

Balance hídrico y uso de drogas vasoactivas como predictores de mortalidad en pacientes con lesión pulmonar aguda y síndrome de distress respiratorio agudo: Estudio multicéntrico*

V. TOMICIC¹, E. SAN ROMÁN², S. SOLAR¹, P. VARGAS¹, M. LAS HERAS², A. FUENTEALBA¹, S. GIANNASI², C. UGARTE¹, R. MORENO¹, E. MARTÍNEZ¹, J. MENDEZ³, A. UMAÑA¹, A. GALLESIO²

¹Unidad de Cuidados Intensivos, Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Chile

²Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

³Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Italiano de San Justo, Argentina

Correspondencia:

Eduardo San Román: eduardo.sanroman@hospitalitaliano.org.ar

Palabras clave

- síndrome de distress respiratorio agudo
- fluidos
- drogas vasoactivas

Resumen

Introducción. Desde la década de 1990, la mortalidad por el síndrome de distress respiratorio agudo ha disminuido. Sin embargo, no hay datos concluyentes acerca de que una nueva estrategia sea responsable de esta evolución (p. ej., el manejo de los fluidos). Aún no se ha dilucidado cuál es la cantidad óptima de fluidos para tratar a estos pacientes. Clásicamente la discusión se basa en estrategias liberales o conservadoras.

Objetivo. El objetivo principal fue conocer cómo impacta el balance de fluidos asociado con el uso de noradrenalina en la evolución.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio observacional en 87 pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo entre agosto y diciembre de 2007, en tres hospitales universitarios. Se utilizó el protocolo de tratamiento estándar de las Unidades de Cuidados Intensivos permitiendo la expansión en forma liberal cuando se sospechaba hipovolemia no resuelta.

Resultados. Se detectaron tres situaciones de mayor riesgo y mala evolución: a) la asociación de noradrenalina y balance positivo de fluidos <2500 ml en las primeras 24 h (OR: 5,4; IC95%: 2,1-13,9; p = 0,0004), b) la asociación de noradrenalina y balance acumulativo >5500 ml en las primeras 72 h (OR: 2,7; IC95%: 1,1-6,5; p = 0,032) y c) pacientes con puntaje APACHE II >21, noradrenalina y balance positivo <2500 ml en las primeras 24 h (OR: 8,4; IC95%: 1,8-39; p = 0,008).

Conclusión. La utilización de noradrenalina y escaso fluido en estrategias de reanimación que intentan "proteger" al pulmón con lesión parece no ser adecuada, según este estudio observacional.

Key words

- acute respiratory distress syndrome
- fluids
- vasoactive drugs

Summary

Introduction. Recent studies have shown an important decline in mortality due to acute respiratory distress syndrome since 1990. However, to date, there is no definitive evidence to demonstrate that any mode of specific therapeutic approach (i.e., fluid management) make a difference in survival or other outcome measures. The optimal fluid management of acute lung injury is not established. Classically there are two arguments: the wet or dry strategy.

Objective. The main goal was to know the impact on outcome of fluid balance and the use of noradrenaline as a vasoactive drug.

Materials and methods. In this observational study, 87 ventilated patients with acute respiratory distress syndrome were included from August to December 2007 in three University Critical Care Units. A standard protocol of resuscitation was used, fluid intake was liberal only in hypovolemic patients.

Results. Three categories of risk and poor outcome were detected: a) noradrenaline plus positive fluid balance <2500 mL in first day (OR: 5.4; IC95%: 2.1-13.9; $p = 0.0004$), b) noradrenaline plus a cumulative positive balance >550 mL in first 72 hours (OR: 2.7; IC95%: 1.1-6.5; $p = 0.032$), c) APACHE II >21 and noradrenaline plus positive fluid balance <2500 mL in the first day (OR: 8.4; IC95%: 1.8-39; $p = 0.008$).

Conclusion. The use of noradrenaline and conservative resuscitation with fluid in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome in order to minimize the risk of excessive fluid therapy was associated with poor outcome and higher mortality.

Introducción

Existen controversias sobre la estrategia ideal para administrar fluidos a pacientes con lesión pulmonar aguda y síndrome de distress respiratorio agudo (LPA/SDRA). Algunos autores sugieren que la restricción de fluidos, al disminuir el agua extravascular pulmonar, optimiza la oxigenación, reduce los días de ventilación mecánica (VM) y la estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)¹⁻⁴. A pesar de ello, aún se discute qué impacto puede tener el balance hídrico (BH) sobre la mortalidad por este síndrome⁴⁻⁶.

Los pacientes con SDRA, a menudo, sufren shock o un cuadro séptico asociado que pueden conducir a una reducción del volumen circulante efectivo y del transporte de oxígeno; por lo tanto, la corrección de estos factores es uno de los objetivos primordiales de la terapia^{7,8}. De hecho, la principal causa de muerte de los pacientes con LPA/SDRA es el desarrollo del síndrome de disfunción orgánica múltiple y no la insuficiencia respiratoria por sí misma⁹.

Si bien la reanimación dirigida a conseguir parámetros supranormales ha sido abandonada en la práctica clínica habitual, la administración de fluidos guiada por metas precoces (SvcO₂) ha demostrado reducir la mortalidad de pacientes con sepsis y shock séptico. Al analizar más detenidamente este trabajo, es posible observar que aquellos pacientes sometidos a reanimación guiada por metas recibieron mayor

cantidad de fluidos en las primeras 6 horas que el grupo control; no obstante, entre las 7 y 72 horas, el grupo guiado por metas recibió menos fluidos que el grupo control y esta diferencia fue estadísticamente significativa¹⁰.

Por otra parte, algunos estudios han comparado las diferencias del peso corporal, el BH y el agua extravascular pulmonar (al ingreso y su disminución durante la evolución) en pacientes con SDRA, y observaron que estas variables muestran diferencias significativas entre sobrevivientes y no sobrevivientes^{3,11}.

Considerando lo anterior caracterizamos una población de pacientes con LPA/SDRA a quienes se les administraron los fluidos sin un protocolo que limite su uso, al igual que la indicación de drogas vasoactivas, con el fin de determinar si hay una relación entre el BH y el uso de noradrenalina en los primeros 7 días de internación con la evolución final de los pacientes.

Materiales y métodos

Estudio de cohorte, prospectivo, observacional, multicéntrico que incluyó a pacientes adultos consecutivos con diagnóstico de LPA/SDRA, según la definición del Consenso Americano-Europeo, y que requirieron VM por más de 24 horas, ingresados en tres UCI polivalentes de Hospitales Universitarios de Chile y la Argentina, entre agosto y diciembre de 2007.

■ Balance hídrico y uso de drogas vasoactivas como predictores de mortalidad en pacientes con lesión pulmonar aguda y síndrome de distress respiratorio agudo: Estudio multicéntrico

No se aplicaron restricciones en la administración de fluidos y el uso de agentes vasopresores quedó a criterio del médico tratante. Los pacientes con limitación del esfuerzo terapéutico fueron excluidos del análisis.

Se registraron los siguientes datos: edad, género, puntaje APACHE II al ingreso, puntaje SOFA (días 1 y 7) y motivo de ingreso en la UCI. El BH, el uso de noradrenalina y los parámetros de VM (PEEP) se asentaron diariamente durante la primera semana de evolución. Se consignaron los días de VM, de estadía en la UCI y la mortalidad.

Las comparaciones entre variables continuas se efectuaron con la prueba U de Mann-Whitney y las cualitativas con χ^2 . Los resultados se expresan como promedio \pm desviación estándar y porcentaje con intervalo de confianza del 95%. Para determinar aquellas variables que se asocian con la mortalidad se utilizó análisis de regresión logística univariado. Las variables que resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) fueron incluidas en el análisis. Con regresión logística, se determinó el riesgo de muerte entre los distintos modelos usando la razón de riesgo (*odds ratio*, OR) con un intervalo de confianza del 95%. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$.

Las variables estadísticamente significativas ($p < 0,05$) fueron categorizadas de acuerdo con el puntaje APACHE II al ingreso (>21 o ≤ 21), el valor de BH considerado de importancia clínica en las primeras 24 horas (>2500 ml o <2500 ml) y según la mediana para las diferencias entre los BH acumulados de las 72 horas y 24 horas (DBH precoz) y entre el BH acumulado de la semana menos el acumulado de 72 horas (Δ BH tardío). Se clasificó el uso de noradrenalina como presencia o ausencia del fármaco (como terapia vasopresora) en las primeras 24 horas desde el inicio de la VM.

Resultados

Se incluyó a 93 pacientes; 6 fueron excluidos por limitación del esfuerzo terapéutico; por lo tanto, el grupo analizado constaba de 87 pacientes. En la Tabla 1, se detallan el promedio de edad, el puntaje APACHE II y SOFA al ingreso, la PaO_2/FiO_2 , la distribución por género, el porcentaje de pacientes con SDRA y la mortalidad general en UCI (52,9%). En la Tabla 2, se muestra el promedio de los días de VM, estadía en UCI, días de uso de drogas vasoactivas y furosemida, el BH, el promedio de la PEEP aplicada durante la primera semana y la necesidad de diálisis. Los motivos de ingreso se describen en la Figura.

Al estudiar si había de diferencias entre pacientes vivos y muertos, se detectó una significación estadística sólo en el puntaje APACHE II al ingreso y el BH acumulado durante la primera semana (Tablas 3 y 4).

El puntaje APACHE II como variable continua (no categorizada) mostró escasa capacidad para predecir

TABLA 1
Características de la población (n = 87)

| Variables | Promedio \pm DE | % |
|---|-------------------|------|
| Edad (años) | 62,3 \pm 18,2 | — |
| APACHE II de ingreso (puntaje) | 20,8 \pm 6,6 | — |
| SOFA de ingreso (puntaje) | 8,8 \pm 2,7 | — |
| PaO_2/FiO_2 de ingreso | 169,6 \pm 56,7 | — |
| Hombres | n = 63 | 72,4 |
| Síndrome de distress respiratorio agudo | n = 59 | 67,8 |
| Muertos | n = 46 | 52,9 |

TABLA 2
Evolución de los pacientes (primera semana)

| Variables | Promedio \pm DE | % |
|---------------------------------|-------------------|------|
| Días de ventilación mecánica | 17,5 \pm 17,2 | — |
| Días de drogas vasoactivas (NA) | 4,9 \pm 2,04 | — |
| Uso de furosemida | n = 57 | 65,5 |
| Uso de furosemida (días) | 3,3 \pm 1,9 | — |
| Furosemida acumulada (mg) | 261,1 \pm 329,1 | — |
| Balance hídrico (ml) | 5.634 \pm 4.658 | — |
| PEEP (primera semana) | 7,6 \pm 3,1 | — |
| Necesidad de diálisis | n = 11 | 12,6 |

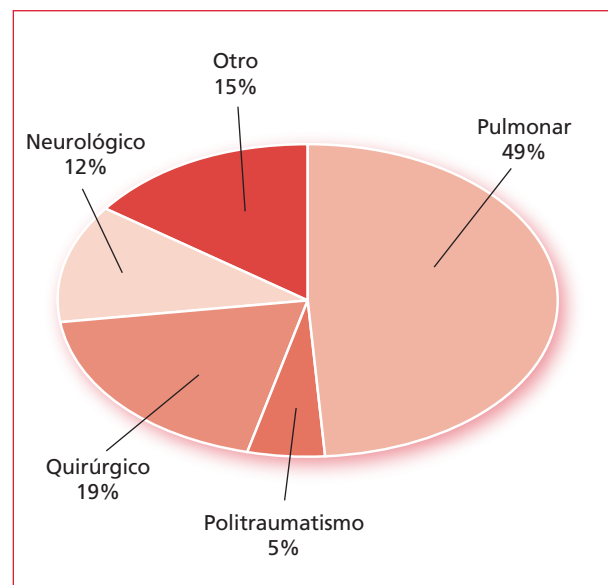


Figura . Motivo de ingreso.

TABLA 3
Diferencias al ingreso entre vivos y muertos

| Variables | Vivos (n = 41) | Muertos (n = 46) | p |
|--|-------------------|---------------------|-------|
| Edad (años) | 59,9 ± 16,3 | 64,4 ± 19,7 | ns |
| APACHE II ingreso (puntaje) | 18,4 ± 5,6 | 22,7 ± 5,7 | 0,001 |
| SOFA ingreso (puntaje) | 8,1 ± 2,5 | 9,5 ± 2,7 | ns |
| Hombres (n, %) | 33 (80,5%) | 30 (65,2%) | ns |
| Síndrome de distress respiratorio agudo (n, %) | 26 (63,4%) | 33 (71,7%) | ns |
| PaO ₂ /FiO ₂ | 174 ± 60 | 166 ± 54 | ns |

TABLA 4
Evolución de los pacientes vivos y muertos

| Variables | Vivos (n = 41) | Muertos (n = 46) | p |
|---------------------------------|-------------------|---------------------|-------|
| Días de ventilación mecánica | 19,9 ± 20,5 | 15,4 ± 13,3 | ns |
| Días de drogas vasoactivas (NA) | 4,9 ± 1,8 | 4,85 ± 2,2 | ns |
| Uso de furosemida (n) | 30 (73,2%) | 30 (65,2%) | ns |
| Uso de furosemida (días) | 3,1 ± 1,9 | 3,4 ± 1,9 | ns |
| Furosemida acumulada (mg) | 224,5 ± 285,7 | 297,8 ± 368,7 | ns |
| Balance hídrico (ml) | 4.403 ± 4.937 | 6.729 ± 4.145 | 0,019 |
| PEEP | 7,4 ± 3,2 | 7,7 ± 2,9 | ns |
| Necesidad de diálisis (n) | 5 (12,2%) | 6 (13%) | ns |

TABLA 5
Diferencia en la evolución entre balance precoz y tardío

| | Vivos | Muertos | p |
|----------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------|
| ΔBH precoz Positivo | 23/4 (56%, IC95%: 41-62) | 14/44 (32, IC95%: 25-39) | 0,034 |
| ΔBH tardío Negativo | 22/41 (54%, IC95%: 46,5-61,5) | 14/44 (32%, IC95%: 25-39) | 0,044 |

ΔBH precoz **Positivo**: diferencia entre el balance hídrico acumulado a las 72 h y el balance de las primeras 24 h.

ΔBH tardío **Negativo**: diferencia entre el balance hídrico acumulado de la primera semana y el balance acumulado de las primeras 72 h.

la mortalidad (OR: 1,2; IC95%: 1,1-1,3; p = 0,001). En cambio, al dicotomizar esta variable, se observó que los pacientes con un puntaje APACHE II >21 tienen una probabilidad mayor de morir que aquellos con valores de 21 o menos (OR: 3,1; IC95%: 1,2-7,9; p = 0,02).

Para determinar si existe asociación entre la gravedad (medida por el puntaje APACHE II al ingreso), el BH y el uso o no de noradrenalina con la mortalidad se desarrollaron 6 modelos predictivos: 1) puntaje APACHE II al ingreso como variable dicotómica (>21 o ≤21 puntos), 2) diferencia entre el BH acumulado de 72 horas menos el BH de las 24 horas (ΔBH precoz), 3) diferencia entre el BH acumulado de la semana menos el acumulado en las primeras 72 horas (ΔBH tardío), 4) asociación entre el BH <2500 ml y el uso de noradrenalina durante las primeras 24 horas y 5) asociación entre el uso de noradrenalina con una diferencia entre el BH acumulado de la semana menos el acumulado en las primeras 72 horas (ΔBH tardío) >5500 ml. Considerando la importancia del puntaje APACHE II se generó un sexto modelo en el que se asocia el modelo número 4 con el puntaje APACHE II categórico.

La diferencia entre el BH acumulado de 72 horas menos el BH de 24 horas (ΔBH precoz) y la diferencia entre el BH acumulado de la semana menos el acumulado en 72 horas (ΔBH tardío) fueron estadísticamente diferentes entre vivos y muertos: 23 de 41 sobrevivientes (56%, IC95%: 41-62) y 14 de 44 fallecidos (32%, IC95%: 25-39) (p = 0,034) presentaron ΔBH precoz positivo, y 22 de 41 sobrevivientes (54%, IC95%: 46,5-61,5) y 14 de 44 fallecidos (32%, IC95%: 25-39) (p = 0,044) presentaron ΔBH tardío negativo (Tabla 5).

Los pacientes con una asociación entre el uso de noradrenalina y BH positivo (<2500 ml) en las primeras 24 horas tienen más probabilidad de morir que aquellos sin esta condición (OR: 5,4; IC95%: 2,1-13,9; p = 0,0004). La asociación entre el uso de noradrenalina en las primeras 24 horas con el ΔBH tardío positivo (>5500 ml) también determina una mayor probabilidad de muerte (OR: 2,7; IC95%: 1,1-6,5; p = 0,032). El mejor modelo se logró al incorporar el puntaje APACHE II >21 a la asociación entre uso de noradrenalina y BH positivo (<2500 ml) en las primeras 24 horas (OR: 8,4; IC95%: 1,8-39; p = 0,008) (Tabla 6).

No hubo diferencias significativas en los valores del balance acumulado precoz y tardío, el delta del balance, los valores de PEEP, la glucemia o los requerimientos de insulina respecto a las diferentes patologías. Tampoco se hallaron diferencias en los niveles de glucemia, y la dosis de insulina y los niveles de PEEP utilizados entre pacientes vivos y muertos.

Discusión

A diferencia de lo publicado por otros autores quienes hallaron que la muerte estuvo asociada a

■ Balance hídrico y uso de drogas vasoactivas como predictores de mortalidad en pacientes con lesión pulmonar aguda y síndrome de distress respiratorio agudo: Estudio multicéntrico

variables independientes, como edad, estado previo, pH, etc.,¹² el principal hallazgo de nuestro estudio se relaciona con el impacto sobre la mortalidad que tiene un BH positivo <2500 ml asociado al uso de noradrenalina durante las primeras 24 horas. El efecto de esta combinación podría atribuirse a una insuficiente reanimación, es decir, en estos pacientes, la estabilidad hemodinámica se fundamentó principalmente en sostener la presión arterial, más que en optimizar el volumen intravascular efectivo circulante.

Una probable reanimación insuficiente podría contribuir al desarrollo de redistribución de flujo y, por ende, a isquemia de órganos blanco, como el lecho esplácnico, entre otros.

El modelo expuesto anteriormente predice la mortalidad mejor que el puntaje APACHE II >21 aislado (OR: 3,1; IC95%: 1,2-7,9; p = 0,02); al asociar este último con la combinación descrita al comienzo, se potencia sustancialmente la probabilidad de predecir la muerte en este grupo de pacientes (OR: 8,4; IC95%: 1,8-39; p = 0,008).

Como en la reanimación de pacientes con shock séptico, la administración insuficiente de fluidos al inicio del tratamiento obliga a sostener la estabilidad hemodinámica con noradrenalina u otro agente vasopresor. Lo anterior determina la administración tardía de fluidos en aquellos que fallecen, mientras que los pacientes que sobreviven se encuentran en BH negativo o menos positivo en vías de ser destetados de la VM. El sostén hemodinámico inicial a expensas de noradrenalina y la administración insuficiente de fluidos podría conducir al desarrollo de disfunciones orgánicas, principal causa de muerte de los pacientes con LPA/SDRA.

Otro motivo que podría explicar la escasa cantidad de fluidos administrados y la incorporación precoz de noradrenalina es una función cardiovascular deprimida en una población heterogénea de pacientes sometidos a VM^{13,14}.

Con nuestros datos no es posible descartar que los pacientes que recibieron noradrenalina en las primeras 24 horas podrían estar menos graves que los que respondieron sólo a fluidos; no obstante, la administración de 2500 ml en 24 horas es una cantidad discreta si se considera que las normas de reanimación sugieren administrar esta cantidad en las primeras 2 o 3 horas de iniciada la inestabilidad hemodinámica.

Para corroborar que la condición clínica al ingreso de vivos y muertos no fue extremadamente diferente, se analizó el promedio de PEEP, el valor máximo de glucemia y el promedio de los requerimientos de insulina en el primer día de VM; estos parámetros no fueron estadísticamente diferentes en ambos grupos. Estos hallazgos sugieren que la administración de volumen y el uso de noradrenalina no se relacionaron con incrementos de la presión intratorácica, con

TABLA 6
Predictores de mortalidad

| | Riesgo de muerte | p |
|---|--------------------------|--------|
| Na y BH positivo 24 | OR: 5,4; IC95%: 2,1-13,9 | 0,0004 |
| Na y DBH positivo tardío | OR: 2,7; IC95%: 1,1-6,5 | 0,032 |
| Apache ≥21 y asociación Na-BH positivo 24 | OR: 8,4; IC95%: 1,8-39 | 0,008 |

Na y BH negativo 24: riesgo de muerte en los pacientes que presentaron la asociación: balance positivo de las primeras 24 h (<2500 ml) y uso de noradrenalina en el mismo período.

Na y DBH positivo tardío: riesgo de muerte en los pacientes que presentaron la asociación: uso de noradrenalina en las primeras 24 h con ΔBH tardío positivo (>5500 ml).

Apache ≥21 y asociación Na-DBH positivo tardío: riesgo de muerte en los pacientes que presentaron la asociación: APACHE II >21 y la asociación entre uso de noradrenalina y BH positivo (<2500 ml) en las primeras 24 h.

la magnitud del trastorno metabólico ni la eventual diuresis osmótica ocasionada por la hiperglucemia.

El puntaje SOFA determinado los días 1 y 7 durante la internación no mostró diferencia significativa en la mortalidad, lo cual indicaría que la gravedad de la sepsis no difería.

Una de las limitaciones de este estudio fue la escasa colocación del catéter de Swan-Ganz (solo en 25 pacientes) para valorar el estado hemodinámico; sin embargo, todos los enfermos tenían catéter venoso central y estudios recientes no revelan una diferencia significativa de la mortalidad por el uso de catéter de Swan-Ganz en los pacientes con LPA/SDRA¹⁵.

En conclusión, es posible afirmar que nuestros resultados sugieren un *concepto nuevo* referente a la forma de administrar los fluidos en las primeras horas de evolución de pacientes con LPA/SDRA. Si bien hay que tener cautela con el incremento de la presión hidrostática que puede generar la sobrecarga de fluidos¹⁷⁻¹⁹, también hay que tenerla con la reanimación insuficiente y el uso excesivo de agentes vasopresores (noradrenalina)²⁰ dirigidos a evitar el incremento del agua extravascular pulmonar, ya que esta estrategia puede gatillar y amplificar la respuesta inflamatoria sistémica y conducir finalmente a la muerte por síndrome de disfunción orgánica múltiple, a pesar de haber corregido la oxigenación.

De todas maneras, para poder comprender el comportamiento de los pacientes con diferentes etiologías que conducen a LPA/SDRA sería más adecuado separarlos con marcadores fisiológicos y moleculares más específicos de gravedad¹².

Por último, este estudio de observación revela que, en el manejo diario de enfermos con LPA/SDRA, los estándares de tratamiento aún no han sido totalmente resueltos¹⁶.

Bibliografía

1. Costello JL, Dorinsky P, Gadek JE. Edema reduction improves clinical abnormalities in ARDS: A clinical trial of aggressive diuretic therapy. *Am Rev Resp Dis* 1987; 135: A9119.
2. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 990-998.
3. Davey-Quinn A, Gedney JA, Whiteley SM, Bellamy MC. Extravascular lung water and acute respiratory distress syndrome—oxygenation and outcome. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 357-362.
4. ARDS Clinical Trial Network: Comparison of two-fluid management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564-2575.
5. Bone RC. Treatment of adult respiratory distress syndrome with diuretics, dialysis, and positive end expiratory pressure. *Crit Care Med* 1978; 6: 136-139.
6. Humphrey H, Hall J, Sznajder I, Silverstein M, Wood L. Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest* 1990; 97: 1176-1180.
7. McIntyre RC Jr, Pulido EJ, Bensard DD, Shames BD, Abraham E. Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28: 3314-3331.
8. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 293-301.
9. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1076-1081.
10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
11. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, Prihoda TJ, Harris GD, Smith JD, et al. Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 924-929.
12. Cooke CR, Kahn JM, Caldwell E, Okamoto VN, Heckbert SR, Hudson LD, et al. Predictors of hospital mortality in population-based cohort of patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2008; 36: 1412-1420.
13. Luecke T, Pelosi P, Quintel M. Haemodynamic effect of mechanical ventilation. *Anaesthesist* 2007; 56(12): 1242-1251.
14. Karmaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, Polonsky T, Malhotra A, Talmor D, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic peptide in subjects admitted to ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 2007; 131(4): 964-971.
15. The National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trial. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354(21): 2213-2224.
16. Bosma KJ, Lewis JF. Emerging therapies for treatment in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Expert Opin Emerg Drug* 2007; 12(3): 461-477.
17. Sibbald WJ, Driedger AA, Myers ML, Short AI, Wells GA. Biventricular function in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1983; 84(2): 126-134.
18. Sibbald WJ, Driedger AA, Wells GA, Myers ML, Lefcoe M. Short-term effect of increasing plasma colloid osmotic pressure in patients with noncardiac pulmonary edema. *Surgery* 1983; 93(5): 620-633.
19. Sibbald WJ, Driedger AA, Wells GA. The synergistic influence of the intravascular starling forces on pulmonary microvascular solute flux in human ARDS. *J Surg Res* 1984; 37(2): 123-132.
20. Papazian L, Bregeon F, Gaillat F, Kaphan E, Thirion X, Saux P, et al. Does norepinephrine modify the effects of inhaled nitric oxide in septic patients with acute respiratory distress syndrome? *Anesthesiology* 1998; 89(5): 1089-1098.