



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD**

**EFFECTO DE LA ASPIRINA SOBRE LA MORTALIDAD EN EL SINDROME DE
DISTRESS RESPIRATORIO AGUDO EN LOS PACIENTES INTERNADOS EN LA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA CRITICA

PRESENTA:

Dr. ADOLFO ISRAEL VASQUEZ CUELLAR

TUTOR:

Dr. GUILLERMO DAVID HERNANDEZ LOPEZ

**HJM 0051/15-R
CIUDAD DE MEXICO
JULIO 2016**



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.

AUTORES

TUTOR DE TESIS

DR. GUILLERMO DAVID HERNANDEZ LOPEZ ⁽¹⁾

TESISTA

DR. ADOLFO ISRAEL VASQUEZ CUELLAR ⁽²⁾

COINVESTIGADORES

DRA. MARIA DE LOS DOLORES DELGADO OCHOA ⁽³⁾

⁽¹⁾ Médico Adscrito al Departamento de la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos, Hospital Juárez de México, SSA., Ciudad de México. Teléfono: 57477560. Correo electrónico: guillermodavidhernandez@gmail.com

⁽²⁾ Médico egresado de la Especialidad de Medicina Crítica, Hospital Juárez de México, SSA., Ciudad de México. Teléfono: 5527538623. Correo electrónico: fito_mi@hotmail.com

⁽³⁾ Coordinadora del laboratorio de Histocompatibilidad del Hospital Juarez de Mexico, SSA., Ciudad de Mexico. Correo electrónico: lolgera@hotmail.com

Dirección: Avenida Instituto Politécnico Nacional, Número 5160, Colonia Magdalena de Salinas.

Delegación Gustavo A. Madero. Código postal 06670, Ciudad de México

Dr. Carlos Viveros Contreras

Titular de la Unidad de Enseñanza
Hospital Juárez de México
Secretaría de Salud

Dr. Jorge Alberto Del Castillo Medina

Jefe de Posgrado
Hospital Juárez de México
Secretaría de Salud

Dr. Jorge Castañón González

Profesor Titular del Curso Universitario de Medicina Crítica
Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva
Hospital Juárez de México
Secretaría de Salud

Dr. Sergio Edgar Zamora Gómez

Profesor Adjunto del Curso Universitario de Medicina Crítica
Médico Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos
Hospital Juárez de México
Secretaría de Salud

Dr. Guillermo David Hernández López

Médico Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos
Tutor de Tesis
Hospital Juárez de México
Secretaría de Salud

Dra. Maestra. Maria de los Dolores Delgado Ochoa

Coordinadora del Departamento de laboratorio de Histocompatibilidad
Co-Investigadora
Hospital Juárez de México
Secretaría de Salud

Dr. Adolfo Israel Vasquez Cuellar

Médico Egresado de la Especialidad de Medicina Crítica
Hospital Juárez de México
Universidad Nacional Autónoma de México

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme disfrutar de este aprendizaje en tan hermoso país, México.

A mis padres y hermana, por su apoyo incondicional en todo momento.

A mis maestros en Medicina Critica, por haberme permitido aprender de ellos.

A los pacientes, por ser el libro abierto de la Medicina.

A mis amigos y colegas, por la amistad generada en este país.

INDICE

	Página
I. Autores	2
II. Hoja de firmas	3
III. Agradecimientos	4
IV. Índice	5
V. Abreviaturas	6
VI. Resumen	7
VII. Introducción	8
VIII. Marco Teórico	9
IX. Justificación, Pregunta de Investigación, Hipótesis	24
X. Objetivos	25
XI. Diseño Metodológico	26
XII. Resultados	30
XIII. Discusión	39
XIV. Conclusiones	40
XV. Limitaciones del estudio	41
XVI. Referencias	42

ABREVIATURAS

SDRA: Síndrome de Distress Respiratorio Agudo

PaO₂/FiO₂: Relación entre presión arterial de oxígeno y fracción Inspirada de oxígeno.

C_{estat}: Distensibilidad estática.

DAaO₂: Diferencia alveoloarterial de oxígeno

VM: Ventilación mecánica.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

RESUMEN:

En el SDRA se ha reportado una disminución en los índices de mortalidad en aquéllos pacientes en quienes se usa profilácticamente ácido acetilsalicílico, se ha postulado que debido a su acción como antiagregante plaquetario podría disminuir la activación neutrofílica a nivel pulmonar y así disminuir el proceso de inflamación en las unidades alveolares.

Objetivo. Determinar el efecto sobre la morbimortalidad a los 28 días con el uso de aspirina en los pacientes con SDRA.

Material y métodos. Se realizó un ensayo clínico experimental, prospectivo aleatorizado simple, durante el periodo comprendido del 01 Diciembre del 2015 al 30 de Junio del 2016 en la UCI del Hospital Juárez de México. Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron a la UCI durante el período de estudio con diagnóstico de SDRA y fueron divididos en dos grupos de manera aleatoria. El grupo A recibió 100 mg de aspirina además del tratamiento estándar para SDRA, el grupo B solo recibió tratamiento médico estándar para SDRA. Se cuantificaron los cambios en los valores de PaO_2/FiO_2 , los valores de la $DA-aO_2$ y C_{estat} , días de ventilación mecánica, así como la asociación de los valores del score APACHE II y su relación con la morbimortalidad en ambos grupos. Se utilizó la prueba estadística T de Student para variables independientes.

Resultados: la mortalidad en el grupo A fue del 60% vs 80% en el grupo B. No se evidenció diferencia en ambos grupos en la PaO_2/FiO_2 ($p=0.097$). En el grupo A se encontró una media de días de ventilación mecánica de 15.8 días vs 16.8 en el grupo B ($p=0.860$, IC 95%), respecto a los días de estancia en la UCI y estancia intrahospitalaria no se observó diferencia estadísticamente significativa.

Conclusiones. El uso de la aspirina en pacientes con SDRA establecido, independientemente de su gravedad; no disminuye la mortalidad, los días de estancia en la UCI ni la Hospitalaria, así como tampoco disminuye los días de ventilación mecánica, ni mejora la PaO_2/FiO_2 , la $DAaO_2$, y la C_{estat} .

INTRODUCCION

El síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) es una enfermedad caracterizada por la presencia de alteraciones a nivel del endotelio y epitelio alveolares, secundarios a la respuesta inflamatoria sistémica, que a este nivel se produce por la activación neutrofílica a través de la activación plaquetaria, además de la activación y producción de mediadores de la inflamación como el FNT, MMP8, MMP9, moléculas de adhesión, activación del factor nuclear Kappa Beta, entre otros. Es así, que a través de la acetilación de la ciclooxigenasa producida por la aspirina se ha demostrado disminuir la producción de estos mediadores a nivel pulmonar, disminuyendo de esta forma el proceso inflamatorio llamado Lesión Pulmonar Aguda, que posteriormente se convierte en SDRA.

Los resultados obtenidos en diferentes estudios no han sido estadísticamente significativos, sin embargo aún están en proceso otros protocolos de investigación en diversos países para determinar el papel que juega la aspirina en la Sepsis y el SDRA.

El presente estudio trató de intervenir en este proceso fisiopatológico utilizando la aspirina como tratamiento coadyuvante al tratamiento estándar del SDRA, en donde a través de un consentimiento informado se inició el tratamiento por vía oral a través de una sonda orogástrica por el lapso de 10 días con una dosis de 100 mg/día, tratando de evidenciar si realmente existe mejoría en los pacientes con una SDRA establecido, ya que en estudios previos se logró demostrar la utilidad de la aspirina como profilaxis para evitar la aparición del SDRA en pacientes internados por sepsis y neumonías.

MARCO TEORICO:

En 1967 David Ashbaugh y cols., informaron sobre una serie de 12 pacientes con inicio agudo de taquipnea, hipoxemia, disminución de la distensibilidad del sistema respiratorio e infiltrados difusos en la radiografía de tórax. Años posteriores se le asigna el nombre de Síndrome de Distress Respiratorio Agudo a todos los síntomas antes mencionados.

La primera estimación de la incidencia de SDRA se basó en los estudios del grupo de trabajo del Instituto Nacional de Corazón y Pulmón en 1972, donde se cita una cifra de 150.000 casos por año en Estados Unidos.

Los factores de riesgo clínico para el desarrollo del SDRA incluyen la lesión pulmonar directa, la infección pulmonar, el ahogamiento, la lesión de tóxicos y la lesión pulmonar indirecta secundaria a una respuesta inflamatoria sistémica. Dentro de las principales causas de lesión pulmonar indirecta se encuentran sepsis, pancreatitis, transfusión masiva, politrauma y embolismo graso.

Dentro del tratamiento médico se han empleado una diversidad de fármacos para el manejo del SDRA por su efecto inmunomodulador; sin embargo, no ha demostrado mejorar la sobrevida de los pacientes ni disminuir la incidencia de la enfermedad, así como tampoco los días de ventilación mecánica ni la estancia hospitalaria

La definición y los criterios para el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda se resumieron de manera inicial en la American-European Consensus Conference on ARDS en 1994, en donde se definió la lesión pulmonar aguda (LPA) como un síndrome de inflamación y permeabilidad incrementada junto a una constelación de alteraciones clínicas, radiológicas y fisiológicas que no pueden explicarse, pero que pueden coexistir con hipertensión auricular izquierda o capilar pulmonar. La definición de los términos de Lesión Pulmonar Aguda (LPA) y SDRA logrados en 1994 durante la American Europea Consensus Conference (AECC) permitió la investigación en la epidemiología, la fisiopatología y el tratamiento de la

LPA/ SDRA. La hipoxemia constituye la piedra angular en la definición del síndrome. Este grupo también describió al SDRA como la forma más grave de lesión pulmonar aguda, con los siguientes criterios: ¹⁻²

- Relación $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$ mmHg independientemente de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) empleada en el ventilador.
- Presencia de opacidades bilaterales en la radiografía de tórax.
- Presión capilar pulmonar (PCP) < 18 mmHg sin datos de hipertensión de la aurícula izquierda.

En un nuevo consenso desarrollado en el año 2012 por expertos de la Sociedad europea de Medicina Critica se desarrollaron los criterios de Berlín:

- Leve: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ 200-300 mmHg
- Moderado: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ 100-200 mmHg.
- Grave: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100$

Con base en los resultados del índice $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, valorado el paciente asistido con ventilación mecánica que incluye el empleo de PEEP o presión positiva de la vía aérea (CPAP) ≥ 5 mm H₂O, el grupo definió tres categorías de gravedad del SDRA mutuamente excluyentes y basadas en el grado de hipoxemia, con base en los valores de la $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$:

Leve ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ 200-300 mmHg).

Moderado ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ 100-200 mmHg).

Grave ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100$).

Estas categorías de SDRA se correlacionan significativamente en forma directa con la mortalidad ($p < 0.001$). En un análisis post-hoc los autores identificaron una categoría de pacientes con alto riesgo de mortalidad (52%), aquellos con $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100$ y distensibilidad estática ($C_{\text{estat}} \leq 20$ mL/ cmH₂O o volumen espirado corregido por minuto ≥ 13 L/ min. Debido a que la PEEP puede afectar notablemente la $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, un nivel mínimo de PEEP (5 cmH₂O) en cualquier nivel de gravedad se incluyó en la definición de SDRA. Los autores eliminaron definitivamente el

concepto de LPA y fue reemplazado por el de SDRA leve e incluyeron cuatro variables más para la forma grave: severidad radiográfica, distensibilidad del sistema respiratorio (≤ 40 cm H₂ O), PEEP (≥ 10 cm H₂ O) y volumen espirado corregido por minuto (≥ 10 L/min).³

TABLA 1: Características de SDRA según la *AECC y la definición de Berlín

CARACTERÍSTICAS	DEFINICIÓN AECC	DEFINICIÓN BERLÍN 2012
Inicio	Agudo	≤ 7 días desde el inicio de patología clínica predisponente
Anormalidades radiográficas	Opacidades bilaterales	Opacidades bilaterales en la radiografía o tomografía no atribuibles a derrame pleural, atelectasia o nódulos
Edema pulmonar no cardiogénico	NO evidencia de elevación de la presión de aurícula izquierda, o presión capilar pulmonar <18 mmHg	Insuficiencia respiratoria no atribuible a edema pulmonar o sobrecarga de volumen
Oxigenación	Relación $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg, LPA < 200 mmHg SDRA	Relación PaO_2/FiO_2 con empleo >5 cmH ₂ O PEEP: 201-300 mmHg SDRA leve 101-200 mmHg SDRA moderado. <100 mmHg SDRA grave.
Condición predisponente	No especificada	Falla respiratoria no explicada completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga. Realizar estudios adicionales para descartar edema cardiogénico (pej. Ecocardiografía, **BNP

*American-European Consensus Conference, **Peptido Natriuretico Cerebral

Las principales razones de la fluctuación de los datos de la incidencia pueden ser las diversas definiciones de SDRA utilizadas y las dificultades en la identificación de todos los casos en una determinada área geográfica.

Las diferencias demográficas, culturales, económicas y de los sistemas de la salud entre Estados Unidos y Europa pueden también explicar la magnitud de diferencia entre los resultados del estudio ALIEN que demostraron que a pesar del empleo de ventilación protectora la mortalidad del SDRA es mayor de 40%.⁴

El hallazgo más importante en los pulmones durante los estadios iniciales del SDRA es la presencia de edema pulmonar severo, secundario al aumento de la permeabilidad del endotelio capilar y de la barrera epitelial alveolar. Simultáneamente, se incrementa la resistencia vascular pulmonar como consecuencia de fenómenos tromboembólicos y vasoconstricción refleja. Estas características morfológicas constituyen una reacción estereotipada del pulmón a los diferentes agentes y procesos nosológicos y no guarda relación con la naturaleza del proceso causal. Las características morfológicas de la respuesta pulmonar a la injuria han sido englobadas en el término de daño alveolar difuso, e incluyen necrosis celular e inflamación y fibrosis que, de forma didáctica y para su mejor comprensión, se subdividen en tres fases evolutivas: exudativa, proliferativa y fibrótica.

Fase exudativa: ocupa aproximadamente la primera semana después de iniciada la insuficiencia respiratoria. Los pulmones de los pacientes que fallecen en este período son rígidos, de aspecto hemorrágico y con un peso combinado que usualmente excede los 2000 gramos. La superficie del parénquima pulmonar es hemorrágica y de consistencia firme, no aireada y a diferencia del edema pulmonar cardiogénico, al examen macroscópico no exuda líquido espumoso.

Durante los tres primeros días existen evidencias de congestión capilar, edema intersticial y alveolar rico en proteínas y hemorragias intra-alveolares. El líquido del edema contiene cantidades variables de células rojas, neutrófilos, monocitos, linfocitos y membranas hialinas compuestas de albúmina, inmunoglobulina, fibrina, fibrinógeno y otras proteínas. La primera barrera que previene la extravasación de líquido del espacio vascular, son las células endoteliales que se encuentran

contiguas y unidas firmemente. Existen evidencias de daño endotelial dadas por tumefacción de las células endoteliales, dilatación de las uniones interendoteliales e incremento del número de vesículas pinocitóticas. Los septos alveolares se encuentran marcadamente dilatados por la presencia de edema intersticial, fibrina y eritrocitos extravasados. La segunda barrera que previene la infiltración del espacio intra-alveolar, está constituida por las células del epitelio alveolar, que se encuentran unidas de forma más intrincada y firme que las células endoteliales. El epitelio alveolar está compuesto por dos tipos de células o neumocitos: las células epiteliales alveolares tipo I y tipo II. Las células alveolares tipo I son células muy delgadas y finas que cubren la mayor parte de la superficie interna de los alvéolos y resultan muy susceptibles a los procesos patológicos que producen daño alveolar. Por el contrario, las células alveolares tipo II, son más resistentes a la necrosis y poseen la potencialidad de autoregenerarse, y diferenciarse en neumocitos tipo I, además de producir y secretar el surfactante alveolar. En contraste con los cambios discretos e irregulares del endotelio vascular, el epitelio alveolar presenta necrosis extensa, mediada por la acción de los mediadores implicados en la respuesta inflamatoria sistémica, principalmente proteasas y oxidantes. Los neumocitos tipo I se esfacelan de la superficie alveolar dejando la membrana basal expuesta, sobre la cual se adhiere una gruesa membrana hialina, fibrina y detritos celulares. Con la pérdida de la integridad de la barrera epitelial, se produce extravasación de plasma de los capilares pulmonares hacia el intersticio alveolar y los espacios alveolares.

La característica histológica distintiva de la fase exudativa es la membrana hialina eosinofílica densa, que usualmente es más prominente a lo largo de los conductos alveolares. La membrana hialina está compuesta de fibrina, fibrinonectina, detritos celulares y proteínas plasmáticas condensadas, que con posterioridad al daño de la barrera epitelio-endotelial, se escapan hacia los espacios alveolares. Los estudios inmunohistoquímicos y las tinciones inmunofluorescentes demuestran, la presencia de inmunoglobulinas, fibrinógeno, surfactante y en menor cuantía complemento, impregnando la membrana. Es evidente la producción anormal e inactivación del surfactante debido, al menos en parte, a la acumulación de edema rico en proteínas dentro de los espacios aéreos alveolares. Como resultado final del proceso

exudativo, los alvéolos se congestionan por la presencia de la membrana hialina, células inflamatorias, edema, y en algunos casos por colapso secundario a la pérdida de surfactante alveolar.

Fase proliferativa: Se desarrolla entre el tercer y el séptimo día de evolución de la enfermedad y se caracteriza por la organización de los exudados intersticiales e intra-alveolares adquiridos durante la fase aguda. Comienza con la proliferación de las células alveolares tipo II a lo largo de los septos alveolares hasta cubrir las membranas basales de los epitelios alveolares previamente denudadas. Las células alveolares tipo II son mitóticamente activas, y poseen la capacidad de auto regeneración. El origen de las células escamosas metaplásicas es incierto, pero pudieran ser células residuales de las membranas basales bronquiales. Las células alveolares tipo II, poseen la capacidad de diferenciarse en células tipo I. Dentro de la pared alveolar los fibroblastos proliferan y subsecuentemente migran hacia las membranas basales alveolares, como parte de los exudados intra-alveolares. Los fibroblastos transforman los exudados en tejido de granulación y finalmente, mediante el depósito de colágena, en un tejido fibroso denso. La migración de las células epiteliales sobre la superficie del tejido de granulación organizado, transforma los exudados intra-alveolares en tejido intersticial. El pulmón se transforma con rapidez en un órgano sólido, y poco distensible, lo cual limita grandemente la supervivencia en el SDRA.

Fase fibrótica: Esta etapa se caracteriza por presencia de fibrosis pulmonar excesiva, con obliteración de la arquitectura alveolar y el progresivo desarrollo de regiones pulmonares enfisematosas que contribuyen a la formación de bullas detectables con el empleo de la tomografía axial computada. En pacientes ventilados que sobreviven más allá de la tercera semana del comienzo de los síntomas, el pulmón se encuentra completamente remodelado por la presencia de tejido colágeno difuso. Al examen macroscópico, los pulmones aparecen pálidos, esponjosos y remplazados por áreas alternantes de espacios aéreos microquísticos de 1 a 2 mm de diámetro y zonas difusas de cicatrización. Los espacios aéreos se presentan de forma irregularmente ensanchada. Los abscesos cicatrizados y el

enfisema intersticial crónico, son causas adicionales de formación de macroquistes y bulas. Los bronquios periféricos aparecen dilatados, y anormalmente adheridos a la superficie pleural (bronquiectasia por tracción).⁵⁻⁶

Remodelación vascular pulmonar en el SDRA

Al igual que sucede con la remodelación del parénquima pulmonar, las lesiones vasculares pulmonares se correlacionan más con la duración de la insuficiencia respiratoria que con su causa. El edema intersticial que ocurre en las etapas tempranas del SDRA, se considera el resultado del daño de las células endoteliales, y la fuga de plasma a través de la barrera endotelial lesionada. Aunque una gran variedad de cambios ultraestructurales han sido observados en las células endoteliales en etapas tempranas del SDRA, con frecuencia las membranas alveolares aparecen intactas. Las macrotrombosis (en arterias mayores de 1 mm de diámetro), aparecen en más del 86% de los pacientes que mueren en etapas tempranas del síndrome. Los fenómenos microtrombóticos son de dos tipos: trombos de fibrina y plaquetas en capilares y arteriolas, y coágulos de fibrina laminada en arterias preacinarias e intraacinarias largas. Frecuentemente, han sido descritos infartos hemorrágicos clásicos, en forma de cuña, aunque en ocasiones, los infartos pulmonares asumen patrones inusuales, como bandas subpleurales o necrosis lobular intermitente.

El tejido pulmonar adyacente a la pleural visceral, es particularmente susceptible al desarrollo de necrosis isquémica, posiblemente por la ausencia de flujo sanguíneo colateral de otras arterias o de la circulación bronquial. Estas aéreas, adquieren suma importancia en la evolución y pronóstico del síndrome, porque como se ha puesto en evidencia en estudios realizados con tomografía axial computada, resultan particularmente vulnerables al desarrollo de barotraumas, infecciones, neumotórax y fístulas broncopulmonares. La lesión vascular más observada en las fases subaguda o crónica del SDRA es la proliferación fibrocelular de la íntima e hipertrofia de la musculatura lisa, que implica predominantemente a las arterias musculares pequeñas, aunque también suele observarse en venas y linfáticos. El

proceso de engrosamiento de las paredes vasculares y obliteración de las luces vasculares es proporcional a la duración de la insuficiencia respiratoria.

Hasta el momento se han empleado una diversidad de fármacos para el manejo del SDRA debido a su efecto inmunomodulador; sin embargo, no han mostrado mejorar la sobrevida de los pacientes ni disminuir la incidencia de la enfermedad, así como tampoco los días de VM ni la estancia hospitalaria. De entre los medicamentos más usados figuran los anticuerpos monoclonales para CD 18, la prostaglandina E1 (PGE1), los antioxidantes como la N-acetilcisteína, la vitamina E y C, además del ketoconazol y la pentoxifilina. En el manejo con agentes inhalados resalta el óxido nítrico (ON), vasodilatador endógeno que se liga en forma rápida a la hemoglobina y se inactiva in vivo. El óxido nítrico inhalado a una concentración de 20 partículas por millón (ppm) mejora en forma significativa, transitoria, la oxigenación disminuye los cortocircuitos y la resistencias vasculares pulmonares; sin embargo, su efecto es transitorio. El efecto selectivo de la vasodilatación pulmonar del ON proviene, al menos, de su metabolismo inmediato en el torrente sanguíneo donde se liga a la hemoglobina formando metahemoglobina. La metahemoglobinemia resultante es mínima (< 5%) y carece de importancia clínica.

La participación plaquetaria a nivel pulmonar en cuanto a la activación del proceso inflamatorio alveolar es conocida en el desarrollo del SDRA. La activación plaquetaria a nivel pulmonar produce mayor reclutamiento de neutrófilos en el SDRA perpetuando más el proceso inflamatorio pulmonar, por lo tanto el uso de aspirina como profiláctico, o como tratamiento de SDRA establecido, podría reducir el proceso inflamatorio del SDRA. Se ha demostrado la disminución de la mortalidad en pacientes con SDRA que previamente recibieron aspirina; sin embargo aún no se tienen datos claros del uso de este fármaco como tratamiento de base en los pacientes con SDRA.⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰

Derivado de la línea mieloide los megacariocitos son los precursores de las plaquetas. Las plaquetas son células anucleadas con presencia de gránulos alfa, gránulos densos y lisosomas. Estos gránulos cuando son activados liberan

quemocinas, prostaglandinas y pequeñas moléculas que promueven un estado proinflamatorio y reclutamiento de leucocitos.^{11, 12, 13}

Plaquetas en la sepsis y SDRA: la activación plaquetaria por endotoxina y trombina juegan un papel importante en el proceso séptico y SDRA. Una vez activadas las plaquetas, se produce la sobreexpresión de receptores similares a P-selectina, degranulación y agregación. Este proceso promueve la adhesión plaquetaria al endotelio, liderizando la formación de precursores inflamatorios y tromboticos, reclutamiento leucocitario, formación de edema y producción de trampas extracelulares neutrofilicas (NETs).^{14, 15, 16}

Trampas Extracelulares Neutrofilicas (NETs): Las NETs intravasculares son prolongaciones de cromatina granular con el propósito de capturar patógenos y resultan de la combinación de neutrófilos activados y plaquetas. Aunque el papel principal de las NETs es capturar patógenos, la sobreproducción de éstas en realidad genera mayor daño tisular y disfunción orgánica. Además, específicamente en SDRA, la acumulación de factores inflamatorios a nivel alveolar llevan a la sobreproducción de NETs y las prolongaciones mismas pueden causar daño mecánico a nivel tisular pulmonar. Recientemente, se ha reportado que las mismas NETs pueden promover la activación plaquetaria, el depósito de fibrina y promover el proceso de trombosis, generando finalmente daño multiorgánico por el proceso trombótico microvascular que se produce.^{17, 18, 19}

Reclutamiento leucocitario y formación de edema: Las plaquetas tienen un papel significativo en el reclutamiento leucocitario, permeabilidad vascular y la formación de edema. En modelos murinos de SDRA secundario a sepsis, la depleción plaquetaria disminuye la infiltración de neutrófilos y reduce la formación de edema pulmonar, lo cual fue secundario a la disminución del reclutamiento leucocitario. Interesantemente, la disminución de la activación plaquetaria, produjo disminución del edema pulmonar, disminución de la hipertensión pulmonar, del edema intersticial y mejoró la oxigenación. Además, antagonizando los efectos de quemocinas derivadas de plaquetas, como CCL5 y CXCL4, se redujo la migración neutrofilica, el edema pulmonar y el daño tisular pulmonar.^{20, 21, 22, 23}

Significancia clínica de la activación plaquetaria en sepsis y SDRA: las plaquetas activadas son encontradas en cantidades significativas en órganos de pacientes con sepsis grave o choque séptico. Un estudio en pacientes críticos con sepsis concluyó que esta adhesión incontrolada de las plaquetas a los leucocitos y al endotelio, promueve la formación de trombosis microcirculatoria, contribuyendo finalmente a la disfunción multiorgánica. Se ha demostrado la acumulación de las plaquetas en los pulmones de los pacientes con SDRA. De hecho, la activación plaquetaria, su acumulación y migración al alveolo son las características del SDRA. Típicamente, el lavado broncoalveolar de los pacientes con SDRA tiene grandes cantidades de proteínas granulares plaquetarias alfa, sugiriendo gran actividad plaquetaria. Esta actividad plaquetaria aumentada produce mayor reclutamiento leucocitario a nivel alveolar produciendo daño pulmonar.

Esto fue confirmado en biopsias pulmonares de paciente con daño alveolar difuso, en quienes encontraron grandes cantidades de leucocitos en las vías aéreas pequeñas, debido a la excesiva activación plaquetaria.^{24, 25, 26, 27, 28}

Uso de la Aspirina en SDRA y Sepsis: La aspirina es un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa, tiene una vida media de 20 minutos y la mayor parte de su acción de produce a nivel de la circulación portal hepática. Fue usada anteriormente en dosis altas para el tratamiento de la fiebre reumática, siendo actualmente utilizada como tratamiento primario y secundario cardiovascular. Hay muchos mecanismos por el cual la aspirina puede actuar a nivel tanto de sepsis como de SDRA: 1) Inhibición de la ciclooxigenasa; 2) Inhibición del factor nuclear kappa B; 3) Producción de Óxido Nítrico (NO) y; 4) Producción de lipoxina.^{29, 30, 31, 32}

- 1) **Inhibición de la ciclooxigenasa:** El más obvio mecanismo es la inhibición irreversible de la COX-1 y COX-2. La inhibición resulta de la acetilación directa y obstrucción de la porción activa de la enzima, previniendo la interacción con el sustrato. Esta inhibición previene la conversión del ácido araquidónico en tromboxano A₂ y prostaglandinas, incluyendo la prostaglandina E₂ (PGE₂). Aspirina es significativamente más potente inhibiendo a COX-1 a dosis de 75 mg que a COX-2. COX-1 es responsable de los procesos hemostáticos normales, incluyendo la activación y

agregación plaquetaria a través de la producción de tromboxano A₂, siendo esta la característica tanto del SDRA y la sepsis. COX-2 sufre un incremento en su expresión posterior a su estimulación por IL-1, TNF alfa y lipopolisacaridos; y resulta en el incremento de la producción de prostaglandinas, incluyendo prostaglandina E₂. Prostaglandina E₂ es requerida para la formación de moléculas pro-inflamatorias así como para la formación de edema.^{33, 34, 35}

- 2) Inhibición de la producción del factor nuclear kappa B (NFkB): NFkB es un factor importante para la producción de citoquinas e interleucinas en el proceso inflamatorio. La Aspirina previene la producción de NFkB y finalmente la adhesión leucocitaria, esto se logra gracias a que la aspirina evita la liberación del NFkB de su inhibidor citoplasmático el iNFkB. Sin embargo, este efecto fue demostrado solo con dosis altas de aspirina.³⁶⁻³⁷
- 3) Producción de óxido nítrico: Bajas dosis de aspirina, reduce la inflamación en el endotelio vascular. En un estudio usando arterias coronarias disecadas porcinas, la aspirina mostro la acetilación directa de la proteína endotelial de la óxido nítrico sintasa, reduciendo así el óxido nítrico endotelial coronario. El óxido nítrico actúa como un anti-adhesivo, inhibiendo la activación y migración leucocitaria a través del endotelio, así como modulando el tono vascular y la formación de microtrombos en el estado séptico.³⁸⁻³⁹
- 4) Producción de lipoxina: Evidencia reciente ha demostrado un efecto antiinflamatorio no esteroideo que no está presente en otros AINES. La aspirina puede inducir la producción de un tipo de lipoxina denominada 15-epi lipoxina A₄ desencadenada por aspirina (ATL) y puede producirla a dosis de 75 mg. Una vez que la porción activa de la enzima COX es bloqueada por la acetilación de la aspirina, el ácido araquidónico es convertido a ATL. Los efectos antiinflamatorios de ATL han sido extensamente demostrados en modelos preclínicos sépticos y modelos de lipopolisacaridos productores de SDRA. ATL inhibe la producción de la interleucina 8 a través de la inhibición de la NFkB, reduciendo así la inflamación y la migración leucocitaria; y puede independientemente desencadenar la liberación del óxido nítrico. ATL

suprime los efectos anti-apoptóticos de la mieloperoxidasa a través de la inhibición de la vía de reconocimiento de la integrina B2, restaurando así el ciclo celular natural de los neutrófilos polimorfonucleares, conduciendo a una efectiva resolución de la inflamación. La inflamación persiste y el retraso de la apoptosis de los neutrófilos son la característica del SDRA.⁴⁰⁻⁴⁵

Evidencia preclínica del uso de la aspirina en SDRA y sepsis en modelos

animales: la aspirina ha demostrado tener efectividad en el tratamiento de modelos murinos sépticos, a quienes se les inyectó endotoxina de *Salmonella enteritidis*, observando que la administración de aspirina 30 minutos previos a la inyección de endotoxina disminuyó la mortalidad en las primeras 24 horas en dosis de 3.75, 15 y 30 mg/kg de aspirina.

Zarbock y cols., confirmaron que la agregación plaquetaria-neutrófila es la característica principal del SDRA y demostró que la disminución de esta agregación con aspirina a dosis de 1 mg/g en ratas con SDRA disminuyó la mortalidad y mejoró el intercambio gaseoso a nivel pulmonar.^{46, 47}

Evidencia observacional del uso de la aspirina en SDRA y sepsis en humanos:

Muchos estudios han evaluado la ingesta pre-hospitalaria de aspirina en pacientes con SDRA. Estos estudios son de cohorte observacional retrospectivo. Pacientes admitidos con neumonía adquirida en la comunidad en tratamiento previo con aspirina, tuvieron menor riesgo de ingreso a la UCI por complicación de la neumonía y una estadía hospitalaria más corta; demostrando disminución de la mortalidad en pacientes con uso previo de aspirina y menor riesgo de desarrollo de SDRA. Además, en esos pacientes que se internaron en la UCI con choque séptico y SDRA y que recibieron tratamiento con aspirina se evidenció una reducción de la mortalidad. Finalmente, en un estudio prospectivo de pacientes admitidos a una UCI médica o quirúrgica en tratamiento con aspirina o estatinas, aspirina no demostró disminuir la incidencia de choque séptico o SDRA, sin embargo, se observó una tendencia hacia la disminución de la mortalidad.

No todos los estudios observacionales encontraron una correlación entre el uso de tratamiento con aspirina y la disminución de la presencia de choque séptico y de SDRA. Un estudio multicéntrico sobre la asociación del uso prehospitalario de

aspirina y la presencia de SDRA en EEUU y Turquía no encontraron ninguna asociación. Este estudio involucro a 20 hospitales estadounidenses y dos hospitales en Turquía. En otro estudio de pacientes postoperados de válvula aórtica, no se encontró diferencia entre los pacientes que usaron tratamiento prehospitalario con aspirina entre aquellos que no lo usaron en cuanto a desarrollo de SDRA postquirúrgico.⁴⁸⁻⁵¹

Estudios controlados randomizados del uso de aspirina en sepsis y SDRA:

Hay escasos de estudios controlados aleatorizados sobre el uso de aspirina en sepsis o SDRA. Existe un estudio largo controlada aleatorizado del uso de antiinflamatorios no esteroideos, específicamente ibuprofeno vía endovenosa por 48 horas, en pacientes críticos con sepsis. Este estudio incluyo 455 pacientes y concluyo que ibuprofeno reduce los niveles de pirexia y taquicardia, pero no reduce el riesgo de desarrollo de choque séptico o SDRA ni de mortalidad. Debido a que la aspirina ejerce una función directa e independiente sobre COX, se necesitan más estudios prospectivos para evaluar los beneficios de la aspirina.⁵²

Desafíos del uso de la aspirina en pacientes críticos: Sepsis y SDRA están comúnmente asociados a trombocitopenia. Es vista en el 20-40% de los pacientes críticos, pero la incidencia varía entre los pacientes. En un estudio de pacientes de la UCI con trombocitopenia, el riesgo de cualquier sangrado incremento del 4.1% en pacientes sin trombocitopenia, a 53% de riesgo de sangrado en pacientes con cuenta plaquetaria menor de 100.000.

La seguridad de aspirina en pacientes con trombocitopenia en pacientes críticos no ha sido estudiada en estudios controlados prospectivos aleatorizados. Sin embargo, en un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes internados en la UCI, se encontró mejoría en cuanto a mortalidad con el uso de aspirina a pesar de su riesgo de sangrado. Incluso en pacientes oncológicos con cuentas plaquetarias menor a 50.000 no tuvieron episodios de sangrado a pesar del tratamiento con aspirina para problemas coronarios. Sin embargo, a pesar del bajo riesgo de sangrado con el uso de aspirina en pacientes trombocitopénicos, se necesita tener precaución a la hora de administrarlo. Aun se requieren estudios prospectivos sobre este tema.⁵³⁻⁵⁶

ORIENTACIÓN FUTURA: Varios estudios están actualmente investigando el uso de la aspirina tanto como prevención así como tratamiento mismo para pacientes sépticos y SDRA. En Australia, el estudio ANTISEPSIS (Aspirina para inhibir sepsis ACTRN12613000349741) evaluará si 100 mg de aspirina diarios por 5 a 7 años podrá disminuir la severidad de la sepsis, así como disminuir el ingreso a la UCI y mejorar mortalidad. En Brasil, se ejecuta un estudio fase 2 denominado Aspirina para el tratamiento de Sepsis (NCT01784159) donde se administra 200 mg de aspirina a pacientes con falla multiorgánica evaluando el score SOFA y los días de ventilación mecánica. El Grupo de Ensayos de Enfermedades Críticas en Estados Unidos (USCIITG) está conduciendo un estudio multicéntrico, aleatorizado doble ciego con la hipótesis de que el tratamiento temprano con aspirina prevendrá SDRA (Prevención de la lesión pulmonar Aguda con Aspirina).⁵⁷ Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo y otro grupo recibir 325 mg de dosis inicial seguida de 81 mg diarios por 7 días, siendo el objetivo principal el desarrollo de SDRA. Otro estudio realizándose en el Reino Unido de tipo prospectivo aleatorizado fase 2 denominado Aspirina como tratamiento para SDRA (STAR trial NCT02326350), en el cual se administra aspirina dentro de las primeras 72 horas de diagnóstico de SDRA a dosis de 75 mg diarios y a otro grupo placebo, por un máximo de 14 días; el objetivo del estudio es medir el índice de oxigenación a los 7 días.

JUSTIFICACION:

Los pacientes con SDRA representan un 5% del total de los pacientes ventilados, la mayoría de los estudios han demostrado que las tasas de SDRA leve representan solo 25% de los pacientes con SDRA, mientras que los pacientes con SDRA moderado a grave representan el 75% restante. En las últimas décadas se ha intentado probar cual es el tratamiento médico más adecuado en los pacientes con SDRA, sin embargo hasta el momento no se ha logrado determinar un tratamiento médico optimo que pueda frenar a un SDRA establecido, en tal sentido el uso de la aspirina ha demostrado disminuir la mortalidad sobre este tipo de pacientes en especial cuando se usa como profilaxis en pacientes con tendencia a desarrollar SDRA en la historia natural de su enfermedad de base; sin embargo, aún no se tienen datos concretos de la aspirina sobre la mortalidad en pacientes con un SDRA establecido internados en las Unidades de Cuidados Intensivos, siendo esta última interrogante la pretensión de este estudio

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es el efecto sobre la morbimortalidad con el uso de aspirina en los pacientes con Síndrome de Distress Respiratorio Agudo en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México?

HIPOTESIS:

- Hipótesis Nula: El uso de aspirina en pacientes con Síndrome de Distress Respiratorio Agudo no tiene ningún efecto sobre la morbimortalidad.
- Hipótesis Alternativa: El uso de aspirina en pacientes con Síndrome de Distress Respiratorio Agudo disminuye la morbimortalidad en estos pacientes.

OBJETIVOS:

A) GENERAL:

- Determinar el efecto sobre la morbilidad a los 28 días con el uso de aspirina en los pacientes con Síndrome de Distress Respiratorio Agudo.

B) ESPECIFICOS:

- Cuantificar los cambios en los valores de PaO_2/FiO_2 en los pacientes que reciben aspirina como tratamiento farmacológico del SDRA.
- Determinar los valores de la $DA-aO_2$ en pacientes tratados con aspirina como tratamiento farmacológico del SDRA.
- Conocer los días de ventilación mecánica con el tratamiento en base a aspirina en los pacientes con SDRA.
- Determinar la asociación de los valores del score APACHE II y su relación con la morbilidad en los pacientes con SDRA tratados con aspirina.
- Determinar la distensibilidad pulmonar en los pacientes con SDRA tratados con aspirina.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO.-

ENFOQUE CUANTITATIVO

TIPO DE ESTUDIO: Ensayo clínico experimental, prospectivo aleatorizado simple, que se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos durante el periodo comprendido del 01 Diciembre del 2015 al 15 de Junio del 2016.

METODOLOGIA:

Se incluyeron los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos y que reunían criterios para diagnóstico de SDRA independientemente de la severidad según criterios de Berlín, los cuales se dividieron en dos grupos de manera aleatoria. El Grupo CON ASPIRINA recibió 100 mg de Acido Acetilsalicílico durante el lapso de 10 días además del tratamiento estándar para SDRA, y el grupo SIN ASPIRINA no recibió Acido Acetilsalicílico, pero recibió tratamiento estándar para SDRA.

MUESTRA:

$$n = \frac{t^2 \times P(1-P)}{m^2}$$

t= fiabilidad al 95% (1.96)

P= Prevalencia estimada de la patología es del 25 %

m= Margen de error de 0.5%

n= 277

Grupo A: 138 pacientes

Grupo B: 138 pacientes

Grupo A: SIN ASPIRINA, que recibió tratamiento con aspirina 100 mg vía enteral por el lapso de 10 días, además del tratamiento estándar para SDRA.

Grupo B: CON ASPIRINA, no recibieron aspirina, pero si el tratamiento estándar para SDRA.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes mayores de 18 años de edad independientemente del género

Pacientes con diagnóstico de SDRA leve, moderado y grave, según los criterios de Berlín.

Pacientes bajo ventilación mecánica invasiva

Pacientes que firmen consentimiento informado.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

Pacientes embarazadas

Pacientes en tratamiento con estatinas u otro antiagregante plaquetario durante las últimas 4 semanas.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes fallecidos durante el periodo de estudio.

Pacientes que retiren consentimiento informado

Pacientes con recuento plaquetario menor a 50.000 plaquetas.

Pacientes con signos clínicos evidentes de sangrado.

Pacientes con úlcera gástrica activa o sangrado digestivo.

Pacientes con antecedente de alergia a la aspirina o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo inhibidor de prostaglandinas.

Pacientes con historia de asma bronquial en tratamiento.

Pacientes con historia de alteraciones hematológicas conocidas como Hemofilia o cualquier otro desorden hemorrágico.

Pacientes sin vía enteral expedita (por ejemplo obstrucción intestinal).

VARIABLES:

Variable Independiente:

Tipo de variable	Definición	Medición
Aspirina: Ácido AcetilSalicílico	Cuantitativa	Dosis en miligramos

Variable Dependiente:

Tipo de variable	Definición	Medición
Morbimortalidad: presencia y efectos de alguna enfermedad en una población	Cualitativa	Curva de Kaplan Meyer
Día de Ventilación Mecánica: días de duración conectado al ventilador mecánico	Cuantitativa	Días
Diferencia Alveolo-Arterial de Oxígeno: relación de PO ₂ arterial y gas alveolar	Cuantitativa	Relación PAO ₂ /PaO ₂
Valores de PaO ₂ /FiO ₂ : Relación entre PaO ₂ arterial y fracción inspirada de O ₂	Cuantitativa	Relación PaO ₂ /FiO ₂
Distensibilidad Pulmonar: Relación entre el volumen tidal y la diferencia de presiones (meseta-PEEP)	Cuantitativa	Fórmulas de distensibilidad pulmonar
Score APACHE II: Score para medir la gravedad de una enfermedad de pacientes en la UCI	Cuantitativa	Escala APACHE II

El análisis estadístico se realizó mediante el uso comparación de medias independientes usando T de Student a través del programa estadístico SPSS 22.

TABLA DE ALEATORIZACION:

Primer Ingreso	Segundo Ingreso
Grupo A	Grupo B

El primer ingreso con el diagnóstico de SDRA fue asignado al grupo A, el segundo ingreso al grupo B, y así sucesivamente se asignaron a los pacientes ingresados con diagnóstico de SDRA.

RESULTADOS

Grupo = Aspirina

A continuación se muestran las tablas de frecuencia del grupo de estudio con aspirina (n=5), donde observamos que el porcentaje de mortalidad del grupo es de 60% (n=3), donde todos los individuos del grupo fueron del sexo masculino, con edades que variaron entre 34 y 48 años, con una media de 41.2 años.

Tablas de frecuencias:

TABLA 2: FRECUENCIA EN EDAD

		Edad 1ª			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	34,00	1	20,0	20,0	20,0
	37,00	1	20,0	20,0	40,0
	43,00	1	20,0	20,0	60,0
	44,00	1	20,0	20,0	80,0
	48,00	1	20,0	20,0	100,0
	Total	5	100,0	100,0	

a. Grupo = Aspirina

TABLA 3: FRECUENCIA EN MORTALIDAD

		Mortalidad 1ª			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	muerto	3	60,0	60,0	60,0
	vivo	2	40,0	40,0	100,0
	Total	5	100,0	100,0	

a. Grupo = Aspirina

TABLA 4: FRECUENCIA EN GÉNERO

		Genero 1ª			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	varon	5	100,0	100,0	100,0

a. Grupo = Aspirina

Grupo = Sin aspirina

La tablas de frecuencia del grupo SIN ASPIRINA muestra una mortalidad del 80% del total de pacientes (n=5), donde 4 fueron de sexo masculino (80%) y 1 de sexo femenino (20%), con edades entre 39 y 60 años, con una media de 45 años.

Tablas de frecuencia

TABLA 5: FRECUENCIA POR EDAD

		Edad 1 ^a			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	39,00	1	20,0	20,0	20,0
	40,00	1	20,0	20,0	40,0
	41,00	1	20,0	20,0	60,0
	45,00	1	20,0	20,0	80,0
	60,00	1	20,0	20,0	100,0
	Total	5	100,0	100,0	

a. Grupo = Sin aspirina

TABLA 6: FRECUENCIA POR MORTALIDAD

		Mortalidad 1 ^a			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	muerto	4	80,0	80,0	80,0
	vivo	1	20,0	20,0	100,0
	Total	5	100,0	100,0	

a. Grupo = Sin aspirina

TABLA 7: FRECUENCIA POR GÉNERO

		Genero 1 ^a			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	mujer	1	20,0	20,0	20,0
	varon	4	80,0	80,0	100,0
	Total	5	100,0	100,0	

a. Grupo = Sin aspirina

Descriptivos

TABLA 8: ESTADISTICOS DESCRIPTIVOS

Grupo = Aspirina

Estadísticos descriptivos^a

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza
PaO2_FiO2_Dia 1	5	73,00	187,00	128,4000	44,42747	1973,800
PaO2_FiO2_Dia 5	5	128,00	216,00	179,6000	32,80701	1076,300
PaO2_FiO2_Dia 10	5	69,00	217,00	158,4000	56,73447	3218,800
DAaO2_Dia 1	5	103,00	408,00	189,6000	127,47274	16249,300
DAaO2_Dia 5	5	107,00	399,00	186,6000	121,57426	14780,300
DAaO2_Dia 10	5	98,00	429,00	181,8000	140,75049	19810,700
Distensibilidad_Dia 1	5	20,00	43,00	25,8000	9,67988	93,700
Distensibilidad_Dia 5	5	11,00	48,00	31,0000	15,13275	229,000
Distensibilidad_Dia 10	5	18,00	52,00	33,0000	14,71394	216,500
APACHE_II_Dia 1	5	9,00	24,00	17,4000	5,68331	32,300
APACHE_II_Dia 5	5	10,00	34,00	21,4000	9,68504	93,800
APACHE_II_Dia 10	5	6,00	37,00	19,4000	11,73882	137,800
Grupo	5	1,00	1,00	1,0000	,00000	,000
Dias_Totales_VM	5	9,00	26,00	15,8000	6,30079	39,700
Dias_UCI	5	9,00	26,00	16,4000	6,10737	37,300
Dias_Hospit Total	5	9,00	26,00	19,8000	7,19027	51,700
Edad	5	34,00	48,00	41,2000	5,63028	31,700
Mortalidad	5	1,00	2,00	1,4000	,54772	,300
Sexo	5	2,00	2,00	2,0000	,00000	,000
N válido (por lista)	5					

a. Grupo = Aspirina

TABLA 9: ESTADISTICOS DESCRIPTIVOS
Grupo = Sin aspirina

Estadísticos descriptivos ^b						
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza
PaO2_FiO2_Dia 1	5	22,00	83,00	58,4000	25,20516	635,300
PaO2_FiO2_Dia 5	5	69,00	179,00	132,4000	45,47307	2067,800
PaO2_FiO2_Dia 10	5	58,00	185,00	132,4000	52,59563	2766,300
DAaO2_Dia 1	5	228,00	471,00	399,8000	98,12339	9628,200
DAaO2_Dia 5	5	88,00	280,00	134,4000	81,73310	6680,300
DAaO2_Dia 10	5	102,00	433,00	197,0000	141,90314	20136,500
Distensibilidad_Dia 1	5	16,00	43,00	31,6000	12,03329	144,800
Distensibilidad_Dia 5	5	12,00	33,00	25,2000	8,58487	73,700
Distensibilidad_Dia 10	5	12,00	37,00	30,8000	10,56882	111,700
APACHE_II_Dia 1	5	15,00	28,00	23,2000	5,54076	30,700
APACHE_II_Dia 5	5	15,00	31,00	24,4000	6,98570	48,800
APACHE_II_Dia 10	5	16,00	46,00	26,2000	12,47798	155,700
Grupo	5	2,00	2,00	2,0000	,00000	,000
Dias_Totales_VM	5	7,00	34,00	16,8000	10,52141	110,700
Dias_UCI	5	7,00	34,00	17,0000	10,41633	108,500
Dias_Hospit Total	5	7,00	34,00	19,2000	10,52141	110,700
Edad	5	39,00	60,00	45,0000	8,68907	75,500
Mortalidad	5	1,00	2,00	1,2000	,44721	,200
Sexo	5	1,00	2,00	1,8000	,44721	,200
N válido (por lista)	5					

b. Grupo = Sin aspirina

TABLA 10: Prueba T:

Estadísticas de grupo

	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
APACHE_II_Dia 1	Aspirina	5	17,4000	5,68331	2,54165
	Sin aspirina	5	23,2000	5,54076	2,47790
APACHE_II_Dia 5	Aspirina	5	21,4000	9,68504	4,33128
	Sin aspirina	5	24,4000	6,98570	3,12410
APACHE_II_Dia 10	Aspirina	5	19,4000	11,73882	5,24976
	Sin aspirina	5	26,2000	12,47798	5,58032
PaO2_FiO2_Dia 1	Aspirina	5	128,4000	44,42747	19,86857
	Sin aspirina	5	58,4000	25,20516	11,27209
PaO2_FiO2_Dia 5	Aspirina	5	179,6000	32,80701	14,67174
	Sin aspirina	5	132,4000	45,47307	20,33617
PaO2_FiO2_Dia 10	Aspirina	5	158,4000	56,73447	25,37243
	Sin aspirina	5	132,4000	52,59563	23,52148
DAaO2_Dia 1	Aspirina	5	189,6000	127,47274	57,00754
	Sin aspirina	5	399,8000	98,12339	43,88211
DAaO2_Dia 5	Aspirina	5	186,6000	121,57426	54,36966
	Sin aspirina	5	134,4000	81,73310	36,55215
DAaO2_Dia 10	Aspirina	5	181,8000	140,75049	62,94553
	Sin aspirina	5	197,0000	141,90314	63,46101
Distensibilidad_Dia 1	Aspirina	5	25,8000	9,67988	4,32897
	Sin aspirina	5	31,6000	12,03329	5,38145
Distensibilidad_Dia 5	Aspirina	5	31,0000	15,13275	6,76757
	Sin aspirina	5	25,2000	8,58487	3,83927
Distensibilidad_Dia 10	Aspirina	5	33,0000	14,71394	6,58027
	Sin aspirina	5	30,8000	10,56882	4,72652

Dias_Totales_VM	Aspirina	5	15,8000	6,30079	2,81780
	Sin aspirina	5	16,8000	10,52141	4,70532
Dias_UCI	Aspirina	5	16,4000	6,10737	2,73130
	Sin aspirina	5	17,0000	10,41633	4,65833
Dias_Hospit Total	Aspirina	5	19,8000	7,19027	3,21559
	Sin aspirina	5	19,2000	10,52141	4,70532
Edad	Aspirina	5	41,2000	5,63028	2,51794
	Sin aspirina	5	45,0000	8,68907	3,88587
Mortalidad	Aspirina	5	1,4000	,54772	,24495
	Sin aspirina	5	1,2000	,44721	,20000
Sexo	Aspirina	5	2,0000	,00000	,00000
	Sin aspirina	5	1,8000	,44721	,20000

Continuación de la prueba T.....

TABLA 11: Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de		prueba t para la igualdad de medias						
		calidad de varianzas		T	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.						Inferior	Superior
APACHE_II_Dia 1	Se asumen varianzas iguales	,071	,796	-1,634	8	,141	-5,80000	3,54965	-13,98550	2,38550
	No se asumen varianzas iguales			-1,634	7,995	,141	-5,80000	3,54965	-13,98642	2,38642
APACHE_II_Dia 5	Se asumen varianzas iguales	,618	,454	-,562	8	,590	-3,00000	5,34041	-15,31501	9,31501
	No se asumen varianzas iguales			-,562	7,275	,591	-3,00000	5,34041	-15,53178	9,53178
APACHE_II_Dia 10	Se asumen varianzas iguales	,062	,809	-,888	8	,401	-6,80000	7,66159	-24,46766	10,86766
	No se asumen varianzas iguales			-,888	7,970	,401	-6,80000	7,66159	-24,47911	10,87911
PaO2_FiO2_Dia 1	Se asumen varianzas iguales	1,579	,244	3,064	8	,015	70,00000	22,84338	17,32307	122,67693
	No se asumen varianzas iguales			3,064	6,333	,021	70,00000	22,84338	14,80946	125,19054
PaO2_FiO2_Dia 5	Se asumen varianzas iguales	,809	,395	1,882	8	,097	47,20000	25,07628	-10,62601	105,02601
	No se asumen varianzas iguales			1,882	7,276	,100	47,20000	25,07628	-11,64245	106,04245
PaO2_FiO2_Dia 10	Se asumen varianzas iguales	,009	,927	,751	8	,474	26,00000	34,59798	-53,78308	105,78308
	No se asumen varianzas iguales			,751	7,955	,474	26,00000	34,59798	-53,86253	105,86253
DAaO2_Dia 1	Se asumen varianzas iguales	,197	,669	-2,922	8	,019	-210,20000	71,94095	-376,09612	-44,30388
	No se asumen varianzas iguales			-2,922	7,508	,021	-210,20000	71,94095	-378,00570	-42,39430
DAaO2_Dia 5	Se asumen varianzas iguales	,435	,528	,797	8	,449	52,20000	65,51427	-98,87619	203,27619
	No se asumen varianzas iguales			,797	7,002	,452	52,20000	65,51427	-102,70567	207,10567
DAaO2_Dia 10	Se asumen varianzas iguales	,023	,882	-,170	8	,869	-15,20000	89,38367	-221,31911	190,91911
	No se asumen varianzas iguales			-,170	7,999	,869	-15,20000	89,38367	-221,32149	190,92149
Distensibilidad_Dia 1	Se asumen varianzas iguales	,630	,450	-,840	8	,425	-5,80000	6,90652	-21,72646	10,12646

Se realizó el análisis a través de la prueba T de Student para variables independientes, analizando la homogeneidad de la varianza por medio de la prueba de Levene con valor $p > 0.05$ por lo cual se consideran a todas las variables con homogeneidad de varianzas, con 8 grados de libertad. No se evidencia significancia estadística entre el uso de aspirina y el grupo control para mejorar la PaO₂/FiO₂ (valor $p = 0.097$ al Día 5 de tratamiento; y una $p = 0.474$ al Día 10 de tratamiento, con un IC 95%), DAaO₂ (valor $p = 0.449$ al Día 5 de tratamiento; y un valor $p = 0.869$ al Día 10 de tratamiento, con IC 95%), Distensibilidad (Cstat) (valor $p = 0.425$ al Día 1 de tratamiento; valor $p = 0.477$ al Día 5 de tratamiento; valor $p = 0.793$ al Día 10 de tratamiento, con IC 95%), y su relación con el nivel de APACHE II en ambos grupos (valor $p = 0.141$ al Día 1, valor $p = 0.590$ al Día 5, valor $p = 0.401$ al Día 10 de tratamiento, con IC 95%), excepto al inicio del tratamiento (Día 1) en las variables PaO₂/FiO₂ y DAaO₂ con valor $p = 0.015$ y 0.019 , respectivamente, con IC 95%

Con respecto a días de ventilación mecánica (valor $p = 0.860$, IC 95%) días de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva (valor $p = 0.914$, con IC 95%) y días de estancia hospitalaria (valor $p = 0.919$, IC 95%), no se observa significancia estadística entre ambos grupos. Así como la mortalidad tampoco evidencia significancia estadística para considerar el tratamiento con aspirina coadyuvante en la disminución de esta variable (valor $p = 0.545$, IC 95%)

DISCUSION

El Síndrome de Distress Respiratorio Agudo es caracterizado por presentar daño de la pared epitelial-endotelial alveolar, resultando en una afluencia neutrofílica y edema pulmonar. La activación plaquetaria y secundariamente la captura de neutrófilos, juegan un papel importante en la propagación de la inflamación del SDRA. Varios estudios en animales han demostrado que la aspirina disminuye el edema pulmonar y la Lesión Pulmonar Aguda (LPA). En estudios observacionales, pacientes en tratamiento con aspirina antes de su internación hospitalaria, tuvieron menos riesgo de desarrollar SDRA.

El año 2014, U Imran Hamid et al., publica uno de los primeros estudios referentes a la acción antiinflamatoria de la aspirina en el SDRA, en el cual se estudiaron a 33 pacientes divididos en 3 grupos (aspirina: 75 mg, aspirina: 1200 mg y un grupo placebo); en dicho estudio se administró la aspirina 7 días antes de la inhalación de lipopolisacárido (LPS) (50 microgramos), posteriormente se realizó BAL a las 6 horas de la inhalación del LPS, evidenciándose disminución de los marcadores de inflamación: TNF α , MMP8, MMP9, IL6, sin embargo aún se cuestionaba la acción de la aspirina en pacientes con SDRA establecido. De igual manera, The Lung Injury Prevention Study with Aspirin (LIPS-A) un estudio multicéntrico doble ciego randomizado se encargó de probar la eficacia de la aspirina como tratamiento previo a la presencia de SDRA como tal.

En octubre del 2015, se publica el artículo: Aspirin therapy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) is associated with reduced intensive care unit mortality: a prospective analysis, donde se realiza un estudio de intervención con el uso de aspirina tanto preUCI como en pacientes con el diagnóstico establecido de SDRA, demostrando la eficacia de la aspirina en reducir la mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos, siendo este el primer estudio que lo demuestra.

En nuestro estudio, se obtuvieron 10 pacientes (5 en el grupo de aspirina y 5 en el grupo sin aspirina) en quienes se realizó la evaluación de diferentes variables gasométricas (PaO₂/FiO₂, DAaO₂) y no gasométricas (Distensibilidad y la relación de los valores de APACHE II), para poder determinar si el uso de la aspirina modifica estas variables a través de su acción fisiopatológica ya mencionada. Pudimos evidenciar que la utilización de 100 mg de aspirina en pacientes con SDRA (independientemente de su gravedad) no disminuye estadísticamente la tasa de mortalidad, aunque hablando por grupos pudimos ver que del total de los pacientes del grupo de aspirina (N=5), dos sobrevivieron (60%, N=2) hasta el alta hospitalaria. De los pacientes en tratamiento con aspirina se evidencio una media de días de ventilación mecánica de 15.8 y de 16.8 para los pacientes sin aspirina, sin valores estadísticos significativos entre ambos grupos, con

una media de días de internación en la UCI de 16.4 para el grupo de aspirina y de 17 días para el grupo sin aspirina (sin significancia estadística en ambos grupos). De igual forma no se demostró disminución de los días de estancia hospitalaria al comparar ambos grupos. Al comparar la gravedad clínica de ambos grupos, pudimos ver que los pacientes más graves se encontraron en el grupo sin aspirina, donde un 80% (N=4) murieron.

Si bien los hechos del mecanismo de acción fisiopatológico de la aspirina están bien determinados, no pudimos demostrar que la acción de este fármaco beneficie a los pacientes con SDRA.

Sin embargo, en la actualidad se están llevando a cabo estudios de investigación del uso de la aspirina tanto en sepsis como en SDRA: En Australia, el estudio ANTISEPSIS (Aspirina para inhibir sepsis ACTRN12613000349741) evaluará si 100 mg de aspirina diarios por 5 a 7 años podrá disminuir la severidad de la sepsis, así como disminuir el ingreso a la UCI y mejorar mortalidad. En Brasil, se ejecuta un estudio fase 2 denominado Aspirina para el tratamiento de Sepsis (NCT01784159) donde se administra 200 mg de aspirina a pacientes con falla multiorgánica evaluando el score SOFA y los días de ventilación mecánica. El Grupo de Ensayos de Enfermedades Críticas en Estados Unidos (USCIITG) está conduciendo un estudio multicéntrico, aleatorizado doble ciego con la hipótesis de que el tratamiento temprano con aspirina prevendrá SDRA (Prevención de la lesión pulmonar Aguda con Aspirina. Otro estudio realizándose en el Reino Unido de tipo prospectivo aleatorizado fase 2 denominado Aspirina como tratamiento para SDRA (STAR trial NCT02326350), en el cual se administra aspirina dentro de las primeras 72 horas de diagnóstico de SDRA a dosis de 75 mg diarios y a otro grupo placebo, por un máximo de 14 días; el objetivo del estudio es medir el índice de oxigenación a los 7 días.

CONCLUSIONES

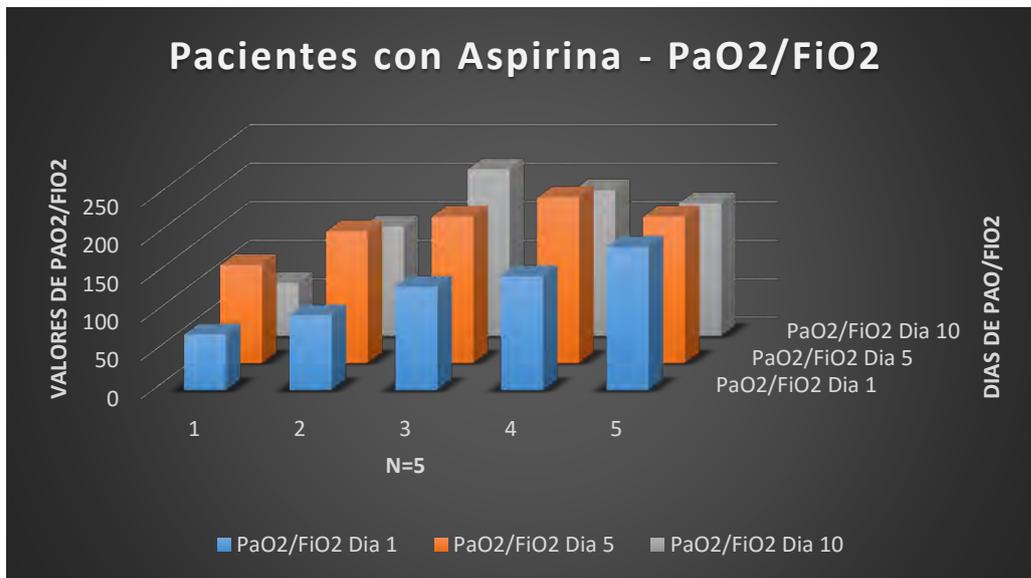
El uso de la aspirina en pacientes con SDRA establecido, independientemente de su gravedad; no disminuye la mortalidad, no disminuye los días de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva ni la Hospitalaria, así como tampoco disminuye los días de ventilación mecánica, ni mejora la PaO_2/FiO_2 , $DAaO_2$, $Cstat$.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

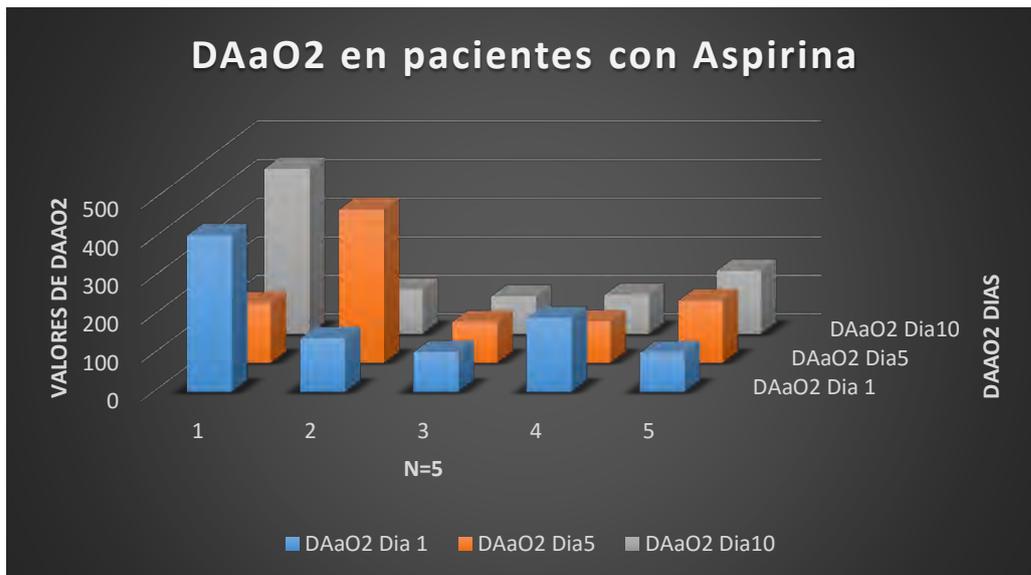
- Los datos obtenidos del presente estudio son limitantes debido al tamaño de la muestra ya que hubieron pacientes más graves con SDRA quienes contaban con criterios de exclusión al estudio.
- Pocos pacientes internados con SDRA con criterios de inclusión para el estudio.

ANEXOS

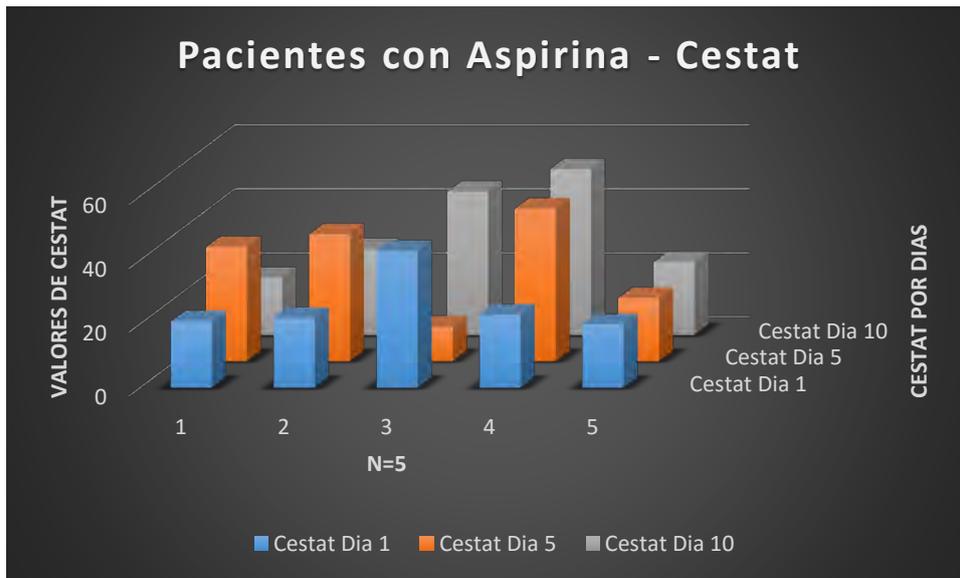
CUADRO 1: PaO₂/FiO₂ en pacientes con Aspirina



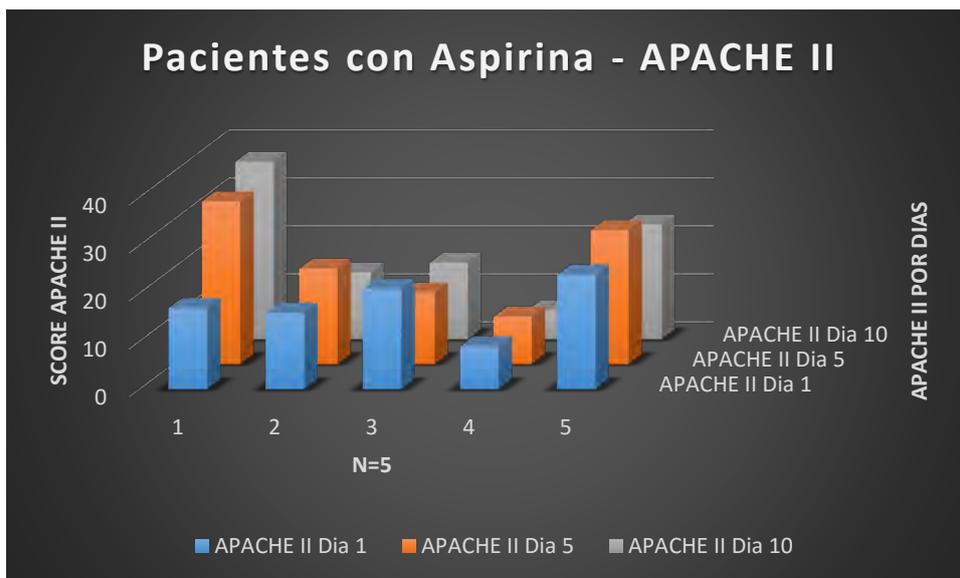
CUADRO 2: Diferencia Alveolo-arterial en pacientes con aspirina



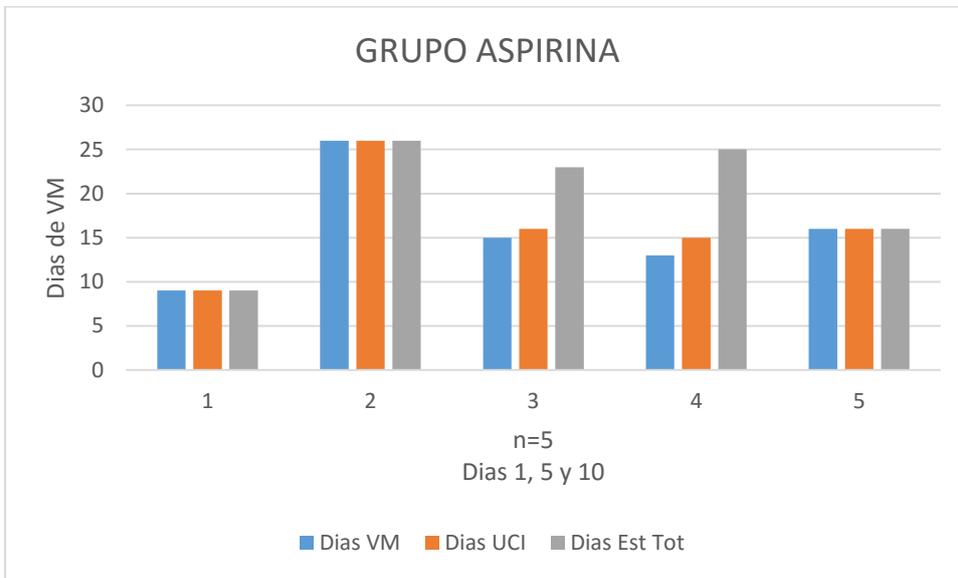
CUADRO 3: Distensibilidad en pacientes con aspirina



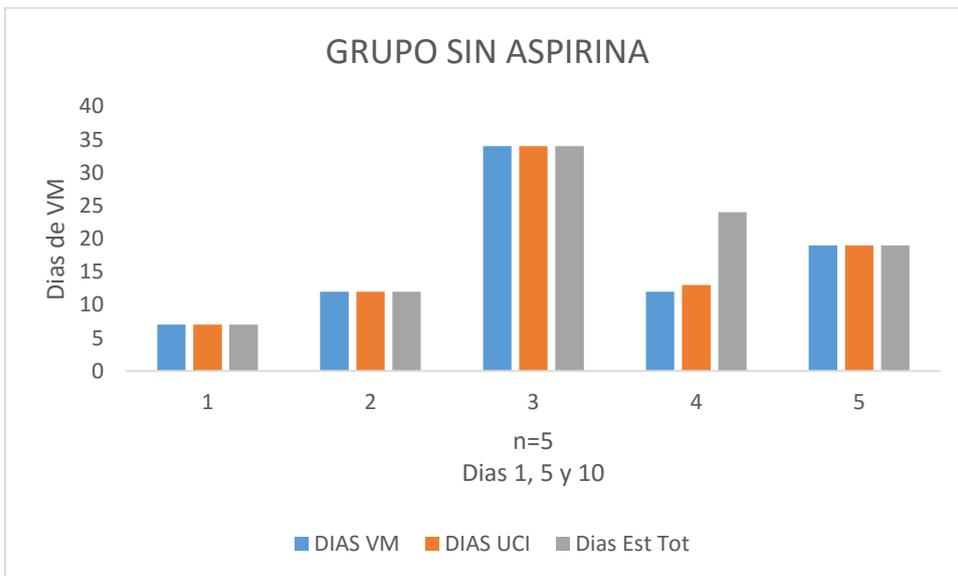
CUADRO 4: Score APACHE II en pacientes con Aspirina



CUADRO 5: Días de Ventilación Mecánica, Días de Estancia en UCI y Días de hospitalización en grupo con aspirina



CUADRO 6 Días de Ventilación Mecánica, Días de Estancia en UCI y Días de hospitalización en grupo sin aspirina



CUADRO 7: Mortalidad en pacientes con aspirina



CUADRO 8: Mortalidad en pacientes sin aspirina



REFERENCIAS

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3, pt. 1): 818-24.
2. Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: time to revisit its definition. *Crit Care Med* 2008; 36(10): 2912-21.
3. Ranieri VM, Rubenfeld DG, Thompson BT. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307(23).
4. Villar J, Blanco J, Añón JM. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1932-41.
5. Tomaszewski JF. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2000; 21(3): 425-66.
6. Peñuelas O, Aramburu JA, Frutos-Vivar F, Esteban A. Pathology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a clinical-pathological correlation. *Clin Chest Med* 2006; 27: 571-8.
7. Andrew J Boyle, Stefania Di Gangi, Umar I Hamid, et al. Aspirin therapy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) is associated with reduced intensive care unit mortality: a prospective analysis. *Critical Care* 2015, 19:109.
8. O Eickmeier, H Seki, O Haworth, et al. Aspirin-triggered resolvins D1 reduces mucosal inflammation and promotes resolution in a murine model of acute lung injury. *Mucosal Immunology*, Volume 6 Numero 2, March 2013: 257.
9. Andrew James Boyle, Rob Mac Sweeney, Daniel Francis McAuley. Pharmacological treatments in ARDS a state-of-the-art update. *BMC Medicine* 2013, 11:166.
10. U Imran Hamid, J Conlon, S Spence, A Krasnodembskaya, A Kissenpfennig, DF McAuley, CM O'Kane. Aspirin reduces neutrophilic pulmonary inflammation in a human model of acute respiratory distress syndrome induced by inhaled lipopolysaccharide. *Intensive Care Medicine Experimental* 2014, 2(Suppl 1):P80.
11. Zarbock A, Polanowska-Grabowska RK, Ley K. Platelet-neutrophil interactions: linking hemostasis and inflammation. *Blood Rev.* 2007; 21:99-111.
12. Ruiz FA, Lea CR, Oldfield E, Docampo R. Human platelet dense granules contain polyphosphate and are similar to acidocalcisomes of bacteria and unicellular eukaryotes. *J Biol Chem.* 2004; 279:44250-7.
13. Shi G, Morrell CN. Platelets as initiators and mediators of inflammation at the vessel wall. *Thromb Res.* 2011; 127:387-90.
14. Yaguchi A, Lobo FLM, Vincent JL, Pradier O. Platelet function in sepsis. *J Thromb Haemost.* 2004; 2:2096-102.
15. Gros A, Ollivier V, Ho-Tin-Noe B. Platelets in inflammation: regulation of leukocyte activities and vascular repair. *Front Immunol.* 2015; 5:1-8.
16. Smith TL, Weyrich AS. Platelets as central mediators of systemic inflammatory responses. *Thromb Res.* 2011; 127:391-4.

17. McDonald B, Urrutia R, Yipp BG, Jenne CN, Kubes P. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe*. 2012;12:324–33.
18. Zawrotniak M, Rapala-kozik M. Neutrophil extracellular traps (NETs)—formation and implications. *Acta Biochim Pol*. 2013;60:277–84.
19. Fuchs T, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:15880–5.
20. Asaduzzaman M, Lavasani S, Rahman M, Rahman M, Zhang S, Braun OO, et al. Platelets support pulmonary recruitment of neutrophils in abdominal sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37:1389–96.
21. Hidalgo A, Chang J, Jang JE, Peired A, Chiang EY, Frenette PS. Heterotypic interactions enabled by polarized neutrophil microdomains mediate thrombo-inflammatory injury. *Nat Med*. 2009;15:384–91.
22. Goff CD, Corbin RS, Theiss SD, Frierson HF, Cephas GA, Tribble CG, et al. Postinjury thromboxane receptor blockade ameliorates acute lung injury. *Ann Thorac Surg*. 1997;64:826–9.
23. Grommes J, Alard JE, Drechsler M, Wantha S, Morgelin M, Kuebler WM, et al. Disruption of platelet-derived chemokine heteromers prevents neutrophil extravasation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:628–36.
24. Eisen DP. Manifest beneficial effects of acetyl salicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on sepsis. *Intensive Care Med*. 2012;38:1249–57.
25. Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C, Fateh-Moghadam S, Neumann FJ. Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. 1997;23:379–85.
26. Idell S, Maunder R, Fein AM, Switalska HI, Tuszynski GP, McLarty J, et al. Platelet-specific alpha-granule proteins and thrombospondin in bronchoalveolar lavage in the adult respiratory distress syndrome. *Chest*. 1989;96:1125–32.
27. Ortiz-Muñoz G, Mallavia B, Bins A, Headley M, Krummel MF, Looney MR. Aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 regulates neutrophil-platelet aggregation and attenuates acute lung injury in mice. *Blood*. 2014;23:2625–34.
28. Mandal RV, Mark EJ, Kradin RL. Megakaryocytes and platelet homeostasis in diffuse alveolar damage. *Exp Mol Pathol*. 2007;83:327–31.
29. Floyd CN, Ferro A. Mechanisms of aspirin resistance. *Pharmacol Ther*. 2014;141:69–78.
30. Weber C, Erl W, Pietsch A, Weber PC. Aspirin inhibits nuclear factor B mobilization and monocyte adhesion in stimulated human endothelial cells. *Circulation*. 1995;91:1914–7.
31. Taubert D, Berkels R, Grosser N, Schröder H, Gründemann D, Schömig E. Aspirin induces nitric oxide release from vascular endothelium: a novel mechanism of action. *Br J Pharmacol*. 2004;143:159–65.

32. El Kebir D, József L, Pan W, Wang L, Petasis NA, Serhan CN, et al. 15-epi-lipoxin A4 inhibits myeloperoxidase signaling and enhances resolution of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:311–9.
33. Eliopoulos AG, Dumitru CD, Wang C, Cho J, Tsihchlis PN. Induction of COX-2 by LPS in macrophages is regulated by Tpl2-dependent CREB activation signals. *EMBO J*. 2002;21:4831–40.
34. Bishop-Bailey D, Pepper JR, Larkin SW, Mitchell JA. Differential induction of cyclooxygenase-2 in human arterial and venous smooth muscle: role of endogenous prostanoids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1655–61.
35. Morris T, Stables M, Hobbs A, de Souza P, Coiville-Nash P, Watner P, et al. Effects of low-dose aspirin on acute inflammatory responses in humans. *J Immunol*. 2009;183:2089–96.
36. Yoo C, Lee S, Lee C, Kim TW, Han SK, Shim YS. Effect of acetylsalicylic acid on endogenous I κ B kinase activity in lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;280:L3–9.
37. Brune K, Graft P. Non-steroid anti-inflammatory drugs: influence of extra-cellular pH on biodistribution and pharmacological effects. *Biochem Pharmacol*. 1978;27:525–30.
38. Cyrus T, Sung S, Zhao L, Funk CD, Tang S, Praticò D. Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability, and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation*. 2002;106:1282–7. Toner et al. *Critical Care* (2015) 19:374 Page 8 of 9
39. Trzeciak S, Cinel IC, Dellinger P, Shapiro NI, Arnold RC, Parrillo JE, et al. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med*. 2008;15:399–413.
40. Fukunaga K, Kohli P, Bonnans C, Fredenburgh LE, Levy BD. Cyclooxygenase 2 plays a pivotal role in the resolution of acute lung injury. *J Immunol*. 2005;174:5033–9.
41. Smith WL, De Witt DL. Biochemistry of prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and synthase-2 and their differential susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol*. 1995;15:179–94.
42. József L, Zouki C, Petasis N, Serhan CN, Filep JG. Lipoxin A4 and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 inhibit peroxynitrite formation, NF- κ B and AP-1 activation, and IL-8 gene expression in human leukocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:13266–71.
43. Hussain M, Javeed A, Ashraf M, Zhao Y, Mukhtar MM, Rehman MU. Aspirin and immune system. *Int Immunopharmacol*. 2012;12:10–20.
44. Godson C, Mitchell S, Harvey K, Petasis NA, Hogg N, Brady HR. Lipoxins rapidly stimulate nonphlogistic phagocytosis of apoptotic neutrophils by monocyte-derived macrophages. *J Immunol*. 2000;164:1663–7.
45. Matut T, Eil AD. Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1969–77.

46. Fang X, Abbott J, Cheng L, Colby JK, Lee JW, Levy BD, et al. Human mesenchymal stem (stromal) cells promote the resolution of acute lung injury in part through lipoxin A 4. *J Immunol*. 2015;195:875–81.
47. Halushka PV, Wise WC, Cook JA. Studies on the beneficial effects of aspirin in endotoxic shock. Relationship to inhibition of arachidonic acid metabolism. *Am J Med*. 1983;74:91–6.
48. Lösche W, Boettel J, Kabisch B, Winning J, Claus RA, Bauer M. Do aspirin and other antiplatelet drugs reduce the mortality in critically ill patients? *Thrombosis*. 2012;2012:720254.
49. Winning J, Neumann J, Kohl M, Claus RA, Reinhard K, Bauer M, et al. Antiplatelet drugs and outcome in mixed admissions to an intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010;38:32–7.
50. Valerio-Rojas JC, Jaffer IJ, Kor DJ, Gajic O, Cartin-Ceba R. Outcomes of severe sepsis and septic shock patients on chronic antiplatelet treatment: a historical cohort study. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:782573.
51. O'Neal HR, Koyama T, Koehler EA, Siew E, Curtis BR, Fremont RD, et al. Prehospital statin and aspirin use and the prevalence of severe sepsis and ALI/ARDS. *Crit Care Med*. 2011;39:1343–50.
52. Bernard G, Wheeler A. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med*. 1997;336:912–8.
53. Drewes RE, Weinberger SE. Thrombocytopenic disorders in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:347–51.
54. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med*. 2000;28:1871–6.
55. Venkata C, Kashyap R, Farmer JC, Afessa B. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *J Intensive Care*. 2013;1:9.
56. Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL, Botz G, Lakkis N, Hirsch-Ginsburg C, et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer*. 2007;109:621–7.
57. Kor DJ, Talmor DS, Banner-Goodspeed VM, Carter RE, Hinds R, Park PK, et al. Lung Injury Prevention with Aspirin (LIPS-A): a protocol for a multicentre randomised clinical trial in medical patients at high risk of acute lung injury. *BMJ Open*. 2012;2. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001606