



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZALEZ”
MEDICINA CRÍTICA**

**“PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTARON SÍNDROME DE
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA (SIRA), DIAGNOSTICADOS CON
LOS CRITERIOS DE BERLÍN Y DAÑO ALVEOLAR DIFUSO IDENTIFICADO EN
EL ESTUDIO POST MORTEM.”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA**

**PRESENTA
SANDRA DAYRA MARTÍNEZ HERNÁNDEZ**

**TUTOR
MARÍA DEL PILAR AGUILAR RAMÍREZ
MEDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA**

CIUDAD DE MÉXICO JUNIO 2018



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.

HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZALEZ”

DR. HÉCTOR MANUEL PRADO CALLEROS

Director de Enseñanza e Investigación

DR. JOSÉ PABLO MARAVILLA CAMPILLO

Subdirector de Investigación Biomédica

DRA. MARÍA DEL PILAR AGUILAR RAMÍREZ

Asesora de tesis

Médico Adscrito a Terapia Intensiva

Este trabajo de tesis, con número de protocolo 26-137-2017, presentado por la alumna; Dra. Sandra Dayra Martínez Hernández, se presenta en forma de visto bueno por el Tutor principal de Tesis; María del Pilar Aguilar Ramírez y la división de investigación clínica a Cargo del Dr. José Pablo Maravilla Campillo.

**DR. JOSÉ PABLO MARAVILLA
CAMPILLO**

Subdirector de Investigación
Biomédica

**DRA. MARÍA DEL PILAR AGUILAR
RAMÍREZ**

Tutora Principal

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González y en la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la Dirección de la Dra. María del Pilar Aguilar Ramírez.

Índice

Resumen	6
Antecedentes	7
Marco de Referencia	10
Planteamiento del problema	11
Justificación	11
Objetivos	12
Hipótesis	12
Diseño	12
Variables	13
Captura de datos	13
Recursos	14
Validación de datos	15
Presentación de resultados	16
Discusión	17
Conclusiones	18
Bibliografía	19

Porcentaje de pacientes que presentaron Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA), diagnosticados con los Criterios de Berlín y daño alveolar difuso identificado en el estudio post mortem.

Investigadores:

Investigador Principal: Dra. María del Pilar Aguilar.

Investigador asociado principal. Dra. Sandra Martínez.

Introducción:

Objetivo.

Describir el porcentaje de pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria aguda, que tuvieron daño alveolar difuso establecido por estudios de histopatología *post mortem*, de acuerdo a los criterios de Berlín.

Diseño.

Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo

Materiales y Métodos.

Universo de estudio:

Base de datos del área de cuidados intensivos, con información del número de expediente de pacientes hospitalizados durante el periodo de enero de 2013 a junio de 2017.

Resultados

Con respecto al sexo se encontraron más casos de cambios radiográficos en hombres (4 casos) y en los cambios clínicos en mujeres (4 casos). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). En todos los pacientes hubo cambios histopatológicos.

Conclusiones

Se encontraron cambios tanto radiográficos como clínicos e histopatológicos. Los cambios fueron más en hombres. Existe independencia estadística entre PaO₂_FiO₂ con la edad, el sexo y los cambios radiográficos y clínicos.

ANTECEDENTES.

El Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA), fue descrito por primera vez en 1967 por Ashbaugh y cols.^[1] manifestado en 12 pacientes por la aparición aguda de taquipnea, disnea severa, hipoxemia refractaria a terapia con oxígeno, pérdida de la distensibilidad e infiltrados alveolares difusos. En 1994, el consenso internacional americano-europeo sentó las bases para la definición describiéndola como un cuadro respiratorio de comienzo agudo, asociado a la presencia de infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax antero posterior, una presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCP) inferior a 18 mmHg con ausencia de evidencia de hipertensión en aurícula izquierda, así como una relación entre la PaO₂/FiO₂ inferior a 200 mmHg para el SIRA y entre 201 y 300 mmHg para la lesión pulmonar aguda (LPA).^[2]

En los estudios postmortem, se insuflan los pulmones con formalina al 10%, a una presión de 35 cm H₂O, posterior a la fijación y después de 48 horas, los pulmones se cortan a un grosor de 3 cm, se toman muestras para análisis microscópico de cada lóbulo pulmonar y de las áreas con lesiones macroscópicas y son analizados. Los criterios diagnósticos de daño alveolar (DA), incluyeron la presencia de membrana hialina y al menos uno de las siguientes características; edema intra-alveolar, necrosis tipo I de células alveolares, proliferación progresiva de células intersticiales tipo II, desnudamiento de la membrana alveolo-capilar, proliferación intersticial por fibroblastos o miofibroblastos, o fibrosis intersticial organizada. La presencia de membranas hialinas era de forma cualitativa (si o no) y los pacientes fueron clasificados como daño alveolar difuso (DAD) si tenían membranas hialinas incluso si se encontraban en un solo lóbulo.^[2]

Diferentes condiciones clínicas pueden presentarse con insuficiencia respiratoria aguda con infiltrados alveolares bilaterales y, por lo tanto, deben considerarse siempre que se sospeche SIRA, entre estas se considera; edema cardiogénico, exacerbación aguda de fibrosis pulmonar idiopáticas y otras enfermedades pulmonares intersticiales, hemorragia alveolar difusa, neumonía eosinofílica idiopática aguda, neumonía intersticial (síndrome Hamman-Rich), diseminación linfagítica de cáncer.^[2]

La definición de Berlín, descrita en 2012 la cual se realizó debido a la viabilidad, fiabilidad, validez, y la evaluación objetiva de su rendimiento, incorpora varias la categorización del SIRA en 3 niveles (leve, moderado y grave) de acuerdo al grado de hipoxemia que presenta el paciente con un mínimo de uso de PEEP (>5 cm H₂O) y elimina el concepto de Daño Pulmonar Agudo o ALI (por sus siglas en inglés *Acute Lung Injury*).^[2]

Para determinar la PaO₂/FiO₂ (presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno, o índice de Kirby), la PaO₂ se mide en mmHg y la FiO₂ se expresa como un decimal entre 0,21 y 1. Como un ejemplo, si un paciente tiene una PaO₂ de 60

mmHg con 80 % de FiO_2 , entonces la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ es de 60 mm Hg/0,8=75. La determinación de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ requiere la toma de gases arteriales. Para estos pacientes, la relación entre la saturación por oximetría de pulso (SpO_2) y la FiO_2 es un sustituto razonable, de acuerdo con un estudio retrospectivo de Ranvieri et al en donde se midieron gases arteriales en adultos que recibieron ventilación mecánica en el cual se encontró que una $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$ de 315 predice una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 300 con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 56%. La definición de Berlín reemplaza la definición estadounidense-europeo de la Conferencia de Consenso del SIRA (publicado en 1994). En la definición de Berlín, el término "lesión pulmonar aguda" y la presencia de una presión de oclusión de la arteria pulmonar normal se han eliminado de los criterios. [2]

a) Los síntomas respiratorios deben haber iniciado en el plazo de una semana de un desencadenante, como; sepsis, pancreatitis, transfusión masiva (>15 unidades/24h) politrauma o embolismo graso.

b) Presencia de opacidades bilaterales consistentes con edema pulmonar en la radiografía de tórax o tomografía axial computada (TAC). Estas opacidades no deben ser completamente explicadas por derrame pleural, atelectasias pulmonares, o nódulos pulmonares.

Los puntos de clasificación de gravedad son los siguientes:

- a) SIRA leve: La $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ es >200 mmHg, pero ≤ 300 mmHg, con PEEP o CPAP ≥ 5 cm H_2O .
- b) SIRA moderado: La $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ es ≤ 100 mmHg, pero ≤ 200 mmHg, con PEEP ≥ 5 cm H_2O .
- c) SIRA grave: La $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ es ≤ 100 mmHg, con PEEP ≥ 5 cm H_2O .

La clasificación de Berlín sugiere la utilización del $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ajustado a la altura de la población estudiada, como es el caso de la Ciudad de México.

El SIRA se puede dividir en primario (pulmonar) o secundario (extrapulmonar). La mortalidad es menor en los pacientes que tienen SIRA secundario a factores de riesgo distintos de la sepsis, como es el caso de SIRA secundario a traumatismos graves. [2] El SIRA se asocia con altas tasas de mortalidad, con estimaciones que van desde 26% hasta un 58%. [3]

En el año 2000, el estudio ARMA demostró por primera vez que ventilar a los pacientes con SIRA con volúmenes tidales bajos, considerado como 6 ml/kg peso predicho, (a diferencia de la ventilación que tradicionalmente se indicaba con volúmenes alrededor de 10-15 ml/kg peso predicho) resultó en una disminución de la mortalidad del 8.8% y disminución de los días de ventilación mecánica. [4]

Los pulmones normales deben regular el movimiento de líquido para mantener una pequeña cantidad de líquido intersticial y ausencia de líquido intraalveolar. Este movimiento es interrumpido por la lesión pulmonar. Las consecuencias incluyen: alteración del intercambio de gases, disminución de la distensibilidad, y aumento de la presión arterial pulmonar. La función basal pulmonar normal requiere de alvéolos

sin ocupación alveolar, en contacto con capilares perfundidos apropiadamente.^[5] El endotelio capilar pulmonar normal es selectivamente permeable, el líquido atraviesa las membranas bajo el control de las fuerzas hidrostática y oncótica, mientras que las proteínas del plasma permanecen en el espacio intravascular. El SIRA es consecuencia de una lesión alveolar, la cual produce histopatológicamente daño alveolar difuso (DAD).^[6] La lesión provoca la liberación de citocinas pro-inflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral, interleucina (IL) -1, IL-6, y IL-8.^[7] Estas citocinas reclutan neutrófilos en el tejido pulmonar, donde se activan y liberan mediadores tóxicos (por ejemplo, especies reactivas de oxígeno y proteasas) que dañan el endotelio capilar y el epitelio alveolar.^[7] El daño al endotelio capilar permite que las proteínas escapen del espacio intravascular. El gradiente oncótico que favorece la reabsorción de líquido se pierde y el líquido se fuga en el intersticio, comprimiendo los vasos linfáticos.^[8] La capacidad para regular el aumento del líquido de alveolar también puede perderse.^[9]

El aumento del líquido intersticial, combinado con el daño al epitelio alveolar, hace que los espacios de aire se llenen con sangre, líquido de edema proteináceo y residuos de células en degeneración. Además, el surfactante se pierde, lo que resulta en el colapso alveolar.

La lesión pulmonar tiene diferentes consecuencias, entre ellas, el deterioro del intercambio de gases, disminución de la distensibilidad pulmonar y aumento de la presión arterial pulmonar. El deterioro del intercambio gaseoso se debe principalmente a alteración en la relación ventilación-perfusión (V/Q) y al aumento del espacio muerto fisiológico que produce alteración en la eliminación de CO₂^[10,12]. Un volumen minuto elevado está generalmente presente para mantener una presión de CO₂ arterial normal (PaCO₂), por lo que la hipercapnia es infrecuente.

La disminución de la distensibilidad pulmonar es una característica del SIRA^[13] la cual se debe a las áreas pulmonares no aireadas,^[14] incluso un volumen corriente bajo puede exceder la capacidad inspiratoria del pulmón y causar un aumento importante en las presiones de la vía aérea.^[15]

La hipertensión pulmonar se produce hasta en 25% de los pacientes con SIRA que se encuentran con ventilación mecánica^[14], debida a vasoconstricción secundaria a hipoxemia, compresión vascular por presión positiva, destrucción del parénquima, colapso de la vía aérea, hipercapnia y liberación de vasoconstrictores pulmonares.^[15]

El aumento de la resistencia de las vías respiratorias es también una característica presente en el SIRA, aunque su importancia clínica es incierta.^[16]

El SIRA se caracteriza por tres etapas desde el punto de vista histopatológico.^[17] La etapa inicial es la etapa exudativa, que se caracteriza por el daño alveolar difuso, El daño alveolar difuso incluye membrana hialina, edema, necrosis celular o fibrosis, es morfológicamente característico de SIRA, fue descrito en 1976 por Katzenstein y cols.^[18] Después de 7 a 10 días, aparece la etapa proliferativa, caracterizada por la resolución de edema pulmonar, proliferación de los neumocitos tipo II, metaplasia escamosa, infiltración intersticial por miofibroblastos y el depósito temprano de fibras de colágena. Algunos pacientes progresan a una tercera etapa fibrótica, caracterizada por destrucción de la arquitectura normal del pulmón y fibrosis difusa.^[19]

Las características clínicas del SIRA usualmente aparecen de las 6 a 72 horas posteriores a un evento desencadenante^[20] y empeoran rápidamente. Los factores de riesgo clínico para el desarrollo de SIRA incluyen lesión pulmonar directa, como

broncoaspiración, infección pulmonar, ahogamiento, inhalación de tóxicos y la lesión pulmonar directa debida a una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada. Las principales causas relacionadas con la lesión pulmonar indirecta son; sepsis, pancreatitis, transfusión masiva (>15 unidades/24h) politrauma y embolismo graso. Generalmente, los pacientes presentan disnea, cianosis y estertores crepitantes difusos a la exploración física. La disnea suele ser evidente, asociada a taquipnea, taquicardia, diaforesis y el uso de los músculos accesorios de la respiración. También se puede presentar dolor torácico y tos. La gasometría arterial suele reflejar hipoxemia, que a menudo se acompaña de alcalosis respiratoria aguda y un gradiente A-a (alveolo-arterial) de O₂ elevado. La radiografía de tórax inicial frecuentemente tiene infiltrados alveolares bilaterales y la tomografía computarizada (TAC) muestra opacidades en las zonas postero inferiores del pulmón.^[21,22] La presencia de infiltrados bilaterales de cualquier gravedad son suficientes para establecer el diagnóstico.^[23]

El SIRA en etapas tempranas se caracteriza por hipoxemia que requiere concentraciones altas de fracción de oxígeno inspirado. Los infiltrados alveolares bilaterales y estertores crepitantes difusos son persistentes durante este período. Algunos pacientes tienen hipoxemia grave y persistente y permanecen dependientes del ventilador. Aproximadamente, 10 días después de la aparición de la insuficiencia respiratoria, los cambios proliferativos y fibrosis pulmonar pueden sustituir progresivamente los hallazgos patológicos del DAD. La fase fibroproliferativa del SIRA se caracteriza radiográficamente por la progresión de la opacificación del espacio aéreo a un patrón reticular. Estos cambios en el parénquima pulmonar a menudo se acompañan de hipoxemia persistente, disminución de la distensibilidad pulmonar, aumento del espacio muerto e hipertensión pulmonar. Los pulmones de los pacientes que sobreviven a la fase fibroproliferativa entran en una fase posterior de resolución y remodelación. La hipoxemia e infiltrados pulmonares mejoran gradualmente durante semanas o meses. La función cardiopulmonar a menudo regresa a niveles basales en 6 meses o más después de la lesión pulmonar inicial. Sin embargo, muchos pacientes que sobreviven a un SIRA grave tienen un deterioro cognitivo persistente, trastornos emocionales, y debilidad muscular residual resultando en una reducción sustancial de la calidad de vida.^[24,25]

MARCO DE REFERENCIA.

Kao y col., han realizado una importante contribución al conocimiento de los cambios histológicos asociados al SIRA y el papel de la biopsia pulmonar a cielo abierto (OLB) en el diagnóstico y el manejo del SIRA. Estudiaron los hallazgos histológicos en OLB de 101 pacientes con un diagnóstico de SIRA por 15 años. Las indicaciones para OLB incluída una sospecha de causa no infecciosa que pudiera beneficiarse del tratamiento con corticosteroides. La información histológica de OLB o muestras de tejido de la autopsia es de importancia cardinal para una mejor comprensión de la patogénesis y el manejo de pacientes con SIRA. En dos estudios de autopsia utilizando la definición de Berlín de SIRA, DAD estuvo presente en sólo el 45 % de los pacientes con diagnóstico de SIRA.^[26]

La relación entre el daño alveolar difuso y el SIRA se ha descrito en varios estudios, Lorente, Esteban y cols., analizaron 356 autopsias de pacientes que cumplieron con los criterios clínicos de SIRA en el momento de la muerte, cuando se utilizó DAD

como patrón de referencia, la sensibilidad y la especificidad de la definición de Berlín fueron 89% y 63%, respectivamente. Entre los pacientes que cumplían los criterios clínicos de SIRA, el 45% tenía DAD en la autopsia. El DAD correlaciona con la gravedad, presentándose en 12%, 40%, y 58% de los pacientes con SIRA leve, moderado y grave, respectivamente. El DAD se encontró en el 69% de los pacientes con SIRA grave que cumplían los criterios clínicos por más de 72 horas. En el estudio de ARSnet los criterios de oxigenación correlacionaron con la severidad, con una mortalidad de 27%, 32% y 45% en leve, moderada y severa.^[27]

La neumonía fue el hallazgo patológico más común entre los pacientes que cumplían criterios clínicos de SIRA pero que no tenían DAD. Actualmente no existe una forma fácilmente disponible para distinguir clínicamente a los pacientes con y sin DAD. No existe evidencia suficiente para determinar si la presencia o ausencia de DAD es clínicamente relevante para el tratamiento de pacientes con SIRA.^[28]

Arnaud y cols., realizaron un estudio donde se incluyeron todos los pacientes que fallecieron de 1991-2010 en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Universitario de Getafe, excluyendo a donadores de órgano, se consideraron pacientes de alto riesgo pulmonar a quienes contaban con diagnóstico de neumonía, aspiración, contusión pulmonar y alto riesgo extrapulmonar si tenían diagnóstico de sepsis, choque, transfusión, pancreatitis y politrauma. El estudio postmortem se llevó a cabo dentro de las 12 horas posteriores a la muerte, el diagnóstico histopatológico incluyó la presencia de membranas hialinas, edema intraalveolar, necrosis alveolar de los neumocitos tipo I o II. Se analizaron 712 autopsias, durante un periodo de 20 años, 448 pacientes tenían factores de riesgo para SIRA, 365 cumplían criterios clínicos de SIRA por definición de ARDs, 49 (14%) se clasificaron como leve, 141 (40%) moderado y 166 (46%) severo. La sensibilidad de la definición de Berlín fue 89% con un intervalo de confianza (IC) 95%, especificidad 93%, IC 95%, en los pacientes a los que se les realizó estudio postmortem.

Se realizó un estudio con el objetivo de demostrar daño alveolar difuso en pacientes con diagnóstico de SIRA, se estudiaron 149 pacientes que fallecieron en la UCI con diagnóstico clínico de SIRA por criterios de Berlín en estudios de autopsia, en el periodo comprendido 2000-2012. Los criterios de exclusión fueron pacientes con estancia en UCI menor de 12 horas, donadores de órganos, fibrosis pulmonar, insuficiencia cardiaca, pacientes no intubados, pacientes que fallecieron 14 días o más posterior al diagnóstico de SIRA. Todos los datos se revisaron de manera retrospectiva para determinar si los pacientes cumplían con criterios clínicos para el diagnóstico de SIRA. El día 0 fue considerado como el día en el que el paciente cumplía los criterios considerando el intercambio gaseoso y la radiografía tomada dentro de 24 horas. Dentro de los resultados que se obtuvieron fueron que los pacientes con DAD comparados con pacientes sin DAD, tenían una PaO₂/FiO₂ más baja así como disminución de la distensibilidad y un SOFA score (*Sequential Organ Failure Assessment*) elevado y una mayor probabilidad de morir de choque.^[29]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ¿Cuál es el porcentaje de pacientes que tuvieron Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda y daño alveolar difuso, de acuerdo a los criterios de Berlín?

JUSTIFICACIÓN.

El SIRA es una patología con una alta incidencia y mortalidad, se reportan 190,000 casos de SIRA en Estados Unidos cada año. Los enfermos que desarrollan SIRA presentan una enfermedad más grave, mayor comorbilidad y un incremento en la mortalidad, por lo que es importante establecer. Como un abordaje inicial se propone establecer la frecuencia de pacientes con SIRA y daño alveolar difuso establecido por histología, aplicando para su diagnóstico la totalidad de los criterios de Berlín; asimismo, para este abordaje clínico se requieren insumos que se encuentran fácilmente, es económico y puede impactar en un tratamiento oportuno y adecuado para disminuir la morbi-mortalidad hospitalaria por esta enfermedad. Debido a las características de colección y del propio repositorio de muestras de la División de Patología de Hospital, es factible llevar a cabo el análisis histopatológico de las muestras de pacientes con SIRA correspondientes al periodo 2013 a 2017.

OBJETIVO.

Describir el porcentaje de pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria aguda, que tuvieron daño alveolar difuso establecido por estudios de histopatología *post mortem*, de acuerdo a los criterios de Berlín.

HIPÓTESIS.

Por tratarse de un estudio descriptivo no es necesario contar con hipótesis

MATERIALES Y MÉTODO.

Universo de estudio:

Expedientes de pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, con diagnóstico de SIRA.

Población de estudio:

Expedientes de pacientes hospitalizados durante el periodo de enero de 2013 a junio de 2017 con diagnóstico de SIRA a los cuales se les haya confirmado daño alveolar difuso mediante estudios histopatológicos *post mortem*.

11.2. Tamaño de la muestra.

Se establece un tamaño de muestra por conveniencia, ya que se estudiarán el total de expedientes de los pacientes de la población de estudio. Un análisis preliminar sugiere que el tamaño de muestra será de 20 expedientes.

11.3. Criterios de selección:

11.3.1. Criterios de Inclusión.

- Expedientes de pacientes que muestren información sobre los criterios de Berlín.

11.3.2. Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes que hayan presentado Edema agudo pulmonar, debido a que se pueden presentar cambios radiográficos similares a los presentados en SIRA.

11.4. Definición de variables

Variables Principales	Variables Generales
-----------------------	---------------------

Variable		Variable	
<u>Criterios de Berlín para SIRA</u>	Nominal <ul style="list-style-type: none"> • Leve • Moderado • Grave 	<u>Sexo</u>	Nominal <ul style="list-style-type: none"> Masculino Femenino
		<u>Edad</u>	Intervalo <ul style="list-style-type: none"> Años

11.4.1 Descripción de cada variable.

Criterios de Berlín

SIRA leve: La PaO_2 / FiO_2 es > 200 mmHg, pero ≤ 300 mmHg, con PEEP o CPAP ≥ 5 cm H_2O .

SIRA moderado: La PaO_2 / FiO_2 es > 100 mmHg, pero ≤ 200 mmHg, con PEEP ≥ 5 cm H_2O .

SIRA grave: La PaO_2 / FiO_2 es ≤ 100 mmHg, con PEEP ≥ 5 cm H_2O .

Edad: tiempo que ha vivido una persona.

Sexo: Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.

11.5. Descripción de procedimientos.

Se revisarán los datos del expediente clínico, acudiendo al archivo general del hospital, tomando en cuenta los pacientes hospitalizados en las fechas de enero 2013 a junio 2017 los cuales hayan fallecido en la unidad de cuidados intensivos, de estos, se revisará diagnóstico de defunción, tomando los expedientes de pacientes que tengan diagnóstico de SIRA, según la definición de Berlín y posteriormente acudiendo con el número de expediente al servicio de patología a verificar de estos expedientes a que pacientes se les realizó estudio postmortem y finalmente cuales tuvieron diagnóstico de daño alveolar difuso.

11.6. Hoja de captura de datos. Ver anexo 1

11.7. Calendario.

- 1.- Revisión bibliográfica 2 meses
- 2.- Elaboración del protocolo: 2 meses
- 3.- Obtención de la información: 3 meses
- 4.- Procesamiento y análisis de los datos: 2 meses
- 5.- Elaboración del informe técnico final: 1 meses
- 6.- Divulgación de los resultados: 1 mes

Fecha de inicio de la captura de expedientes: agosto 2017. Fecha de terminación: junio 2018.

11.8. Recursos.

1 1.8. 1. Recursos Humanos.

Investigador principal: Dra. María del Pilar Aguilar Ramírez

Actividad asignada: supervisión de revisión bibliográfica del tema y la integración del protocolo, consulta y revisión de expedientes médicos, análisis de datos.

Número de horas por semana: 4 horas, por semana.

Investigador principal asociado: Dra. Sandra Dayra Martínez Hernández

Actividad asignada: Revisión bibliográfica, obtención de datos en unidad de cuidados intensivos y patología, revisión de expedientes clínicos, captura de datos, análisis estadístico, discusión y conclusiones,

Número de horas por semana 7 h por semana.

Investigadora asociada: Dra. Sara Parraguirre Martínez

Actividad asignada: supervisión de revisión bibliográfica del tema y la integración del protocolo, consulta y revisión de expedientes médicos, análisis de datos.

Número de horas por semana: 4 horas, por semana.

11.8.2. Recursos materiales.

Los recursos que se requiere adquirir son: referente a papelería con un costo total aproximado de \$1000.

1.8.3. Recursos financieros.

Desglose la cantidad erogada para cada uno de los siguientes rubros:

Cargo	Sueldo * Neto mensual	Sueldo por hora /160	Multiplique por núm hrs a la semana ⁽¹⁾	Multiplique por núm de semanas ⁽²⁾
Subdirector	31,435	196		
Especialista	25,760	161	161x4	644x10=6440
Residente IV	13,578	85	87x7=595	595x30=17850
				Total Recursos humanos \$24290

*Sueldo a mayo 2009

(1) Número de horas a la semana que dedica al protocolo

(2) Número de semanas que dedica al protocolo

Tomar en cuenta que esto es según las actividades que fueron referidas en el rubro de actividades

Total de Recursos Humanos	Materiales, reactivos y procedimientos	Equipo	Servicios generales	Total
Copie el total de la tabla anterior	Suma de todos los materiales	Costo de equipo de nueva adquisición	De la suma de A,B;C y D calcular el 15%	Suma de A,B,C,D

Descripción de los resultados

La información se analizó en el programa estadístico SPSSv.24. Se empleó estadística descriptiva; para las variantes cualitativas se utilizaron proporciones y para las variables cuantitativas se utilizaron mediana, mínimo y máximo.

A pesar del tamaño de muestra se decidió realizar un análisis exploratorio de comparación. Se realizó un análisis de homogeneidad mediante Shapiro-Wilk y se encontraron diferencias estadísticamente significativas por lo que para comprar los grupos de estudio se empleó estadística no paramétrica

Para comparar los cambios radiográficos y clínicos con el sexo se utilizó la prueba Exacta de Fisher y para comparar por edad la prueba U de Mann-Whitney.

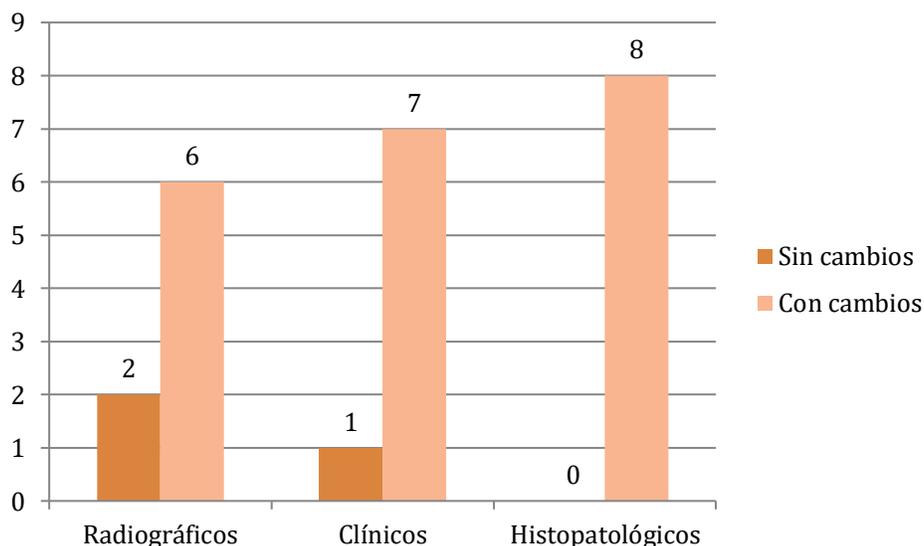
Además de realizar se realizó un análisis para comprar PaO₂_FiO₂ con edad por medio de la prueba Spearman y con los cambios radiográficos, cambios clínicos y con el sexo utilizando la prueba U de Mann-Whitney.

Resultados

En el estudio el sexo se distribuyó de manera homogénea con 4 casos. La mediana de edad fue de 55 años, mínimo 23 y máximo 81 años.

En la mayoría de las muestras se encontraron cambios tanto radiográficos como clínicos e histopatológicos (Gráfica 1).

Gráfica 1. Frecuencia de los cambios radiográficos, clínicos e histopatológicos



Con respecto al sexo se encontraron más casos de cambios radiográficos en hombres (4 casos) y en los cambios clínicos en mujeres (4 casos). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). En todos los pacientes hubo cambios histopatológicos (Tabla 1 y 2).

Tabla 1. Comparación del sexo y la edad con la presencia de cambios radiográficos.

Radiográficos			
	Sin cambios (n=2) n (proporción)	Con cambios (n=6) n (proporción)	p
Femenino	2 (1.00)	2 (0.33)	0.429*
Masculino	0 (0.00)	4 (0.67)	
Edad++	41.5 (27-56)	55.5 (23-87)	0.739**

*Exacta de Fisher

** U de Mann Whitney

++ mediana (mínimo y máximo)

Tabla 2. Comparación del sexo y la edad con la presencia de cambios clínicos

Clínicos			
	Sin cambios (n=1) n (proporción)	Con cambios (n=7) n (proporción)	p

Femenino	0 (0.00)	4 (0.57)	>0.05*
Masculino	1 (1.00)	3 (0.43)	
Edad++	25	56 (23-87)	0.275**

*Exacta de Fisher

** U de Mann Whitney

++ mediana (mínimo y máximo)

Dado que todos los pacientes se encontraron la categoría de grave de Berlín se decidió realizar un análisis con PaO₂_FiO₂ y comparar por edad, cambios clínicos, cambios radiográficos y edad.

Se realizó una correlación entre edad y PaO₂_FiO₂ y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Spearman=-0.071 con valor p=0.867).

Se observó que en los pacientes de sexo masculino, con cambios radiográficos y clínicos hubo pacientes con valores de PaO₂_FiO₂ mayores. Sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p>0.05) (Tabla 3 y 4).

Tabla 3. Comparación de PaO₂_FiO₂ con la presencia de cambios radiográficos

	Radiográficos		p
	Sin cambios (n=2) n (proporción)	Con cambios (n=6) n (proporción)	
PaO ₂ _FiO ₂	50.5 (46-55)	49 (40-81)	>0.05**

** U de Mann Whitney

++ mediana (mínimo y máximo)

Tabla 4. Comparación de PaO₂_FiO₂ con la presencia de cambios clínicos

	Clínicos		p
	Sin cambios (n=1) n (proporción)	Con cambios (n=7) n (proporción)	
PaO ₂ _FiO ₂	50	48 (40-81)	0.827**

Conclusiones

Se encontraron cambios tanto radiográficos como clínicos e histopatológicos. Los cambios fueron más en hombres. Existe independencia estadística entre PaO₂_FiO₂ con la edad, el sexo y los cambios radiográficos y clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..

- 1) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet. 1967;2(7511):319-232
- 2) ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012;307(23):2526-333.
- 3) Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med. 2005;353(16):1685-93.4

- 4) 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.
- 5) George RB, Chesson AL, Rennard SI. Functional anatomy of the respiratory system. In: *Chest Medicine. Essentials of Pulmonary and Critical Care Medicine*, 3rd Ed, George RB, Light RW, Matthay MA, et al (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore 1995. p.3.
- 6) Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):460-70.
- 7) Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005;33(1):1-6.
- 8) Calandrino FS Jr, Anderson DJ, Mintun MA, Schuster DP. Pulmonary vascular permeability during the adult respiratory distress syndrome: a positron emission tomographic study. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(2):421-8.
- 9) Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1376-83.
- 10) Kiiski R, Takala J, Kari A, Milic-Emili J. Effect of tidal volume on gas exchange and oxygen transport in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(5 Pt 1):1131-5.
- 11) Roupie E, Dambrosio M, Servillo G, et al. Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):121-8.
- 12) Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(3):730-6.
- 13) Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med*. 2001;29(8):1551-5.
- 14) Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med*. 2006; 34(9):2287-93.

- 15) Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1076-81.
- 16) Wright PE, Carmichael LC, Bernard GR. Effect of bronchodilators on lung mechanics in the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Chest.* 1994;106(5):1517-23.
- 17) Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 1990;11(4):593-619.
- 18) Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage the role of oxygen, shock and related factors. A review. *Am J Pathol.* 1976;85:209-28.
- 19) Kuo-Chin Kao, Han-Chung Hu et al. Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy *Crit Care Med.* 2015; 19:228
- 20) Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, et al. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg.* 1982;144(1):124-30.
- 21) Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(2 Pt 1):293-301.
- 22) Gajic O, Dabbagh O, Park PK, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):462-70.
- 23) Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, Hudson LD, Matthay MA. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest.* 1999;116(5):1347-53.
- 24) Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364(14):1293-304.
- 25) Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(12):1307-15.
- 26) Kao KC, Hu HC, Chang CH, Hung CY, Chiu LC, Li SH, et al. Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy. *Crit Care.* 2015;19:228

- 27) Lorente JA, Ballén-Barragán, Herrero R, Esteban A. Acute respiratory distress syndrome: does histology matter?, *Critical Care* 2015; 19:337
- 28) Arnaud W. Thille, Andrés Esteban, Pilar Fernández-Segoviano, José María Rodríguez et al. Comparison of the Berlín Definition for Acute Respiratory Distress Syndrome with Autopsy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013,187(7):761–7.
- 29) José A. Lorente, Pablo Cardinal-Fernández, Diego Muñoz, Fernando Frutos-Vivar et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with and without diffuse alveolar damage: an autopsy study. *Intensive Care Med.* 2015; 41:1921–1930.