



Universidad de Valladolid

**ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS Y MORTALIDAD DE UNA SERIE
DE PACIENTES CON SÍNDROME DE
DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO QUE
PRECISAN VENTILACIÓN MECÁNICA
INVASIVA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

Curso 2015 / 2016

Autores:

Paula Lázaro del Campo

Olga Ortega Lobete

Tutor:

Dr. Francisco Gandía Martínez

ÍNDICE

1. Introducción
2. Objetivo
3. Material y método
4. Resultados
5. Discusión
6. Referencias bibliográficas
7. Anexo: Póster

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) consiste en una respuesta inflamatoria y en un aumento de la permeabilidad de la membrana alveolocapilar pulmonar que se asocia con una constelación de alteraciones clínicas, radiológicas y fisiológicas que no se pueden explicar por aumento de la presión capilar pulmonar, y que en consecuencia provocan insuficiencia respiratoria aguda. El SDRA es una enfermedad con entidad fisiopatológica específica, pero comprende una población heterogénea en cuanto a la presentación clínica, factores de riesgo y evolución. Se trata de un síndrome asociado con una gran variedad factores precipitantes, causantes de lesión pulmonar por mecanismos tanto directos como indirectos.

Aunque las primeras referencias a este síndrome se remontan a 1821 por Laennec, no fue bautizado como *Distrés Respiratorio Agudo del Adulto* y descrito en detalle hasta 1967 cuando Ashbaugh, Bigelow, Petty y Levine publicaron un artículo al respecto en la revista *Lancet*¹. A partir de este momento comenzó a ser investigado y diagnosticado², pero sin embargo, la ausencia de una definición definitiva y universalmente aceptada se ha traducido durante años en una serie de problemas metodológicos para el diagnóstico y el estudio de esta entidad.

La definición más aceptada durante muchos años fue la de la AECC (American-European Consensus Conference) publicada en 1994, pero la exactitud de la misma fue puesta en entredicho cuando se dieron a conocer los resultados de una serie de 138 pacientes de SDRA, en la cual se demostró una baja especificidad de la misma (51%)³. Por ello la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos convocó en 2011 a un equipo internacional de expertos en Berlín para elaborar una nueva definición⁴. El objetivo de la definición de Berlín es mejorar la coherencia entre la investigación y la práctica clínica. Propone 3 categorías excluyentes de SDRA basándose en el grado de hipoxemia y la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ como se expone en el siguiente cuadro⁵:

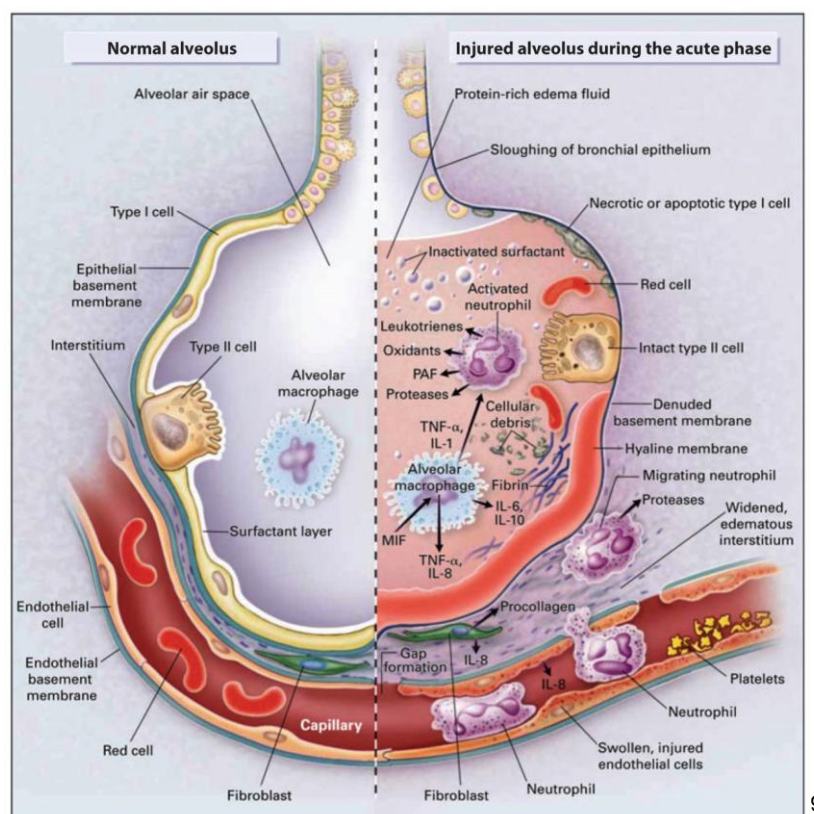
	SDRA LEVE	SDRA MODERADO	SDRA GRAVE
Grado de hipoxemia	PaFiO ₂ 300 - 201 mmHg (PEEP o CPAP > 5cmH ₂ O)	PaFiO ₂ 200 - 101 mmHg (PEEP o CPAP > 5cmH ₂ O)	PaFiO ₂ <100 mmHg (PEEP o CPAP > 5cmH ₂ O)
Tiempo de inicio	Dentro de la primera semana de la injuria pulmonar o empeoramiento respiratorio		
Radiografía o TC de tórax	Opacidades radiológicas bilaterales no explicadas por atelectasias, nódulos o derrame pleural.		
Origen del edema	Insuficiencia respiratoria no explicable completamente por una insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de líquidos. Necesita evaluación objetiva para excluir edema hidrostático si no hay factor de riesgo presente.		

Dentro de las novedades de la definición de Berlín se mantiene como criterio diagnóstico la aparición de infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, pero estos también pueden ser demostrados por TAC torácico y se elimina el concepto de lesión pulmonar aguda (LPA), siendo sustituido por el término "SDRA leve". Dada la disminución en la utilización de los catéteres de la arteria pulmonar y dado que el edema hidrostático secundario a insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos puede coexistir con el SDRA, se ha suprimido el criterio que empleaba la presión capilar pulmonar (PCP < 18 mmHg) de la definición⁵.

Fisiopatológicamente el SDRA se caracteriza por hipoxemia severa, disminución de la complianza pulmonar e infiltrados pulmonares bilaterales⁶. La manifestación histológica típica se conoce como *daño alveolar difuso* y obedece tanto a patología pulmonar como a causas sistémicas⁷.

Las fases en la patogenia del SDRA se pueden resumir en tres: exudativa, proliferativa y fibrótica⁸. Existen evidencias que apoyan la teoría de que la lesión pulmonar inicial se debe a un desequilibrio entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. Los macrófagos alveolares secretan citosinas IL-1, 6, 8 y 10, así como TNF- α , estimulando la quimiotaxis y

provocando la activación de neutrófilos. Estos parecen tener un papel crucial en la etiopatogenia del SDRA, ya que independientemente de cual sea la causa primaria, se acumulan en la microvasculatura pulmonar y una vez activados migran a través del epitelio vascular liberando mediadores tóxicos como proteasas, leucotrienos, especies reactivas de oxígeno y otras moléculas proinflamatorias, como el factor activador de plaquetas, que provocan un aumento de la permeabilidad vascular y pérdida de la función de barrera endotelial. El edema resultante produce una inactivación del surfactante pulmonar con el subsiguiente colapso y defecto en el intercambio gaseoso alveolar⁹. Estos cambios están seguidos de una proliferación de los neumocitos tipo 2 y cambios fibróticos que llevan a un engrosamiento de la membrana alveolocapilar⁸. En la siguiente imagen observamos esquemáticamente este proceso.



9

La etiología del SDRA puede estar causada por una lesión pulmonar directa como en el caso de neumonía, broncoaspiración o contusión pulmonar, o por el contrario por una causa extrapulmonar. Están descritas una amplia variedad de causas capaces de producir lesión pulmonar indirecta como sepsis, politraumatismos graves, politransfusiones, pancreatitis agudas, sobredosis de drogas, bypass cardiopulmonar, edema postneumonectomía, shock neurogénico, quemados y parada cardiorrespiratoria.

El tratamiento del SDRA es el aspecto más estudiado actualmente, dado que no se conoce ninguna terapia etiológica específica. El manejo se basa en ventilación mecánica y terapia de soporte. Se sabe que la estrategia ventilatoria empleada para el soporte de estos pacientes influye significativamente en la evolución de la enfermedad, pudiendo agravar la lesión pulmonar y retrasar la curación del pulmón dañado o bien reducir el efecto nocivo de la ventilación sobre el pulmón ajustando los parámetros ventilatorios a los principios básicos de la ventilación protectora¹⁰.

El objetivo de la ventilación mecánica (VM) protectora es disminuir la sobredistensión alveolar, causa fundamental de lesión pulmonar asociada a VM. Esta estrategia ventilatoria acepta la hipoventilación alveolar con el fin de mantener una presión meseta (P_{plat}) por debajo de 30 cmH₂O a costa de reducir el volumen tidal (V_T) y de evitar las fuerzas de cizallamiento que se producen con el colapso-distensión de ciertas unidades alveolares, estableciendo una presión positiva espiratoria final (PEEP). La hipercapnia y cierto grado de la acidosis respiratoria son una consecuencia de esta estrategia. Esto se conoce como hipercapnia permisiva, concepto introducido por Hickling y colaboradores en 1990¹¹.

A finales de los noventa la SDRA Network presentó un estudio denominado ARMA, aleatorizado, multicéntrico y prospectivo, que comparaba estrategias ventilatorias diferentes. Un grupo fue ventilado con V_T de 6 ml/kg y una P_{plat} < 30 cmH₂O, mientras que en el grupo control el V_T pautado fue de 12 ml/kg sin límite de P_{plat} . Se evidenció una disminución en la mortalidad del 22% en el grupo ventilado con bajo volumen corriente frente al grupo control,

así como una reducción de los días libres de ventilación mecánica en un 20%¹⁰.

Dentro de las técnicas ventilatorias que se emplean en la actualidad encontramos también la presión positiva espiratoria final (PEEP), que aumenta la capacidad residual funcional y el reclutamiento alveolar, reduciendo el shunt intrapulmonar y mejorando la oxigenación. En contrapartida, la aplicación de PEEP provoca una sobredistensión de las unidades alveolares que se encuentren ventiladas, aumentando la presión intratorácica. Esto se traduce en una reducción del retorno venoso pudiendo provocar inestabilidad hemodinámica. Para mantener una presión meseta definida se propone el descenso del V_T y el aumento de la PEEP que consiguen un mayor reclutamiento alveolar sin provocar mayor sobredistensión (ventilación protectora)¹².

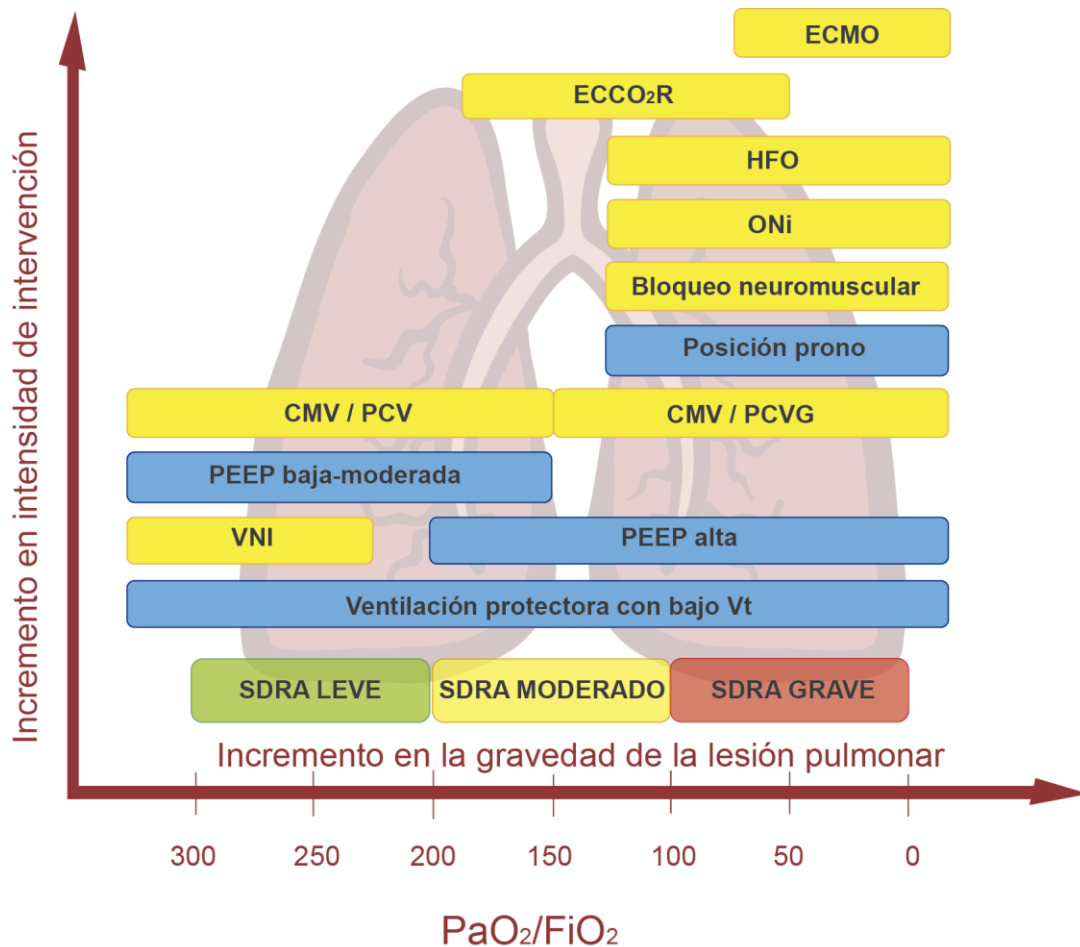
Otras estrategias no convencionales de tratamiento en los pacientes con SDRA son el decúbito prono, la administración de óxido nítrico inhalado, la ventilación oscilatoria de alta frecuencia, el bloqueo neuromuscular, la administración de corticoides y la oxigenación extracorpórea (ECMO)⁴.

Estudios recientes sugieren que un adecuado bloqueo neuromuscular así como una adecuada sedación son importantes en la terapia del SDRA. Una revisión publicada en 2016 concluye que los pacientes con SDRA con una PaO_2/FiO_2 inferior a 150 mmHg se benefician de bloqueo neuromuscular temprano en infusión continua ya que reduce la mortalidad a 90 días y el barotrauma y aumenta el número de días sin ventilador y el número de días fuera de la UCI¹³.

Por tanto, el SDRA es un síndrome grave con elevada mortalidad (40-60%) y para el cual no se ha encontrado hasta el momento actual una terapia farmacológica específica de utilidad basada en la evidencia¹⁴. La necesidad de investigación de posibles técnicas que permitan aumentar la supervivencia hace que sea un tema en constante renovación, de hecho hay estudios recientes que rebaten la utilidad de la estratificación del riesgo de los pacientes con SDRA en función de la PaO_2/FiO_2 ¹⁵ y están aumentando los ensayos

clínicos para establecer biomarcadores fiables. En otras series se ha encontrado escasa correlación entre la clasificación de Berlín y los resultados de la biopsia pulmonar¹⁶, por lo cual parece lógico pensar que dichos criterios pueden llegar a quedar obsoletos en no muchos años.

En el esquema inferior podemos observar gráficamente las diferentes estrategias terapéuticas empleadas para el tratamiento del SDRA según el valor de la PaO_2/FiO_2 .



OBJETIVO

Estudiar los datos demográficos, las características clínicas y los resultados de mortalidad obtenidos en pacientes con SDRA sometidos a ventilación mecánica invasiva, comparando nuestros resultados con los datos existentes en la literatura científica actual, con el fin último de aumentar el conocimiento sobre este síndrome y su manejo en las unidades de cuidados intensivos.

MATERIAL Y MÉTODO

Presentamos un estudio retrospectivo y observacional que incluye una cohorte de pacientes con SDRA ingresados a lo largo de dos años en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Todos ellos fueron diagnosticados de SDRA según los criterios de la definición de Berlín y necesitaron intubación orotraqueal y/o traqueotomía con asistencia respiratoria a presión positiva mediante ventilación mecánica con conexión a respirador volumétrico. No se ha realizado ninguna intervención sobre los pacientes y los datos han sido recogidos a partir de la revisión de bases de datos anónimas realizadas en la UCI de este hospital.

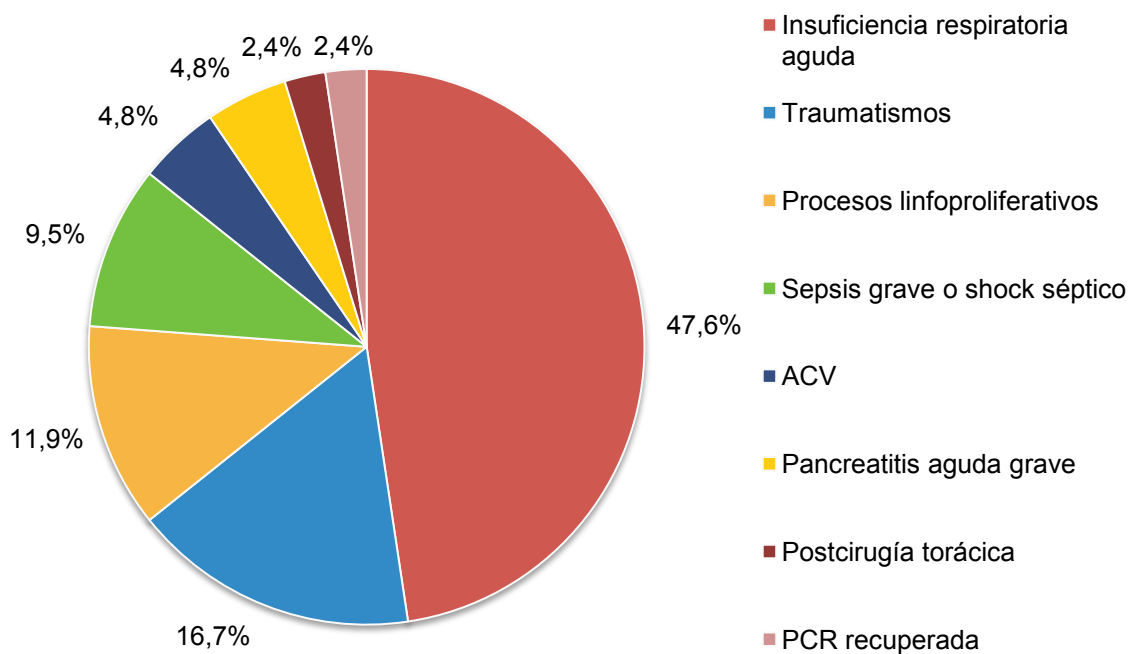
Se han recogido variables demográficas, clínicas, de manejo ventilatorio en UCI y de supervivencia, entre las que se encuentran la edad, el sexo, el diagnóstico de ingreso en UCI, la etiología del SDRA, el índice APACHE II, la PaO_2/FiO_2 al ingreso en UCI, el índice SOFA, los días de ventilación mecánica y de intubación orotraqueal, así como el empleo de óxido nítrico, decúbito prono, corticoides y catecolaminas. También se han recogido los días de estancia hospitalaria y en la unidad de cuidados intensivos.

El análisis estadístico se ha realizado utilizando el método Chi cuadrado (X^2) para variables categóricas y Mann Whitney para variables cuantitativas, considerando significación estadística cuando $p < 0,05$. Posteriormente se ha realizado un análisis de mortalidad mediante un modelo de regresión logística seleccionando las variables con $p < 0,1$ en el análisis comparativo. Todo ello mediante el paquete estadístico SPSS 20.0.

RESULTADOS

Una población total de 42 pacientes fue motivo de estudio, con una edad media de 59,4 años y siendo el 76,2% varones. En la Tabla 1 se muestra la causa de ingreso en UCI.

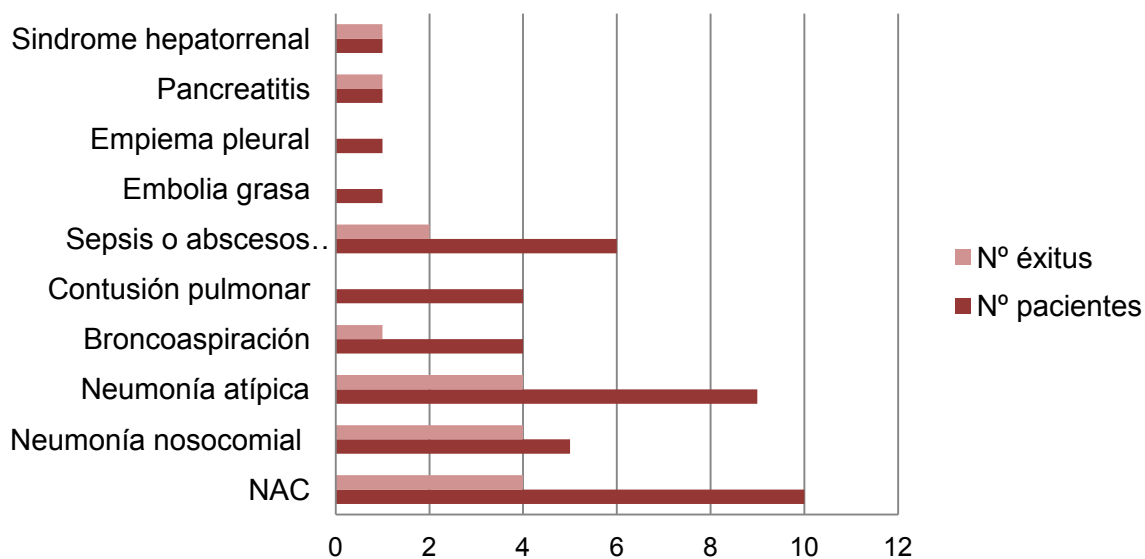
Diagnóstico de ingreso en UCI	Nº pacientes	%
Insuficiencia respiratoria aguda	20	47,6
Traumatismos	7	16,7
Procesos linfoproliferativos	5	11,9
Sepsis grave o shock séptico	4	9,5
ACV	2	4,8
Pancreatitis aguda grave	2	4,8
Postcirugía torácica	1	2,4
PCR recuperada	1	2,4
TOTAL	42	100%



Las diferentes etiologías del SDRA de esta serie de pacientes y el número de fallecidos están recogidos en la Tabla 2.

Etiología del SDRA	Nº pacientes	Porcentaje	Mortalidad en UCI
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)	10	23,8%	4 / 10 (40%)
Neumonía nosocomial	5	11,9%	4 / 5 (80%)
Neumonía atípica (virus, pneumocystis y aspergilosis)	9	21,4%	4 / 9 (44%)
Broncoaspiración	4	9,5%	1 / 4 (25%)
Contusión pulmonar	4	9,5%	0 / 4 (0%)
Sepsis o abscesos extrapulmonares	6	14,3%	2 / 6 (33%)
Embolia grasa	1	2,4%	0 / 1 (0%)
Empiema pleural	1	2,4%	0 / 1 (0%)
Pancreatitis	1	2,4%	1 / 1 (100%)
Síndrome hepatorenal	1	2,4%	1 / 1 (100%)
TOTAL	42	100%	17 / 42 (40,5%)

En el siguiente gráfico observamos una relación de los casos de éxitus con cada etiología.



La Tabla 3 incluye las características clínicas y epidemiológicas de nuestra cohorte de pacientes y comparación de las variables entre supervivientes y fallecidos en UCI.

	TOTAL (N=42)	VIVOS (N= 25)	FALLECIDOS (N=17)	P*
Edad	59,4 (± 15)	55,5 ±16,3	65,1 ±11,1	0,081
Sexo varón	32 (76,2%)	22 (88%)	10 (58,8%)	0,062
Apache II	17 ± 6,9	14,9 ± 6	20,1 ± 7,2	0,021
SOFA	8,4 ± 3,2	9,4 ± 3,3	7,7 ± 3,1	0,075
HTA n(%)	15 (37,7%)	8 (32 %)	7 (41,2 %)	0,744
Nº de órganos afectados	1,05 ± 0,9	1,06 ± 0,9	1.05 ±1,1	0,806
DM n(%)	11 (26,2%)	7 (28%)	4 (23,5%)	0,749
Inmunosupresión n(%)	5 (12%)	1 (4%)	4 (23,5%)	0,077
Shock n(%)	19 (45,2%)	12 (48%)	7 (41,2%)	0,757
Foco pulmonar n (%)	27 (25,9%)	15 (60%)	12 (75%)	0,501
IRA ingreso UCI n(%)	22 (52,4%)	13 (52%)	9 (52,9%)	0,900
SDRA pulmonar n(%)	35 (83,3%)	22 (88%)	13 (76,5%)	0,413
PaO₂/FiO₂	120 ±48	127 ± 51	112 ±11	0,362
Complianza	31,1 ± 22,5	35,2 ± 10,6	25,9 ±11,4	0,062
Catecolaminas n(%)	35 (83,3%)	20 (80%)	15 (88,2%)	0,681
Corticoides n(%)	13 (31%)	5 (20%)	8 (47,1%)	0,092
ON n(%)	21 (50%)	8 (38,1%)	13 (36,59%)	0,011
Decúbito prono n(%)	11 (26,2%)	5 (20%)	6 (35,3%)	0,305
VM (d)	17,8 ± 14,8	19,8 ± 17,0	15,1 ± 11,1	0,397
Traqueotomía n(%)	12 (28,6%)	8 (32%)	4 (23,5%)	0,486
Estancia UCI (d)	25,5 ± 16,1	24,9 ± 17,4	16,5 ± 13	0,081
Estancia hospitalaria (d)	37,1 ± 22,5	45,6 ± 23,3	24,8 ± 14,5	0,001
Éxito UCI n(%)	17 (40%)			

Al observar varias variables con tendencia a la significación estadística, ($p > 0,05$ y $p < 0,1$) realizamos un modelo de regresión logística en relación con la mortalidad intraUCI. Los resultados se muestran en la Tabla 4:

	RLB- Univalente	
	OR [IC 95%]	p
Edad	1.5 [1.0-1.10]	0.049
Sexo varón	0.19 [0.04-0.91]	0.038
Apache II	1.12 [1.01-1.24]	0.02
SOFA	1.18 [0.94-1.47]	0.13
Inmunosupresión	7.38 [0.74-73.13]	0.08
Compliance	0.92 [0.85-1.00]	0.05

DISCUSIÓN

Cerca del 50% de los pacientes ingresaron en la UCI por insuficiencia respiratoria, pero cabe destacar la amplia variedad de motivos de ingreso que encontramos en nuestra serie. Destaca la infección de vías respiratorias bajas, causante de más del 50% de los SDRA a expensas sobre todo de neumonía adquirida en la comunidad y neumonías víricas (5 casos por virus de la gripe).

Aunque las posibles causas tanto directas como indirectas de SDRA son variadas, la implicación infecciosa es la más común, ya que además de las neumonías, está presente en varios casos como sepsis, broncoaspiración y abscesos. Por tanto, en 34 de los 42 pacientes (un 81%) subyacía una causa infecciosa. Las neumonías resultan la causa de SDRA que más mortalidad acumula, sobre todo la neumonía nosocomial. Los resultados en otras series son similares, encontrándose mayor gravedad y mortalidad en aquellos pacientes con SDRA de origen pulmonar que en los casos de SDRA de origen extrapulmonar¹⁷. Esto sin tener en cuenta la pancreatitis y el síndrome hepatorenal en los que la mortalidad es del 100% aunque solo registramos un caso de cada etiología y por tanto no lo consideramos representativo.

La edad media de nuestro grupo de pacientes es de $59,4 \pm 15$ años y el 76,2% son varones. La estancia hospitalaria media de nuestra cohorte es de

37,1±22,5 días y la estancia en UCI de 25,5±16,1 días, siendo la estancia hospitalaria significativamente mayor en los supervivientes. La tasa de mortalidad en nuestra serie es del 40,5% lo que se ajusta a otras series europeas publicadas recientemente como el estudio español ALIEN (mortalidad en UCI 42,7%). Además, la presencia de shock durante el ingreso hospitalario no muestra correlación significativa con la mortalidad, al igual que en el estudio anteriormente mencionado¹⁸. Los datos de mortalidad se corresponden también con los obtenidos en el estudio internacional LUNG SAFE, en el cual la mortalidad entre los 2377 pacientes de 50 países estudiados fue del 34,9% para aquellos pacientes con SDRA leve, 40,3% en aquellos con SDRA moderado y 46,1% para los que padecieron SDRA grave¹⁹ así como con otra iniciativa española SIESTA en la cual la mortalidad fue del 42,2%, con una mediana de edad de 55 años¹⁵.

Hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre el APACHE II y la mortalidad en nuestro grupo de pacientes, con una $p=0,021$. Estos datos están en concordancia con la ya establecida eficacia de este score prediciendo la mortalidad intraUCI²⁰, y con otros estudios como el realizado por J. Villar y colaboradores mencionado previamente¹⁵.

También objetivamos diferencias significativas en la mortalidad en relación con la aplicación de óxido nítrico (NO), siendo menor en aquellos que recibieron esta terapia. Sin embargo, existe controversia en la literatura científica. Por ejemplo se realizó un metaanálisis en 2014 extrayendo datos de Medline, Embase y Cochrane con una $n=1.142$ que concluyó que la terapia con NO inhalado no mejoraba la mortalidad ni en adultos ni en niños con SDRA, independientemente del grado de hipoxemia²¹. La relevancia clínica de otros vasodilatadores inhalados como las prostaciclina tampoco ha sido validada²², no encontrándose diferencias significativas entre las mismas y el uso de NO²³.

El decúbito prono se ha usado en el tratamiento del SDRA desde los años 70, ya que se considera eficaz mejorando el intercambio gaseoso²⁴ y la oxigenación en pacientes que requieren soporte ventilatorio mecánico. Diferentes ensayos han confirmado que la oxigenación es significativamente

mejor en esta posición y que por tanto pacientes con hipoxemia muy grave podrían beneficiarse de ella¹³. En nuestra cohorte no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el grupo en el que se aplicó el decúbito prono, aunque otras series sí concluyen que dicha terapia mejora la mortalidad, como son el estudio PROSEVA con 466 pacientes²⁵ en el cual se objetiva un aumento de la supervivencia a los 28 y a los 90 días con esta técnica, y el metaanálisis de Mora-Arteaga y colaboradores con 2.119, quienes concluyen que la reducción de la mortalidad se circunscribe a aquellos pacientes con compromiso severo de oxigenación²⁶. Recientemente, el grupo PROSEVA ha publicado un estudio que afirma que aunque el decúbito prono sí tiene un efecto beneficioso en la oxigenación, este efecto no se correlaciona con una mejora de la supervivencia²⁷.

En nuestro estudio no se encuentra correlación entre la mortalidad y la presencia previa de hipertensión arterial ni diabetes mellitus. En el caso de la diabetes, otras series lo han encontrado como factor protector a la hora de desarrollar SDRA^{28, 29}, de igual forma que la toma previa de aspirina³⁰. Aunque sí recogimos los datos de la historia clínica sobre el hábito tabáquico, no se han tenido en cuenta en el análisis estadístico, en parte por la falta de uniformidad en la recogida de los antecedentes personales. En otros estudios sí se ha establecido que este antecedente pueda ser un factor de riesgo para el desarrollo de SDRA en pacientes más jóvenes y sanos³¹, del mismo modo que la presencia de abuso de alcohol³². También se ha encontrado como factor independiente de mortalidad para el SDRA la presencia de cirrosis³³.

La utilización de corticoides tampoco ha resultado estadísticamente significativa en nuestro grupo de pacientes. En la bibliografía existente, los datos son heterogéneos. Hay quienes concluyen que bajas dosis de corticoides pueden tener un efecto beneficioso acelerando la resolución del SDRA³⁴. Un estudio realizado en Australia con 647 pacientes demostró una disminución de la mortalidad al administrar dosis bajas de metilprednisolona³⁵, mientras que en otras publicaciones, como el metaanálisis realizado por Ruan y colaboradores, con 8 ensayos clínicos y 10 estudios de cohortes se muestran incapaces de

concluir un efecto favorable sobre la supervivencia de los pacientes con SDRA³⁶, incluso aumentando la mortalidad de manera significativa en el grupo de enfermos con SDRA por virus de la gripe³⁷.

La edad se constituye como un posible factor de riesgo, así como el sexo varón como un posible factor protector aunque los datos son controvertidos. En la mayoría de los estudios en adultos la mortalidad aumenta con la edad^{38,39}, pero hay que tener en cuenta los probables factores de confusión como la morbilidad asociada. Por tanto, en la actualidad los mejores índices clínicos para predecir la mortalidad en el SDRA son la edad, los scores clínicos como el APACHE II y la causa del SDRA³².

En nuestro estudio la asociación de la mortalidad con la complianza tiende a la significación estadística aunque no hemos obtenido resultados totalmente concluyentes ($p=0,05$ tras la regresión logística). Hay estudios que relacionan la complianza con el daño pulmonar asociado, con la gravedad del SDRA⁴⁰ y con la mortalidad⁴¹. Incluso son capaces de encontrar correlación entre la complianza y el patrón radiológico observado en TC de alta resolución realizado a los 14 días del diagnóstico lo que permite a su vez predecir la fibrosis pulmonar ocasionada, lo que abre un nuevo campo de estudio⁴².

Respecto a la inmunosupresión, no ha resultado estadísticamente significativa su asociación con la mortalidad aunque existe una tendencia a mayor mortalidad. El limitado número de casos en nuestro estudio puede explicar éste resultado. Lo mismo que la complianza y el SOFA. Un mayor número en la población de pacientes estudiados podría demostrar una relación directa entre mayor mortalidad con presencia de inmunosupresión, baja complianza y SOFA elevado como en varios de los artículos mencionados previamente. Hay publicadas diferentes series de pacientes inmunodeprimidos diagnosticados de SDRA en la mayoría de los casos asociados a infecciones tanto pulmonares como extrapulmonares. Lo que si favorece la inmunosupresión es la vulnerabilidad frente a la patología infecciosa que en nuestro estudio subyacía en un amplio porcentaje de muertes. Además en series de pacientes oncológicos y neutropénicos la mortalidad ha resultado ser mayor que la mortalidad general, llegando al 63%⁴³.

Para terminar, asumimos que nuestro estudio tiene algunas limitaciones ya que se trata de un trabajo observacional y retrospectivo, lo cual es un factor que puede disminuir su potencia estadística, de igual forma que el tamaño muestral relativamente bajo (n=42) del que disponemos. Muchas de las variables recogidas no han resultado estadísticamente significativas, mientras que otros estudios sí han postulado asociación. En caso de existir dicha asociación, es posible que con una mayor población a estudio podríamos haber hallado significación estadística. Por otra parte los datos han sido recogidos de bases de datos realizadas en la UCI y no han sido tomados directamente por los investigadores, por lo que no podemos garantizar que la forma de medida haya sido uniforme.

Un aspecto inquietante que sigue motivando la investigación en este campo, es la falta de terapia específica a pesar de que se conoce gran parte de la fisiopatología. Aun cuando parece probada y aceptada la relación de los neutrófilos con la patogenia de esta entidad, se han descrito casos de pacientes con neutropenia severa que desarrollaron SDRA^{44,43}.

La inhibición de la elastasa sintetizada por los neutrófilos, que parece ser una importante proteasa en el desarrollo del SDRA, ha demostrado mejorar el daño epitelial relacionado con diversos mecanismos en modelos animales^{45,46} y por ello se ha comenzado a usar esta técnica en algunas series con gran expectación, sin embargo, no han conseguido una disminución de la mortalidad en humanos^{47,48}. Del mismo modo se ha relacionado la presencia en suero de biomarcadores inflamatorios como IL-8 o endoteliales como angiopietina-2 como predictores del desarrollo de SDRA no relacionado con sepsis, así como con la severidad clínica⁴⁹ sin haber aún una aplicación práctica y útil de estos datos en los pacientes con SDRA. Otro campo en expansión, denominado metabolómica, va un paso más allá de la genómica y la proteómica, estudiando las distintas concentraciones de metabolitos en sangre o lavado broncoalveolar en distintos individuos y el riesgo de padecer SDRA que ello les confiere⁵⁰.

Puede que todos estos estudios acaben por dilucidar cuales son los biomarcadores predictores del desarrollo de SDRA, que nos aporten las claves

para el tratamiento y/o prevención de este síndrome, pero sigue investigándose al respecto. Es necesario seguir aumentando el conocimiento de las vías moleculares y bioquímicas responsables del SDRA, las cuales podrían emplearse en la creación de terapias biológicas específicas dirigidas a nivel celular. Por el momento sólo parece haber consenso unánime acerca de la importancia del manejo ventilatorio mediante ventilación protectora en la mejora de la supervivencia de estos pacientes mientras que el resto de terapias siguen sometidas a estudio y controversia.

Como conclusión, podemos afirmar que los datos clínicos y epidemiológicos que hemos obtenido son acordes con los de otras series europeas y americanas publicadas en los últimos años. El APACHE II y la edad han demostrado estar asociados con la mortalidad, mientras que el uso de óxido nítrico y una estancia hospitalaria más larga están relacionados con una mayor tasa de supervivencia. A pesar de las limitaciones de nuestro estudio consideramos que en todo caso ha ayudado a aumentar el conocimiento científico sobre el SDRA y que por tanto ha cumplido sus objetivos primarios y secundarios. Las discrepancias respecto al diagnóstico y la alta mortalidad de este síndrome, junto con la variedad de conclusiones existentes sobre el tema en la literatura científica y la falta de evidencias sólidas sobre posibles tratamientos específicos hacen que sea necesario seguir investigando, sobre todo por las nuevas y prometedoras expectativas acerca de posibles biomarcadores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967; 2(7511):319–323
- ²Bernard GR. Acute Respiratory Distress Syndrome: A Historical Perspective. *Am J RespirCritCareMed*. 2005;172(7):798-806.
- ³Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. Acute respiratory distress syndrome: under recognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *CritCareMed* 2005;33:2228-34
- ⁴Fanelli V, Vlachou A., Channadian S., Simonetti U. Slutsky A.S., Zhang H. Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options. *JThoracDis* 2013; 5(3):326-334.
- ⁵Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. ARDS Definition Task Force, Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
- ⁶Villar J. What is the acute respiratory distress syndrome. *RespirCare* 2011;56:1539–45.
- ⁷Maitra A, Kumar V, Hussain A, Lotan T. Capítulo 13: Pulmón. 8ª ed. Robbins, Patología humana. Elsevier. 2008.
- ⁸Bellingan GJ. The pulmonary physician in critical care: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax*. 2002 Jun; 57(6):540-6.
- ⁹Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *AnnuRevPathol* 2011; 6: 147–163.
- ¹⁰The ARDS Network. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308.
- ¹¹Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *IntensiveCareMed*. 1990;16:372-7.
- ¹²Oba Y. Ventilation strategies for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2008:39-40.
- ¹³Bein T, Grasso S, Moerer O, et al. The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *IntensiveCareMed*. 2016;42:699-711
- ¹⁴Cepkova M, Matthay MA. Pharmacotherapy of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *IntensiveCareMed*. 2006; 21:119–43
- ¹⁵Villar J, Blanco J, del Campo R, et al. Assessment of PaO₂/FiO₂ for stratification of patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open*

[Internet] 2015 [Citado Febrero 2016]. Disponible en: <http://bmjopen.bmj.com/content/5/3/e006812.full>

¹⁶ Kao KC et al. Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy. *CritCare*. 2015; 19:228.

¹⁷ Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. Clinical risk conditions for acute lung injury in the intensive care unit and hospital ward: a prospective observational study. *CritCare*. 2007;11(5):R96.

¹⁸ Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: Incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *IntensiveCareMed*. 2011; 37:1932-41.

¹⁹ Bellani G, Laffey JG, Pham T et al for the LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016; 315(8):788-800

²⁰ Lee H, Lim CW, Hong HP, Ju JW, Jeon YT, Hwang JW, Park HP. Efficacy of the APACHE II score at ICU discharge in predicting post-ICU mortality and ICU readmission in critically ill surgical patients. *AnaesthIntensiveCare*. 2015; 43(2):175-86.

²¹ Adhikari NK, Dellinger RP, Lundin S, Payen D, Vallet B, Gerlach H et al. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis. *CritCareMed*. 2014; 42(2):404-12.

²² Puri N, Dellinger RP. Inhaled Nitric Oxide and Inhaled Prostacyclin in Acute Respiratory Distress Syndrome: What is the Evidence?. *CritCareClin*. 2011 Jul;27(3):561-87

²³ Torbic H, Szumita PM, Anger KE, Nuccio P, LaGambina S, Weinhouse G. Inhaled epoprostenol vs inhaled nitric oxide for refractory hypoxemia in critically ill patients. *J CritCare*. 2013 Oct; 28(5):844-8.

²⁴ Kallet RH et al. A Comprehensive Review of Prone Position in ARDS. *RespirCare*. 2015; 60(11):1660-87

²⁵ Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T et al for the PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368:2159-68.

²⁶ Mora-Arteaga JA., Bernal-Ramírez OJ., Rodríguez SJ. The effects of prone position ventilation in patient with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and metaanalysis. *Med Intensiva*. 2015; 39(6):359-72.

²⁷ Albert RK, Keniston A, Baboi L, Ayzac L, Guérin C, Proseva Investigators. Prone position-induced improvement in gas Exchange does not predict survival in the acute respiratory distress syndrome. *Am J RespirCritCareMed*. 2014 Feb 15; 189(4):494-6.

-
- ²⁸Yu S, Christiani DC, Thompson BT, Bajwa EK, and Gong MN et al. Role of Diabetes in the Development of Acute Respiratory Distress Syndrome. *CritCareMed*. 2013; 41(12): 2720–2732
- ²⁹Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8; 345(19):1368-77.
- ³⁰Chen W, Janz DR, Bastarache JA, May AK, O'Neal Jr HR, Bernard GR and Ware LB. Prehospital Aspirin Use Is Associated with Reduced Risk of Acute Respiratory Distress Syndrome in Critically Ill Patients: A Propensity-Adjusted Analysis. *CritCareMed*. 2015; 43(4): 801–807.
- ³¹Hsieh SJ, Zhuo H, Benowitz NL, Thompson BT, Li KD, Matthay MA et al. Prevalence and Impact of Active and Passive Cigarette Smoking in Acute Respiratory Distress Syndrome. *CritCareMed*. 2014; 42(9): 2058–2068
- ³²Walkey AJ, Summer R, Ho V, Alkana P. Acute respiratory distress syndrome: epidemiology and management approaches. *ClinicalEpidemiology*. 2012;4:159-169.
- ³³Gacouin A, Locufier M, Uhel F, Letheulle J, Bouju P, Fillatre P et al. Liver Cirrhosis is Independently Associated With 90-Day Mortality in ARDS Patients. *Shock*. 2016;45(1):16-21.
- ³⁴Bein T, Briegel J, Annane D. Steroids are part of rescue therapy in ARDS patients with refractory hypoxemia: yes. *IntensiveCareMed*. 2016 May; 42(5):918-20.
- ³⁵Tang B, Craig J, Eslick G, Seppelt I, McLean A. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and metaanalysis. *CritCareMed*. 2009; 37(No. 5):1594-602.
- ³⁶Ruan SY, Lin HH, Huang CT, Kuo PH, Wu HD, Yu CJ. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CritCare*. 2014 Apr 7;18(2):R63
- ³⁷Horita N, Hashimoto S, Miyazawa N, Fujita H, Kojima R, Inoue M. Impact of Corticosteroids on Mortality in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Metaanalysis. *InternMed*. 2015; 54(12):1473-9.
- ³⁸Gong MN, Thompson BT, Williams P, Pothier L, Boyce PD, Christiani DC. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *CritCareMed*. 2005 Jun; 33(6):1191-8.
- ³⁹Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I, Dhainaut JF, Brunet F. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J RespirCritCareMed*. 1998 Oct; 158(4):1076-81.
- ⁴⁰Checkley W, Brower R, Korpak A, Thompson BT, Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators. Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury. *Am J RespirCritCareMed*. 2008 Jun 1;

177(11):1215-22

⁴¹Seeley EJ, McAuley DF, Eisner M, Miletin M, Zhuo H, Matthay MA, Kallet RH. Decreased respiratory system compliance on the sixth day of mechanical ventilation is a predictor of death in patients with established acute lung injury. *Respir Res*. 2011 Apr 22; 12():52.

⁴²Burnham EL, Hyzy RC et al. Detection of fibroproliferation by chesthigh-resolution CT scan in resolving ARDS. *Chest*. 2014; 146(5): 1196–1204.

⁴³Mokart D, van Craenenbroeck T, Lambert J, Textoris J, Brun JP, Sannini A et al. Prognosis of acute respiratory distress syndrome in neutropenic cancer patients. *EurRespir J* 2012; 40: 169–176

⁴⁴Ognibene FP, Martin SE, Parker MM, Schlesinger T, Roach P, Burch C, Shelhamer JH, Parrillo JE. Adult respiratory distress syndrome in patients with severe neutropenia. *N Engl J Med* 315: 547–551, 1986.

⁴⁵Kawabata K, Hagio T, Matsumoto S, Nakao S, Orita S, Aze Y, Ohno H. Delayed neutrophil elastase inhibition prevents subsequent progression of acute lung injury induced by endotoxin inhalation in hamsters. *Am J RespirCritCareMed* 161: 2013–2018, 2000.

⁴⁶Hilgendorff A, Parai K, Ertsey R, Rey-Parra GJ, Thebaud B, Tamosiuniene R, Jain N, Navarro EF, Starcher BC, Nicolls MR, Rabinovitch M, Bland RD. Neonatal mice genetically modified to express the elastase inhibitor elafin are protected against the adverse effects of mechanical ventilation on lung growth. *Am J PhysiolLungCell Mol Physiol*303: L215–L227, 2012.

⁴⁷Iwata K, Doi A, Ohji G, Oka H, Oba Y, Takimoto K, Igarashi W, Gremillion DH, Shimada T. Effect of neutrophil-elastase inhibitor (sivelestat sodium) in the treatment of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS): a systematic review and meta-analysis. *InternMed*49: 2423–2432, 2010.

⁴⁸Williams AE., Chambers RC. The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? *Am J PhysiolLungCell Mol Physiol*. 2014 Feb 1; 306(3): L217–L230.

⁴⁹Agrawal A, Matthay MA, Kangelaris KN, Stein J, Chu JC, Imp BM et al. Plasma angiopoietin-2 predicts the onset of acute lung injury in critically ill patients. *Am J RespirCritCareMed*. 2013 Apr 1; 187(7):736-42.

⁵⁰Rogers AJ, Mattha MA. Applying metabolomics to uncover novel biology in ARDS. *Am J of PhysiolLungCell Mol Physiol*. 2014 Vol. 306 no. 11, L957-L961