>
Prone positioning during ventilation	2000	Observational	39	Inconclusive, needs further study	Nakos et al. <sup>102</sup>
"Open-lung" approach	1998	Phase 3 single-center trial	53	Decreased 28-day mortality but not in-hospital mortality (as compared with conventional ventilation)	Amato et al. <sup>103</sup>
Low tidal volumes	1998	Phase 3	120	No benefit in patients at risk for the acute respiratory distress syndrome	Stewart et al. <sup>104</sup>
Low tidal volumes	1998	Phase 3	116	No benefit	Brochard et al. <sup>105</sup>
Low tidal volumes	2000	Phase 3	861	Decreased mortality by 22 percent (as compared with traditional tidal volumes)	Acute Respiratory Distress Syndrome Network <sup>106</sup>



# Tratamiento: Terapia con Surfactante

- Reposición del surfactante ha sido bien propuesta en los neonatos.
- Un solo estudio: surfactante sistémico no mejoró la oxigenación, los días de ARM y la supervivencia.
- Explicaciones para el resultado negativo:
  - 1- surfactante solo llega un 5% al espacio distal.
  - 2- preparado es una proteína fosfolipídica libre.
  - 3- nuevos preparados se están realizando los cuales son proteínas recombinantes que se pueden instilar por tubo endotraqueal y lavado broncoalveolar.

# Tratamiento:

## Oxido Nitrico Inahlado

- ON potente vasodilatador sin producir acción sistémica.
- Estudios en fase 2 demostraron que el ON no reduce la mortalidad ni la duración de la ARM.
- Mejora la oxigenación, decrece la presión de la arteria pulmonar, solamente en los primeros días del tratamiento.
- En reciente estudio de fase 3 no reduce la mortalidad y los días de ARM:
- No se recomienda para el tratamiento de rutina pero se lo puede usar como terapia de rescate en pacientes con hipoxia refractaria.

# Tratamiento: Glucocorticoides

- Recientemente los corticoides se usaron posterior a la fase exudativa, en un pequeño grupo de 24 pacientes, 1998 Medury y col.
- Otro estudio con un número mayor de paciente no demostró mejoría e incrementó la incidencia de infección.
- Un curso corto de alta dosis de glucocorticoides puede considerarse como terapia de rescate en SDRA severo que no resolvieron.

# Tratamiento Farmacologico en SDRA

TREATMENT	YEAR	TYPE OF STUDY	NO. OF PATIENTS	FINDINGS	STUDY
Glucocorticoids (during the acute phase)	1987	Phase 3	87	No benefit	Bernard et al. <sup>126</sup>
Glucocorticoids (during the acute phase)	1988	Phase 3	59	No benefit	Luce et al. <sup>127</sup>
Alprostadil					
Intravenous	1989	Phase 3	100	No benefit	Bone et al. <sup>128</sup>
Liposomal	1999	Phase 3	350	Stopped for lack of efficacy	Abraham et al. <sup>129</sup>
Surfactant	1996	Phase 3	725	No benefit; new preparations and methods of delivery now being studied	Anzueto et al. <sup>116</sup>
Glucocorticoids during the fibrosing-alveolitis phase	1998	Phase 3	24	Decreased mortality, but study was small	Meduri et al. <sup>131</sup>
Inhaled nitric oxide	1998	Phase 2	177	No benefit	Dellinger et al. <sup>119</sup>
Inhaled nitric oxide	1999	Phase 3	203	No benefit	Payen et al. <sup>120</sup>
Ketoconazole	2000	Phase 2	234	No benefit	NIH Acute Respiratory Distress Syndrome Network <sup>132*</sup>
Procyteine	1998	Phase 3	214	Stopped for lack of efficacy	Bernard G: unpublished data
Lisofylline	1999	Phase 2-3	235	Stopped for lack of efficacy	Unpublished data

\*NIH denotes National Institutes of Health.

# Tratamiento: Resolución

- El tratamiento con beta agonistas puede incrementar la secreción del surfactante y tal vez ejercer efecto antiinflamatorio y una ración en la restauración de la permeabilidad vascular de el pulmon.
- Las celulas tipo I producen denudamiento del epitelio alveolar acelerando la resolución del distress esto acelera la reepitelizacion de la barrera alveolar.
- La proliferación de las celulas tipo II es controlado por factores epiteliales como keratynocitos, de esta manera se mejoraria reduciendo la injuria endotelial.

# Tratamiento:

## Ventilacion Liquida Parcial

- **Durante la VLP los pulmones se llenan con Perfluorocarbono que es un compuesto liquido de elevada densidad con gran solubilidad para los gases, baja tensión superficial e inerte por lo que se espera escasos efectos adversos.**
- **Se distribuye en la zonas dependientes y abre los alveolos colapsados disminuyendo asi el shunt y el volumen minuto cardiaco.**
- **Trabajo experimentales lograron menor respuesta antiinflamatoria y mejora de la oxigenacion y de la complacencia pulmonar.**
- **Resultado negativo es identificar los procesos infecciosos.**

# Tratamiento:

## Ventilacion con Alta Frecuencia

- Son modos que utilizan altas frecuencias con volúmenes tidal extremadamente bajos incluso a veces menores que el espacio muerto aéreo.
- Mejora el V/Q y disminuye el riesgo de barotrauma.
- Tanto la VAF con JET y la OSCILACION han sido usados en adultos con resultados inconclusos.

**MUCHAS GRACIAS**