



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**PREVALENCIA, MORTALIDAD Y TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON SÍNDROME DE INSUFICIENCIA
RESPIRATORIA AGUDA: EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE
TERCER NIVEL DE ATENCIÓN**

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. EFRAÍN ISRAEL ALCALÁ DÁVILA

TUTOR

DR. VÍCTOR MANUEL DE LA PUENTE DÍAZ DE LEÓN

CIUDAD DE MÉXICO, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



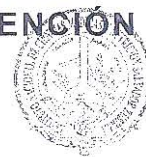
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**PREVALENCIA, MORTALIDAD Y TRATAMIENTO DE PACIENTES
CON SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA:
EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN**



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Alfonso Gullías Herrero
Subdirector de Servicios Médicos
Profesor titular del curso de Medicina Interna

Dr. Víctor Manuel de la Puente Díaz de León
Profesor adjunto de Medicina Interna
Tutor de tesis

Dr. Efraín Israel Alcalá Dávila
Residente de cuarto año de Medicina Interna

TABLA DE CONTENIDO

1.	MARCO TEORICO, OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN.....	4
1.1	<i>MARCO TEÓRICO</i>	4
1.1.1	Definición del Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda.....	4
1.1.2	Epidemiología de SIRA.....	7
1.1.3	Causas y factores de riesgo del SIRA.....	8
1.1.4	Histopatología del SIRA.....	10
1.1.5	Diagnóstico diferencial del SIRA.....	11
1.1.6	Tratamiento del SIRA.....	11
1.1.6.1	Ventilación con volúmenes tidales bajos.....	12
1.1.6.2	Ventilación con volumen tidal bajo cuando la presión meseta es < 30 cmh2o.....	13
1.1.6.3	Ventilación controlada por volumen versus controlada por presión.....	13
1.1.6.4	Ventilación con volúmenes tidales bajos en pacientes sin SIRA.....	13
1.1.6.5	Algoritmos actuales de manejo de sira.....	14
1.1.7	Pronóstico del SIRA.....	14
1.2	<i>JUSTIFICACIÓN</i>	14
1.3	<i>OBJETIVOS</i>	15
1.3.1	Objetivo General.....	15
1.3.2	Objetivos Específicos.....	15
1.4	<i>HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN</i>	15
2.	METODOS.....	15
2.1	<i>DISEÑO DEL ESTUDIO</i>	15
2.2	<i>CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO</i>	16
2.2.1	Área de estudio.....	16
2.2.2	Periodo de reclutamiento.....	16
2.2.3	Recolección de datos y seguimiento.....	16
2.2.4	Consecuencias de la investigación.....	16
2.3	<i>PARTICIPANTES</i>	16
2.3.1	Criterios de inclusión y métodos de seguimiento.....	16
2.3.2	Criterios de exclusión:.....	16
2.4	<i>VARIABLES</i>	17
2.4.1	Definiciones.....	17
2.4.2	Definición operacional de las variables.....	17
2.5	<i>FUENTE DE INFORMACIÓN, MEDICIONES</i>	20
2.6	<i>TAMAÑO DEL ESTUDIO</i>	20
2.7	<i>METODOS ESTADISITICOS</i>	20
3.	RESULTADOS.....	20
4.	DISCUSION DE RESULTADOS.....	22
5.	CONCLUSIONES.....	23
6.	BIBLIOGRAFIA:.....	23

PREVALENCIA, MORTALIDAD Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA: EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

1. MARCO TEORICO, OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN

1.1 MARCO TEÓRICO

1.1.1 Definición del Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda

COMPONENTS AND INDIVIDUAL VALUES OF THE LUNG INJURY SCORE*		
		Value
1. Chest roentgenogram score		
No alveolar consolidation		0
Alveolar consolidation confined to 1 quadrant		1
Alveolar consolidation confined to 2 quadrants		2
Alveolar consolidation confined to 3 quadrants		3
Alveolar consolidation in all 4 quadrants		4
2. Hypoxemia score		
PaO ₂ /F _I O ₂	≥300	0
PaO ₂ /F _I O ₂	225-299	1
PaO ₂ /F _I O ₂	175-224	2
PaO ₂ /F _I O ₂	100-174	3
PaO ₂ /F _I O ₂	<100	4
3. PEEP score (when ventilated)		
PEEP	≥5 cm H ₂ O	0
PEEP	6-8 cm H ₂ O	1
PEEP	9-11 cm H ₂ O	2
PEEP	12-14 cm H ₂ O	3
PEEP	≥15 cm H ₂ O	4
4. Respiratory system compliance score (when available)		
Compliance	≥80 ml/cm H ₂ O	0
Compliance	60-79 ml/cm H ₂ O	1
Compliance	40-59 ml/cm H ₂ O	2
Compliance	20-39 ml/cm H ₂ O	3
Compliance	<19 ml/cm H ₂ O	4
The final value is obtained by dividing the aggregate sum by the number of components that were used		
		Score
No lung injury		0
Mild-to-moderate lung injury		0.1-2.5
Severe lung injury (ARDS)		>2.5

* Abbreviations: PaO₂/F_IO₂ = arterial oxygen tension to inspired oxygen concentration ratio; PEEP = positive end-expiratory pressure.

Figura 1: Componentes y valores individuales del índice de lesión pulmonar (Lung Injury Score, LIS). Tomado de: Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(3):720-723. doi:10.1164/ajrccm/138.3.720.

El Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) o Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10); antes llamado Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva del Adulto (SIRPA) es un tipo de insuficiencia respiratoria caracterizada por edema pulmonar no hidrostático e hipoxemia severa, lo cual es generado por daño alveolo-capilar ocasionado por distintas etiologías¹. Se considera una respuesta inflamatoria no específica del parénquima pulmonar a distintos insultos y factores precipitantes². Lesión Pulmonar Aguda (LPA) es considera una etapa de menor gravedad, en términos de hipoxemia; sin embargo la mayoría de los autores consideran LPA/SIRA en conjunto como parte del espectro clínico de la misma enfermedad^{3,4}.

Ashbaugh DG; et al⁵, en 1967 fueron los primeros en distinguir este síndrome como una entidad diferente dentro de las causas de insuficiencia respiratoria, en 12 pacientes que describieron con inicio abrupto de

síndrome de dificultad respiratoria, cianosis refractaria a oxígeno, distensibilidad pulmonar disminuida e infiltrados pulmonares bilaterales. En los años siguientes ha habido en la literatura médica publicaciones con distintas definiciones del síndrome¹.

En 1988, Murray⁶, expandió la definición de SIRA y describió el “Lung Injury Score” (figura 1), LIS por sus siglas en inglés; el cual considera 4 variables: los infiltrados alveolares en la radiografía de tórax, la relación paO_2/FiO_2 , la PEEP y la distensibilidad estática; definiendo con puntaje de 0: no lesión pulmonar, 1-2.5: lesión pulmonar leve-moderada, >2.5 lesión pulmonar grave.

En 1994 se publicó la Conferencia Europea-Americana sobre SIRA (AECC: American –European Consensus Conference on ARDS) donde se consensó la definición, que prevalece actualmente de SIRA⁷. (Figura 2).

Lesión Pulmonar Aguda/Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda se definió como (los 4 criterios deben estar presentes)⁷:

1. Inicio agudo
2. $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ = LPA; $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ = SIRA
3. Infiltrados bilaterales en radiografía de tórax
4. Presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP) ≤ 18 mmHg ó ausencia de evidencia clínica de hipertensión del atrio izquierdo.

Es importante destacar que este último criterio se debe considerar de acuerdo al contexto clínico, es decir, que no haya evidencia de insuficiencia cardiaca aguda, más que el valor *per se* de la POAP, ya que 80% de los pacientes presentan, por lo menos de forma intermitente, valores de POAP > 18 mmHg⁸⁻¹⁰. Además la POAP >1 18 mmHg con un índice cardiaco normal se ha reportado hasta en 29% de los pacientes con SIRA conocido¹¹.

RECOMMENDED CRITERIA FOR ACUTE LUNG INJURY (ALI) AND ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS)				
	Timing	Oxygenation	Chest Radiograph	Pulmonary Artery Wedge Pressure
ALI criteria	Acute onset	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mm Hg (regardless of PEEP level)	Bilateral infiltrates seen on frontal chest radiograph	≤ 18 mm Hg when measured or no clinical evidence of left atrial hypertension
ARDS criteria	Acute onset	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mm Hg (regardless of PEEP level)	Bilateral infiltrates seen on frontal chest radiograph	≤ 18 mm Hg when measured or no clinical evidence of left atrial hypertension

Figura 2: Criterios recomendados para lesión pulmonar aguda (LPA) y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). Tomado de: 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;149:818-824. doi:10.1164/ajrccm.149.5.8173765.

Posteriormente en 2005 Ferguson et al¹²; de acuerdo a la técnica Delphi (tabla 1), propusieron una nueva definición de SIRA, que evalúa 6 variables, y para realizar el diagnóstico se necesita que estén presentes los criterios 1 a 4, y el 5 o 6. Los criterios se presentan a continuación:

Tabla 1: Definición clínica modificada de SIRA (Ferguson et al)	
Característica	Definición operacional
1. Hipoxemia	$PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg con PEEP ≥ 10

2. Inicio agudo	< 72 hrs de evolución
3. Alteraciones radiográficas	Enfermedad bilateral que afecte más de 2 cuadrantes de la radiografía posteroanterior de tórax: a. broncograma aéreo; b. sombras acinares (opacidades nodulares de 4-10 mm de diámetro con margen mal definido); c. coalescencias de sombras acinares; d. signo de la silueta (perdida de la definición del borde del corazón o del hemidifragma).
4. Origen no cardiaco	Ausencia de evidencia clínica de insuficiencia cardiaca congestiva (descartado por cateterismo pulmonar o ecocardiograma si clínicamente esta indicado el procedimiento)
5. Distensibilidad pulmonar disminuida	Distensibilidad pulmonar estática < 50 ml/cmH ₂ O (con el paciente sedado, volumen tidal 8 ml/kg predicho, PEEP ≥ 10)
6. Predisposición	Presencia de factores asociados a lesión pulmonar: a. directa: neumonía, aspiración de contenido gástrico, embolismo graso, casi ahogamiento, lesión por inhalación, edema pulmonar postreperfusión en trasplante pulmonar o postembolectomía; b. indirecta: sepsis, choque por trauma, bypass cardiopulmonar, transfusiones sanguíneas, quemaduras graves.

En 2011¹³, Villar et al; propone una nueva clasificación, similar a la propuesta por Ferguson et al¹²; pero que agrega al criterio respiratorio punto de corte de FiO₂. Los criterios que propone son los siguientes:

1. Condición clínica predisponente conocida.
2. Inicio agudo.
3. Infiltrados pulmonares bilaterales consistentes con edema pulmonar.
4. Necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva.
5. Hipoxemia grave, definida como PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mmHg con PEEP ≥ 10 cmH₂O y FiO₂ ≥ 50% (valorado al inicio del diagnóstico y 12-24 horas después).
6. Ausencia de insuficiencia cardiaca, definida como ausencia de datos clínicos de insuficiencia cardiaca izquierda o PCP ≤ 18 mmHg (aunque el SIRA y la hipertensión atrial izquierda pueden coexistir).
7. Idealmente, niveles plasmáticos de biomarcadores específicos de lesión pulmonar arriba de sus valores normales de referencia.

La necesidad de incluir en el criterio de oxigenación puntos de corte para PEEP y FiO₂ en las últimas clasificaciones mencionadas, radica en el hecho de que el pronóstico de los pacientes es diferente de acuerdo con los parámetros ventilatorios de oxigenación. Villar et al¹⁴; evaluaron el impacto de los parámetros ventilatorios en el momento del diagnóstico de SIRA con los criterios del consenso europeo-americano y 24 horas después. Estudiaron 170 pacientes, de los cuales 58% continuaban cumpliendo los criterios del consenso con PEEP de 10 y FiO₂ ≥ 50% a las 24 horas del diagnóstico, la mortalidad en UTI de ese grupo fue de 46%. En contraste, 22% de los pacientes cumplieron criterios de LPA con esos parámetros ventilatorios, su mortalidad fue de 20%, además 10% de los pacientes tuvieron PaO₂/FiO₂ ≥ 300 mmHg a las 24 horas del diagnóstico, la mortalidad en UTI fue de 6%.

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, existen varias definiciones para el diagnóstico de SIRA, siendo la más utilizada probablemente la del consenso Europeo-Americano, sin embargo otras definiciones han sido utilizadas en ensayos clínicos realizados para estudiar estrategias ventilatorias en SIRA¹³.

Esteban¹⁵, et al; determinó la sensibilidad y especificidad de los criterios del consenso Europeo-Americano comparado con los resultados de autopsias tomando como estándar de oro la presencia de daño alveolar difuso, encontró que la sensibilidad es de 75% y la especificidad de 84%. Así mismo, la sensibilidad es menor en pacientes con SIRA primario que en pacientes con SIRA secundario 85% vs 61% respectivamente.

Después de 18 años de utilizar la definición del consenso Europeo-Americano y ante la evidencia de varios puntos débiles que presentaba la definición, encontrados en diversos estudios (como la falta de un criterio

explicito para la definición de “inicio agudo”, baja fiabilidad para el criterio de radiografía de tórax y dificultades para distinguir el edema hidrostático), en 2012 se actualizó la definición de SIRA por un panel internacional de expertos de la European Society of Intensive Care Medicine (Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos) con refrendo por la American Thoracic Society (Asociación Americana del Tórax) y la Society of Critical Care Medicine (Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos). Esta actualización, conocida como la definición de Berlín¹⁶ es la utilizada actualmente (tabla 2).

Tabla 2: Definición de Berlín para SIRA	
Característica	Definición operacional
Temporalidad	Dentro de 1 semana de una etiología clínica conocida o aparición de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de estos
Imagen del torax	Opacidades bilaterales, no explicadas por derrame, colapso pulmonar o lobar o nódulos (radiografía o tomografía computada de tórax)
Origen del edema	Falla respiratoria no explicada por falla cardíaca o sobrecarga de volumen. Se necesita evaluación objetiva (por ejemplo: ecocardiograma), para excluir edema hidrostático si no hay factores de riesgo presentes
Oxigenación (si la altitud es mayor a 1000 m, se debe calcular la corrección con la siguiente formula [PaO ₂ /FiO ₂ X (presión barométrica/760)])	
Leve	PaO ₂ /FiO ₂ > 200 mmHg ≤ 300 mmHg con PEEP o CPAP ≥ 5 cm H ₂ O (puede ser a través de ventilación mecánica no invasiva, en este grupo de pacientes)
Moderada	PaO ₂ /FiO ₂ > 100 mmHg ≤ 200 mmHg con PEEP ≥ 5 cm H ₂ O
Grave	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mmHg con PEEP ≥ 5 cm H ₂ O

Esta definición tiene la ventaja de que es más objetiva y reproducible. Así mismo propone 3 categorías mutuamente excluyentes basadas en el grado de hipoxemia. Comparada con la definición del consenso Europeo-Americano la definición de Berlín tiene una mejor validez predictiva para mortalidad, con un área bajo la curva de 0.577 (vs 0.536 para el consenso europeo-americano, con significancia estadística).

1.1.2 Epidemiología de SIRA

La epidemiología del SIRA ha cambiado con el tiempo, conforme se ha modificado la definición y sus criterios, identificando mejor a los pacientes. Así mismo ha influido la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas como la ventilación con protección pulmonar.

En Estados Unidos de América (EUA) la LPA/SIRA es un problema de salud pública. En 1999-2000, Rubenfeld³, et al, determino una incidencia de 78.9 por 100,000 personas año para LPA y 58.7 por 100,000 personas año para SIRA, utilizando los criterios del consenso de la Conferencia Europea-Americana sobre SIRA (cohorte prospectiva). En este mismo estudio, se estimó que cada año en ese país hay 190,600 casos. La tasa de mortalidad intrahospitalaria se determinó en 38.5% para LPA y en 41% para SIRA. Cabe mencionar que este estudio se realizó en la era previa a la ventilación con protección pulmonar¹⁷.

En contraste, la incidencia reportada en Europa es mucho menor. Villar¹⁸ et al, estudio entre 2008-2009 la incidencia de SIRA en España (estudio prospectivo, publicado en 2011), utilizando también los criterios del consenso de la Conferencia Europea-Americana sobre SIRA, en la era de la ventilación con protección pulmonar; encontrando una incidencia más baja que la estadounidense en 7.2 por 100,000 personas año, con una mortalidad intrahospitalaria de 47.8%. Linko¹⁹ et al, evaluó de manera prospectiva en 2009 la epidemiología en Finlandia, durante un periodo de 8 semanas; la incidencia de LPA y de SIRA fue de 10.6 y 5 por 100,000 habitantes año, respectivamente. La mortalidad a 90 días fue de 31%.

De manera similar, Sigurdsson²⁰, et al, en 2013 publicó la epidemiología de Islandia recaba de 1988-2010 (estudio retrospectivo), encontrando un rango de incidencia de 3.63-9.63 por 100,000 personas año (promedio de 6.76 por 100,000 personas año). La mortalidad intrahospitalaria encontrada fue de 37%.

En América Latina, Caser²¹ et al, reportó las cifras encontradas en Brasil durante 15 meses (entre 2006 y 2007) en un estudio prospectivo; la incidencia de LPA fue de 3.8 casos por 100,000 personas año y de 6.3 casos de SIRA por 100,000 personas año (total de casos de 10.1 por 100,000 personas año). La mortalidad hospitalaria fue de 38.7% y 55.5% para LPA y SIRA respectivamente (mortalidad total del 49.2%).

En México no existen estudios que hayan evaluado la incidencia de SIRA, a nivel general, sin embargo de acuerdo a las estadísticas de los Institutos Nacionales de Salud en los EUA (NIH por sus siglas en inglés) la incidencia extrapolada para SIRA en México es de 57,882 casos por año²².

Esta diferencia en la epidemiología puede deberse a diferencias demográficas y prevalencia de factores de riesgo para SIRA, además de diferencias en la disponibilidad y uso de ventilación mecánica invasiva y no invasiva¹⁷.

Se ha demostrado también la disminución de la incidencia en el tiempo en estudios con mayor seguimiento¹⁷. Li²³ et al, demostró una disminución en la incidencia desde 2001 hasta 2008 de 82.4 a 38.9 casos por 100,000 personas año, los autores atribuyeron este descenso a la disminución en los casos diagnosticados como SIRA adquirido en el hospital, sin encontrar cambios en los diagnósticos de SIRA al ingreso. La mortalidad hospitalaria reportada fue de 45% (en 2008). Cabe resaltar que este estudio tiene como limitantes que fue realizado solamente en Olmsted County, Minnesota (Clínica Mayo), no siendo una población representativa de USA, por lo que los resultados no pueden extrapolarse a toda la población. En comparación con este estudio, parece que la incidencia en Europa no ha variado en los últimos años²⁴.

Finalmente, posterior a la publicación de la definición de Berlín, se diseñó el Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure (Gran Estudio Observacional Para Entender el Impacto Global de la Falla Respiratoria Aguda Grave) o LUNG SAFE²⁵ por sus siglas en inglés, ya que la definición se construyó utilizando información de cohortes retrospectivas y los estudios prospectivos de la definición de Berlín estaban limitados en número de pacientes. El diseño del estudio fue internacional, multicéntrico de cohorte prospectiva, participando 50 países de 5 continentes (459 UTIs) y fue conducido durante 4 semanas, en 2014. Cabe destacar que México no participó en el estudio. Los resultados mostraron que 10.4% de los pacientes que ingresaron a la UTI en ese periodo de tiempo cumplieron los criterios de SIRA. La prevalencia de periodo de SIRA leve fue de 30%, de SIRA moderado de 46.6% y de SIRA grave de 23.4%. El diagnóstico representó 0.42 casos por cama de UTI en 4 semanas y representa el 23.4% de los pacientes que requieren ventilación mecánica.

La mortalidad en la década de los años 80's y 90's asociada a LPA/SIRA reportada era de 50-70%, la cual ha tenido una tendencia a disminuir²⁶, como se demostró en los estudios previamente mencionados. Cuando se creó la nueva definición de Berlín para SIRA, se realizó una evaluación empírica de la misma, utilizando un meta análisis de información individual de pacientes, este análisis mostró que la mortalidad incrementaba con las categorías de la definición, siendo de 27% para SIRA leve, 32% para SIRA moderado y 45% para SIRA grave¹⁶.

De manera similar, en el estudio realizado por Bellani et al, el LUNG SAFE, la mortalidad hospitalaria fue de 34.9% para los pacientes con SIRA leve, de 40.3% para aquellos con SIRA moderado y de 46.1% para SIRA grave²⁵.

Las razones por las que ha disminuido la mortalidad se desconocen²⁶, ya que no hay un tratamiento farmacológico específico. Los avances en el tratamiento de soporte han disminuido la prevalencia de fallas orgánicas extrapulmonares, lo cual puede explicar este cambio²⁷; ya que <20% de los pacientes con SIRA mueren de insuficiencia respiratoria, es decir, de hipoxemia refractaria a tratamiento, y las causas de muerte se debe principalmente a la gravedad de la enfermedad de base y al grado de fallas orgánicas²⁸.

1.1.3 Causas y factores de riesgo del SIRA

El SIRA se puede clasificar de acuerdo a 2 mecanismos etiopatogénicos diferentes^{2,5}:

- 1. Primario:** pulmonar o por lesión directa del parénquima pulmonar, cuyas causas más comunes son: neumonía, neumonitis por aspiración, contusión pulmonar, embolismo graso, casi ahogamiento y lesión pulmonar por inhalación. El involucro del parénquima pulmonar es multifocal, con consolidación y vidrio despulido en parches y asimétrico.
- 2. Secundario:** extrapulmonar o por lesión indirecta del parénquima pulmonar, ocasionado por respuesta inflamatoria sistémica; cuyas causas más comunes son: sepsis, choque séptico, trauma no torácico grave, choque hipovolémico, transfusiones de hemoderivados, intoxicación por fármacos/drogas, pancreatitis aguda, coagulación intravascular diseminada. El involucro es más generalizado, simétrico, en vidrio despulido, con atelectasias y consolidación bibasales posteriores.

La etiología primaria de SIRA es consistente en la mayoría de los estudios, siendo la neumonía y la sepsis de origen no pulmonar las causas más comúnmente asociadas¹⁷. En cuanto a otros factores relacionados, Gajic²⁹ et al, analizaron de manera prospectiva a más 5000 pacientes que se presentaron en el servicio de urgencias, estudiando los factores de riesgo para SIRA, que se definieron previamente con base a estudios anteriores, estos factores se dividieron en condiciones predisponentes y modificadores del riesgo, calculándose la razón de momios por regresión multivariable (tabla 3).

Tabla 3: Factores de riesgo para el desarrollo de SIRA			
	OR	IC 95%	Valor-p
Condiciones predisponentes			
Choque	2.2	1.2-3.7	0.008
Aspiración	2.2	1.1-4.3	0.02
Sepsis	1.4	0.9-2.4	0.14
Neumonía	0.3	0.02-1.7	0.14
Cirugía de alto riesgo			
Torácica (no cardíaca)	0.9	0.1-3.2	0.9
Ortopédica espinal	2.1	0.9-4.6	0.07
Abdomen agudo	2.5	1.1-5.6	0.03
Cardíaca	3.7	2.0-7.0	<0.001
Vascular aortica	5.9	2.5-13	<0.001
Trauma de alto riesgo			
Lesión cerebral traumática	3.6	2.0-6.8	<0.001
Inhalación de humo	2.5	0.8-4.1	0.44
Casi ahogamiento	5.4	0.06-6.6	0.50
Contusión pulmonar	1.5	0.6-3.4	0.36
Fracturas múltiples	1.9	0.8-4.1	0.12
Modificadores de riesgo			
Genero masculino	1	0.7-1.5	0.91
Abuso de alcohol	1.7	0.9-2.9	0.08
Obesidad (IMC>30)	1.8	1.2-2.5	0.004
Quimioterapia	1.6	0.6-3.6	0.32
Diabetes mellitus	0.6	0.2-1.2	0.14
Tabaquismo	1.1	0.7-1.5	0.4
Cirugía de emergencia	3.1	1.6-5.9	<0.01
Taquipnea (FR >30/min)	2	1.1-3.5	0.02
SPO ₂ <95%	1.4	1.0-2.1	0.08
FiO ₂ >0.35 (>4 L/min)	2.8	1.9-4.1	<0.001
Hipoalbuminemia	1.6	1.0-2.4	0.03
Acidosis (pH < 7.35)	1.7	1.1-2.7	0.02

El abuso de alcohol crónico y el tabaquismo activo y pasivo se han identificado como factores predisponentes. Moss³⁰ et al, encontraron que los pacientes que consumían alcohol de manera crónica desarrollaban SIRA más frecuentemente que los que no lo hacían, 70% contra 31%, respectivamente. En cuanto al tabaco numerosos estudios han mostrado la posible asociación entre el tabaquismo y SIRA, aunque los resultados son inconsistentes; tanto Christenson³¹ et al como Iribarren³² et al, encontraron que ser fumador activo esta asociado con un riesgo incrementado de SIRA, aunque en el estudio de Gajic²⁹ et al, no se documento que fumar fuera un factor de riesgo predictivo.

La obesidad es también un factores de riesgo, la evidencia actual sugiere que los pacientes con sobrepeso, obesidad y obesidad extrema con enfermedad crítica tienen un riesgo incrementado para desarrollar SIRA y pueden presentar una mayor comorbilidad y duración de la ventilación mecánica, aun así estos pacientes tiene una mortalidad igual o menor a los pacientes con SIRA con peso normal³³.

Más recientemente y posterior a la definición de Berlín el estudio LUNG SAFE²⁵, mostró las características de la población de más de 29,000 pacientes con SIRA estudiados, que se dividieron en enfermedades crónicas previas al diagnóstico y en factores de riesgo (tabla 4).

Tabla 4: Características de los pacientes con SIRA	
Enfermedades crónicas	
EPOC	21.7%
Diabetes	21.7%
Inmunoincompetencia	12.1%
Falla cardiaca crónica	10.4%
Falla renal crónica	10.1%
Neoplasia activa	8.5%
Enfermedad hematológica	4.7%
Factores de riesgo	
Neumonía	59.4%
Sepsis extrapulmonar	16%
Aspiración	14.2%
Choque no cardiogénico	7.5%
Trauma	4.2%
Transfusión sanguínea	3.9%
Contusión pulmonar	3.2%
Inhalación	2.3%
Vasculitis pulmonar	1.4%

1.1.4 Histopatología del SIRA

El patrón histopatológico clásico o característico de la LPA/SIRA es el daño alveolar difuso, recientemente se han descrito otros patrones histopatológicos distintos, tales como hemorragia alveolar difusa, neumonía fibrinoide, neumonía organizada aguda y neumonía aguda eosinofílica; los cuales se presentan con el cuadro clínico y criterios diagnósticos de LPA/SIRA, y en los que no se puede delimitar de una forma clara si son diagnósticos diferenciales o patrones histopatológicos propios de la enfermedad⁴.

Histológicamente la lesión pulmonar aguda asociada a SIRA se divide en 3 fases^{4,34}:

1. **Fase exudativa:** generalmente ocurre en la primera semana y se caracteriza por un infiltrado de neutrófilos difuso, con hemorragia y acumulación de edema pulmonar abundante en proteínas con formación de membranas hialinas.

2. **Fase proliferativa:** se considera que ocurre después de la primera semana, aunque el proceso es un continuo. En esta fase predomina la infiltración de células mononucleares y neovascularización. Se puede observar atipia celular. Existe fibrosis laxa y mixoide.
3. **Fase fibrótica:** la cual no se presenta en todos los pacientes y en la que predomina la fibrosis intersticial con remodelación de la arquitectura con depósito de colágena.

En el SIRA primario la lesión inicial es en el epitelio alveolar, lo que genera la activación de macrófagos alveolares y liberación de citocinas, esto a su vez genera edema alveolar por aumento en la permeabilidad, disminución en la reabsorción del edema, disminución de la producción de surfactante y fibrosis pulmonar; histopatológicamente predomina la ocupación alveolar por edema, fibrina, colágena, neutrófilos y sangre; por otra parte en el SIRA secundario la lesión inicial esta originada por mediadores liberados en la circulación que afectan al endotelio alveolar. La activación de la cascada de inflamación resulta en incremento de la permeabilidad de la barrera endotelial con reclutamiento de mastocitos, neutrófilos plaquetas y otras células. Histopatológicamente predomina la congestión microvascular y edema intersticial, con menor lesión del epitelio y espacio alveolar².

1.1.5 Diagnóstico diferencial del SIRA

Los diagnósticos diferenciales de la LPA/SIRA son^{7,15,16}:

- Insuficiencia cardiaca izquierda aguda
- Sobrecarga aguda de volumen
- Estenosis mitral
- Tromboembolia pulmonar
- Carcinomatosis linfangítica
- Neumonitis por hipersensibilidad
- Exacerbación aguda de fibrosis pulmonar idiopática
- Neumonía eosinofílica aguda
- Proteinosis alveolar
- Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
- Neumonía intersticial aguda
- Hemorragia alveolar difusa
- Neumonía bacteriana

La presentación clínica/radiológica es muy similar en el SIRA y su diagnósticos diferenciales; Esteban¹⁵ et al, determinó en un estudio de 127 pacientes con diagnóstico de SIRA que se les realizó autopsia, que los diagnósticos más comunes en pacientes con SIRA que no tenían daño alveolar difuso en la histopatología son neumonía (74%), hemorragia pulmonar (9%), edema pulmonar (6%), embolismo pulmonar (6%) y fibrosis pulmonar secundaria a quimioterapia (2%).

1.1.6 Tratamiento del SIRA

No existe tratamiento específico para LPA/SIRA. El tratamiento es proporcionar el soporte que el paciente requiera (manteniendo una oxigenación adecuada y evitar las complicaciones asociadas al tratamiento médico) y tratar la causa subyacente.

El tratamiento de soporte se basa esencialmente en la ventilación mecánica con protección pulmonar y la corrección de las fallas orgánicas secundarias. El tratamiento ideal, con respecto a la mejor forma de ventilar y oxigenar a los pacientes, aún es controversial⁷.

Como se mencionó anteriormente¹⁴, existe una correlación importante entre la relación PaO₂/FiO₂ a las 24 horas del inicio del SIRA y la mortalidad intrahospitalaria. Por tal motivo, es difícil comparar los resultados de varios estudios clínicos que han estudiado estrategias ventilatorias, ya que los pacientes incluidos en estos probablemente han tenido distintos niveles de gravedad¹³.

Así mismo los criterios de inclusión de la definición de SIRA son muy amplios y engloban a un grupo heterogéneo de paciente que responderán de manera diferente a las terapias. Esta heterogeneidad incluye la

causas desencadenes, la fase del SIRA, el tiempo entre el diagnóstico y el inicio de la ventilación mecánica, la variabilidad del mecanismo de lesión pulmonar, etc.¹

1.1.6.1 Ventilación con volúmenes tidales bajos

En el año 2000, los Institutos nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH por sus siglas en inglés) publicaron los resultados del estudio ARMA³⁵, un estudio multicéntrico donde se aleatorizaron 861 pacientes con diagnóstico de LPA o SIRA (la PaO₂/FiO₂ en el criterio de inclusión fue ≤ 300, aunque 82% de los pacientes tuvieron ≤ 200) de acuerdo con los criterios del consenso americano-europeo), para recibir 2 tipos de estrategias ventilatorias. El grupo control se ventiló con volúmenes tidales “tradicionales” de 12 ml/kg de peso predicho y se disminuía 1 ml/kg en pasos secuenciales para mantener una presión meseta (PM) ≤ 50 cmH₂O. En el grupo intervención el volumen tidal (VT) se disminuyó a 6 ml/kg de peso predicho en las primeras 4 horas de la aleatorización y hasta 4 ml/kg buscando mantener la PM ≤ 30 cmH₂O. Si la PM disminuía a < 25 cmH₂O, el VT se aumentaba en pasos secuenciales de 1 ml/kg de peso predicho hasta alcanzar una PM de 25 cmH₂O o un VT de 6 ml/kg. En caso de que se presentara disnea o asincronía paciente-ventilador el VT se aumentaba a 7 o 8 ml/kg si la PM se mantenía ≤ 30 cmH₂O. Se permitían valores mayores a las PMs límite en cada grupo, si estas se superaban a pesar de utilizar VTs de 4 ml/kg o si el pH era < 7.15. Los pacientes que eran extubados y posteriormente requerían reintubación se reiniciaba el mismo protocolo ventilatorio. Cabe destacar que se excluyeron paciente con insuficiencia respiratoria crónica, enfermedades neuromusculares, cirrosis hepática Child C y pacientes que pesaran más de 1 kg por cm de talla.

El estudio se detuvo en el cuarto análisis intermedio por diferencias significativas en la mortalidad intrahospitalaria. El VT y la PM fue significativamente más baja en los días 1, 3 y 7 (6.2 ± 0.8 ml/Kg peso predicho vs 11.8 ± 0.8 ml/kg de peso predicho, para los días 1 a 3 en el VT; 25 ± 6 cmH₂O vs 33 ± 8 cmH₂O, para los días 1 a 3 en la PM). La mortalidad en el grupo intervención fue de 31.8% vs 39% en el grupo control. Los objetivos secundarios estadísticamente significativos se presentan en la figura 4:

VARIABLE	GROUP RECEIVING LOWER TIDAL VOLUMES	GROUP RECEIVING TRADITIONAL TIDAL VOLUMES	P VALUE
Death before discharge home and breathing without assistance (%)	31.0	39.8	0.007
Breathing without assistance by day 28 (%)	65.7	55.0	<0.001
No. of ventilator-free days, days 1 to 28	12±11	10±11	0.007
Barotrauma, days 1 to 28 (%)	10	11	0.43
No. of days without failure of nonpulmonary organs or systems, days 1 to 28	15±11	12±11	0.006

Figura 4: principales desenlaces del estudio ARMA. Tomado de: *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(18):1301-1308.*

Los resultados traducidos a parámetros de medicina basada en evidencia nos indican que el número de pacientes a tratar con volumen tidal de 6 ml/kg para evitar una muerte es de 12.

Un Metaanálisis que incluyó 6 estudios con 1297 pacientes en total, comparo las estrategias ventilatorias que utilizaban un VT igual o menor de 7 ml/kg y una PM de 30 o menos contra VT entre 10 y 15. Los autores concluyeron una reducción significativa de la mortalidad a 28 días.³⁶

En la siguiente figura (5) se resumen varios estudios que han comparado volúmenes tidales bajos versus altos, así como los desenlaces principales: ³⁷

TABLE 1. SUMMARY OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS OF VOLUME- AND PRESSURE-LIMITED MECHANICAL VENTILATION

Study	VT (ml/kg)		Mean P _{plat} (cm H ₂ O)		Mortality (%)	
	Low	High	Low	High	Low	High
Amato and colleagues (3) (n = 53)*†	6	12	31.8	34.4	38	71
ARDSnet (4) (n = 861)*‡	6.2	11.8	25	33	31	40
Stewart and colleagues (22) (n = 120)§	7.2	10.8	22.3	26.8	50	47
Brower and colleagues (23) (n = 52)‡	7.1	10.3	24.9	30.6	50	46
Brochard and colleagues (24) (n = 116)¶	7.1	10.3	25.7	31.7	47	38

Figura 5: resumen de los estudios aleatorizados controlados que evaluaron ventilación mecánica con volumen y presión limitados. Tomado de: Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(10):1241-1245.

1.1.6.2 Ventilación con volumen tidal bajo cuando la presión meseta es < 30 cmh2o

El estudio ARMA³⁵ documentó que el beneficio de ventilación con volúmenes tidales bajos es independiente de la distensibilidad estática y por consiguiente de la presión meseta. Sin embargo, aun siguiendo de manera estricta el protocolo, algunos pacientes pueden desarrollar lesión pulmonar asociada a ventilador (VILI por sus siglas en ingles).

Hager D, et al³⁷; realizó un análisis secundario del estudio ARMA mediante de análisis de regresión logística y concluyó que sí hay un beneficio de la reducción del volumen tidal a 6 ml/kg de peso predicho independiente de la presión meseta previa a la reducción del volumen.

1.1.6.3 Ventilación controlada por volumen versus controlada por presión

Uno de lo temas de mayor controversia con respecto al manejo de pacientes con SIRA, es el modo de ventilación a utilizar, ya que algunos autores argumentan que inicialmente se deben ventilar en volumen control, ya que la evidencia se debe aplicar de la misma forma que se ha documentado; por otra parte otros autores argumentan que los pacientes se deben ventilar en presión control, ya que este modo de ventilación presenta ventajas tales como lograra mantener una mayor presión media de la vía aérea, y la onda de flujo exponencial desacelerante que mejora la distribución de la ventilación, la relación ventilación perfusión y la sincronía paciente ventilador. Específicamente el modo de presión control adaptativo (APC- adaptative pressure control por sus siglas en inglés) en general no se debe de usar, ya que generan mayor asincronía paciente- ventilador al disminuir la presión soporte en pacientes con drive respiratorio elevado. Otro argumento en contra de utilizar modos controlados por presión es que pacientes con respiraciones mandatorias asistidas y espontaneas asistidas pueden generar volúmenes tidales mayores (por esfuerzo inspiratorio al disminuir la presión pleural) con lo que es difícil mantener volúmenes tidales de protección pulmonar y evitar volutrauma. ³⁸

Es importante considerar que ningún modo de ventilación *per se* es más seguro que otro, y va a depender de los parámetros y alarmas programadas, de la vigilancia y ajustes que se den a los parámetros conforme cambie la mecánica ventilatoria³⁹.

1.1.6.4 Ventilación con volúmenes tidales bajos en pacientes sin SIRA

La lesión pulmonar asociada a ventilador es una complicación común en los pacientes críticamente enfermos que incrementa la morbilidad y la mortalidad. La ventilación con VT altos puede causar sobredistención del alveolo (volutrauma), y el uso de VT bajos ha demostrado que reduce la mortalidad en pacientes con SIRA. Sin

embargo, en pacientes sin SIRA la evidencia no es tan contundente. En 2002 Esteban⁴⁰ et al, demostró que una PM mayor a 35 mmH₂O se asociaba a un incremento en el riesgo de muerte dentro de la UTI. En 2012 Serpa⁴¹ et al, presento un metaanálisis de 12 artículos con 2822 pacientes que mostró una disminución en el desarrollo de lesión pulmonar con el uso de VT bajos (RR 0.33, con un numero necesario a tratar de 11) y una reducción en la mortalidad (RR 0.64, con un numero necesario a tratar de 23). Así mismo la estrategia de ventilación con protección pulmonar presento menos infecciones pulmonares, menos atelectasias y una estancia hospitalaria menor (sin reducir la estancia en UTI), aunque con una PaCO₂ y pH más bajo (sin aumento en la incidencia de acidosis). El mismo grupo de Serpa⁴² et al, en 2015, realizaron un análisis individual de pacientes para determinar la asociación entre el VT y la aparición de complicaciones pulmonares en la UTI en pacientes sin SIRA, se analizaron 7 estudios (2184 pacientes) encontrando una ocurrencia de SIRA o neumonía en 23% de los pacientes con VT bajo (< 7 ml/kg), 28% en los pacientes con VT intermedio (>7 y <10 ml/kg) y de 31% en los pacientes con VT alto (>10 ml/kg). Actualmente se encuentra corriendo el estudio PReVENT⁴³, que es el primer estudio aleatorizado que comparara la estrategia de VT bajos contra una estrategia de VT altos en pacientes sin SIRA al inicio de la ventilación, para probar la hipótesis de que un VT bajo presenta beneficio en este grupo de pacientes.

1.1.6.5 Algoritmos actuales de manejo de sira

La metas actuales de tratamiento, de acuerdo a la red de SIRA de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA (NIH-NHLBI ARDS Network por sus siglas en ingles) con respecto a ventilación mecánica son: mantener una PaO₂ entre 55 – 80 mmHg y una SaO₂ de 88-95%; mantener una Presión meseta < 30 cmH₂O con un volumen corriente de 6 ml/kg de peso predicho.⁴⁴

Aun a pesar de estas metas de tratamiento en el LUNG SAFE STUDY de Giamoco et al, menos de 2/3 de los pacientes recibieron un volumen tidal de 8 m/kg o menos del peso predicho. La presión plateau se midió solo en 40.1%, mientras que el 82.6% recibieron una presión positiva al final de la espiración (PEEP) de menos de 12 cmH₂O. La posición prona fue utilizada en 16.3% de los pacientes con SIRA grave²⁵. Por lo que se concluyo que existe un subtratamiento de los pacientes con respecto a las recomendaciones actuales.

1.1.7 Pronóstico del SIRA

En cuanto a los pacientes que sobreviven, la función pulmonar se recupera en 6 a 12 meses⁴⁵, aunque la recuperación pulmonar no es el problema más importante, las alteraciones neuropsiquiátricas y la debilidad neuromuscular son los problemas que más retrasan la recuperación funcional⁴⁶.

Herridge⁴⁶ et al, evaluó los desenlaces de 109 pacientes que sobrevivieron al SIRA durante 1 año. Los pacientes perdieron el 18% de su masa peso corporal al momento del egreso y refirieron que la debilidad muscular y fatiga eran las razones de la limitación funcional. La espirometría y los volúmenes pulmonares se normalizaron a los 6 meses, pero la capacidad de difusión del bióxido de carbono permaneció baja. Ningún paciente requirió oxígeno suplementario a los 12 meses. Hubo un incremento en el score de calidad de vida al final al final del año. La distancia caminada en 6 minutos permaneció en valores bajos para el predicho.

1.2 JUSTIFICACIÓN

La actual definición de Berlín para SIRA¹⁶, publicada en 2012, es un constructo empírico validado utilizando cohortes retrospectivas, a nivel internacional, son pocos los estudios prospectivos que se han realizado para evaluar la epidemiología de la población diagnosticada con SIRA, conocer el uso de las estrategias de soporte recomendadas, medir desenlaces, establecer la mortalidad, etc. Solo recientemente el estudio LUNG SAFE²⁵ se propuso como objetivo conocer estos resultados, utilizando una cohorte internacional de más de 29,000 pacientes. Los resultados mostraron una prevalencia de SIRA del 10.4%, una prevalencia de periodo para SIRA leve de 30%, de SIRA moderado de 46.6% y de SIRA grave de 23.4%, la mortalidad hospitalaria fue de 34.9%, 40.3% y 46.1% para SIRA leve, moderado y grave, respectivamente.

México no fue uno de los países participantes en el estudio previamente mencionado, y no contamos con estudios que evalúen la epidemiología y mortalidad de SIRA en el país y lo comparen con los resultados obtenidos a nivel internacional. Así mismo desconocemos como se aplican las recomendaciones internacionales más recientes de estrategias ventilatorias y no ventilatorias en la práctica clínica diaria. La información con la que se cuenta es la incidencia extrapolada, estimada en 57,882 casos por año, de acuerdo a las estadísticas de lo Institutos Nacionales de Salud en los EUA²².

Resulta de particular importancia conocer estos datos a nivel local para poder compararlos con los estándares de referencia internacionales e identificar la situación actual de México y del INCMNSZ. Así mismo la comprensión de esta información puede llevar a implementar intervenciones o protocolos para mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo General

Describir la epidemiología y principales desenlaces clínicos de los pacientes con SIRA, así como detallar el uso de las estrategias ventilatorias y no ventilatorias, en este grupo de pacientes de la unidad de terapia intensiva del INCMNSZ y compararlo con la epidemiología internacional más recientemente publicada.

1.3.2 Objetivos Específicos

Realizar la descripción de las siguientes características epidemiológicas en la población de pacientes con SIRA de la UTI del INCMNSZ:

- Características de la población de pacientes.
- Tipo de SIRA, etiología y comorbilidades más comúnmente asociados en esta población.
- Frecuencia de acuerdo con la clasificación de Berlín.
- Prevalencia.
- Mortalidad general.
- Mortalidad de acuerdo con la clasificación de Berlín.
- Características de las estrategias de ventilación mecánica.
- Uso de otras estrategias no ventilatorias (relajantes musculares, esteroides)
- Comparar los resultados con los estándares internacionales actuales.

1.4 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Al ser un hospital de tercer nivel de atención y un centro de referencia nacional que se apega a los estándares de diagnóstico y tratamiento internacionales, las características epidemiológicas de la población de pacientes con SIRA de la UTI del INCMNSZ debe ser similar a la reportada por la literatura médica internacional más reciente.

2. METODOS

2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio Observacional de cohorte prospectiva que busca describir la epidemiología y principales desenlaces clínicos de los pacientes con SIRA, así como detallar el uso de las estrategias ventilatorias y no ventilatorias en este grupo de pacientes de la unidad de terapia intensiva del INCMNSZ.

2.2 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

2.2.1 Área de estudio

Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

2.2.2 Periodo de reclutamiento

El periodo de reclutamiento fue del 01 de febrero de 2013 al 31 de enero de 2015 (2 años).

2.2.3 Recolección de datos y seguimiento

Cuando un paciente cumplía los criterios de inclusión (ver abajo) se recolectaron las variables de manera basal, el día 1 (en las primeras 4 horas del inicio de la ventilación mecánica; si el paciente ingresó intubado a UTI, se tomó como basal el valor más temprano de las primeras 4 horas de estancia en UTI³⁵) y los días 03 y 07 (recabadas entre las 08:00 y 12:00 horas del día o del día preextubación o el día del fallecimiento del paciente; si había más de una medición en el intervalo, se recabó la de la hora más temprana. Si las variables no fueron medidas durante el periodo de tiempo especificado previamente, se recabaron de la medición más cercana al intervalo antes mencionado³⁵). Se realizó seguimiento de los pacientes para el desenlace de mortalidad hasta el día 28 y día 180 después del diagnóstico.

2.2.4 Consecuencias de la investigación

No existen repercusiones negativas implicadas a este estudio en el ámbito ético, legal o económico.

2.3 PARTICIPANTES

2.3.1 Criterios de inclusión y métodos de seguimiento

Se evaluaron todos los pacientes que ingresaron directamente o como traslado intrahospitalario a la UTI y que presentara insuficiencia respiratoria hipoxémica, dentro del periodo de reclutamiento establecido (01 de febrero de 2013 al 31 de enero de 2015). Se ingresaron al estudio todos los pacientes que cumplieron la definición de Berlín para SIRA (Tabla) y que además estuvieran recibiendo ventilación mecánica invasiva. Después de realizarse el diagnóstico se clasificó a los pacientes de acuerdo con la gravedad con base a la PaO₂/FIO₂ en leve, moderado y grave.

Cuando un paciente cumplía los criterios de inclusión se recolectaban las variables demográficas y descriptivas (ver abajo en *variables*). Las variables por investigar se recabaron de acuerdo con el tiempo definido para recolección de datos y seguimiento: de manera basal (día 1), en las primeras 4 horas del inicio de la ventilación mecánica, si el paciente ingresó intubado a UTI, se tomó como basal el valor más temprano de las primeras 4 horas de estancia en UTI³⁵. Estas mismas variables se recabaron entre las 08:00 y 12:00 horas del día, los días 03, 07, o del día preextubación o el día del fallecimiento del paciente; si había más de una medición en el intervalo, se recabó la de la hora más temprana. Si las variables no fueron medidas durante el periodo de tiempo especificado previamente, se recabaron de la medición más cercana al intervalo antes mencionado³⁵.

Se realizó seguimiento de los pacientes para el desenlace de mortalidad hasta el día 28 y día 180 después del diagnóstico.

2.3.2 Criterios de exclusión:

- Edad menor a 18 años.
- Incapacidad para obtener el consentimiento informado cuando se requiriera.
- Otra causa de insuficiencia respiratoria hipoxémica diferente de SIRA.

- No se incluyeron pacientes que estuvieran recibiendo ventilación mecánica no invasiva o no estuvieran recibiendo apoyo ventilatorio, ya que la comparación entre los pacientes resulta más difícil.

2.4 VARIABLES

2.4.1 Definiciones

- **Insuficiencia respiratoria hipoxémica:** presencia de una relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2) de 300 o menos.
- **SIRA primario:** pulmonar o por lesión directa del parénquima pulmonar.
- **SIRA secundario:** extrapulmonar o por lesión indirecta del parénquima pulmonar, ocasionado por respuesta inflamatoria sistémica.
- **Día 1:** primer día en el que los criterios para caso de SIRA fueron cumplidos.
- **Definición de Berlín para SIRA:**

(Tabla 2): Definición de Berlín para SIRA	
Característica	Definición operacional
Temporalidad	Dentro de 1 semana de una etiología clínica conocida o aparición de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de estos
Imagen del torax	Opacidades bilaterales, no explicadas por derrame, colapso pulmonar o lobar o nódulos (radiografía o tomografía computada de tórax)
Origen del edema	Falla respiratoria no explicada por falla cardíaca o sobrecarga de volumen. Se necesita evaluación objetiva (por ejemplo: ecocardiograma), para excluir edema hidrostático si no hay factores de riesgo presentes
Oxigenación (si la altitud es mayor a 1000 m, se debe calcular la corrección con la siguiente fórmula [$PaO_2/FiO_2 \times (\text{presión barométrica}/760)$])	
Leve	$PaO_2/FiO_2 > 200 \text{ mmHg} \leq 300 \text{ mmHg}$ con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ (puede ser a través de ventilación mecánica no invasiva, en este grupo de pacientes)
Moderada	$PaO_2/FiO_2 > 100 \text{ mmHg} \leq 200 \text{ mmHg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Grave	$PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

2.4.2 Definición operacional de las variables

Tabla 5: Definición operacional de las variables		
Variable	Unidades	Tipo de variable
Edad	Años	Variable cuantitativa continua
Género	Masculino y femenino	Variable cualitativa nominal
Talla	Centímetros (cm)	Variable cuantitativa continua
Peso real	Kilogramos (k)	Variable cuantitativa continua
Peso predicho	K; se calculó de acuerdo con la fórmula del estudio ARMA ³⁵ , en hombres: $50 + 0.91 (\text{talla en cm} - 152.4)$, en mujeres: $45.5 + 0.91 (\text{talla en cm} - 152.4)$	Variable cuantitativa continua
Peso ideal	K. Se calculó de acuerdo con la fórmula de Robinsson ⁴⁷	Variable cuantitativa continua
Índice de masa corporal	K/metros cuadrados	Variable cuantitativa continua
Superficie corporal	Metros cuadrados. De acuerdo a la fórmula de Mosteller ⁴⁸	Variable cuantitativa continua
Comorbilidades	1. Cáncer 2. Neumopatía crónica	Variable cualitativa nominal

	<ol style="list-style-type: none"> 3. Cardiopatía crónica 4. Diabetes mellitus 5. Hipertensión arterial sistémica 6. Enfermedad renal crónica 7. Cirrosis hepática 8. Enfermedad autoinmune 9. Inmunosupresión 10. Otros 	
Etiología del SIRA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neumonía 2. Broncoaspiración 3. Contusión pulmonar 4. Casi ahogamiento 5. Lesión por inhalación 6. Embolismo graso 7. Sepsis 8. Trauma 9. Pancreatitis 10. Sobredosis de fármacos 11. Bypass cardiopulmonar 12. TRALI 	Variable cualitativa nominal
Diagnóstico de SIRA por método Delphi	Cumple criterios o no cumple criterios	Variable cualitativa nominal
Tipo de SIRA	Primario o secundario	Variable cualitativa nominal
SIRA desarrollado dentro de la UTI	Si/no	Variable cualitativa nominal
Diagnóstico de ingreso a la UTI	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neumonía adquirida en comunidad 2. Neumonía intrahospitalaria 3. Neumonía asociada a cuidados de la salud 4. Pancreatitis aguda 5. Choque séptico 6. Choque hipovolémico 7. Postquirúrgico complicado 8. Otro 	Variable cualitativa nominal
Días de estancia hospitalaria en la UTI	Días	Variable cuantitativa continua
Días de ventilación mecánica	Días	Variable cuantitativa continua
Escala SAPS II	Puntos	Variable cuantitativa continua
Escala de APACHE II	Puntos	Variable cuantitativa continua
Mortalidad ajustada por la escala de APACHE II	Porcentaje	Variable cuantitativa continua
Escala SOFA	Puntos	Variable cuantitativa continua
Frecuencia cardiaca	Latidos por minuto	Variable cuantitativa continua
Lactato	mmol/L	Variable cuantitativa continua
Saturación venosa central	Porcentaje	Variable cuantitativa continua
Presión arterial de oxígeno	mmHg	Variable cuantitativa continua
Presión arterial de dióxido de carbono	mmHg	Variable cuantitativa continua
Presión venosa de dióxido de carbono	mmHg	Variable cuantitativa continua

Bicarbonato arterial	mmHg	Variable cuantitativa continua
Saturación arterial de oxígeno	Porcentaje	Variable cuantitativa continua
Saturación de pulso de oxígeno	Porcentaje	Variable cuantitativa continua
pH arterial	Unidades	Variable cuantitativa continua
pH venoso central	Unidades	Variable cuantitativa continua
Frecuencia respiratoria real	Respiraciones por minuto	Variable cuantitativa continua
Frecuencia respiratoria programada en el ventilador	Respiraciones por minuto	Variable cuantitativa continua
Modo de ventilación	<ol style="list-style-type: none"> 1. VC 2. PC 3. IPPV sin autoflow 4. IPPV con autoflow 5. BiPAP assist 6. CPAP/ASB o PSV 7. HFOV 8. APRV 9. Prono VC 10. Prono PC 11. Prono IPPV sin autoflow 12. Prono IPPV con autoflow 13. Prono BiPAP assist 	Variable cualitativa nominal
Presión inspiratoria pico	cmH ₂ O	Variable cuantitativa continua
Presión meseta	cmH ₂ O	Variable cuantitativa continua
Presión media de la vía aérea	cmH ₂ O	Variable cuantitativa continua
Presión positiva al final de la espiración	cmH ₂ O	Variable cuantitativa continua
Fracción inspirada de oxígeno	Porcentaje	Variable cuantitativa continua
Gradiente alveolo arterial	mmHg	Variable cuantitativa continua
Ventilación minuto	Litros por minuto	Variable cuantitativa continua
Volumen tidal	Mililitros	Variable cuantitativa continua
Volumen tidal/peso predicho	Mililitros por k de peso predicho	Variable cuantitativa continua
Distensibilidad dinámica	ml/cm H ₂ O	Variable cuantitativa continua
Distensibilidad estática	ml/cm H ₂ O	Variable cuantitativa continua
Relación pao ₂ /fio ₂ .	mmHg	Variable cuantitativa continua
Relación spo ₂ /fio ₂	mmHg	Variable cuantitativa continua
Índice de oxigenación	Presión media de la vía aérea x (FiO ₂ x 100) ÷ PaO ₂ ⁴⁹	Variable cuantitativa continua
Balance hídrico	Mililitros	Variable cuantitativa continua
Temperatura	Grados centígrados	Variable cuantitativa continua
Escala de SAS (sedation agitation scale, por sus siglas en inglés) ⁵⁰	<ol style="list-style-type: none"> 7: agitación peligrosa 6: muy agitado 5: agitado 4: tranquilo y cooperador 3: sedado 2: muy sedado 1: arreactivo 	Variable cuantitativa continua
Escala de coma de Glasgow	3 - 15	Variable cuantitativa continua
Administración de nutrición enteral	Si/no	Variable cualitativa
Administración de nutrición parenteral	Si/no	Variable cualitativa

Administración de relajantes neuromusculares	Si/no	Variable cualitativa
Administración de vasopresores	Si/no	Variable cualitativa
Administración de esteroides	Si/no	Variable cualitativa
Uso de maniobra de reclutamiento	Si/no	Variable cualitativa

2.5 FUENTE DE INFORMACIÓN, MEDICIONES

La información se recolectó de los datos contenidos en la historia clínica, notas de evolución, informes de enfermería, etc., consignados en el expediente clínico de cada paciente, tanto físico como electrónico. Se calcularon los parámetros cuando fuera el caso de acuerdo con las formulas previamente definidas.

2.6 TAMAÑO DEL ESTUDIO

Se determino incluir a todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión dentro de un lapso de 2 años.

2.7 METODOS ESTADISITICOS

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos. Las variables numericas se expresan como promedio +/- desviacion estandar o como mediada y rangos intercuartiles para las variables con distribución anormal y las variables nominales se expresan en porcentaje. Se realizó prueba de Kolmogorov-Smirnov para determina la distrbucion de los datos. Se utilizo el paquete estadistico SPSS 19.0.

3. RESULTADOS

Durante el periodo se reportaron 1371 ingresos a la UTI del INCMNSZ de los cuales 144 pacientes (55.6% hombres) cumplieron la definición de Berlín para SIRA, resultando en una prevalencia del 10.5%. Las características demográficas de la población se muestran en la tabla 6. La inmunosupresión fue la comorbilidad más frecuentemente encontrada (cerca de 40%), seguida de hipertensión arterial sistémica (31%), neoplasias (25%), diabetes mellitus y autoinmunidad (ambos con 22.9%).

Los principales motivos de ingreso a la UTI en los pacientes en los que se concluyo el diagnostico de SIRA fueron neumonía intrahospitalaria (34%), neumonía adquirida en la comunidad (20.8%), choque séptico (16.7%) y neumonía asociada a cuidados de la salud (12.5%). Tabla 1.

Tabla 6: Características de la población de pacientes estudiados	
Numero de pacientes con diagnostico de SIRA	144
Numero total de pacientes ingresado en el periodo	1371
Días entre el diagnóstico de SIRA y el ingreso a UTI	0.97 ± 2.35
Diagnósticos de SIRA realizados en la UTI, No (%)	44 (30.6)
Género, No (%)	
Hombres	80 (55.6)
Mujeres	64 (44.4)
Edad, años	49.8 ± 17.73
Talla, cm	163.6 ± 10.2
Peso, Kg	72.8 ± 22.8
IMC	27.07 ± 7.7
Superficie corporal, m/cm²	1.8 ± 0.2
Comorbilidades, No (%)	
Inmunosupresión	56 (39.9)

Hipertensión arterial sistémica	45 (31.3)
Cáncer	36 (25)
Diabetes mellitus	33 (22.9)
Autoinmunidad	33 (22.9)
Enfermedad renal crónica	25 (17.4)
Neumopatía crónica	23 (16)
Cardiopatía crónica	14 (9.7)
Cirrosis hepática	11 (7.6)
Otra	60 (41.7)
Diagnóstico principal de ingreso a UTI, No (%)	
Neumonía intrahospitalaria	49 (34)
Neumonía adquirida en la comunidad	30 (20.8)
Choque séptico	24 (16.7)
Neumonía asociada a cuidados de la salud	18 (12.5)
Pancreatitis aguda	9 (6.3)
Postquirúrgico complicado	6 (4.2)
Choque hipovolémico	1 (0.7)
Otro	7 (4.9)

En cuanto al diagnóstico (tabla 7), el 82.6% desarrollo SIRA primario, siendo la principal causa neumonía (81.9%), la principal causa de SIRA secundario (17.4%) fue choque séptico (9.7%). El 16% de la población se clasifico como SIRA leve, 60.4% como SIRA moderado y 23.6% como SIRA grave.

Tabla 7: Características del diagnostico del Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda	
Tipo de SIRA, No (%)	
Primario	119 (82.6)
Secundario	25 (17.4)
Etiología de SIRA, No (%)	
Neumonía	118 (81.9)
Sepsis	14 (9.7)
Pancreatitis aguda	9 (6.3)
Broncoaspiración	2 (1.4)
Trauma	1 (0.7)
Clasificación SIRA (sin ajuste a altura), No (%)	
Leve	23 (16)
Moderado	87 (60.4)
Grave	34 (23.6)

En relación con las características epidemiológicas (tabla 8), la mortalidad a los 28 días fue de 38.9% y la mortalidad a 6 meses de 47.2% (no se encontró la información de 2 pacientes para este desenlace ya que perdieron el seguimiento).

Tabla 8: Características epidemiológicas de la población	
Prevalencia de SIRA	10.50 %
Prevalencia del diagnostico de SIRA realizado dentro de la UTI	3.2 %
Mortalidad a 28 días, No (%)	56 (38.9)
Mortalidad a 6 meses, No (%)	67 (47.2)

En cuanto a las estrategias de tratamiento (tabla 9), en el 31.3% de los pacientes se utilizó volumen control como modo de ventilación y en el 41.7% IPPV con autoflow. Se utilizaron relajantes musculares en el 47.2%

de los pacientes, maniobras de reclutamiento en el 46.5%, y esteroides en 36.8%. En el 68.17% de los pacientes se utilizó PEEP < 12 cmH₂O, en el 61.8% un VT/PP < 8 ml/kg Y EN 85.4% una PM <30 cmH₂O.

Tabla 9: Características del tratamiento en los pacientes con SIRA	
Modo de ventilador basal, No (%)	
IPPV con autoflow	60 (41.7)
Volumen control	45 (31.3)
BiPAP assist	21 (14.6)
Presión control	14 (9.7)
Prono IPPV con autoflow	4 (2.8)
Uso de vasopresores, No (%)	
Norepinefrina	90 (62.5)
Ninguno	51 (35.4)
Dobutamina	2 (1.4)
Uso de maniobras de reclutamiento, No (%)	
Uso de relajantes musculares, No (%)	
Uso de esteroides, No (%)	
PEEP < 12, cmH₂O, No (%)	98 (68.17)
VT/PP <8 ml/kg, No (%)	86 (61.8)
PM < 30 cmH₂O, No (%)	123 (85.4%)

4. DISCUSION DE RESULTADOS

El objetivo principal de este estudio era conocer la epidemiología local de los pacientes con SIRA en el INCMNSZ y compararla con la epidemiología internacional recientemente publicada. La prevalencia de SIRA calculada en el instituto se estimó en 10.5% de los ingresos a la UTI, comparado con el 10.4% reportado en el estudio LUNG SAFE²⁵, el estudio multicéntrico internacional más grande que ha evaluado recientemente las características de esta entidad. Así mismo encontramos que en la población de pacientes ingresado a la terapia intensiva por otro diagnóstico hubo un 3.2% de prevalencia en el diagnóstico de SIRA.

Cabe destacar que esta prevalencia no puede extrapolarse y generalizarse a toda la población mexicana, ya que el INCMNSZ es un hospital de referencia y se encuentra sesgado por el número y tipo de ingresos que presenta, por lo que su población se encuentra altamente seleccionada. Esto se puede poner de manifiesto al observar las características de la población estudiada, ya que la comorbilidad más comúnmente presente fue la inmunosupresión en casi 40% de los pacientes, contrastándola con un 12% en el estudio internacional, así mismo fue más frecuente la presencia de cáncer (25% vs 8.5%) y enfermedad renal crónica (17.4% vs 10.1). Se presentaron rangos de prevalencia similares en nuestro análisis contra los resultados del estudio multicéntrico en cuanto a diabetes (22.9% vs 21.7%) y cardiopatía crónica (9.7 vs 10.4%).

Al igual que en el resto de la literatura, incluida aquella previa a la definición de Berlín, se encontró que la causa de presentación más común de SIRA en el instituto es SIRA primario hasta en 82%, y la neumonía la causa etiológica principal (81.9% de los casos de SIRA primario), en segundo lugar, en frecuencia de etiología, se encuentra la sepsis de origen extrapulmonar.

En cuanto a la gravedad de los pacientes, el 16% se clasificó como leve, 60% moderado y 23% como grave. La prevalencia de periodo encontrada en el estudio LUNG SAFE fue 30%, 46.6% y 23.4%, para SIRA leve, moderado y grave respectivamente. Por lo que al igual que en otras poblaciones, la mayor parte de nuestros pacientes presentan SIRA moderado.

El estudio internacional multicéntrico documentó una mortalidad hospitalaria a 28 días de 40%, de manera muy similar, nuestra mortalidad fue de 38.9%, en el mismo periodo de tiempo.

Con relación a las características del tratamiento que reciben este grupo de pacientes en el instituto, el 41.7% de los pacientes se ventiló con un modo IPPV con autoflow, y el 31.3% con volumen control, el resto con algún otro modo de ventilación. Se utilizaron maniobras de reclutamiento en 46.5% y relajantes musculares en 47.2% de los pacientes. El uso de esteroides se reportó en 36.8%. Solo 68% de los pacientes se ventiló con un PEEP menor a 12 cmH₂O y un 61% de los pacientes con VT <8 ml/kg de peso predicho, sin embargo, los pacientes que se ventilaron con una PM menor de 30 cmH₂O fueron más del 85%.

Este estudio tiene como limitaciones que fue realizado en un solo centro de referencia nacional que cuenta con una población altamente seleccionada, con una proporción muy grande de pacientes con padecimientos hematológicos, autoinmunes, oncológicos, infecciosos o con algún tipo de inmunosupresión, lo cual puede crear un sesgo en la presentación epidemiológica.

Así mismo solo se incluyeron en el estudio pacientes que se encontraban recibiendo ventilación mecánica invasiva por lo que podría haber una población de pacientes con SIRA leve que no este representado en el análisis.

5. CONCLUSIONES

La prevalencia y mortalidad del Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es similar a la reportada en la literatura internacional.

6. BIBLIOGRAFIA:

1. Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: Time to revisit its definition*. *Crit Care Med*. 2008;36(10):2912-2921. doi:10.1097/CCM.0b013e31817d20bd.
2. Rocco PRM, Pelosi P. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: myth or reality? *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(1):50-55. doi:10.1097/MCC.0b013e3282f2405b.
3. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. 2005:1685-1693.
4. Beasley MB. The pathologist's approach to acute lung injury. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(5):719-727. doi:10.1043/1543-2165-134.5.719.
5. Ashbaugh D. Acute respiratory distress syndrome in adults. *Lancet*. 1967;2:319-323.
6. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):720-723. doi:10.1164/ajrccm/138.3.720.
7. 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;149:818-824. doi:10.1164/ajrccm.149.5.8173765.
8. Ferguson ND, Meade MO, Hallett DC, Stewart TE. High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2002;28(8):1073-1077. doi:10.1007/s00134-002-1354-y.
9. Lewis C a, Martin GS. Understanding and managing fluid balance in patients with acute lung injury. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10(1):13-17. doi:10.1097/00075198-200402000-00003.
10. Ferguson ND. Values of the pulmonary artery occlusion pressure (PAOP) in ARDS and ALI. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:A716.
11. The National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wheeler AP, Bernard GR. Pulmonary-Artery versus Central Venous Catheter to Guide Treatment of Acute Lung Injury. *N Engl J Med*. 2006;2643-2653. doi:10.1056/NEJMoa1613303.
12. Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS, Stewart TE. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *J Crit Care*. 2005;20(2):147-154. doi:10.1016/j.jcrc.2005.03.001.
13. Villar J. What Is the Acute Respiratory Distress Syndrome? *Respir Care*. 2011;56(10):1539-1545. doi:10.4187/respcare.01395.
14. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, et al. An Early PEEP/FIO₂ Trial Identifies Different Degrees of Lung Injury in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(8):795-804. doi:10.1164/rccm.200610-1534OC.
15. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):440-445.

16. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. *Jama*. 2012;307(23):1-8. doi:10.1001/jama.2012.5669.
17. Sweatt AJ, Levitt JE. Evolving epidemiology and definitions of the acute respiratory distress syndrome and early acute lung injury. *Clin Chest Med*. 2014;35(4):609-624. doi:10.1016/j.ccm.2014.08.002.
18. Villar J, Blanco J, Añón JM, et al. The ALIEN study: Incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*. 2011;37(12):1932-1941. doi:10.1007/s00134-011-2380-4.
19. Linko R, Okkonen M, Pettilä V, et al. Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: A prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2009;35(8):1352-1361. doi:10.1007/s00134-009-1519-z.
20. Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS, Moller A, Sigurdsson GH. Acute respiratory distress syndrome: Nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(1):37-45. doi:10.1111/aas.12001.
21. Caser EB, Zandonade E, Pereira E, Gama AMC, Barbas CSV. Impact of distinct definitions of acute lung injury on its incidence and outcomes in Brazilian ICUs: Prospective evaluation of 7,133 Patients. *Crit Care Med*. 2014;42(3):574-582. doi:10.1097/01.ccm.0000435676.68435.56.
22. ARDS Foundation. Acute respiratory distress syndrome by country (Extrapolated Statistics for the United States of America). <http://ardsglobal.org/acute-respiratory-distress-syndrome/>.
23. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(1):59-66. doi:10.1164/rccm.201003-0436OC.
24. Villar J, Sulemanji D, Kacmarek RM. The acute respiratory distress syndrome: Incidence and mortality, has it changed? *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(1):3-9. doi:10.1097/MCC.0000000000000057.
25. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *Jama*. 2016;315(8):788. doi:10.1001/jama.2016.0291.
26. Milberg JA. Improved Survival of Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA J Am Med Assoc*. 1995;273(4):306. doi:10.1001/jama.1995.03520280052039.
27. Suchyta MR, Orme JF, Morris AH. The Changing Face of Organ Failure in ARDS. *Chest*. 2003;124(5):1871-1879. doi:10.1378/chest.124.5.1871.
28. Vincent JL, Sakr Y, Ranieri VM. Epidemiology and outcome of acute respiratory failure in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2003;31(Supplement):S296-S299. doi:10.1097/01.CCM.0000057906.89552.8F.
29. 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):462-470. doi:10.1164/rccm.201004-0549OC.
30. Moss M, Parsons PE, Steinberg KP, et al. Chronic alcohol abuse is associated with an increased incidence of acute respiratory distress syndrome and severity of multiple organ dysfunction in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2003;31(3):869-877. doi:10.1097/01.CCM.0000055389.64497.11.
31. Christenson JT, Aeberhard JM, Badel P, et al. Adult respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *Cardiovasc Surg*. 1996;4(1):15-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8634840>.
32. Iribarren C, Jacobs DR, Sidney S, Gross MD, Eisner MD. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of ARDS: A 15-year cohort study in a managed care setting. *Chest*. 2000;117(1):163-168. doi:10.1378/chest.117.1.163.
33. Stapleton RD, Suratt BT. Obesity and nutrition in acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 2014;35(4):655-671. doi:10.1016/j.ccm.2014.08.005.
34. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet*. 2007;369(9572):1553-1564. doi:10.1016/S0140-6736(07)60604-7.
35. 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(18):1301-1308. doi:10.1056/NEJM200005043421801.
36. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD003844. doi:10.1002/14651858.CD003844.pub4.
37. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(10):1241-1245. doi:10.1164/rccm.200501-048CP.
38. Hess DR. Approaches to Conventional Mechanical Ventilation of the Patient With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Respir Care*. 2011;56(10):1555-1572. doi:10.4187/respcare.01387.
39. Marini JJ, MacIntyre N. Point: Is pressure assist-control preferred over volume assist-control mode for lung protective ventilation in patients with ARDS? Yes - No. *Chest*. 2011;140(2):286-294. doi:10.1378/chest.11-1060.
40. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and Outcomes in Adult Patients Receiving Mechanical Ventilation. A 28-Day International Study. *Am Med Assoc*. 2002;287(3):345-355.

41. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, et al. Association Between Use of Lung-Protective Ventilation With Lower Tidal Volumes. *Jama*. 2012;308(16):1651-1659. doi:10.1001/jama.2012.13730.eTable.
42. Neto AS, Simonis FD, Barbas CS V., et al. Lung-Protective Ventilation With Low Tidal Volumes and the Occurrence of Pulmonary Complications in Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2015;43(10):2155-2163. doi:10.1097/CCM.0000000000001189.
43. Simonis FD, Binnekade JM, Braber A, et al. PREVENT - protective ventilation in patients without ARDS at start of ventilation: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16(226). doi:10.1186/s13063-015-0759-1.
44. NIH-NHLBI ARDS Network. Mechanical ventilation protocol summary of low tidal volume used in the ALVEOLI study. <http://www.ardsnet.org/tools.shtml>. Published 2014. Accessed April 24, 2018.
45. Suchyta MR, Elliott CG, Jensen RL, Crapo RO. Predicting the presence of pulmonary function impairment in adult respiratory distress syndrome survivors. *Respiration*. 1993;60(2):103-108.
46. Herridge MS, Cheung AM, Tansey C, et al. One-Year Outcomes un Survivors of the Acute Respiratoy Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(8):859-873. doi:10.1056/NEJMoa1411087.
47. Robinson J, Lupkiewicz S, Palenik L, Lopez L, Ariet M. Determination of ideal body weight for drug dosage calculations. *Am J Hosp Pharm*. 1983;40(6):1016-1019.
48. Mosteller R. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987;317(17):1098.
49. Trachsel D, McCrindle BW, Nakagawa S, Bonn D. Oxygenation index predicts outcome in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(2):206-211. doi:10.1164/rccm.200405-625OC.
50. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med*. 1999;27(7):1325-1329.