



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

**“PRONOSTICO DEL SIRPA POR UN INDICE DE
OXIGENACION
(PaO₂/FiO₂)/ PEEP”**

**POR LA DRA. VERONCIA COLIN ESPINOSA
TESIS DE POSGRADO PROPUESTA PARA OBTENER
EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

“MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO”

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. JESÚS MARTÍNEZ SÁNCHEZ

PROFESOR ADJUNTO Y ASESOR DE TESIS:
DR. JOSÉ JAVIER ELIZALDE GONZÁLEZ



MÉXICO D. F. FEBRERO, 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JESUS MARTINEZ SANCHEZ

Jefe del Departamento de Medicina Crítica
The ABC Medical Center
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Medicina del Enfermo en Estado Crítico
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina **U. N. A. M.**

DR. JOSE JAVIER ELIZALDE GONZALEZ

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
The ABC Medical Center
Profesor Adjunto del Curso de Especialización
en Medicina del Enfermo en Estado Crítico
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina **U. N. A. M.**

DR. VERONICA COLIN ESPINOSA

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS:

A mi hijo, que me ha dado fuerza y es el principal motivo para superarme.

A mi esposo, porque a pesar de todas las adversidades, continúa siendo mi compañero y apoyo en todo momento.

A mi madre, por tener la paciencia para ayudarme y estar conmigo en las buenas y en las malas.

A mi padre y hermanos, por estar conmigo, si no en persona, siempre en el corazón.

Agradezco al Dr. Jesús Martínez la oportunidad tan grande de poder continuar con mi carrera y poder formar parte de esta generación de médicos egresados de la mejor unidad de terapia intensiva.

Al Dr. Elizalde, por darme la oportunidad, igualmente, de empezar una residencia después de tantos años.

Al Dr. Manuel Poblano, por ser además de maestro, mi amigo, asesor y confidente.

Al Dr. Juvenal Franco, por su amistad y enseñanzas.

A la Dra. Janet Aguirre, por apoyarme cuando creí que no era posible terminar.

Al Dr. Enrique Monares, por su ayuda incondicional en todo momento, para la realización de esta tesis.

A mis compañeros: Magali, Etulain, Membreño, Alfredo, por su amistad y cariño.

A mis adscritos, por la enseñanza, paciencia y conocimientos compartidos.

Al personal de enfermería por su ayuda y buena disposición para trabajar en equipo.

Índice:

1. Introducción
2. Marco teórico
 - 2.1. Conceptos básicos
 - 2.2. Patología
 - 2.3. Antecedentes
3. Planteamiento del problema
4. Justificación
5. Objetivos
6. Hipótesis
7. Material y métodos
 - 7.1. Tipo de estudio
 - 7.2. Universo y muestra del estudio
 - 7.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación
 - 7.4. Procedimiento a seguir
 - 7.5. Variables
 - 7.6. Análisis estadístico
8. Aspectos éticos
9. Resultados
10. Discusión
11. Conclusiones
12. Recomendaciones
13. Bibliografía
14. Anexos
 - 14.1. Ficha o instrumento de recolección de la información

14.2. Cuadros de resultados

14.3. Gráficos y/o figuras de resultados.

1.- Introducción:

El Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva Aguda (SIRPA) fue descrito hace más de 30 años por Ashbaugh, Petty y Levi, desde entonces, se reconoce como una patología frecuente en las unidades de cuidados intensivos, y un reto diagnóstico y terapéutico para el intensivista.

Puede ser desencadenado por múltiples factores como: Sepsis, neumonía, trauma, poli- transfusiones, pancreatitis, etc. Se han hecho varios intentos para estandarizar la definición de SIRPA, tal como se hizo en el Consenso Americano- Europeo en 1992, donde se describió a la Lesión pulmonar aguda (LPA) como aquella presente en pacientes con falla respiratoria aguda, con una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$, radiológicamente con imagen de edema agudo pulmonar sin evidencia de hipertensión venocapilar; mientras que el SIRPA se definió como una entidad más severa, por lo menos en el aspecto de la oxigenación, presentándose con una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$.

A pesar de más de 30 años de búsqueda en el tratamiento, desde estrategias de ventilación mecánica hasta diversas terapias farmacológicas, la mortalidad continúa siendo elevada, reportándose hasta del 40- 60%.

La mayoría de los pacientes no tienen antecedente de trastorno pulmonar. El deterioro ocurre dentro de las primeras horas y requiere el empleo de presión positiva al final de la espiración (PEEP) en rangos variables para mantener una adecuada oxigenación.

Si bien solo un tercio de los pacientes con SIRPA fallecen por hipoxia, la búsqueda de un índice de oxigenación con valores pronósticos ha sido

desde la descripción del síndrome hasta la actualidad una búsqueda con resultados contradictorios y de poca utilidad clínica.

Resumen:

El SIRPA continúa siendo un reto diagnóstico y terapéutico en todas las unidades de cuidados intensivos. La búsqueda de índices de oxigenación pronósticos es uno de los objetivos. La relación PaO_2/FiO_2 si bien es una medición con implicaciones diagnósticas muy difundida en el seguimiento diario del paciente con SIRPA, no es una buena herramienta pronóstica. Este índice de oxigenación no toma en cuenta los cambios en la función respiratoria resultados de la PEEP y/o autoPEEP. Nosotros estudiamos la utilidad de varios índices de oxigenación durante la evolución del SIRPA:

Métodos:

Estudiamos 82 pacientes con criterios de SIRPA. Los pacientes fueron ventilados acorde a los protocolos de protección pulmonar según ARDSnet. Dos grupos fueron desarrollados: sobrevivientes (S) y no sobrevivientes (NS). Se registraron: edad, género, etiología pulmonar y no pulmonar, días de ventilación mecánica, días de estancia en UCI, días de estancia hospitalaria, índice de oxigenación. Un índice propuesto $(PaO_2/FiO_2)/PEEP$ fue calculado. Los índices de oxigenación fueron medidos en el día uno, el día tres y el día siete.

En el grupo de S se registraron 41 pacientes con una edad en años 45.1 ± 24.9 $M \pm SD$; $n=16$ (39%) de género femenino; $n=13$ (31.7%) SIRPA de origen pulmonar. En el grupo de NS $n=41$, edad en años 62.5 ± 18.4 $M \pm SD$; $n=20$ (48%) de género femenino; $n=19$ (46%) SIRPA de origen pulmonar.

La PaO_2 no fue significativa para la predicción de sobrevida. La PaO_2/FiO_2 en el día uno fue significativo para la predicción de sobrevida NS 138 (105-178), S 121(81-138) con una p 0.028; para el tercer día PaO_2/FiO_2 NS 177 (131-229), S 145(117-217), tuvo una p 0.15 y para el séptimo día NS 158 (136-199) S 140 (115-186) la p fue de 0.18. Para el índice $(PaO_2/FiO_2)/PEEP$ en el día uno NS 12.5 (7.9-25), S 10.7 (6.2-20.7) la p fue de 0.33. Para el tercer día NS 15.6 (10.8-24.4) S 11.2 (8.4-14.7) p 0.010. Para el séptimo día NS 13.3 (10.8-27.5) S 10.6 (7.8-17.9) p 0.026.

Para el subgrupo de SIRPA de origen pulmonar, la PaO_2/FiO_2 no fue útil para predecir sobrevida en ninguno de los días de seguimiento. El índice $(PaO_2/FiO_2)/PEEP$ en el tercer día si fue de utilidad para predicción de sobrevida NS 16 (11.8-30.7) S 11.12 (8.2-14.4) p 0.05.

En el subgrupo de SIRPA extrapulmonar la PaO_2/FiO_2 en el día uno fue útil para predecir sobrevida NS 168 (124-191) S 121 (65-141) con una p 0.005. El mejor punto de corte para PaO_2/FiO_2 en el día uno fue de 143 con una sensibilidad (sen) 82% especificidad (sp) 67% área bajo la curva (auc) 0.642; para el tercer día 152 sen 52% sp 67%, auc 0.606; para el séptimo día 160 sen 47% sp 67% auc 0.618. Para el índice $(PaO_2/FiO_2)/PEEP$ en el tercer día 21.8 sen 94% sp 34% auc 0.587; para el séptimo día 12.7 sen 70%, sp 67% auc 0.608.

Conclusión:

El índice $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ en el día uno es útil para la predicción de sobrevida, pero no en los días subsecuentes. El índice $(\text{PaO}_2/\text{FiO}_2)/\text{PEEP}$ es más acertado como predictor de sobrevida, especialmente en el tercer y séptimo días de evolución.

2. Marco teórico:

Básico

El Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRPA) y la Lesión pulmonar aguda (LPA) fueron descritos por primera vez¹ en 1967 y se caracterizan por un inicio súbito de hipoxemia con presencia de infiltrados pulmonares difusos, que son causados por edema pulmonar no cardiogénico consecuencia de aumento en la permeabilidad vascular.

Se ha encontrado que afecta a pacientes de todas las edades y usualmente aparece poco tiempo después del daño inicial. La predisposición para desarrollarlo depende del evento inicial, algunos factores desencadenantes pueden causarlo más frecuentemente como la sepsis, y existe mayor posibilidad de progresar a SIRPA o LPA, dependiendo de las características del paciente.

A pesar de que las causas de lesión pulmonar aguda se han clasificado como directas e indirectas, las consecuencias son similares, siendo importante considerar la condición crónica del paciente, severidad de las manifestaciones pulmonares y anomalías en intercambio gaseoso.

2.1 Definiciones:

La definición de Delphi² que incluye relación $PaO_2/FiO_2 < 200$ y disminución de la distensibilidad medidos con PEEP de 10cmH₂O, infiltrados bilaterales, inicio agudo (en menos de 72 horas) y no evidencia de edema cardiogénico, ha mostrado ser más específica que la del consenso americano- europeo, no teniendo diferencia estadística.

La definición del consenso Americano-Europeo³ tienen limitaciones, como son los rangos a los que no se necesita apoyo mecánico ventilatorio. El uso de PEEP puede mejorar la oxigenación lo suficiente como para que un paciente que entre en la clasificación de SIRPA, después de unas horas de ventilación mecánica presente cambios en cuanto a oxigenación que ya no correspondan.

SIRPA vs Edema pulmonar cardiogénico:

La presencia de infiltrados homogéneos en ausencia de derrame pleural es más característica del SIRPA, mientras que los infiltrados en parche en los hilios y derrames pleurales prominentes son más característicos del edema pulmonar cardiogénico, sin embargo, pueden coexistir las características anteriormente mencionadas, por lo que según el consenso estos hallazgos no son confiables para determinar el diagnóstico.

Severidad de la hipoxemia:

En estadios tempranos del SIRPA es más pronunciada la hipoxemia que los hallazgos radiológicos, aunque puede ocurrir hipoxemia severa en caso de edema cardiogénico relacionado a bajo gasto cardiaco.

Presión capilar pulmonar (PCP):

Es considerado un parámetro básico en el diagnóstico de SIRPA, el problema radica en que la PCP no es medida de la presión capilar hidrostática, es más bien una medida de presión de la aurícula izquierda.

La PCP fue equivalente a la presión de los capilares pulmonares, por lo que la presión hidrostática capilar es más alta que la PCP.

Así, la PCP puede subestimar la presión hidrostática capilar, esta diferencia es pequeña en el pulmón normal, pero severa en el SIRPA en cuyo caso puede ser casi del doble que la PCP; en este caso la PCP de 15 mmHg puede

corresponder a edema pulmonar cardiogénico porque la presión capilar hidrostática puede ser del doble (30 mmHg), por lo que la PCP debería considerarse con reserva al hacer el diagnóstico.

Lavado broncoalveolar:

Es un método diagnóstico confiable⁴ que se realiza en la cama del paciente con un broncoscopio flexible, que una vez colocado, irriga solución salina isotónica, obteniéndose líquido que debe ser analizado buscando densidad de neutrófilos y concentración de proteínas.

Neutrófilos:

En sujetos normales, los neutrófilos constituyen aproximadamente el 5% de las células que componen un líquido de lavado bronquial, mientras que en el paciente con SIRPA cerca del 80% de las células de las células obtenidas son neutrófilos (similar en caso de neumonía); un conteo bajo de neutrófilos excluye el diagnóstico de SIRPA.

Proteínas totales:

Como los exudados inflamatorios son ricos en proteínas, un líquido de lavado bronquial rico en proteína pone en evidencia un proceso inflamatorio. Las proteínas en líquido bronquial se expresan como fracción de la concentración de proteínas totales, pudiendo expresarse que:

Proteínas (lavado/séricas) <0.5 = Edema hidrostático

Proteínas (lavado/séricas) >0.7 = Inflamación

Un resultado positivo no es específico de SIRPA pero puede utilizarse como evidencia en caso de otras causas de inflamación (Neumonía).

2.2 Incidencia y Mortalidad:

Actualmente el SIRPA tiene una incidencia⁵ en promedio de 78.9 casos por 100,000 habitantes año, alrededor del 7% de todos los ingresos a las unidades de cuidados intensivos, demostrando un aumento en la frecuencia de esta patología en los últimos años.

Se ha reportado una mortalidad de 38.5 a 60% acorde a la comorbilidad y edad de los pacientes. Y el mejor pronóstico lo tienen los pacientes jóvenes en los que la causa del SIRPA o LPA sea trauma.

2.2 Patología:

La revisión de este concepto se basa principalmente en: Reconocimiento de la causa desencadenante, respuestas a mediadores celulares y hormonales que dan lugar a un evento continuo caracterizado por inflamación a nivel pulmonar. También considera las consecuencias del manejo respecto a balance de líquidos, trastornos causales de hipoxemia (ventilación- perfusión y cortos circuitos) y complicaciones tales como lesión inducida por ventilador, neumonía asociada al ventilador y fibrosis pulmonar.

El pulmón puede sufrir daño ya sea directo a la unidad alveolar o indirectamente, relacionado con la vasculatura pulmonar. El evento más relevante y frecuente es una infección (en más del 40%), que puede propagarse a ambos pulmones y llevar al SIRPA.

Independientemente del factor desencadenante, una reacción inflamatoria continua, es lo que lleva a una fase exudativa⁶ con alteraciones a nivel de varios compartimentos, como lo es el vascular (vasoconstricción, microembolismo y microtrombosis) con el consecuente aumento en la presión arterial pulmonar, formación de edema en el espacio alveolar e intersticial,

fuga de proteínas, reclutamiento celular y aumento de la tensión superficial con la consecuente tendencia incrementada al colapso. Esta fase dura alrededor de 1 semana y si el paciente sobrevive, pasa a una fase fibroproliferativa que lleva a cambios potencialmente irreversibles.

El concepto fisiopatológico del SIRPA fue expresado por Gattinoni⁷ refiriéndose al SIRPA como: “El pulmón de un bebé con el espacio muerto de un adulto.” Si se entiende este concepto será fácil entender la mayoría de los eventos patológicos que suceden en la evolución de SIRPA y explicarse el por qué de las estrategias de tratamiento ventilatorio que mayor éxito han tenido.

La hipoxia es refractaria a los incrementos de FiO_2 lo que evidencia la presencia de cortos circuitos como principal mecanismo de hipoxemia.

Incluso determinaciones de interleucinas y otros marcadores de inflamación no han podido relacionarse de manera directa con mortalidad, aunque se haya demostrado que la activación y continuidad de la respuesta inflamatoria son importantes para que se desarrolle inflamación pulmonar. Así, se ha encontrado que se encuentra incrementada la expresión de sustancias proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (FNT- α)⁸, interleucina 1 (IL-1) e interleucina 8 (IL-8) y mediadores como lípidos (tromboxano y leucotrienos), fragmentos del complemento, compuestos de la cascada de coagulación, citoquinas, proteasas y el factor activador de plaquetas (FAP), endotoxinas y otros productos infecciosos que están frecuentemente presentes. También se ha encontrado activación de monocitos y macrófagos, granulocitos, linfocitos y trombocitos, predominando neutrófilos en muestras de lavado broncoalveolar aún en pacientes neutropénicos, estos últimos se ha

visto que se adhieren a las células endoteliales vía molécula de adhesión intercelular- 1 (ICAM-1)⁹.

Por otra parte, se ha visto activación de radicales libres de O₂ [superóxido, peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo, especies radicales de nitrógeno como es el óxido nítrico (NO), peroxinitrito y dióxido de nitrógeno], los cuales se han relacionado directamente con degradación del parénquima pulmonar los oxidantes que se generan en exceso pueden dar lugar a inflamación extensa, la biosíntesis de NO por la NO-sintetasa puede tener efectos tanto benéficos como deletéreos; asimismo, los mediadores lipídicos anteriormente mencionados como los leucotrienos (LTB₄, LTC₄), eicosanoides (TXA₂, PGE₂, PGI₂) y FAP se han asociado a incremento de la permeabilidad vascular y vasoconstricción. El LTB₄ es una quimiotaxina potente para neutrófilos que incrementa la permeabilidad vascular y es vasoconstrictor, el TXA₂ también produce vasoconstricción, mientras que la PGE₂ y la PGI₂ son vasodilatadores. El FAP, tiene efecto bronco y vasoconstrictor y también activa a los neutrófilos para liberar más radicales libres de O₂. Se ha visto que los neumocitos II producen grandes cantidades de prostaglandinas.

Finalmente, el endotelio vascular y el epitelio alveolar, son comparables en cuanto a efectos inflamatorios, es decir, ambos tienen la capacidad de liberar cantidades significativas de procoagulantes y antifibrinolíticos bajo condiciones de SIRS o sepsis. El inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) se encuentra en esos casos regulado a la alta. La trombomodulina, que en condiciones normales, se encuentra en grandes cantidades en la circulación pulmonar, se encuentra marcadamente disminuida durante sepsis o SIRPA., siendo común la activación de la coagulación por la vía extrínseca,

disminuyendo la capacidad pulmonar de “limpiar fibrina”, y esto lleva a microtrombosis y microembolismo.

Predisposición genética¹⁰:

Se ha encontrado predisposición genética a desarrollar SIRPA en caso de haber un factor que pudiera desencadenarlo, como es la presencia de IL-8 en líquido obtenido por lavado broncoalveolar, lo cual se considera como un marcador temprano. E incluso la presencia de niveles elevados en forma persistente de FNT- α e IL-8 se han asociado con pobre pronóstico.

Ventilación- perfusión y eficiencia del intercambio gaseoso:

La formación de edema tanto alveolar como intersticial es parte básica de la fisiopatología del SIRPA, y en contraste con el edema formado en caso de falla cardiaca, el edema pulmonar en SIRPA es resultado de aumento en la permeabilidad endotelial y epitelial por daño a la membrana alveolo- capilar como resultado de agresión por productos bacterianos (ej: E. coli), ya sea directamente o por daño a canales de calcio o proteína G- dependiente; por activación de segundos mensajeros (FNT- α) que causen cambios en el citoesqueleto y por aumento en la permeabilidad, a esto se suman: apoptosis, necrosis o denudación de las células que constituyen la membrana, lo que a su vez provoca diferenciación de los neumocitos tipo II en fases tardías por medio del factor de crecimiento de los queratinocitos para sustituir neumocitos tipo I destruidos durante las fases iniciales. La activación de segundos mensajeros y mediadores de la inflamación como el FNT- α puede alterar la estructura del citoesqueleto y la permeabilidad, lo que puede alterar flujos iónicos y transporte de proteínas. La necrosis y apoptosis celular da como resultado denudación de la membrana basal con la consecuente pérdida de

continuidad de la membrana. Bajo condiciones normales el epitelio alveolar es una barrera más resistente que el endotelio, y se compone por dos tipos diferentes de células: las células tipo I y las tipo II; las primeras, son células planas que cubren aproximadamente el 90% de la superficie son menos activas y más sensibles a la agresión, mientras que las tipo II cubren el 10% restante, son más resistentes y son las responsables del transporte iónico y producción de surfactante.

El surfactante pulmonar es una lipoproteína compleja que cubre la superficie alveolar y reduce la tensión superficial en la interfase aire- líquido evitando el colapso alveolar principalmente durante la espiración.

Está compuesto por aproximadamente 90% de lípidos (fosfolípidos: fosfatidilcolina principalmente y lípidos neutrales) + 10% de proteína, asimismo, se han descrito 4 apoproteínas específicas como son la proteína específica del surfactante A (SP-A), la tipo B, C y D. El estímulo principal para su secreción es el aumento en la tensión de las paredes alveolares, lo que provoca su liberación de los cuerpos lamelares, creándose una capa uniforme que lleva la tensión superficial a casi cero. Otras funciones del surfactante incluyen prevención de formación de edema y defensa.

Aumento de la resistencia vascular pulmonar:

Puede tener varias causas: Coagulación vascular diseminada (CID), microembolismo (a partir de sitios remotos y que lleguen a la circulación pulmonar) y microtrombosis. La microtrombosis puede representar una respuesta exagerada del endotelio a la inflamación (lipopolisacáridos y FNT- α), aunado a una estimulación exagerada a las plaquetas por activación de la

trombina y formación de fibrina al liberarse tromboxano y serotonina, obliterando y causando vasoconstricción lo que se suma a una baja producción de vasodilatadores como prostaglandinas y óxido nítrico.

Hipoxemia y alteración V/Q:

Bajo condiciones fisiológicas⁶, el flujo sanguíneo pulmonar se dirige a áreas ventiladas, este flujo se ajusta por medio de la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH), la cual, está abolida en el paciente con SIRPA, aunado a eventos vasoconstrictores y vasodilatadores.

Este espectro de anormalidades biológicas y biofísicas, lleva a la formación de áreas de corto- circuito (zonas de perfusión pero con colapso alveolar). La alteración principal en el paciente con SIRPA es el corto circuito, con un $V/Q < 0.01$, con una desviación del gasto cardiaco (GC) de cerca del 50% hacia esta área no ventilada con la consecuente falta de participación en el intercambio gaseoso. Y al mismo tiempo, puede haber zonas bien ventiladas con una perfusión limitada, contribuyendo aún más a la hipoxemia. En resumen, es evidente que los trastornos en el intercambio gaseoso se deben a: 1) Pérdida del área de intercambio por colapso alveolar y edema; 2) Extensión de la distancia de difusión por formación de edema en las fases tardías al haber fibrosis; 3) Alteración V/Q. En vista de estas consideraciones, la severidad del trastorno no es necesariamente paralela al edema alveolar o intersticial. En algunos casos inclusive, la hipoxemia puede no ser tan importante a pesar de grandes cantidades de edema tanto alveolar como intersticial.

Las opciones terapéuticas van encaminadas por una parte a mejorar el intercambio gaseoso ya sea por estrategias de ventilación o surfactante y por

otro lado a mejorar la alteración V/Q (para lo que pueden ser útiles prostaciclina inhalada y óxido nítrico).

Es importante considerar¹¹ que dependiendo del sitio inicial de lesión, el SIRPA puede ser pulmonar (SIRPAp) o extrapulmonar (SIRPA ex) diferenciándose por: 1) el daño prevalente en estadíos tempranos es intraalveolar en el caso de SIRPAp, mientras que en el indirecto existe edema intersticial; 2) En el patrón radiológico y/o tomográfico existe aspecto de vidrio despulido en el SIRPAex, mientras que se identifican áreas de consolidación en el SIRPAp; 3) en el cual, respecto a la mecánica pulmonar, la elastancia pulmonar se encuentra más incrementada, mientras que en el SIRPAex, la elastancia de la pared torácica es la que se encuentra elevada, debido a incremento en la presión intraabdominal; y 4) PEEP, maniobras de reclutamiento y posición prono son más efectivas en el SIRPAex para mejorar la mecánica pulmonar, reclutamiento e intercambio gaseoso.

En varias publicaciones se ha afirmado que el distinguir el origen pulmonar o extrapulmonar puede mejorar el manejo incluyendo maniobras de ventilación mecánica y con esto aumentar la sobrevida.

La diferencia ha sido especulada desde 1998 por Gattinoni¹² y colaboradores quienes reportaron diferencias relacionadas a la patología de base, mecánica respiratoria y respuesta a PEEP, por lo que es importante considerarlas.

Epidemiología: La mortalidad ha sido comparable en ambos grupos, sin embargo, en algunos estudios se ha documentado el aumento en incidencia y mortalidad en el SIRPAex, también se ha reportado mayor sobrevida en casos de contusión pulmonar mientras que esta disminuye en casos de Neumonía por oportunistas. Complicaciones como falla renal aguda, Infección pulmonar o

sepsis parecen ser factores independientes asociados a mortalidad, pero en realidad se requiere de más estudios que lo corroboren.

Fisiopatología: La barrera alveolo- capilar está formada por dos diferentes estructuras como son el endotelio vascular y el epitelio alveolar. Tradicionalmente se ha pensado que cualquier daño a la membrana se traduce en daño alveolar, pero ahora se postula que en estadíos tempranos, un daño directo o indirecto pueden tener manifestaciones distintas.

Daño directo: Después de daño directo (endotoxina, complemento o FNT- α) la primera estructura afectada es el epitelio alveolar, lo que provoca la activación de macrófagos y respuesta inflamatoria, dando lugar a inflamación pulmonar. La prevalencia del daño epitelial determina la formación de edema, fibrina, colágeno y agregados de neutrófilos, todo lo cual está descrito como consolidación alveolar.

Causas posibles:

- Aspiración
- Infección pulmonar difusa (Bacterial, viral, Pneumocystis)
- Casi ahogamiento
- Inhalación de tóxicos
- Contusión pulmonar

Daño indirecto: Después del efecto de mediadores de la inflamación a la circulación sistémica, el primer sitio de daño es el endotelio vascular , lo cual provoca aumento en la permeabilidad y reclutamiento de monocitos, polimorfonucleares, plaquetas y otras líneas celulares; así, la primera manifestación es congestión microvascular y edema intersticial de forma

predominante, con respeto “relativo” al espacio intra-alveolar, aunque posteriormente ambas formas pueden coexistir.

Causas posibles:

- Sepsis severa
- Transfusiones
- Choque
- Salicilatos o sobredosis de narcóticos
- Pancreatitis

Aspectos morfológicos: En años recientes, se han publicado múltiples estudios identificando diferencias por rayos-x y tomografía computada entre SIRPAp y SIRPAex.

Rayos-x: Los pacientes con SIRPAp presentan mayor cantidad de imágenes en “parche”, mientras que las densidades heterogéneas están presentes por igual en ambos grupos, no existen diferencias entre pulmón izquierdo o derecho, sin embargo, la severidad, ha sido mayor en SIRPAp.

Tomografía computada: En los estudios iniciales se compararon imágenes de pacientes en ventilación espontánea y con cero PEEP con pacientes bajo anestesia general con parálisis, en los cuales la visibilidad de diferentes densidades en la parte dependiente del pulmón estaba muy limitada. Goodman y cols¹³. Estudiaron a 33 pacientes, 22 con SIRPAp y realizaron cortes a tres niveles: ápex, hilio y en la base (a 2cm del diafragma); según los hallazgos clasificó a los pulmones como: Normal, con opacidad en vidrio despulido (leve atenuación con vasos visibles) y en consolidación. Se encontró que en el caso de SIRPAex las opacidades en vidrio despulido eran más del doble que las correspondientes a consolidación; mientras que en el SIRPAp existía más

balance entre opacidades en vidrio despulido y consolidación, pero en general, 50% más consolidación. Los autores también encontraron diferencias en cuanto a localización, ya que en el SIRPAex las opacidades en vidrio despulido fueron mayores en los hilios pulmonares pero en general estaban más diseminadas que en el caso de la consolidación que muestra preferencia por las regiones dorsales medias y basales.

La presencia de neumomediastino y broncograma aéreo fue mayor en el SIRPAp, y el enfisema fue común en ambos grupos. Winer- Muram¹⁴ encontraron que las atelectasias en regiones dependientes eran más frecuentes en pacientes con SIRPAex temprano. La distribución en “parche” fue más frecuente en SIRPAp y la distribución heterogénea en vidrio despulido fue más frecuente en SIRPAex.

Mecánica respiratoria: Tradicionalmente se consideró que la elastancia de la pared pulmonar se mantenía casi normal; pero ahora se sabe que esta afirmación no es cierta, de hecho, se sabe que la elastancia del sistema respiratorio se encuentra muy similar en ambos casos de SIRPA, pero la elastancia pulmonar es mayor en SIRPAp, identificándose un pulmón rígido. De igual forma, la elastancia de la pared torácica aumentó más del doble en caso de SIRPAex, relacionado a aumento en la presión intraabdominal, que aumenta hasta tres veces su valor normal (trastorno gastrointestinal primario o edema intestinal).

Por otro lado, se ha encontrado que las resistencias a nivel de vías aéreas son comparables en ambos casos de SIRPA.

Posición prono¹⁵: Si la elastancia de la pared torácica, la presión intraabdominal y el origen de la patología son diferentes, es obvio que la respuesta a esta

maniobra también lo es, Lim y cols encontraron que en posición prono la respuesta en cuanto a aumento en más del 40% de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ fue más marcada en caso de SIRPAex (64% vs 23%)

De forma paradójica, el grado de alteración en cuanto a oxigenación es un pobre predictor de mortalidad, a menos que sea muy severo como una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$, mientras que una hipoxemia que persista por días tiene un mayor valor predictivo.

Para la mayoría de los pacientes con LPA el pronóstico se determina dentro de los primeros 7 a 10 días, tiempo suficiente para la mitad de los pacientes hayan fallecido o vayan resolviendo el cuadro¹⁶.

De forma importante lo extenso de la reducción en la distensibilidad correlaciona bien con la cantidad de volumen residual pero no con la cantidad de pulmón no ventilado. La distensibilidad de esta parte pequeña funcional es normal apoyando el hecho de que los pulmones con SIRPA con pobre distensibilidad no están rígidos de forma difusa, sino que el pulmón residual normal tiene un volumen pequeño "Pulmón de bebé"⁷. Estas afirmaciones sustentan el uso de volúmenes pequeños durante ventilación mecánica. En contraste con la distensibilidad pulmonar, las alteraciones en el intercambio gaseoso se relacionan directamente con todo ese pulmón colapsado, sugiriendo que esto es lo que más contribuye a la hipoxemia.

El pulmón con SIRPA puede dividirse en tres compartimentos basado en los hallazgos tomográficos¹⁷ principalmente: 1) sustancialmente normal, 2) consolidado, sin posibilidad de reclutarse y 3) alveolos colapsados potencialmente reclutables al utilizar ventilación con presión positiva. En estos, el uso de PEEP aumenta el volumen pulmonar al incrementar las unidades

abiertas y reclutar las colapsadas, la magnitud de incremento en la oxigenación con uso de PEEP es proporcional a la cantidad de tejido reclutable.

La distribución del volumen corriente se altera al incrementar PEEP, así tenemos que, con cero PEEP más del doble de la ventilación ocurre en porciones apicales, mientras que al incrementar PEEP, la distribución se vuelve más homogénea y se vuelve equitativa con PEEP de 20 cm H₂O.

El uso de PEEP tiene un efecto predecible en la distensibilidad regional, produciendo disminución en las porciones apicales, como resultado de reclutamiento alveolar mínimo, ocurriendo sobredistensión gradual; mientras que en las regiones dependientes, aumenta el reclutamiento, siendo rara la sobredistensión.

Recientemente Ferguson² propuso una nueva definición de ARDS que relaciona la distensibilidad dinámica, la relación PaO₂/FiO₂ medidas con un PEEP de 10 cmH₂O. En base a esta redefinición aún por validarse proponemos utilizar la PaO₂/FiO₂ en relación al nivel de PEEP como predictor de mortalidad. La incidencia del SIRPA se encuentra en aumento en las últimas décadas. La mortalidad ha sido modificada insatisfactoriamente desde el empleo de PEEP hasta las estrategias de protección alveolar de la ARDSnet.

Tratamiento

2.3 Antecedentes:

El apoyo ventilatorio es un componente integral en el cuidado y manejo del paciente con SIRPA y LPA. Sus objetivos generales incluyen mejorar el

intercambio gaseoso, el trabajo respiratorio y la relación presión- volumen, permitir al pulmón “recuperarse” y evitar complicaciones.

Sin ventilación mecánica, la mayoría de los pacientes morirían en el transcurso de horas por hipoxemia, hipercapnia y acidosis¹⁸.

La ventilación mecánica puede asegurar un adecuado intercambio gaseoso mientras que antibióticos y soporte adicional pueden administrarse para que se reestablezca la arquitectura pulmonar y su función.

El volumen corriente en reposo es aproximadamente de 6-8 ml/kg. El manejo tradicional en pacientes con SIRPA empleaba volúmenes entre 10 y 15ml/kg de peso, este volumen alto se pensaba compensaba el incremento de espacio muerto, permitiendo que la PCO_2 se mantuviera en rangos aceptables y disminuyeran los cortos circuitos.

Se ha visto que el uso de volúmenes altos en caso de una distensibilidad disminuida, como es el caso, aumenta de forma importante la presión en la vía aérea en SIRPA y provoca sobredistensión de las regiones “normales”, lo que puede provocar inflamación, incremento de la permeabilidad vascular, edema alveolar e intersticial, hemorragia pulmonar, daño endotelial y epitelial, infiltrados por imagen, cortos circuitos elevados e hipoxemia. Estos hallazgos casi idénticos a los que ocurren en otros modelos de LPA y SIRPA, por lo que se puede perpetuar la lesión pulmonar causada por sepsis, neumonía o trauma.

En varios estudios y en ARDS net¹⁹ se ha propuesto el uso de volúmenes corrientes bajos para evitar esta lesión inducida por el ventilador y la sobredistensión, la desventaja sería el mantenimiento del equilibrio ácido- base y evitar atelectasias. Se requieren en ocasiones fracciones inspiradas de O_2

más altas para mantener una adecuada oxigenación, lo cual es deletéreo, por lo que se emplea PEEP a niveles altos para prevenir o reducir atelectasias y colapso alveolar, esto a su vez, puede provocar sobredistensión e inestabilidad hemodinámica.

En 1990 cinco estudios randomizados²⁰ evaluaron estrategias tradicionales de ventilación vs estrategias de protección alveolar, demostrándose que la mortalidad fue menor en los grupos en los que se utilizaron estrategias de protección alveolar, sin embargo, existieron diferencias metodológicas en cuanto a los volúmenes corrientes empleados, otras estrategias empleadas y el manejo de la acidosis.

Los pacientes en quienes se emplearon volúmenes corrientes bajos tuvieron una disminución en la mortalidad probablemente por menor incidencia de lesión asociada a ventilación.

Otras estrategias incluyeron el uso de volúmenes bajos aunados a maniobras de reclutamiento evitando cizallamiento.

En cuanto a la acidosis, se manejó un aumento en la frecuencia respiratoria hasta 35 rpm si el pH < 7.30 e incluso bicarbonato en infusión.

La estrategia de uso de volúmenes corrientes bajos incluye una presión meseta máxima de 30 cm H₂O.

El volumen corriente empleado inicialmente fue de 6ml/kg de peso, obteniéndose una presión meseta máxima de 26 cm H₂O.

Se sugiere que el pronóstico fue mejor para los pacientes ventilados con volúmenes bajos porque se disminuyó el riesgo de ateletrauma al utilizarse niveles más altos de PEEP.

En general, la mortalidad disminuyó de un 40 a 31% en los pacientes manejados con volúmenes corrientes bajos.

Planteamiento del problema:

Diversas escalas de pronóstico se han propuesto para la valoración de pacientes con SIRPA, desde los modelos iniciales de Murray²¹, los diferentes índices de oxigenación y escalas más recientes como la propuesta por Monchi². Hasta la fecha ninguna escala ha demostrado una utilidad práctica y los predictores de mortalidad están más relacionados con la comorbilidad y complicaciones del paciente que con parámetros de oxigenación. Por lo tanto es prioritario buscar índices pronósticos confiables en pacientes con SIRPA.

La relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ continua siendo ampliamente utilizada para el establecimiento del riesgo en pacientes con SIRPA en todas las terapias intensivas del mundo ya que es fácil de obtener, si bien no ha demostrado utilidad en el pronóstico. De hecho, no se cuenta con índices validados en este tipo de pacientes; aún más, las diferentes propuestas de diversos estudios pierden utilidad en los días posteriores. Otros índices²² como $(\text{PM} \times \text{FiO}_2/\text{PaO}_2)$ han demostrado utilidad en pacientes pediátricos y se ha iniciado su evaluación en pacientes adultos, no mostrando resultados concluyentes.

Hasta el momento ningún índice toma en cuenta los cambios en el estado funcional del pulmón resultado de alteraciones en la presión positiva al final de la espiración (PEEP) y/o auto PEEP.

Justificación:

Pensamos que el presente estudio es relevante, ya que nos permite buscar marcadores pronósticos, sobre todo en lo concerniente a oxigenación, lo que nos permitirá la detección oportuna de los pacientes en mayor riesgo y quizá adecuar tempranamente la terapéutica aplicada a estos pacientes, con el fin de modificar su desenlace.

Objetivo

Determinar la utilidad del índice $(PaO_2/FiO_2)/PEEP$ en la predicción de mortalidad de pacientes con SIRPA.

Hipótesis**Hipótesis nula**

La relación $(PaO_2/FiO_2)/PEEP$ no predice mortalidad en pacientes con SIRPA

Hipótesis alterna

La relación $(PaO_2/FiO_2)/PEEP$ predice mortalidad en pacientes con SIRPA

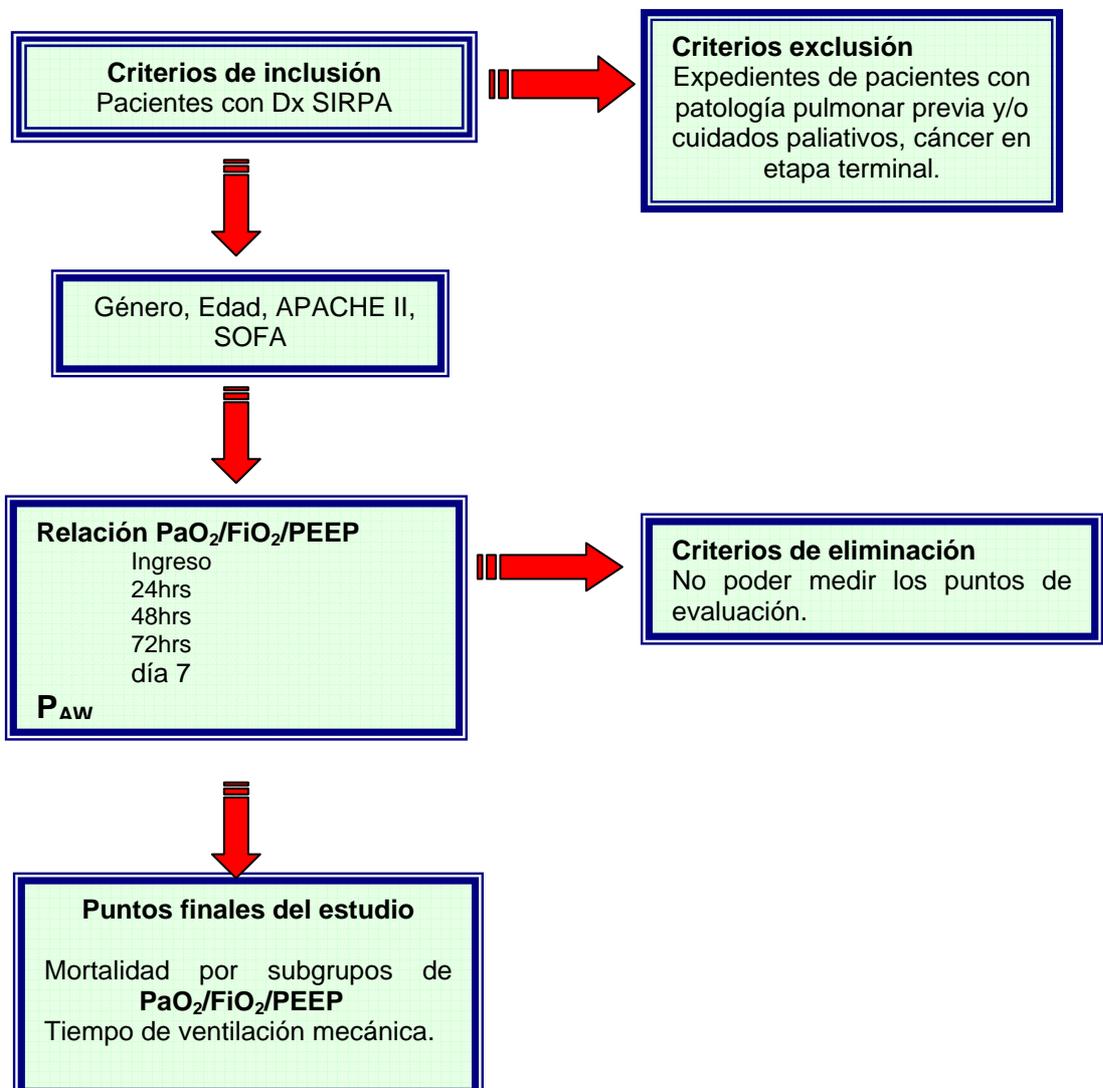
Material y métodos:

Tipo de estudio

Observacional, longitudinal, retrospectivo, retrolectivo y analítico.

Universo y muestra del estudio

El universo lo constituyen todos los pacientes con diagnóstico de SIRPA, acorde al consenso Americano-Europeo ingresados al departamento de Medicina Crítica del Centro Medico ABC y la muestra fue por conveniencia secuencial, limitada al periodo de marzo 2003 a septiembre de 2005.



Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión:

Pacientes con diagnóstico de SIRPA en ventilación mecánica invasiva de acuerdo al consenso Americano- Europeo³.

Exclusión:

Pacientes en cuidados paliativos o que por alguna razón rechazaron la intubación y ventilación mecánica.

Eliminación:

Pacientes en los que no se pudiera dar seguimiento de las variables a analizar.

Procedimiento a seguir

Se revisó la base de datos de pacientes bajo ventilación mecánica invasiva con el diagnóstico de SIRPA.

Una primera revisión identificó a los pacientes que contaran con los criterios de inclusión.

Se calcularon diferentes índices de oxigenación: PaO_2/FiO_2 , $PM \times FiO_2/PaO_2$

a las 24, 48,72horas y 7 días.

Un índice de oxigenación propuesto $(PaO_2/FiO_2)/ PEEP$ también fue calculado a las 24, 48,72horas y 7 días.

Los puntos finales del estudio fueron determinar la mortalidad en UCI y días bajo ventilación mecánica.

Variables (operacionalizadas)

Se midieron edad en años, género (Femenino y Masculino), relación PaO_2/FiO_2 , presión media de la vía aérea (medida en mmHg), tabaquismo (positivo o negativo), SpO_2 medido en porcentaje), etiología del SIRPA (pulmonar y extrapulmonar), eventos de broncoaspiración (positivo o negativo), cuadrantes radiográficos afectados (0 a 4), tiempo de ventilación mecánica (en días), estancia en UCI (en días), neumonía asociada al ventilador (porcentaje de casos), presencia de neumotórax (porcentaje de casos), extubación accidental (porcentaje de casos), comorbilidad (presencia o ausencia).

Análisis estadístico:

Las variables categóricas fueron descritas usando frecuencias y porcentajes, para las numéricas con media y desviación estándar o con mediana e intervalo intercuartil. Las comparaciones entre grupos se realizarán usando prueba X^2 o exacta de Fisher para variables categóricas y con prueba t de Student o U de Mann-Whitney para variables numéricas según corresponda. La significancia estadística se alcanzo con $P < 0.05$.

Aspectos éticos:

El presente es un estudio retrospectivo sin intervenciones por parte del investigador en donde se mantuvo el anonimato de los pacientes, por lo que no se tienen conflictos éticos.

Resultados:

En el grupo de **S** se registraron 41 pacientes con una edad en años 45.1 ± 24.9 $M \pm SD$; de los cuales fueron 39% de género femenino, 58.5% fumadores; con una SpO_2 al ingreso a UCI de $86 \pm 10.6\% \pm SD$, correspondiendo 31.7% al grupo de SIRPA de origen pulmonar.

En el grupo de **NS** $n=41$, la edad en años fue de 62.5 ± 18.4 $M \pm SD$; siendo 48% de género femenino, 41% fumadores; teniendo una SpO_2 al ingreso a UCI de $86 \pm 7\% \pm SD$, correspondiendo el 46% al grupo de SIRPA de origen pulmonar.

La edad tuvo una p significativa, el número de cuadrantes involucrados en la radiografía de tórax fue de 4(3-4) en el grupo de **S**, mientras que en el grupo **NS** fue de 3(2-4) con una $p=0.05$, los días de estancia hospitalaria fueron en el grupo **S** $n=18$ (12-27) y en el grupo **NS** $n=14$ (4-24) con una $p=0.09$, la presencia de neumonía relacionada al ventilador en el grupo **S** $n=1$ (2.4) y **NS** $n=2$ (4.9) con una p 0.03.

Tabla 1. Características clínicas y de ventilación mecánica en sobrevivientes y no sobrevivientes

Variable	Sobrevivientes $n=41$	No sobrevivientes $n=41$	P
Edad (años), $M \pm SD$	45.1 ± 24.9	62.5 ± 18.4	0.001 ^a
Género femenino, n (%)	16 (39)	20 (48.8)	NS ^b
Fumadores, n (%)	24 (58.5)	17 (41.5)	NS ^b
SpO_2 al momento de ingreso a UCI (%), $M \pm SD$	86 ± 10.6	86 ± 7	NS ^a
Comorbilidad n (%)	31 (75.6)	35 (80.5)	NS ^b
SIRPA de origen pulmonar, n (%)	13 (31.7)	19 (46.3)	NS ^b
Cuadrantes afectados en Rx-, Md (25 th -75 th)	4 (3-4)	3 (2-4)	0.05 ^c
Broncoaspiración, n (%)	1 (2.4)	9 (22)	0.03 ^d
Tiempo de ventilación mecánica (días), Md (25 th -75 th)	6.5 (3.75-10)	8 (1-20)	NS ^c
Estancia en UCI (días), Md (25 th -75 th)	13 (8.75-23.5)	13 (1-23)	NS ^c
Estancia hospitalaria (días), Md (25 th -75 th)	18 (12-27)	14 (4-24)	0.09 ^c
Neumonía asociada al ventilador, n (%)	1 (2.4)	7 (17.1)	0.03 ^d
Neumotórax, n (%)	1 (2.4)	2 (4.9)	NS ^d
Extubación accidental, n (%)	3 (7.3)	0	NS ^d

n: Numero de pacientes, %: Porcentaje, M: Media, SD: Desviación estandar, Md: Median, 25th-75th: Intervalo intercuartilar. SpO_2 : Oxigenación por pulsoximetría, UCI: Unidad de cuidados intensivos. MV: Ventilación mecánica, ^a t -Student, ^b Pearson X^2 , ^c Mann-Whitney U, ^dFisher exacta.

La PaO₂ no fue significativa para la predicción de sobrevida en ningún momento de la evolución. La PaO₂/FiO₂ en el día uno fue significativa para la predicción de sobrevida correspondiendo al grupo de **NS** 138 pacientes, y **S** 121 pacientes con una p 0.028; para el tercer día PaO₂/FiO₂ para **NS** fue de 177 (131-229), mientras que en los **S** 145(117-217), se obtuvo una p 0.15 no significativa y para el séptimo día tampoco fue significativa.

El índice (PaO₂/FIO₂)/PEEP en el día uno en **NS** fue de 12.5 (7.9-25), y en **S** de 10.7 (6.2-20.7) con una p 0.33. En el tercer día **NS** 15.6 (10.8-24.4) **S** 11.2 (8.4-14.7) p 0.010. Para el séptimo día **NS** 13.3 (10.8-27.5) **S** 10.6 (7.8-17.9) p 0.026. En el subgrupo de SIRPA de origen pulmonar la PaO₂ y la PaO₂/FiO₂ no fueron útiles para predecir sobrevida en ninguno de los días de seguimiento. El índice (PaO₂/FiO₂)/PEEP en el tercer día fue útil para predicción de sobrevida **NS** 16 (11.8-30.7) **S** 11.12 (8.2-14.4) p 0.05.

En el subgrupo de SIRPA extrapulmonar únicamente PaO₂/FIO₂ en el día uno fue útil para predecir mortalidad **NS** 168 (124-191) **S** 121 (65-141) p 0.005. El mejor punto de corte para PaO₂/FIO₂ en el día uno fue de 143 con una sensibilidad (sen) 82% especificidad (sp) 67% área bajo la curva de 0.642, en el tercer día fue 152 con sen 52% y sp 67%, auc 0.606, en el séptimo día fue 160 con sen 47% y sp 67% auc 0.618.

El índice oxigenación PM x FiO₂/PaO₂ en el grupo de **S** en el día uno fue de 0.109 (0.76-0.149), en **NS** de 0.179 (0.095-0.261) con un valor de p 0.01 un área bajo la curva de 0.698; en el día 2 fue 0.09 (0.074-0.121), en **NS** 0.120 (0.100-0.163), con una p 0.02 y un área bajo la curva ROC de 0.681; en el día 3 fue de 0.096 (0.065-0.131) con un área bajo la curva de 0.703, en **NS** 0.126

(0.097-0.170), para el día 7 los **S** tuvieron 0.096 (0.080-0.129), mientras que los **NS** 0.107 (0.092-0.132), con una p 0.27 y un área bajo la curva de 0.612.

El índice $(PaO_2/FIO_2)/PEEP$ en el tercer día fue de 21.8 con sen 94% y sp 34%, con área bajo la curva de 0.587, y en el séptimo día: 12.7 sen 70%, sp 67% área bajo la curva de 0.608.

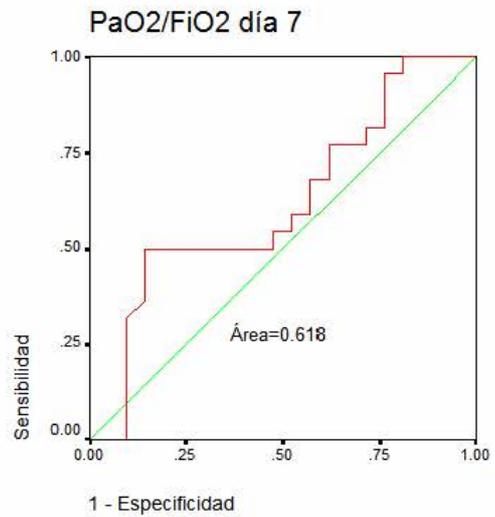
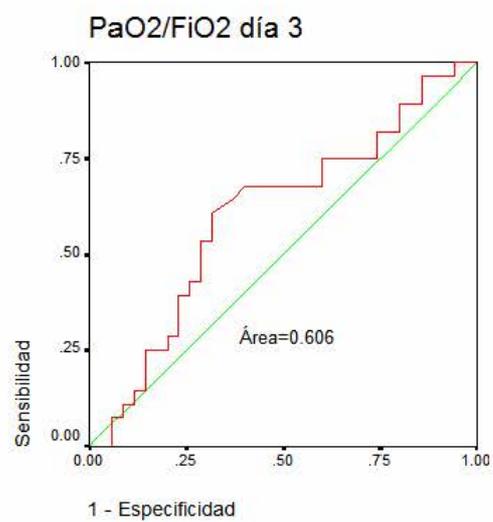
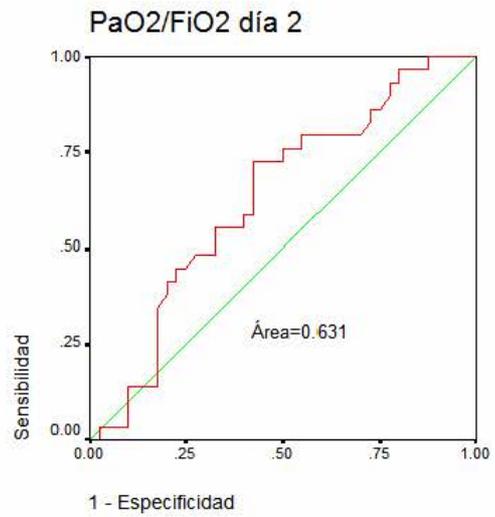
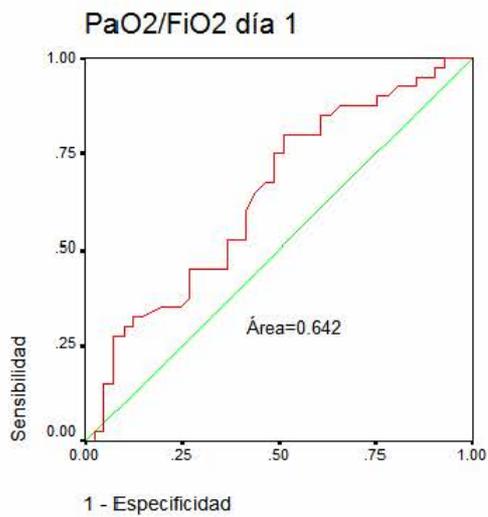
Tabla 2. Índices de Oxigenación en pacientes con SIRPA con relación a mortalidad.			
	Sobrevivientes n=41	Fallecidos n=42	
Índices de Oxigenación	Mediana (25-75)	Mediana (25-75)	P*
PaO ₂ día 1	89 (74-114)	86 (66-106)	0.31
PaO ₂ día 2	92 (75-120)	84 (65-103)	0.17
PaO ₂ día 3	87 (77-98)	84 (72-106)	0.46
PaO ₂ día 7	86 (69-100)	77 (70-101)	0.69
PaO ₂ /FiO ₂ día 1	138 (105-179)	122 (82-139)	0.03
PaO ₂ /FiO ₂ día 2	180 (134-223)	148 (121-184)	0.07
PaO ₂ /FiO ₂ día 3	177 (131-229)	145 (117-218)	0.15
PaO ₂ /FiO ₂ día 7	158 (136-199)	141 (116-187)	0.19
(PaO ₂ /FiO ₂)/PEEP día 1	12.6 (7.9-25.2)	10.7 (6.2-20.7)	0.34
(PaO ₂ /FiO ₂)/PEEP día 2	14.9 (9.5-20.3)	14.0 (9.3-16.7)	0.40
(PaO ₂ /FiO ₂)/PEEP día 3	15.7 (10.8-24.4)	11.2 (8.4-14.7)	0.01
(PaO ₂ /FiO ₂)/PEEP día 7	13.4 (10.9-27.6)	10.7 (7.9-17.9)	0.03
PM*(FiO ₂ /PaO ₂)día 1	0.109 (0.076-0.149)	0.179 (0.095-0.261)	0.01
PM*(FiO ₂ /PaO ₂)día 2	0.094 (0.074-0.121)	0.120 (0.100-0.163)	0.02
PM*(FiO ₂ /PaO ₂)día 3	0.096 (0.065-0.131)	0.126 (0.097-0.170)	0.01
PM*(FiO ₂ /PaO ₂)día 7	0.096 (0.080-0.129)	0.107 (0.092-0.132)	0.27

SIRPA: Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva Aguda, (25-75): Intervalo Intercuartilar, * Prueba U de Mann-Whitney, PaO₂: Presión arterial parcial de oxígeno, PaO₂/FiO₂: Relación entre la presión arterial parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, PEEP: Presión positiva espiratoria final, PM: Presión media de la vía aérea

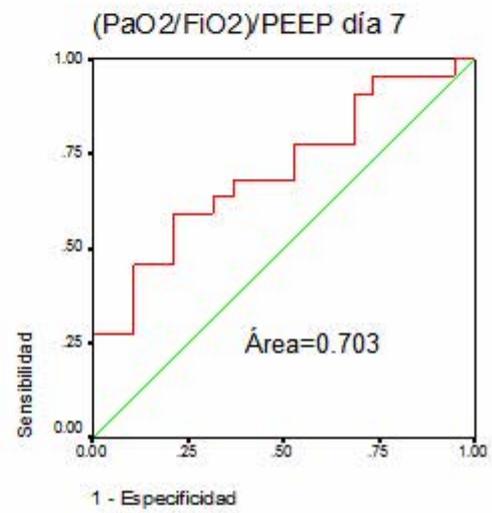
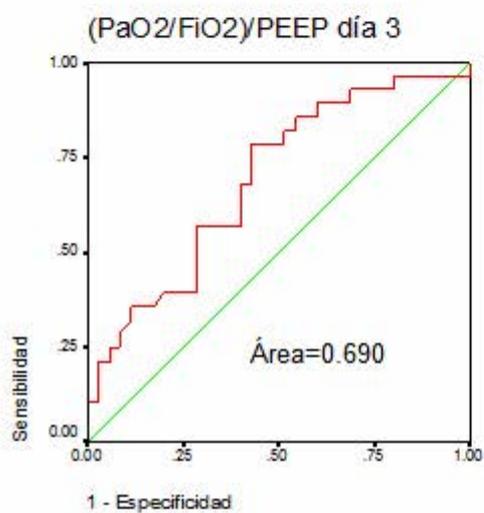
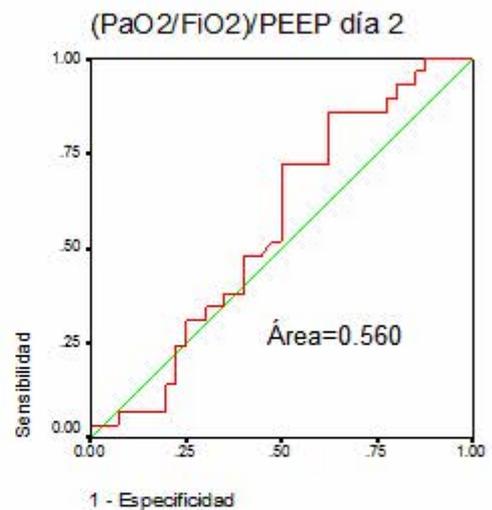
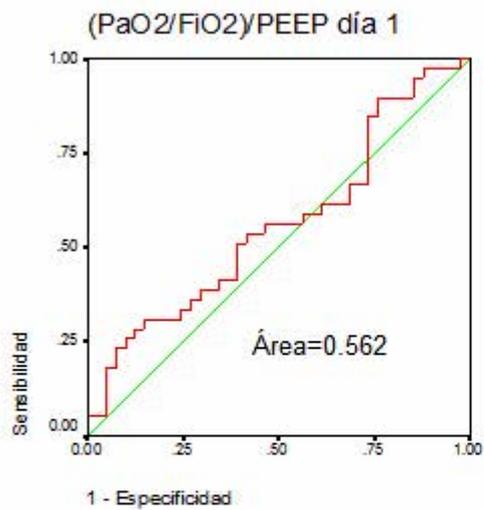
Tabla 3. Índices de Oxigenación en pacientes con SIRPA en relación a su etiología.			
	Pulmonar n=32	Extrapulmonar n=47	
Índices de Oxigenación	Mediana (25°-75°)	Mediana (25°-75°)	P*
PaO ₂ día 1	80 (68-97)	95 (71-112)	0.17
PaO ₂ día 2	74 (63-108)	92 (79-108)	0.06
PaO ₂ día 3	79 (68-91)	92 (79-113)	0.01
PaO ₂ día 7	73 (63-100)	90 (74-106)	0.08
PaO ₂ /FiO ₂ día 1	117 (99-139)	137 (98-176)	0.08
PaO ₂ /FiO ₂ día 2	127 (120-175)	193 (149-225)	0.00
PaO ₂ /FiO ₂ día 3	123 (103-176)	191 (153-236)	<0.001
PaO ₂ /FiO ₂ día 7	133 (117-170)	186 (143-210)	0.01
(PaO ₂ /FiO ₂)/PEEP día 1	13.8 (8.8-23.5)	11.2 (7.1-20.3)	0.28
(PaO ₂ /FiO ₂)/PEEP día 2	14.7 (10.3-17.3)	14.1 (8.7-19.3)	0.77
(PaO ₂ /FiO ₂)/PEEP día 3	12.2 (9.4-19.4)	15.2 (9.9-22.0)	0.40
(PaO ₂ /FiO ₂)/PEEP día 7	10.7 (8.3-19.0)	16.9 (11.0-25.6)	0.04
PM*(FiO ₂ /PaO ₂) día 1	0.157 (0.099-0.223)	0.121 (0.081-0.239)	0.40
PM*(FiO ₂ /PaO ₂) día 2	0.122 (0.102-0.163)	0.096 (0.076-0.123)	0.02
PM*(FiO ₂ /PaO ₂) día 3	0.129 (0.094-0.173)	0.096 (0.068-0.130)	0.02
PM*(FiO ₂ /PaO ₂) día 7	0.124 (0.093-0.138)	0.093 (0.065-0.109)	0.03

SIRPA: Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva Aguda, (25-75): Intervalo Intercuartilar, * Prueba U de Mann-Whitney, PaO₂: Presión arterial parcial de oxígeno, PaO₂/FiO₂: Relación entre la presión arterial parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, PEEP: Presión positiva espiratoria final, PM: Presión media de la vía aérea.

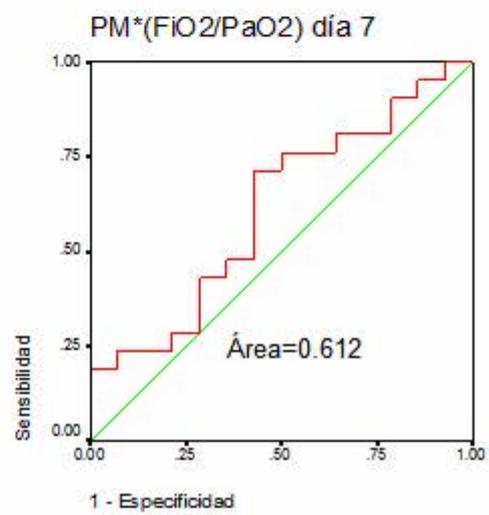
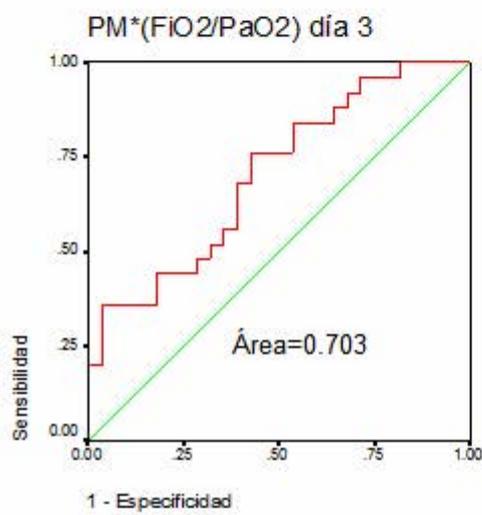
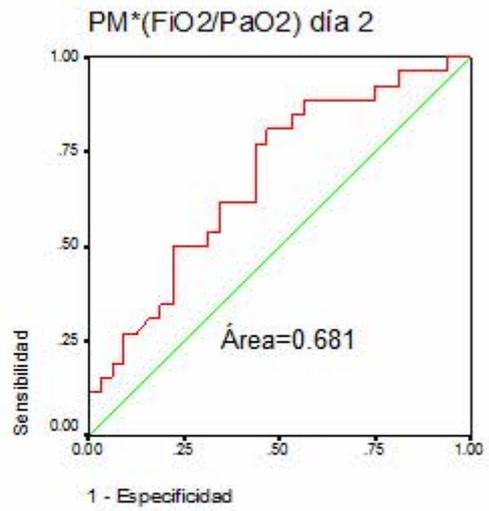
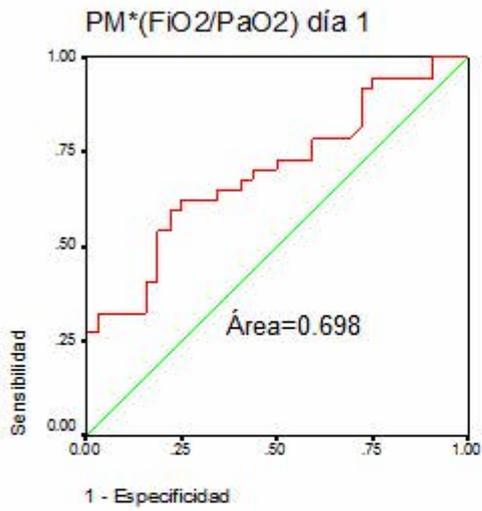
Nota: Existen 3 pacientes con etiología mixta del SIRPA, no se incluyen en este análisis.



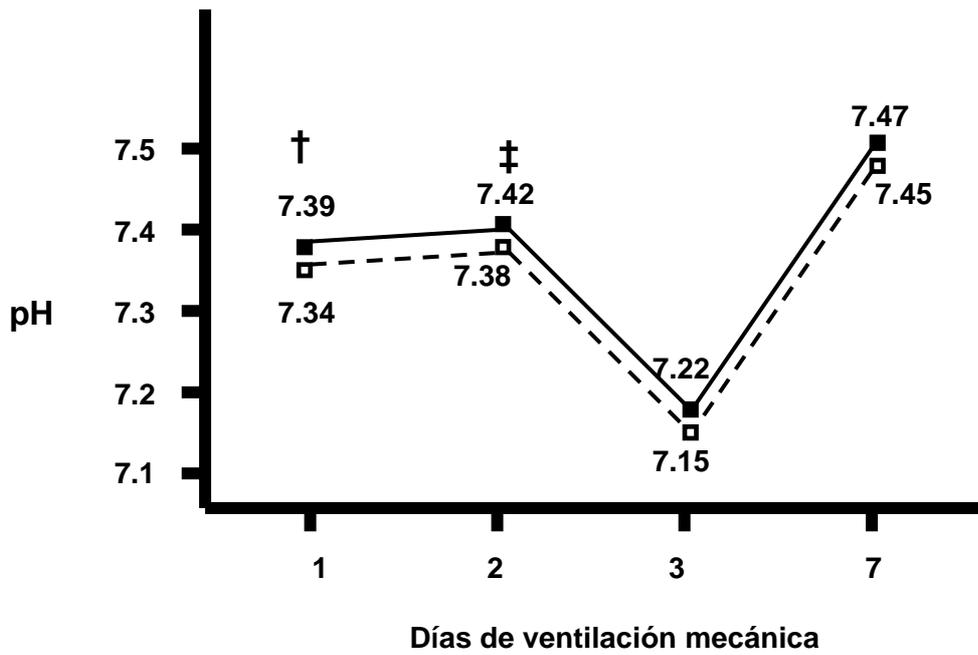
Curvas ROC del índice PaO₂/FiO₂ para la predicción de mortalidad de pacientes con SIRPA.



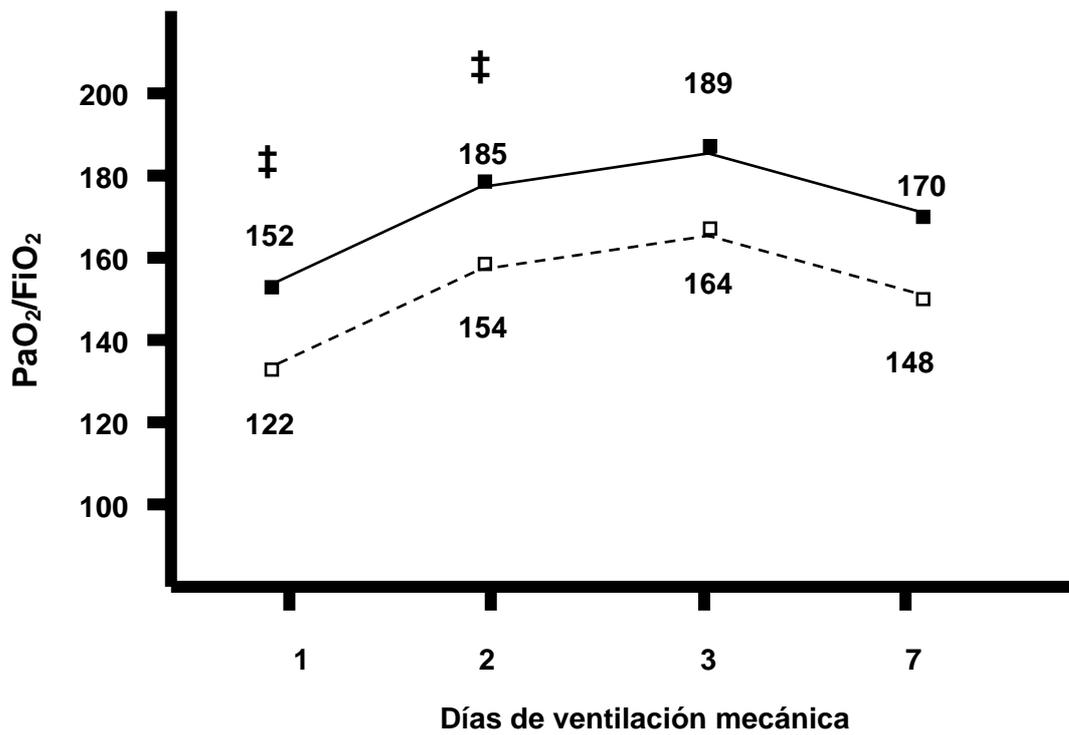
Curvas ROC del índice (PaO₂/FiO₂)/PEEP para la predicción de mortalidad de pacientes con SIRPA.



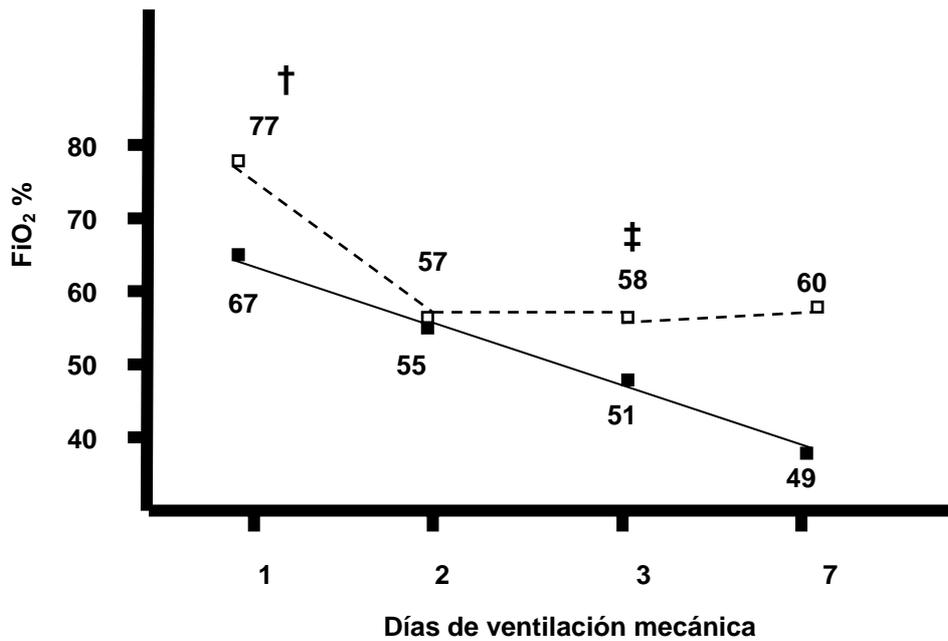
Curvas ROC del índice $PM \times (FiO_2/PaO_2)$ para la predicción de mortalidad de pacientes con SIRPA.



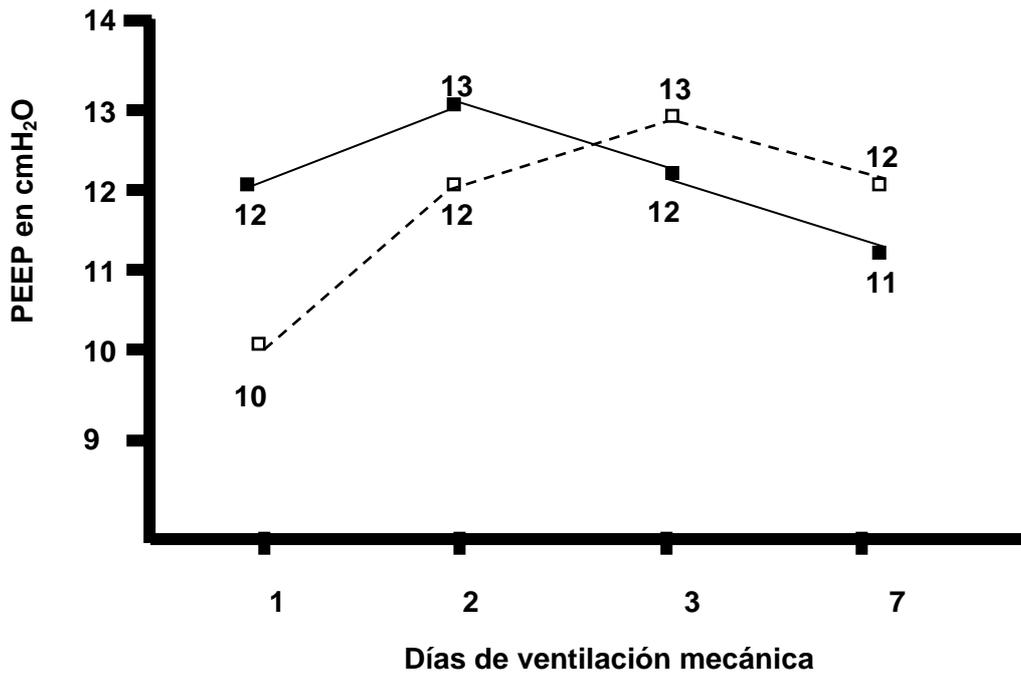
Parámetros gasométricos y ventilatorios en pacientes con SIRPA. Línea continua pacientes sobrevivientes, línea punteada no sobrevivientes. †P<0.01, ‡P=0.05.



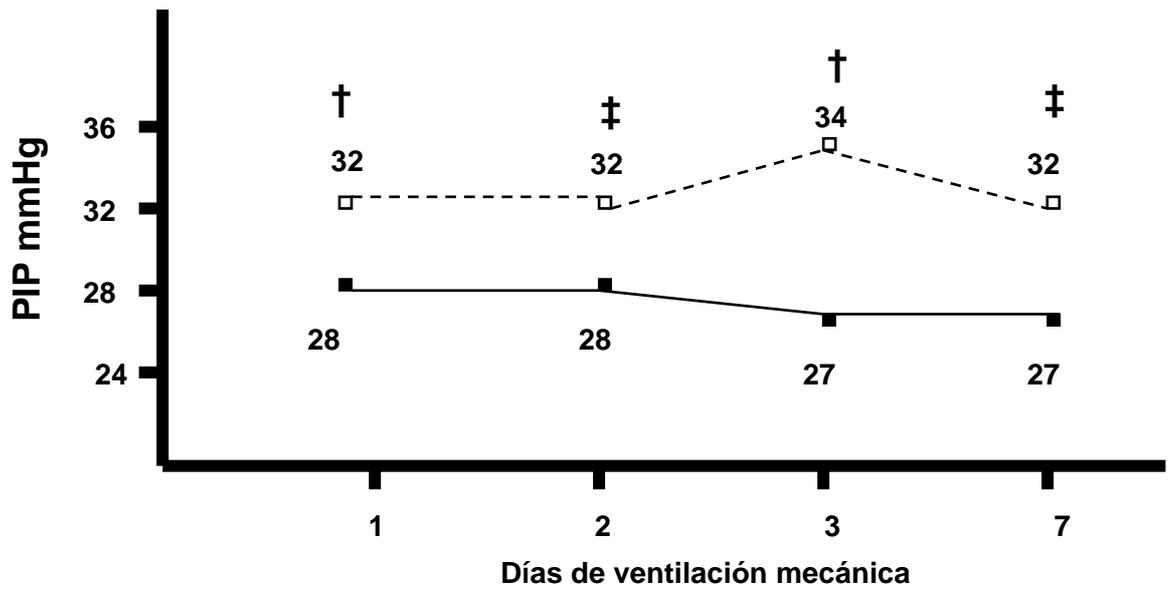
Parámetros gasométricos y ventilatorios en pacientes con SIRPA. Línea continua pacientes sobrevivientes, línea punteada no sobrevivientes. PaO₂/FiO₂: presión arterial de oxígeno sobre fracción inspirada de O₂, ‡P=0.05.



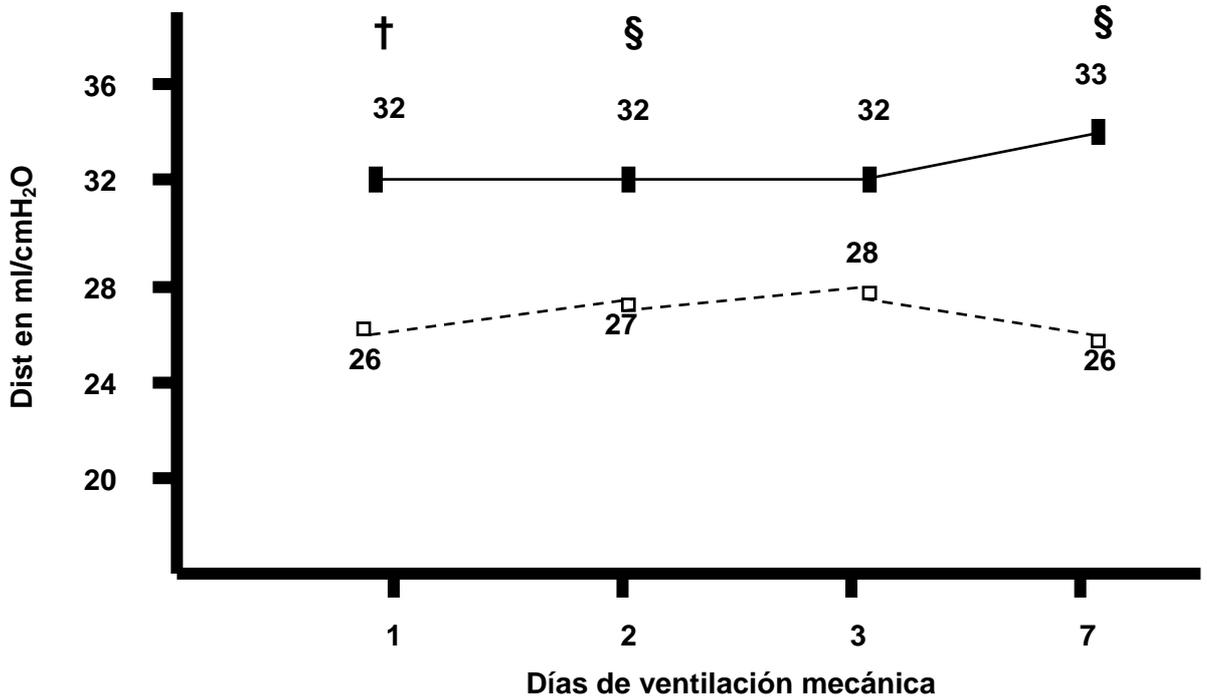
Parámetros gasométricos y ventilatorios en pacientes con SIRPA. Línea continua pacientes sobrevivientes, línea punteada no sobrevivientes. FiO₂: fracción inspirada de oxígeno. †P<0.01, ‡P=0.05.



Parámetros ventilatorios en pacientes con SIRPA. Línea continua pacientes sobrevivientes, línea punteada no sobrevivientes. PEEP presión positiva al final de la espiración



Parámetros ventilatorios en pacientes con SIRPA. Línea continua pacientes sobrevivientes, línea punteada no sobrevivientes. PIP: presión inspiratoria pico. †P<0.01, ‡P=0.05.



Parámetros ventilatorios en pacientes con SIRPA. Línea continua pacientes sobrevivientes, línea punteada no sobrevivientes. Dist: distensibilidad estática. †P<0.01, ‡P=0.05, §P>0.05 y ≤0.10; t de Student.

10. Discusión

La mortalidad reportada en la literatura para el SIRPA es de un 40 a 60%³, en el presente estudio la mortalidad fue de un 50%.

En promedio, los días de ventilación mecánica para el SIRPA son aproximadamente²³ 7, en nuestro estudio fueron 6.5 en el grupo de sobrevivientes y 8 en el grupo de no sobrevivientes.

La estancia en terapia intensiva fue de 13 días para sobrevivientes y no sobrevivientes, semejante a lo reportado en otros estudios.

La incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica fue menor en ambos grupos que lo reportado en la literatura²⁴.

En el primero y segundo día de evolución la PaO_2/FiO_2 y el $PM \times FiO_2/PaO_2$ fueron de utilidad pronóstica mientras que el índice propuesto $(PaO_2/FiO_2)PEEP$ no mostró utilidad. En los días subsiguientes especialmente en el tercero y séptimo día la PaO_2/FiO_2 y el $PM \times FiO_2/PaO_2$ perdieron utilidad pronóstica mientras que el índice propuesto $(PaO_2/FiO_2)PEEP$ adquirió significancia estadística. Esto puede deberse a que los dos primeros índices únicamente miden oxigenación, mientras que el índice propuesto no solo mide oxigenación, también el costo de mantenerla en relación al nivel de PEEP necesario para mantener la PaO_2/FiO_2 .

En nuestro estudio medir el nivel de oxigenación sin tomar en cuenta la fracción inspirada de O_2 no es de utilidad en ningún momento de la evolución del SIRPA como se ha reportado en estudios anteriores²⁵ y lo que ha colocado a las metas de niveles de oxigenación en el SIRPA a puntos menos relevantes como otras medidas por ejemplo, mantener presiones meseta <30 cmH₂O.

Si bien el índice $PM \times FiO_2/PaO_2$ toma en cuenta la presión media de la vía aérea, este parámetro no es directamente programado en el apoyo mecánico ventilatorio y pierde significancia estadística después del tercer día, mientras que el índice propuesto toma en cuenta un parámetro directamente establecido por el clínico (PEEP) y continúa siendo útil hasta el séptimo día. Estudios previos establecieron la asociación de mayor requerimiento de PEEP y mortalidad, misma relación que nosotros encontramos de mayor utilidad clínica cuando se relaciona al nivel de PaO_2/FiO_2 .

Se ha reportado que únicamente en el SIRPA de origen pulmonar los índices de hipoxia se correlacionan con el pronóstico de estos pacientes²⁶. En nuestro estudio se encontraron resultados similares, en el subgrupo de origen extrapulmonar, los índices de oxigenación mostraron no ser de utilidad en el tercero y séptimo días de evolución, pero, contrario a lo reportado en la literatura, en el primer día de evolución la PaO_2/FiO_2 fue estadísticamente significativa para la predicción de sobrevida, pero no fue

útil para en los días subsecuentes. Esta falta de poder predictivo para los índices de oxigenación en el grupo extrapulmonar puede deberse a que estos pacientes fallecen principalmente de falla orgánica múltiple y quizá por esto, los estudios que exploran los índices de oxigenación como pronóstico en el SIRPA han perdido relevancia y han disminuido en número sin tomar en cuenta la diferencia que existe entre los grupos pulmonar y extrapulmonar.

En el subgrupo de pacientes con etiología pulmonar se ha demostrado que los índices de oxigenación durante el primer día de evolución tienen valor en el momento de decidir si la respuesta a la terapéutica es adecuada, recordando que este grupo es el que menos respuesta tiene a las maniobras de reclutamiento alveolar y que esta respuesta disminuye durante la evolución del SIRPA. Quizá esta disminución de la respuesta a las maniobras de reclutamiento alveolar este en relación con el hecho de que los índices de oxigenación pierdan su poder predictivo en los días subsecuentes, mientras que el índice propuesto por nosotros que no solo mide oxigenación, como mencionamos, también mide el costo de mantener dicho nivel de oxigenación.

Para el grupo de origen pulmonar el índice propuesto $(PaO_2/FiO_2)/PEEP$ mostró una utilidad mayor que los demás índices previamente estudiados y es el primer índice de oxigenación que discrimina entre pacientes que van a fallecer y aquellos que sobrevivirán en etapas tardías de la enfermedad.

Cuando se utilizan escalas diseñadas específicamente para la valoración de gravedad del SIRPA como la de Murray²⁷, se ha encontrado que después del cuarto y hasta el séptimo día, la puntuación de 2.5 ó mayor puede ser predictiva de una evolución complicada con la necesidad de prolongar asistencia mecánica ventilatoria y cuando se utilizan variables hemodinámicas medidas por catéter de arteria pulmonar también se ha demostrado mayor exactitud pronostica a partir del 3er día de evolución. En nuestro estudio también se encontró un mejor poder predictivo al tercer día de evolución, pero únicamente en el subgrupo de pacientes con etiología pulmonar. Llama la atención que en los reportes de la literatura, la mayoría de los índices pronósticos del SIRPA independientemente de los parámetros pronósticos empleados, específicos o no para esta patología, tienen un mejor desempeño en el tercer día de evolución, tiempo que también se relaciona al periodo donde se pierden diferencias entre el SIRPA pulmonar y extrapulmonar¹², además de ser el periodo de tiempo donde el número y magnitud de fallas orgánicas se establece de forma más definitiva como han demostrado los estudios que valoran de manera secuencial la falla orgánica múltiple.

Conclusiones

El índice $(PaO_2/FiO_2)/PEEP$ en los pacientes que sobrevivieron, se relacionó a valores más altos, siendo esto de significancia estadística, a partir del 3er día. Esto probablemente debido a que los pacientes que tuvieron la PEEP más alta eran pacientes más graves con mayores requerimientos de apoyo para mantener una adecuada oxigenación.

Otros índices de oxigenación estudiados como PaO_2/FiO_2 y $PM \times FiO_2/PaO_2$ fueron útiles en las primeras horas de evolución pero pierden su poder predictivo en los días subsecuentes

La PaO_2 no fue significativa en la predicción de sobrevida en ningún momento de la evolución del SIRPA ni en la subdivisión acorde al origen pulmonar o extrapulmonar.

Para el grupo pulmonar la PaO_2/FiO_2 no fue de utilidad pronostica. Mientras que en el grupo extrapulmonar este índice fue el único con significancia estadística pero únicamente el primer día de evolución.

Llama la atención que el día 3 de evolución sea el más sensible para detección de sobrevida como se ha reportado en otros estudios con resultados similares a los nuestros donde no solo se comparan índices de oxigenación sino también variables hemodinámicas y de falla orgánica múltiple.

Recomendaciones

Nuestro trabajo demuestra que existen índices tempranos de oxigenación ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, $\text{PM} \times \text{FiO}_2/\text{PaO}_2$) que son útiles para la predicción de mortalidad antes del tercer día de evolución y que pierden su poder predictivo en los días subsecuentes. El índice propuesto $(\text{PaO}_2/\text{FiO}_2)/\text{PEEP}$ es de mayor utilidad a partir del tercer día hasta el séptimo día. Por lo que proponemos establecer un riesgo basal acorde a los índices $\text{FiO}_2/\text{PaO}_2$, $\text{PM} \times \text{FiO}_2/\text{PaO}_2$ y continuar un seguimiento en base al índice $(\text{PaO}_2/\text{FiO}_2)/\text{PEEP}$ desde el tercero y hasta el séptimo días de evolución con lo que se establecerá un pronóstico más certero. Esta propuesta debe ser validada en futuros estudios.

Bibliografía

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al: Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967, 2:319–323.
2. Monchi M, Bellefant F, 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.
3. Artigas A, Gordon R, Bernard J, Carlet, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini J, Matthay M, Pinsky M, Spragg M, Suter P, and the Consensus Committee The American-European Consensus Conference on ARDS, Part 2 . Ventilatory, Pharmacologic, Supportive Therapy, Study Design Strategies, and Issues Related to Recovery and Remodeling *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 157: 1332-1347.
4. Idell S, Cohen AB. Bronchoalveolar lavage in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1985;6:459–471.
5. Neff, Gordon, et.al. Clinical Epidemiology of Acute Lung Injury. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001; 237- 246
6. Gunther A, Walmrath D, Grimminger F, Seeger W. Pathophysiology of Acute Lung Injury. *Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine*. 22(3):247-258, June 2001.

7. Gattinoni L, Pesenti P. The concept of “baby lung” Intensive Care Med 2005 31:776–784.
8. Papadakos P. Cytokines, Genes, and ARDS. Chest. 2002;121(5):1391-1392.
9. Quasney M, Waterer G; Dahmer M, Turner D, Zhang Q; Cantor R. Wunderink R. Intracellular Adhesion Molecule Gly241Arg Polymorphism Has No Impact on ARDS or Septic Shock in Community-Acquired Pneumonia*. Chest. 2002;121(3):85S-86S.
10. Moine P, McIntyre R, Schwartz MD, et al. NF-[kappa]B regulatory mechanisms in alveolar macrophages from patients with acute respiratory distress syndrome. Shock 2000; 13:85-91.
11. Pelosi P, Caironi P, Gattinoni L. Pulmonary and Extrapulmonary Forms of Acute Respiratory Distress Syndrome. Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine. 2001;22(3):259-268.
12. Gattinoni L, Pelosi P, Suter P, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Pulmonary and Extrapulmonary Disease Different Syndromes? Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998;158: 3-11.

13. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello P, Chiara. Capelozzi VL, Barbas CS, Chiaranda N, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 48S - 56s

14. Winer-Muram, Steiner RM, Gurney JW, Shah R, Jennings SG, Arheart KL, Eltorky MA, Meduri GU. Ventilator-associated pneumonia in patients with adult respiratory distress syndrome: CT evaluation. *Radiology*, Jul 1998; 208: 193 - 199.

15. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, Vicardi P, Crotti S, Valenza F, Gattinoni L. Effects of the Prone Position on Respiratory Mechanics and Gas Exchange during Acute Lung Injury *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;157: 387-393.

16. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, Leeper K. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time *Chest*, Apr 1995; 107: 1062 - 1073.

17. Curtis NS. Mechanical ventilatioin of patients with acute lung injury. *Critical Care Clinics* 1998;14(4):707-729

18. Timothy D. Girard and Gordon R. Bernard. Mechanical Ventilation in ARDS: A State-of-the-Art Review. *Chest*, Mar 2007; 131: 921 - 929.

19. The Acute Respiratory Distress Syndrome 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.

20. Schultz MJ, Haitzma JJ, Slutsky AS, Gajic O. What Tidal Volumes Should Be Used in Patients without Acute Lung Injury? *Anesthesiology.* 2007;106(6):1226-1231.

21. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *AM Rev Respir Dis* 1988; 138: 720-723.

22. Monchi M, Bellefant F, 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.

23. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al: Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30:51–61.

24. Fagon FJ, Chastre J. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in ALI/ARDS patients. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 77S - 83s.

25. Fan, Eddy MD; Needham, Dale M. MD, PhD; Stewart, Thomas E. MD

Ventilatory Management of Acute Lung Injury and Acute Respiratory

Distress Syndrome. *JAMA*. 2005;294(22):2889-2896.

26. Olvera GC, Webb S, Marshall R, Bellingan G. Only in pulmonary ARDS

is hypoxemia related to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*

2002;165(8):A218

27. Heffner JE, et al. Prospective validation of an acute respiratory distress

syndrome predictive score. *Am J respir Crit Care Med* 1995;152:1518-26.

28. Vincent JL, de Mendonca A; Cantraine F; Moreno R, Takala J, Suter PM,

Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the

incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a

multicenter, prospective study. *Critical Care Medicine* 1998;26(11):1793-

1800.