



FISIOLOGÍA MOLECULAR DEL SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO

Mélany Noa Pelegrin.¹

Reinaldo Elias Sierra.²

Max Santiago Bordelois Abdo.³

¹Estudiante de tercer año de Medicina. Facultad de Medicina de Guantánamo. Cuba. e-mail: mariselal@infomed.sld.cu

²Especialista 2do. Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Dr. Agostinho Neto. Profesor Titular. Investigador Titular. Departamento Terapia intensiva. Correo electrónico relias@infomed.sld.cu

³Especialista 2do. Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Dr. Agostinho Neto. Profesor Auxiliar. Departamento Terapia intensiva. Correo electrónico maxbordelois@infomed.sld.cu

Resumen

Introducción: la fisiopatología del síndrome de distrés respiratorio agudo es diversa, compleja y se encuentra de manera fragmentada. **Objetivo:** argumentar las bases moleculares que sustentan la fisiopatología del síndrome de distrés respiratorio agudo. **Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativa en la Facultad de Medicina de Guantánamo, durante el mes de enero de 2024 con el uso del método análisis documental. Se realizó una búsqueda en bases de datos electrónicas (PubMed, Scopus, LILACS, SciELO, Elsevier, Medline y RedALyC). Se obtuvieron 75 trabajos publicados, y para la elaboración de la memoria escrita se incluyeron 21, que se estudiaron mediante los métodos analítico-sintético, inductivo-deductivo, estudio documental y sistematización. **Resultados:** Se advierte la heterogeneidad clínica - fisiopatológica, de la respuesta terapéutica y de la evolución y del pronóstico de las personas afectadas; y hasta se reconocen fenotipos de SDRA, que se tratan de explicar con base en la complejidad de la respuesta inmune - inflamatoria, del daño alveolar difuso, el daño vascular pulmonar, la lesión endotelial, los cambios en la permeabilidad de la microvasculatura pulmonar, y de trastornos de la coagulación. **Conclusiones:** Se presenta una revisión bibliográfica en la que se argumentan las bases moleculares de la respuesta inmune - inflamatoria, el daño alveolar difuso, el daño vascular pulmonar, la lesión endotelial, los cambios en la permeabilidad de la microvasculatura pulmonar, y los trastornos de la coagulación que sustentan la fisiopatología del síndrome de distrés respiratorio agudo

Palabras claves: daño pulmonar agudo; biomarcadores inflamatorios; edema pulmonar

Introducción

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una lesión pulmonar inflamatoria, difusa y aguda, de etiología variable (pulmonar o extrapulmonar), caracterizada por daño alveolar difuso, incremento en la permeabilidad vascular con edema pulmonar de causa no cardiogénico, la pérdida de la aireación pulmonar, un incremento del espacio muerto fisiológico y deterioro de la relación ventilación-perfusión pulmonar y aumento del cortocircuito pulmonar y asociadas a hipoxemia y disminución de la distensibilidad pulmonar, que puede progresar rápidamente a falla orgánica múltiple y la muerte.^{1,2}

El SDRA se diagnostica en el 7 – 10.4 % de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI), y la incidencia varía entre 10 - 86 casos por cada 100 000 personas (UCI), determina

hasta un 16% de las prescripciones de ventilación mecánica asistida y la mortalidad oscila entre un 20 – 63 %, ^{3,4} según el nivel de gravedad, la causa que lo determina y la edad y comorbilidad del paciente.

El SDRA se define por: a) inicio agudo o el empeoramiento de síntomas respiratorios menor a una semana, b) presencia de una relación Presión arterial de oxígeno (PaO₂) y la fracción de oxígeno inspirado (FiO₂) [PaO₂/FiO₂] igual o menor que 300 mmHg, con presión positiva al final de la espiración (PEEP) mayor o igual a 5 cm de H₂O), c) presentación de opacidades pulmonares bilaterales en una radiografía de tórax o en la tomografía computadorizada no totalmente explicadas por derrames, colapso lobar o pulmonar, o nódulos y d) ausencia de evidencia clínica de insuficiencia cardiaca congestiva o sobrecarga de líquidos. ^{3,4,5}

A pesar de los avances para su prevención, diagnóstico y tratamiento basados en las evidencias científicas que en la literatura médica se encuentran sobre su fisiopatología, aun se aprecian discrepancias en los saberes académicos, estos son muy extensos y se hallan de manera fragmentada, lo que limita la comprensión, y advertir como se revela en esta la integración de las ciencias básicas biomédicas y las ciencias clínicas.

Ante esta realidad, emerge la intencionalidad de una familiarización con los aspectos bioquímicos que regulan los procesos fisiopatológicos que lo determina, por lo que el objetivo de este estudio es argumentar las bases moleculares que sustentan la fisiopatología del SDRA, pues se parte de la idea de que esto permite comprender los fundamentos farmacológicos de la terapéutica, y posibilita que los estudiantes de medicina se recreen una representación mental de la utilidad de movilizar los contenidos de las Ciencias básicas biomédicas en la práctica médica.

Métodos

Se realizó un estudio en la Facultad de Medicina de Guantánamo, durante el mes de enero de 2024, como parte del trabajo independiente orientado al alumno ayudante de la especialidad Medicina Intensiva y Emergencias. Se trató de un estudio cualitativo, descriptivo, estructurado en una revisión bibliográfica de tipo narrativa sobre el tema integración entre las Ciencias básicas biomédicas y las Ciencias clínicas, a partir del estudio de la temática bases moleculares del SDRA.

Para la búsqueda de la información necesaria para su desarrollo se utilizó el método empírico análisis documental. Para esta finalidad se ejecutó una búsqueda bibliográfica en INTERNET en bases de datos electrónicas (PubMed, Scopus, LILACS, SciELO, Elsevier, Medline y RedALyC), sin límite de tiempo de publicación. Se revisaron artículos originales, revisiones bibliográficas, tesis y libros, que incluyeron información relacionada con la temática, publicados en idioma español, portugués e inglés.

Para la búsqueda se utilizó el buscador Google Académico. Se emplearon los operadores booleanos AND y OR. Los términos de búsqueda utilizados fueron: síndrome de dificultad respiratoria aguda, biomarcadores inflamatorios, edema pulmonar, entre otros.

Como resultado de la búsqueda se obtuvieron 75 trabajos publicados, que fueron tamizados con el propósito de conservar los que describieron los aspectos relacionados con el objetivo del trabajo. Para la elaboración de la memoria escrita de este estudio se incluyeron los artículos que satisficieron los criterios de inclusión (n = 21), los que fueron estudiados mediante los métodos analítico-sintético, inductivo-deductivo, estudio documental y sistematización, que posibilitaron la interpretación de sus contenidos para la extracción y organización de la información más coherente con el objetivo de la investigación, con la consideración de los siguientes núcleos cognitivos:

Desarrollo

El SDRA es causado por enfermedades pulmonares o extra pulmonares que generan proceso inflamatorio sistémico, que puede causar la falla de múltiples órganos y la muerte. ^{6,7} Se advierte la heterogeneidad clínica - fisiopatológica, de la respuesta terapéutica y de la evolución y del pronóstico de las personas afectadas; y hasta se reconocen fenotipos de SDRA, ^{8,9} que se tratan de explicar con base en

la complejidad de la respuesta inmune - inflamatoria, del daño alveolar difuso, de los cambios en la permeabilidad de la microvasculatura pulmonar, y del proceso de reparación.^{9, 10}

Hasta hoy, no se haya un consenso sobre la fisiopatología del SDRA pero, si se encuentran evidencias científicas que sustentan los mecanismos de inflamación, del daño alveolar difuso, del daño vascular pulmonar y de la lesión endotelial determinante del síndrome. A continuación se describen de manera sintéticas las bases de cada mecanismo implicado en la patogenia del SDRA:

- Mecanismos de respuesta inmune-inflamatoria:^{11, 12, 13, 14} la fisiopatología del SDRA la determina una respuesta inflamatoria aguda sistémica. Los macrófagos alveolares pulmonares inician la respuesta inflamatoria al nivel pulmonar. Si el insulto es extrapulmonar, hay activación de la respuesta inflamatoria en el sitio dañado por la injuria, desde donde se producen y liberan los mediadores, que pasan entonces por el filtro pulmonar y activan también allí la inflamación.

Se activan los sistemas celulares: células inflamatorias (neutrófilos, eosinófilos, mononucleares, macrófagos, mastocitos y plaquetas) y células endoteliales, así como los sistemas humorales de amplificación de la respuesta inflamatoria (sistema del complemento, sistema de la coagulación/fibrinólisis y el sistema kaliceína-kinina. Entre las moléculas que participan en este proceso están las citocinas [interferón α y β , IL 1, 6, 8 y 13, factor de necrosis tumoral (TNF- α y β)], que interactúan con los sistemas humorales y celulares para producir y liberar otras citoquinas, proteasas, metabolitos del ácido araquidónico, óxido nítrico, kinasas, radicales tóxicos de oxígeno (RO₂), factor activador plaquetario, promotores del crecimiento de fibroblastos y de los vasos sanguíneos; aumentan el factor hístico y las moléculas de adherencia de las células inflamatorias al endotelio, los reactantes de fase aguda, leucotrienos, la agregación leucoplaquetaria y la liberación de tóxicos por los agregados, la tendencia a la fagocitosis y a la coagulopatía con deposición de fibrina y coagulación intravascular pulmonar y/o sistémica.

También participan la procalcitonina, el factor inhibidor de la migración de macrófagos y el inhibidor kappa B-alpha. Estas moléculas estimulan la migración de neutrófilos hacia los alvéolos, donde se activan la liberación de radicales libres que lesionan las células endoteliales y los neumocitos. Además, se secretan citocinas (interferón α y β , IL 1, 6 y 8, TNF- α), que favorecen la formación de angiotensina II.

Los leucocitos y el complemento se activan mutuamente y son sinérgicos en la citotoxicidad y la liberación de mediadores. El complemento es membranolítico (muerte celular por lisis osmótica) y estimula otros sistemas amplificadores de la inflamación. Los fragmentos de C3a, C4a, C5a, actúan como anafilotoxinas, aumentan la permeabilidad vascular, contraen el músculo liso e inducen la liberación de enzimas lisosómicas, estimula el metabolismo oxidativo con aumento de la liberación de RO₂ y de los leucotrienos.

El sistema kaliceína-kinina conecta la coagulación con la fibrinólisis. La kaliceína favorece el paso a plasmina; activa al complemento; forma bradicinina que aumenta la permeabilidad en la microcirculación. Por acción de fosfolipasas se liberan el ácido araquidónico metabolizado a leucotrienos, que aumentan la permeabilidad apilar, producen broncospasmo, vasoconstricción pulmonar y promueve la adherencia de los neutrófilos a las células endoteliales. Los tromboxanos son estimulan la agregación leucoplaquetaria, producen vasoconstricción e hipertensión pulmonar.

- Mecanismos de daño vascular pulmonar:^{15, 16} el SDRA se caracteriza por una hiperinflamación sistémica que conlleva a una remodelación tisular y reclutamiento de células del sistema inmunológico, lo que ocasiona daño alveolar difuso y de la membrana alveolo-capilar, desajuste de la ventilación y la perfusión alveolar e incremento de cortocircuitos intrapulmonares, con el desequilibrio en el intercambio de gases. Algunas moléculas asociadas con el daño vascular pulmonar son la cinasa de cadena ligera de miosina, el TGF- α y β , las IL 1, 2 y 3, d) factor de crecimiento

endotelial, la prolina-glicina-prolina acetilado en la porción N-terminal, las que se integran en el sistema renina angiotensina aldosterona.

- Mecanismo del daño alveolar difuso: ^{17, 18} algunas proteínas que causan estos daños son las proteínas del surfactante (SP) producido por los neumocitos tipo II, y la glicoproteína KL-6 (*Krebs von den Lungen-6*) expresada en los neumocitos tipo II y en células epiteliales bronquiales.
- Mecanismo de lesión endotelial: ^{17, 18} entre las moléculas que se han relacionado con daño en el endotelio microvascular están: la secretoglobina secretada por las células clara alteradas por un daño pulmonar, es quimioatrayente de neutrófilos e inhibidor de la fosfatasa A2 y el inhibidor de peptidasa 3 producido en el pulmón.

Se atribuye importancia a los radicales de oxígeno (RO). Para protegerse de sus daños, las células producen sistemas antioxidantes enzimáticos, por ejemplo la superóxido dismutasa (SOD), que regula los procesos inflamatorios y el estrés oxidativo. Los pacientes con niveles elevados de SOD en pulmón presentan menor mortalidad. Un catalizador biológico para la utilización de oxígeno es el hierro, que puede provocar la formación de productos intermedios reactivos dañinos. La expresión de la hemooxigenasa 1 (HO-1) es fundamental en la defensa del pulmón contra la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo y la lesión tisular. Esta es inducible por la hipoxia, y citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α . Los pacientes con SDRA presentan una disminución de los mecanismos de protección contra el daño oxidativo catalizado por hierro. Se sugiere que la activación de esta enzima puede ser un blanco terapéutico en pacientes con SDRA.

- Mecanismo determinantes de trastornos de la coagulación: ^{19, 20} durante la fase exudativa se deposita fibrina y fibronectina en bronquiolos y alveolos, y se produce endotelitis vascular pulmonar que causa apoptosis de células endoteliales y la pérdida de la función anticoagulante del endotelio. Se forman microtrombos arteriales y venosos, consumo de los factores de coagulación y la activación del sistema fibrinolítico. Entre las moléculas implicadas en estos procesos se identifican a: niveles bajos de proteína C activada y enzima urocinasa, un aumento de citoquinas, factor de von Willebrand y del inhibidor del activador del plasminógeno-1.

Otros factores implicados en la coagulopatía es la respuesta celular a la hipoxia, por la que se activan factores transcripcionales como el complejo activador de proteína-1, el factor de crecimiento de respuesta temprana-1 y factores inducidos por hipoxia, este último activa el factor de crecimiento del endotelio vascular y eritropoyetina, favorecedoras de un estado procoagulante.

Integración de los mecanismos de daño orgánico ^{21, 22, 23}

La evolución clínica - patológica del SDRA progresa en tres etapas superpuestas: fase exudativa, fase proliferativa y fase fibrótica.

La fase exudativa o etapa inflamatoria aguda se determina por la liberación de moléculas proinflamatorias, cuya acción esencial es en la membrana alveolo capilar, conformada por un endotelio capilar, la membrana basal capilar, una membrana basal epitelial y un epitelio alveolar. Como resultado de la integración de los mecanismos antes expuestos se dañan las uniones intercelulares endoteliales formadas por los neumocitos tipo I en el tejido alveolar, se incrementa la permeabilidad del endotelio vascular pulmonar y se afecta la reabsorción y el drenado de líquido alveolar, con la acumulación de un exudado inflamatorio rico en proteínas en los alvéolos y el intersticio (edema pulmonar no cardiogénico). Además, se daña la membrana alveolo-capilar y se produce necrosis de los neumocitos tipo II, por lo cual disminuye la producción de surfactante, provocando que los alvéolos tiendan al colapso, induciendo atelectasia, alteración de la relación ventilación-perfusión pulmonar y cortocircuito intrapulmonar, con la alteración del intercambio de gases e hipoxemia.

Esta fase inicial de inflamación aguda se sigue por la fase proliferativa, y se puede producir tejido fibrótico por la incapacidad de regeneración del tejido pulmonar. Esta fase se caracteriza por la

proliferación de los fibroblastos e hiperplasia de neumocitos tipo II que reemplazan a los tipos I encaminada a la reparación de la membrana alveolocapilar. Esta fase se continúa con una fase de resolución y reconstitución del parénquima pulmonar y remodelación del citoesqueleto, con excesiva deposición de colágeno por los fibroblastos, fibrosis intersticial e intraalveolar.

Los niveles plasmáticos elevados de las moléculas mencionadas se correlacionan con daño del epitelio alveolar, el aumento de la permeabilidad de la membrana alvéolo capilar, y con un mayor riesgo y gravedad del SDRA.

Los autores han sintetizado de manera general las bases moleculares del SDRA, aspiración que se limita por la diversidad y la complejidad de su etiopatogenia, que determina particularidades según la causa del síndrome. Esta heterogeneidad parece ser uno de los factores por lo que difieren los resultados de la investigación básica sobre el tema y del impacto de la terapéutica en la letalidad de los pacientes afectados.

De hecho en los casos de SDRA asociado a COVID-19, se reconocen dos fenotipos del síndrome, en cuyas diferencias se presupone esta la influencia de mecanismos fisiopatológicos, moleculares y celulares que modulan la respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica.

En la figura 1 se sintetiza la integración de las

Conclusiones

Se presenta una revisión bibliográfica en la que se argumentan las bases moleculares de la respuesta inmune - inflamatoria, el daño alveolar difuso, el daño vascular pulmonar, la lesión endotelial, los cambios en la permeabilidad de la microvasculatura pulmonar, y los trastornos de la coagulación que sustentan la fisiopatología del SDRA.

Referencias bibliográficas

- 1- González A, Martos F, Fernandez A, Orama V, Ferrero R, Peñasco, Y. Validation of the P/FPe index in a cohort of patients whit ARDS secondary to SARS-CoV-2. *Medicina Intensiva* [Internet] 2023 [citado 10/02/2024];47(7), 413-415. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10121137/>
- 2- Quintero Irreño MKG. Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo: revisión a propósito de la nueva definición. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar* [Internet] 2023 [citado 10/02/2024]; 7(6), 8114-38. Disponible en: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i6.9340
- 3- Rodríguez F, Nin N, Fajardo A, Aunchayna M, Guerendiaín R, Hurtado J. Autopsia pulmonar precoz en pacientes fallecidos con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a infección por SARS-CoV-2. *Medicina Intensiva* [Internet] 2023 [citado 10/02/2024];47(3):173-175. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9339975/>
- 4- Hernandis R. Tratamiento del paciente crítico con síndrome de distrés respiratorio agudo. *Revista Sanitaria de Investigación* [Internet] 2021 [citado 10/02/2024];2(2):73-75. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7813150>
- 5- Vera O. Síndrome de distrés respiratorio agudo y Covid-19. *Educación Médica Continua* [Internet] 2021 [citado 10/02/2024];27(1): 69. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1726-89582021000100010&script=sci_arttext
- 6- Rodríguez P. Asincronías entre paciente y respirador en la ventilación mecánica del síndrome de distrés respiratorio agudo. [Tesis doctoral]. Instituto Universitario CEMIC. [Internet] 2021 [citado 10/02/2024];47(7), 413-415. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/pablo-rodriguez-48/publication/354792771_asincronias_entre_paciente_y_respirador_en_la_ventilacion_mecanica_d_el_sindrome_de_distres_respiratorio_agudo/links/614cc6dea595d06017e883e0/asincronias-entre-paciente-y-respirador-en-la-ventilacion-mecanica-del-sindrome-de-distres-respiratorio-agudo.pdf

- 7- Ramírez P, Gordón M, Martín M, Villarreal E, Sancho A, Padrós M, et al. Acute respiratory distress syndrome due to Covid-19. Clinical and prognostic features from a medical critical care unit in Valencia, Spain. *Medicina Intensiva* [Internet] 2021 [citado 10/02/2024];45(1),27-34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021056912030245X>
- 8- Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Critical Care* [Internet] 2020 [citado 10/02/2024];24:154-4 DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02889-z>
- 9- Rello J, Storti E, Belliato M, et al.. Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: implications for clinicians and researchers. *Eur respire J* [Internet] 2020 [citado 10/02/2024];47(7), 413-415. DOI: 2020 <https://doi.org/10.1183/13993003.01028-2020vu>.
- 10- González Castro A, Cuenca Fito E, González C. Síndrome de distrés respiratorio agudo: una definición en la práctica. *Medicina Intensiva* [Internet] 2023 [citado 10/02/2024];47 (2023): 242. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.12.001>
- 11- Borbón J, Rodríguez F, Aguilar P. Síndrome de distrés respiratorio Agudo. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica* [Internet] 2019 [citado 10/02/2024]; 9(1), 56-64. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2019/ucr191g.pdf>
- 12- Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann. Intensive Care*. [Internet] 2019 [citado 10/02/2024];13;9(1):69. DOI: 10.1186/s13613-019-0540-9.
- 13- Guillen Guio B, Lorenzo Salazar JM, Fan Ma S, Hi Hou P, Hernandez Beefink T, AlmuAdrena Corrales LT. Sepsis associated acute respiratory distress syndrome in individuals of European ancestry: a genome-wide association study. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet] 2020 [citado 10/02/2024];8(3):258-266. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30368-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30368-6)
- 14- Hernández Gómez Crespo F, Barrera Rodríguez R, Chavarría Garcés J. Marcadores bioquímicos, fisiológicos y celulares asociados con lesión pulmonar aguda (LPA/SDRA) *Neumol. cir. torax* [Internet] 2015 [citado 10/02/2024];74(1): [aprox. 9 pp.]. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/nct/v74n1/v74n1a5.pdf>
- 15- Rivas Redonda KI, Cortés Arroyo JE. Sobre fisiopatología molecular de la permeabilidad vascular en el síndrome de distrés respiratorio *Med Crit* [Internet] 2017 [citado 10/02/2024];31(4):258. Disponible en: <http://www.medigraphic.org.mx/>
- 16- Behesht Aeen F, Pakzad R, Goudarzi Rad M, Abdi F, Zaheri F, Mirzadeh N. Effect of prone versus supine position in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. [Internet] 2021 [citado 26/08/2023];20(2): 74-79. DOI: 2021 DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93739-y>
- 17- Diana Sofía Iglesias Espín, Christian Enrique Iglesias Espín, Rosita Elizabeth Del Carmen Olivo Torres Estudio de un caso clínico de síndrome de distrés respiratorio agudo. *Dilemas contemporáneos: Educación, Política y Valores* [Internet] 2022 [citado 10/02/2024]; Año X, Edición Especial, Diciembre 2022. DOI: <https://doi.org/10.46377/dilemas.v10i18.3423>
- 18- Tejera P, Wang Z, Zhai R, et al. Genetic polymorphisms of peptidase inhibitor 3 (elafin) are associated with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet] 2009 [citado 10/02/2024];41(6):696-704. DOI: <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2008-0410OC>
- 19- Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease. 2019. *Crit Care Med*. [Internet]. 2020. [citado 10/02/2024]; 10: 1097. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458>
- 20- Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet*.

[Internet]. 2020 [citado 10/02/2024];20(10):1135-1140. DOI: <https://doi.org/10.1097/lancet.00003245>

- 21- Graf J, Cornejo R, Acuña D, Buggedo G. Definición ampliada del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA). Revista Chilena de Medicina Intensiva [Internet] 2024 [citado 10/02/2024];38(1): [aprox. 9 pp.]. Disponible en: <https://www.medicinaintensiva.cl/revista/articulo.php?id=51>
- 22- Santo Cepeda KA, Sayas Herazo ME, Guerra Jimenez MC, Rosero MA. Síndrome de distrés respiratorio agudo. RECIMUNDO [Internet] 2020 [citado 10/02/2024];4(3):86-93. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7591585.pdf>
- 23- López Herrero R, Sánchez Quirós B, Lorenzo López M. Manejo del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). ¿Qué hay de nuevo? Revista Electrónica AnestesiaR [Internet] 2020 [citado 10/02/2024]; 12(8), 3. DOI: <https://doi.org/10.30445/rear.v12i8.848>