

SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

UTILIDAD DE LOS CORTICOIDES

CELICA L. IRRAZABAL¹, ABELARDO A. CAPDEVILA¹, CARLOS SOSA¹, MARINA C. KHOURY²,
MIGUEL A. JORGE¹, CARLOS R. GHERARDI¹

¹División Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas José de San Martín, ²Cátedra de Metodología de la Investigación, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen En Argentina, el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) representa el 7.7% de las admisiones en terapia intensiva y está asociado con una alta morbilidad y mortalidad (58%). Con frecuencia la muerte puede ser atribuida a más de una causa. La hipoxemia refractaria es una causa de muerte poco frecuente (15%) y en muchos casos puede coexistir con disfunción multiorgánica, sepsis o shock séptico. La utilidad de los esteroides como parte del tratamiento es aún motivo de debate a pesar de las múltiples series de casos y estudios clínicos publicados. En el artículo se evalúa la utilidad de los esteroides en el SDRA a través de la revisión de la bibliografía disponible. Se concluye que los esteroides estarían indicados en un pequeño subgrupo de pacientes con SDRA no resuelto o tardío, después de descartar o controlar una infección activa.

Palabras clave: síndrome de distrés respiratorio agudo, injuria pulmonar aguda, neumonitis aguda, insuficiencia respiratoria aguda, esteroides, corticosteroides

Abstract *Acute respiratory distress syndrome. Role of steroids.* The acute respiratory distress syndrome (ARDS) represents 7.7% of the intensive care population, and is associated with great morbidity and mortality (58%). Frequently, the mortality can be attributed to more than one cause. Refractory hypoxemia is uncommon (15%) and most of the patients also have multiple organic dysfunction, sepsis or septic shock. Although there are many publications concerning series of cases and clinical trials using steroids as a part of the treatment of ARDS, this issue remains controversial. In this article the role of steroids in the ARDS is evaluated by analysis of the available literature. We conclude that steroids are useful in a subgroup of patients with unresolving ARDS, after ruling out an active infection or after treatment with antibiotics.

Key words: acute respiratory distress syndrome, acute lung injury, acute pneumonitis, acute respiratory failure, steroids, corticosteroids

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es la manifestación pulmonar de una grave enfermedad inflamatoria sistémica secundaria a un insulto inicial^{1, 2}. Su mortalidad oscila entre el 40 y el 50%³, es producida frecuentemente por sepsis bacteriana, disfunción multiorgánica, o la enfermedad subyacente⁴. Sin embargo, para algunos autores⁵ la insuficiencia respiratoria sería una de las causas más importantes de muerte en la etapa tardía del SDRA.

En un estudio prospectivo de cohorte realizado en cuatro terapias intensivas de hospitales docentes de Ar-

gentina, el SDRA representó el 7.7% de las admisiones y la mortalidad fue 58%; un tercio de estas muertes ocurrieron durante los primeros 3 días y posteriormente la mortalidad disminuyó en forma gradual. De los pacientes que fallecieron el 56% presentaron más de una causa de muerte. La hipoxemia refractaria fue una causa infrecuente (15%), coexistió con disfunción multiorgánica, sepsis o shock séptico en el 89% de los casos⁶.

Basados en los conocimientos más profundos sobre la mecánica pulmonar y la fisiopatología del SDRA, las nuevas líneas de investigación se orientan a modificar las técnicas de soporte ventilatorio^{3, 7, 8} y al estudio de fármacos que pueden modificar la respuesta inflamatoria como son los antagonistas de las endotoxinas, los antioxidantes, los vasodilatadores, las antiproteasas, los inhibidores de las citoquinas y los antiinflamatorios, particularmente los corticoides.

Recibido: 9-IX-2003

Aceptado: 14-I-2004

Dirección postal: Dra. Cécila L. Irrazábal, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina
Tel/Fax. (54-11) 5950-9088 e-mail: cirraza@ciudad.com.ar

Se considera que los esteroides moderan la respuesta inflamatoria que caracteriza al SDRA^{9, 12, 22}, mejoran la función pulmonar y disminuyen la mortalidad. Sin embargo, su indicación ha sido motivo de controversia y debate a lo largo de los años. Múltiples informes de series de casos y estudios clínicos han evaluado la utilidad de los esteroides en las distintas etapas evolutivas del SDRA, independientemente de la causa que lo produce, utilizando diferentes esquemas de tratamiento, pero sus resultados han sido controvertidos.

El objetivo de este artículo es analizar la utilidad de los esteroides en el SDRA a través de una revisión de la literatura.

Antecedentes

Desde Ashbaugh¹³ en 1967, los esteroides han sido propuestos como parte del tratamiento del SDRA por su efecto antiinflamatorio y antiedematoso.

Algunos autores¹⁴ sugieren que los esteroides reducen la mortalidad en pacientes con SDRA o con riesgo para desarrollarlo. El primer grupo corresponde a los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) con neumonía por *Pneumocystis carinii* y el segundo grupo a pacientes con riesgo de desarrollar SDRA por embolia grasa¹⁵.

Otros autores¹⁶⁻¹⁹ observaron que los esteroides no previenen la instalación del SDRA, no mejoran la función pulmonar, ni disminuyen la mortalidad y además se asocian a una alta tasa de infección.

Meduri publicó desde 1991 seis estudios²⁰⁻²⁵ destinados a evaluar la respuesta clínica, el perfil biológico y morfológico de los pacientes con SDRA. Para este autor, los esteroides tienen un lugar en los pacientes que sobreviven al insulto inicial y evolucionan hacia la etapa de reparación del SDRA. Este tipo de lesión se relaciona con la persistencia de un estímulo inflamatorio y con niveles aumentados de citoquinas tanto en el pulmón como en la circulación sistémica²⁶. Se definió en forma arbitraria el comienzo de esta etapa desde las 72 horas de iniciado el proceso; puede evolucionar hacia la recuperación completa o la muerte a corto plazo por insuficiencia respiratoria directa o indirectamente relacionada con fibroproliferación pulmonar progresiva^{4, 27, 28}. La sepsis es la complicación más frecuente (40 a 90%). La mortalidad oscila entre el 15 y 40% y es directa o indirectamente atribuible a insuficiencia respiratoria por fibroproliferación pulmonar²⁹.

Análisis de la bibliografía

Se realizó una búsqueda y revisión de todos los artículos obtenidos a través de una búsqueda en Medline (*National*

Library of Medicine, Bethesda, MD), Biblioteca Cochrane, *MDCConsult, BIREME, EBSCO online* y *Ovid* con las siguientes palabras claves: *acute respiratory distress syndrome, acute lung injury, acute pneumonitis, acute respiratory failure, steroids, corticosteroids and glucocorticoids*.

El resultado de la búsqueda fueron 40 publicaciones desde 1967 hasta la actualidad, pero sólo en 16 se evaluaba la utilidad de los corticoides en el SDRA:

- a) 3 series de casos descriptivos de SDRA^{13, 30, 31}
- b) 10 estudios evaluaron la respuesta clínica a los esteroides^{10, 16-19, 20, 21, 23, 32, 33}: 3 estudios fueron descriptivos, prospectivos, no controlados^{10, 20, 21}; 4 fueron prospectivos, aleatorizados, controlados y doble ciego¹⁶⁻¹⁹; 2 estudios retrospectivos^{32, 33}; 1 estudio fue aleatorizado, controlado, prospectivo y doble ciego²³.
- c) 3 estudios evaluaron los mediadores de la respuesta inflamatoria del huésped al tratamiento: uno prospectivo, aleatorizado controlado²⁴, uno prospectivo, aleatorizado, controlado y doble ciego²⁵, uno prospectivo, con controles históricos³⁴.

Estos trabajos fueron analizados según los objetivos, los diseños, el número de pacientes, los métodos diagnósticos utilizados, tipo de esteroide, dosis y duración de los tratamientos y sus resultados.

Debido a la diversidad de criterios utilizados por los autores en la inclusión de pacientes y parámetros de evaluación de los resultados obtenidos, es necesario aclarar algunos términos que faciliten su comparación.

Se tomó la definición de SDRA elaborada por la Conferencia de Consenso Europeo-Americano³⁵ en 1994 que incluye los siguientes criterios: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno menor de 200, independientemente de la presión positiva de fin de espiración; presencia de infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax y ausencia de evidencia clínica de insuficiencia cardíaca o presión pulmonar enclavada menor de 18 mm Hg. Esta definición es de difícil aplicación en los estudios publicados antes del año 1994, principalmente por los diferentes criterios de valoración del grado de hipoxemia.

Los resultados expresados en estos estudios como mejoría en la función pulmonar y mortalidad se refieren a cambios significativos en los índices de oxigenación: PaO_2/PAO_2 (cociente entre la presión parcial arterial y la presión alveolar de O_2), PaO_2/FiO_2 (cociente entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción inspirada de oxígeno) y del *score* de injuria pulmonar³⁶ y de la mortalidad (registrada desde el diagnóstico hasta 45 días después del alta de terapia intensiva) posterior al uso de esteroides.

Análisis de los resultados clínicos

De acuerdo a la respuesta a los esteroides encontrada por los autores los estudios fueron clasificados en los que presentaron una respuesta satisfactoria al uso de esteroides y los que no la presentaron (Tablas 1 y 2).

La primera diferencia surge de los diseños utilizados en cada grupo según la respuesta a los esteroides. Todos los estudios que no presentaron una respuesta satisfactoria concluyeron que los esteroides no son útiles en prevenir la instalación del SDRA, no mejoran la función pulmonar y tampoco disminuyen la mortalidad. Sus diseños son prospectivos, aleatorizados, controlados y doble ciego. En cambio, los que presentaron respuesta satisfactoria muestran que los esteroides son útiles en mejorar la función pulmonar y disminuir la mortalidad. Pero esta conclusión se basa en 5 estudios clínicos^{20, 21, 23, 32, 33}, de los cuales sólo uno es prospectivo aleatorizado, controlado y doble ciego.

De la comparación de las características de los pacientes incluidos en estos estudios, surge que en el grupo de respuesta no satisfactoria no todos los pacientes cumplieron con los criterios diagnósticos actuales de SDRA y se observa un predominio de pacientes con sepsis o shock séptico (Tabla 1). En cambio, en el grupo de estudios de resultados satisfactorios todos los pacientes cumplieron con los criterios de SDRA y sólo algunos de ellos eran sépticos (Tabla 2).

Otra diferencia entre ambos grupos es la dosis de corticoides, el momento de su administración y la duración del tratamiento. En el grupo sin respuesta satisfactoria a los esteroides¹⁶⁻¹⁹ se utilizaron altas dosis de metilprednisolona (MP) (30 mg/kg cada 6 horas durante

períodos cortos), administrados en el momento del inicio de la enfermedad (Tabla 1). En cambio, entre los estudios con respuesta satisfactoria hay 2 trabajos que describen series de casos^{13, 30} en los que no se conoce exactamente la dosis utilizada y en los restantes (ver Tabla 2) las dosis de esteroides no superaron los 2-3 mg/kg/día de MP durante más de dos semanas, después de una dosis de carga de 200 mg, administrados después de haber descartado la presencia de infección o después de haber iniciado el tratamiento con antibióticos.

Respecto de las infecciones secundarias al tratamiento con esteroides los resultados expresados por los autores no son concluyentes. En el grupo de respuesta no satisfactoria, Bone¹⁸ refiere que el tratamiento con MP en pacientes sépticos se asocia con un mayor número de infecciones secundarias, sin embargo Bernard¹⁷ y Luce¹⁹ no observaron diferencias significativas en la incidencia de infección entre el grupo tratado con esteroides y el grupo control. Weigelt¹⁶ encontró un incremento de complicaciones infecciosas tempranas en el curso del tratamiento con esteroides aunque no pudo establecer una relación con el incremento de la mortalidad. En el grupo de respuesta satisfactoria¹⁰ comunicó 2 episodios infecciosos en 2 pacientes que sobrevivieron al tratamiento. Meduri²¹ reconoce una mayor incidencia de infección, especialmente respiratoria, cuanto más tardía sea la respuesta a los esteroides. Este mismo autor, en el único trabajo publicado prospectivo, aleatorizado, controlado y doble ciego²³ sobre la utilidad de los esteroides en el SDRA no resuelto, no encontró diferencias significativas en la incidencia de infección entre los pacientes tratados y no tratados con esteroides.

TABLA 1.— Trabajos publicados con respuesta no satisfactoria a los esteroides

Autor	Objetivo	Método	Pacientes (n)	Sepsis (n)	SDRA (n)	Fallecidos/Total de pacientes tratados		Respuesta a los esteroides
						Sin MP	Con MP	
Weigelt ¹⁶	Utilidad de la MP en la IRA	P; R; C; Dc	81	17	39	6/14	11/25	No mejoran la función pulmonar
Bernard ¹⁷	Efecto de la MP en la mortalidad y oxigenación	P; R; C; Dc	99	27	99	31/49	30/50	No reducen la mortalidad
Bone ¹⁸	Efecto de altas dosis de MP en sepsis y shock séptico	P; R; C; Dc	382	382	88	8/22	26/50	Aumentan la mortalidad
Luce ¹⁹	MP en la prevención del SDRA	P; R; C; Dc	87	75	27	12/14	9/13	No reducen la mortalidad

MP: Metilprednisolona; Re: Retrospectivo, P: Prospectivo, R: Aleatorizado, C: Controlado, DC: Doble ciego

TABLA 2.— Trabajos publicados con respuesta satisfactoria a los esteroides

Autor	Objetivo	Método	Pacientes (n)	Sepsis (n)	SDRA (n)	Esteroides Dosis	Mortalidad/Total de pacientes tratados		Respuesta a esteroides
							Sin esteroides	Con esteroides	
Ashbaugh ¹³	Descriptivo SDRA	Re	12	4	12	Sí	—	7/9	Mejora función pulmonar
Petty ³⁰	Descriptivo SDRA	Casos	3	2	3	Hidrocortisona	—	1/3	
Ashbaugh ³¹	MP en FPI y SDRA	Casos	10	0	10	MP 125 mg C/6 hs	—	2/10	Mejora función pulmonar
Hooper ¹⁰	Evaluar curso sostenido esteroides	D	10	0	10	MP 40 mg >12 días	—	2/10	Mejora función pulmonar
Meduri ²⁰	Evaluar: * etiología de la fiebre y leucocitosis en SDRA tardío *utilidad de altas dosis de esteroides	P	9	7	9	MP 2-3 mg/kg Cada 6 hs	—	2/9	Mejora función pulmonar
Meduri ²¹	Respuesta a los esteroides	P	25	8	25	MP Bolo 200 mg 2-3 mg/kg/d c/6 hs	—	6/19	Mejora función pulmonar
Biffi ³²	Respuesta en SDRA refractario	Re	6		6	MP 1-2 mg/kg	—	0/6	Mejora función pulmonar
Keel ³³	Oxigenación Mortalidad	Re	31		31	MP 100-250 mg	6/18	8/13	Mejora la función pulmonar
Meduri ²³	Determinar efecto de la MP y mortalidad	P; R; C; D	24	24	24	MP Carga: 2 mg/kg Mantenimiento: 2 mg/kg/d	2/8	0/16	Mejoría de la injuria Reducción mortalidad

MP: Metilprednisolona; Re: Retrospectivo, P: Prospectivo, R: Aleatorizado, C: Controlado, DC: Doble ciego

Relación entre la indicación de esteroides y marcadores de la respuesta inflamatoria

Dado lo controvertido de los resultados sobre este tema, ha sido necesario profundizar sobre estudios complementarios y sobre marcadores inflamatorios que permitieran avalar el uso de esteroides.

En 4 trabajos, previo a la aplicación de esteroides, se realizaron estudios tendientes a identificar un patrón específico de patología pulmonar que avale la indicación de esteroides en los pacientes con SDRA que no mejoraron a pesar de haber resuelto la causa desencadenante, y en los que se descartó la presencia de infección activa (Tabla 3). En algunos de estos estudios se utilizaron diferentes métodos diagnósticos destinados a identificar un patrón común. Los estudios realizados con ⁶⁷Galio

mostraron incremento de la captación pulmonar. Las muestras tomadas por fibrobroncoscopia permitieron descartar la presencia de infección e identificar un predominio de neutrófilos en el examen citológico. La comparación de los informes de anatomía patológica mostró características semejantes a las descritas por Meduri en 1991²⁰ y definidas como SDRA tardío o no resuelto (Tabla 4).

Esta entidad presenta un perfil biológico caracterizado por una persistente y exagerada elevación de factor de necrosis tumoral α , interleukinas (IL) 1B, IL6, IL8, factor inhibidor de la migración, propéptido procolágeno aminoterminal tipo I (PINP) y tipo III (PIIINP)³⁷⁻³⁹ que estimulan el proceso de fibroproliferación alveolar. Existen 3 trabajos publicados que evaluaron los marcadores de la respuesta inflamatoria del huésped al tratamiento con

TABLA 3.- Estudios realizados previo al uso de esteroides en los trabajos analizados

Cita	Estudios / Pacientes	Patrón
Ashbaugh ³¹	Biopsia pulmonar 10/10	Alveolitis fibrosante con mínima descamación. Marcada proliferación fibroblástica. (esta descripción corresponde a 2 casos)
Hooper ¹⁰	Galio ⁶⁷ (8/10)	Depósito significativo
Meduri ²⁰	FBC (8/9) Galio ⁶⁷ (6/9) Biopsia pulmonar (7/9)	FBC: cultivos negativos. Incremento del número total de células con predominio de neutrófilos. ⁶⁷ Galio: incremento difuso del depósito Biopsia: fibrosis intersticial y alveolar difusa con abundante proliferación fibroblástica y fragmentos de membrana hialina.
Meduri ¹⁸	FBC 25/25 Biopsia pulmonar 13/25	Fibrosis alveolar densa acelular, celular mixoide, fibrosis intraluminal. Hipertrofia de la media arteriolar extra-alveolar sin evidencias de vasculitis

FBC: fibrobroncoscopia

TABLA 4.- Cambios histológicos en el SDRA no resuelto: etapa intermedia o proliferativa y tardía o fibrótica

Etapa proliferativa	Fibrosis
Pulmón firme consolidado	Pulmón esponjoso, quístico
Lesión endotelial, proliferación de la íntima, hipertrofia medial y trombos	Lesión endotelial, distorsión, compresión y proliferación
Aumento de fibronectina y deposición de colágeno	
Membrana basal lesionada	Fibrosis, microquistes
Proliferación de neumonocitos II, miofibroblastos, aumento de volumen del intersticio	Disrupción de la membrana basal.
Necrosis subpleural	Engrosamiento del colágeno, aumento de la fibrosis Necrosis subpleural

esteroides, el primero de ellos³⁴ es prospectivo y descriptivo y los otros 2 son aleatorizados, prospectivos, controlados y doble ciego^{24, 25}; sus conclusiones se describen en la Tabla 5. Durante la primera semana de evolución del SDRA los niveles de citoquinas disminuyen progresivamente en todos los pacientes sobrevivientes, mientras que permanece persistentemente elevadas en los no sobrevivientes³⁴. El efecto antifibrótico de los esteroides se asocia con la resolución de la disfunción pulmonar y extrapulmonar²⁴ y la disminución de las citoquinas inflamatorias. El PINP y PIIINP pueden ser útiles para controlar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento²⁴. La administración prolongada de MP produce una significativa reducción de la concentración plasmática de TNF α , IL 1B, IL-6 ACTH y cortisol. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento prolongado con MP acelera la resolución de la respuesta inflamatoria sistémica y disminuye la resistencia adquirida a los glucocorticoides en el SDRA^{24, 25}.

Discusión

De los estudios analizados surge que las poblaciones de pacientes estudiados son diferentes: el grupo que no presentó repuesta satisfactoria al tratamiento con esteroides tiene predominio de pacientes sépticos y no todos cumplen con los criterios diagnósticos de SDRA, y recibieron el tratamiento con esteroides al inicio de la enfermedad. En cambio en el grupo que presentó respuesta satisfactoria todos los pacientes cumplían con los criterios diagnósticos de SDRA, no todos eran sépticos o si presentaron infección activa iniciaron el tratamiento con esteroides después de iniciar el tratamiento con antibióticos.

Los esquemas utilizados en los estudios evaluados fueron diferentes con relación a la dosis, momento de iniciación y duración del mismo. De este análisis y de la comparación de los resultados obtenidos en los pacientes tratados con esteroides de ambos grupos, surge que

TABLA 5.- Trabajos que estudiaron la respuesta de los marcadores inflamatorios y esteroides

Cita	Objetivo	Método	Medición	Dosis de esteroides	Pacientes	Conclusiones
Meduri ³⁴	Medir citoquinas en BAL y plasma	P; Ch	Citoquinas	MP 200 mg 2-3 mg/kg/d	9	Los esteroides disminuyen las citoquinas inflamatorias
Meduri ²⁴	Cuantificar relación Bal/plasma de PINP y PIIINP en SDRA y disfunción orgánica con y sin esteroides	P; R; C	PINP PIIINP	MP Carga 2 mg/kg Mantenimiento 2 mg/kg/d	29	El efecto antifibrótico de la MP se asocia con la resolución de la disfunción pulmonar y extrapulmonar. PINP y PIIINP pueden ser útiles para monitorear la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento
Meduri ²⁵	Curso prolongado de esteroides. Evalúa utilidad suplemento hormonal	P; R; C; DC	TNF α IL-1B IL- 6 ACTH Cortisol Actividad ligada NF κ B GR - α	MP Carga 2 mg/kg Mantenimiento 2 mg/kg/d	17	La administración prolongada de MP acelera la resolución de la respuesta inflamatoria sistémica y la resistencia adquirida a los glucocorticoides en el SDRA

MP: Metilprednisolona; Re: Retrospectivo, P: Prospectivo, R: Randomizado, C: Controlado, Ch: control histórico DC: Doble ciego; PINP: propéptido procolágeno aminoterminal tipo I; PIIINP: propéptido procolágeno aminoterminal tipo III

los esteroides no son útiles en la prevención del SDRA y además pueden ser riesgosos cuando son utilizados en altas dosis en pacientes sépticos^{17, 40}.

El único trabajo publicado prospectivo y doble ciego que muestra una disminución significativa de la mortalidad sin mayor incidencia de complicaciones infecciosas, fue realizado en un pequeño número de pacientes; pero la principal crítica metodológica es la forma de distribución aleatoria. La disminución significativa de la mortalidad se observó después de haber realizado el cruce de pacientes^{11, 41, 42} ("cross over" del grupo control hacia el grupo de tratamiento frente a los resultados negativos en el grupo control) y al alta hospitalaria. De este estudio surge el concepto que los pacientes tratados con esteroides no deben tener infección activa, o deben ser tratados previamente con antibióticos por lo menos durante 3-5 días, y que se deben realizar cultivos seriados para la detección precoz de infecciones durante el tratamiento.

En conclusión, la evidencia bibliográfica sugiere que los esteroides estarían indicados en un pequeño grupo de pacientes con SDRA no resuelto o tardío, después de descartar o controlar una infección activa. El reconocimiento clínico de esta entidad es de capital importancia en la identificación de los pacientes en los que potencialmente pueden ser útiles los esteroides. Su histología

corresponde a un patrón de fibrosis intraalveolar e intersticial con proliferación de fibroblastos y fragmentos de membrana hialina, similar a lo descrito por Fukuda⁴³ y colaboradores.

El esquema de tratamiento que se propone consiste en MP en dosis de 200 mg en bolo y luego 2-3 mg/kg/día, repartido en 4 dosis y descenso escalonado a lo largo de 4 semanas, acompañado de un estrecho control de infecciones.

Bibliografía

1. Jaitovich AA, Bertorello AM. Respiratory distress. New Perspectives to lung edema treatment. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62: 181-8.
2. Sartori C, Allemann Y, Duplain H, et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 2002; 346: 1631-6.
3. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with 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.
4. Montgomery AB, Stager MA, Carrio CJ, et al: Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 485-9.
5. Suchyta MR, Clemmer TP, Elliot CG, et al: The adult respiratory distress syndrome: a report of survival and modifying factors. *Chest* 1992; 101: 74-9.

6. Estenssoro E, Dubin A., Laffaire E. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002; 30: 2450-6.
7. González Zambrano L, San Román E, Gallesio AO, et al. Evaluation of hemodynamic and respiratory variables in patients with acute respiratory distress syndrome in two ventilatory modes. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 391-6.
8. Raimondi GA. Gas exchange in acute respiratory distress syndrome. *Medicina (Buenos Aires)*. 2003; 63: 157-64.
9. Meduri GU. Glucocorticoid treatment of sepsis and acute respiratory distress syndrome: time for critical reappraisal. *Crit Care Med* 1998; 26: 630-30.
10. Hooper RG, Kearl RA. Established ARDS treated with a sustained course of adrenal cortical steroids. *Chest* 1990; 97: 138-43.
11. Brun-Buisson C, Brochard L. Corticosteroid therapy in acute respiratory distress syndrome. Better late than never? *JAMA* 1998; 280: 182-3.
12. Brower R. Knocking the Wind Out of ARDS. Respiratory distress. Johns Hopkins Department of Medicine: Internist. November 1998 Available from: URL: <http://deptmed.med.som.jhmi.edu/Internist/archives.html>
13. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-23.
14. Conner BD Acute respiratory distress syndrome. Potential pharmacologic interventions. *Clin Chest Med*. 2000; 21: 563-87
15. Neff TA Long-term assessment of lung function in survivors of severe ARDS. *Chest* 2003; 123: 845-53.
16. Weigelt JA, Nocross JF, Borman KR, Synder WH 3rd Early steroid therapy for respiratory failure. *Arch Surg* 1985; 120: 536-40.
17. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317: 1565-70.
18. Bone RC, Ficher CJ, Clemmer TP. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1987; 92: 1032-36.
19. Luce JM, Montgomery BA, Marks JD, et al. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 62-8.
20. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, et al. Fibroproliferative phase of ARDS clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 1991; 100: 943-52.
21. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, et al. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. Patterns of response and predictors of outcome. *Chest* 1994; 105: 1516-27.
22. Meduri GU. The role of the host defense response in the progression and outcome of ARDS: pathophysiological correlations and response to glucocorticoid treatment. *Eur Respir J* 1996; 2650-70.
23. Meduri GU, Stacey Headley A, Golden E, et al Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1998; 280: 159-65.
24. Meduri GU, Tolley EA., Chinn A, Stentz F, Postlethwaite A. Procollagen Types I and III aminoterminal propeptide levels during acute respiratory distress syndrome and in response to methylprednisolone treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 1432-41.
25. Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, Stentz F. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses Systemic Inflammation in patients with unresolving Acute Respiratory distress syndrome. Evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 983-91.
26. Pinski MR, Vincent JL, Deviere J, et al: Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103: 565-75.
27. Suter PM, Suter S, Girardin E, et al: High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon, and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock or sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 1016-22.
28. Snyder PM, Hertz MI, Harmon KR, et al. Failure of lung repair following acute lung injury. Regulatory of the fibroproliferative response (Part 1). *Chest* 1990; 98: 733-8.
29. Vincent JL. Epidemiology and outcome of acute respiratory failure in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003; 31: S296-9.
30. Ashbaugh D, Maier R. Idiopathic pulmonary fibrosis in adult respiratory distress syndrome. Diagnosis and treatment. *Arch Surg* 1985; 120: 530-35.
31. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 1971; 60: 233-9.
32. Biffi WL, Moore FA, Moore EE, Haenel JB, McIntyre RC Jr, Burch JM. Are corticosteroids salvage therapy for refractory acute respiratory distress syndrome? *Am J Surg* 1995; 170: 591-6.
33. Keel JB, Hauser M, Stocker R, Baumann PC, Speich R. Established acute respiratory distress syndrome: benefit of corticosteroid rescue therapy. *Respiration* 1998; 65: 258-64.
34. Meduri U, Headley S, Tolley E, et al. Plasma y Bal Cytoquine response to corticosteroid rescue treatment in late ARDS. *Chest* 1995; 108: 1315-25.
35. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanism, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-24.
36. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720-3.
37. Meduri GU. Levels of evidence for pharmacologic effectiveness of prolonged methylprednisolone treatment in unresolving ARDS. *Chest* 1999; 116: 117-8.
38. Jantz MA, Sahn SA. Corticosteroids in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1179-200.
39. Cranshaw J, Evans TW. Prospects for pharmacotherapy in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Mon*. 2002; 20: 247-65.
40. Ware LB, Mathay AM; The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Eng J Med* 2000; 342: 1334-49.
41. Luce JM. Corticosteroids in ARDS. An Evidence-Based Review *Crit Care Clin* 2002; 18: 79-89.
42. Wheeler A, Bernard GR, Schenfeld D, et al. Methylprednisolone for unresolving SDRA. *JAMA* 1998; 280: 2074.
43. Fukuda Y, Ishizaki M, Kimura G, et al. The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *Am J Pathol* 1987; 126: 171-82.