



## ORIGINAL

# Mortalidad en pacientes con síndrome de *distress* respiratorio<sup>☆</sup>



I. Lopez Saubidet<sup>\*</sup>, L.P. Maskin, P.O. Rodríguez, I. Bonelli, M. Setten y R. Valentini

*Terapia Intensiva, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno, CEMIC, Buenos Aires, Argentina*

Recibido el 13 de agosto de 2015; aceptado el 23 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 31 de diciembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Síndrome de *distress* respiratorio agudo;  
Mortalidad;  
Insuficiencia respiratoria;  
Terapias de rescate en síndrome de *distress* respiratorio agudo

### Resumen

**Introducción:** La mortalidad del *distress* respiratorio agudo está disminuyendo, aunque hay poca evidencia sobre su pronóstico después del egreso hospitalario y la adecuada estratificación pronóstica con la nueva clasificación de Berlín.

**Métodos:** Se analizó retrospectivamente la mortalidad de pacientes con SDRA admitidos en la Unidad de Cuidados Críticos de 1 Hospital Universitario de la ciudad de Buenos Aires, desde el 1 de 2008 hasta el 6 de 2011. Se definió SDRA por hipoxemia con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mmHg con al menos 10 cmH<sub>2</sub>O de PEEP y  $\text{FiO}_2 \geq 0,5$  e infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax en ausencia de edema agudo de pulmón cardiogénico en las primeras 72h de ventilación mecánica. Se registraron la mortalidad hospitalaria y a 6 meses, los factores asociados a mortalidad, la utilización de terapias de rescate, y la validez de la clasificación de Berlín para casos moderados y graves.

**Resultados:** Se incluyeron 98 pacientes; edad  $59 \pm 19$  años; 42,9% con comorbilidades mayores; APACHEII  $22 \pm 7$ ; SOFA (día 1)  $8 \pm 3$ . La VM en posición prono se aplicó en 20,4% y en 12,2% rescates especiales (12 óxido nítrico y 1 ECMO). La mortalidad hospitalaria y a 6 meses fue de 37,7 y 43,8% respectivamente. Los factores asociados a mortalidad fueron: edad, shock séptico en las primeras 72 h, presión plateau (Ppl)  $>30$ cmH<sub>2</sub>O durante las primeras 72 h y la presencia de comorbilidades preexistentes. No hubo diferencia de mortalidad entre los grupos moderado y grave (41,2 vs. 36,8%;  $p=0,25$ ).

**Conclusiones:** En este estudio que incluyó pacientes con hipoxemia más grave y alto porcentaje con comorbilidades mayores, la mortalidad fue menor que en algunos estudios previos; no hubo incremento en la mortalidad después del egreso hospitalario. La clasificación de Berlín no diferenció el pronóstico entre los casos moderados y graves.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

<sup>☆</sup> Este trabajo fue presentado en el 22.º Congreso Argentino de Terapia Intensiva.

<sup>\*</sup> Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ilopezsaubidet@gmail.com](mailto:ilopezsaubidet@gmail.com) (I. Lopez Saubidet).

**KEYWORDS**

Acute respiratory distress syndrome; Mortality; Respiratory failure; Acute respiratory distress syndrome rescue therapy

**Mortality in patients with respiratory distress syndrome****Abstract**

*Introduction:* Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is decreasing, although its prognosis after hospital discharge and the prognostic accuracy of Berlin's new ARDS stratification are uncertain.

*Methods:* We did a retrospective analysis of hospital and 6 month mortality of patients with ARDS admitted to the Intensive Care Unit of a University Hospital in Buenos Aires, between January 2008 and June 2011. ARDS was defined by  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  lower than 200 mmHg under ventilation with at least 10 cm  $\text{H}_2\text{O}$  of PEEP and a  $\text{FiO}_2$  higher or equal than 0.5. and the presence of bilateral infiltrates in chest radiography, in the absence of cardiogenic acute pulmonary edema, during the first 72 hs of mechanical ventilation. Mortality associated risk factors, the use of rescue therapies and Berlin's stratification for moderate and severe ARDS patients were considered.

*Results:* Ninety eight patients were included; mean age was  $59 \pm 19$  years old, 42,9% had mayor co-morbidities; APACHE II at admission was  $22 \pm 7$ ; SOFA at day 1 was  $8 \pm 3$ . Prone position ventilation was applied in 20,4% and rescue measures in 12,2% (12 patients with nitric oxide and 1 with extracorporeal membrane oxygenation). Hospital and 6 months mortality were 37.7 and 43.8% respectively. After logistic regression analysis, only age, the presence of septic shock at admission,  $\text{Ppl} > 30$  cm $\text{H}_2\text{O}$ , and major co-morbidities were independently associated with hospital outcome. There was no difference between moderate and severe groups (41,2 and 36,8% respectively;  $p=0,25$ ).

*Conclusion:* In this cohort, including patients with severe hypoxemia and high percentage of mayor co-morbidities, ARDS associated mortality was lower than some previous studies. There was no increase in mortality after hospital discharge. There was no difference in mortality between moderate and severe groups according to Berlin's definition.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

**Introducción**

A pesar de un mejor conocimiento de la fisiopatología del síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA) y de avances tecnológicos, existen controversias acerca de una reducción de la mortalidad con estudios epidemiológicos recientes en los que se observa una elevada tasa de muerte hospitalaria a pesar de la implementación de estrategias de ventilación mecánica (VM) protectora<sup>1-2</sup>. Sin embargo, en los pacientes con hipoxemia más grave, el uso de niveles más altos de presión positiva final espiratoria (PEEP) podría disminuir la mortalidad asociada a hipoxemia refractaria, la necesidad de terapias de rescate y los días de VM<sup>3-5</sup>. Asimismo, de acuerdo a un ensayo reciente, la VM en posición prona resultó en una mejoría significativa en la supervivencia<sup>6</sup>. No obstante, los ensayos clínicos randomizados suelen excluir pacientes gravemente enfermos y con peor pronóstico<sup>7</sup>. Por ello, puede ser de interés el reporte de datos pronósticos fuera de este tipo de estudios, con el uso de estrategias protectoras de VM con bajos volúmenes corriente y niveles más altos de PEEP<sup>8</sup>.

Una definición de SDRA recientemente propuesta ha incluido un nivel mínimo de PEEP para considerar la alteración de la oxigenación y ha clasificado la gravedad según el nivel de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ <sup>9</sup>. Desde su publicación algunos autores han cuestionado la utilidad clínica de dicha estratificación, dado que el valor inicial de PEEP en el momento del diagnóstico no parece tener relevancia en el pronóstico<sup>10,11</sup>. Al

menos no sin adecuar el nivel de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  a un nivel estandarizado de PEEP y  $\text{FiO}_2$ .

Este estudio tiene como objetivo describir la mortalidad de los pacientes con SDRA en nuestro servicio, incluyendo exclusivamente a pacientes con SDRA moderado o grave que persisten con hipoxemia después de 24h de VM con niveles ajustados de PEEP y  $\text{FiO}_2$ , definir las condiciones asociadas a mortalidad y establecer si la clasificación de Berlín permite estratificar el pronóstico en nuestros pacientes.

**Material y métodos****Pacientes**

Realizamos una revisión de las historias clínicas de todos los pacientes admitidos en nuestra Unidad de Cuidados Críticos entre enero de 2008 y junio de 2011. Seleccionamos inicialmente los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de SDRA definido por los criterios del consenso americano-europeo de 1994 (AECC 1994)<sup>12</sup>, seleccionando solo para el análisis de este estudio, los pacientes que tuvieran hipoxemia con una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  igual o menor a 200 mmHg bajo VM con niveles de PEEP iguales o mayores a 10 cm  $\text{H}_2\text{O}$  y con una  $\text{FiO}_2$  igual o mayor a 0,5 dentro de las primeras 72 h de VM, y con una radiografía de tórax con infiltrados bilaterales en 4 cuadrantes en ausencia de edema agudo de pulmón cardiogénico. La decisión de incluir solo los

pacientes con hipoxemia bajo un nivel de PEEP y  $FiO_2$  señalado se basó en un estudio en que una relación  $PaO_2/FiO_2$  igual o menor a 200 mmHg con al menos 10 cmH<sub>2</sub>O de PEEP, separó claramente el pronóstico de los pacientes.

### Adquisición de datos

Los datos fueron recolectados en forma retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Críticos de nuestro hospital universitario durante un periodo de 42 meses consecutivos. Se registraron los datos demográficos, etiológicos, APACHE II al ingreso, comorbilidades mayores (cáncer activo, trasplante de órgano sólido, trasplante de células hematopoyéticas y otros estados de inmunodepresión), intercambio gaseoso (pH,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ ,  $PaO_2/FiO_2$ ), parámetros de mecánica ventilatoria (presión pico, presión meseta [Ppl], PEEP total, presión de trabajo [Ppl menos PEEP total], Vt espirado, Vt por kilogramo de peso ideal [Vt/kg], compliance estática del sistema respiratorio) y el score de SOFA para valoración de disfunciones orgánicas<sup>13</sup>. En nuestro servicio, todos los pacientes son medidos al ingreso con cinta métrica consignando y registrando la talla y el peso ideal tanto en la historia clínica como en la tabla de monitorización diaria de los pacientes bajo ventilación mecánica.

Los datos de mecánica ventilatoria y de disfunción orgánica se obtuvieron a los días 1, 3, 7 y 10 de la VM. Se registró la mortalidad hospitalaria y a los 6 meses.

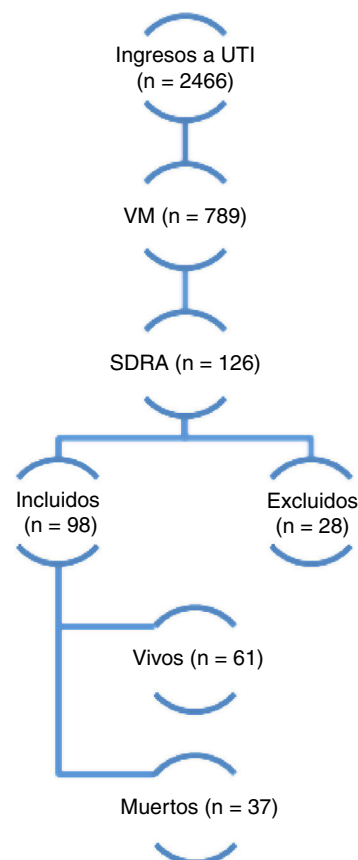
Se definió como hipoxemia e hipercapnia refractarias a la persistencia de una  $PaO_2/FiO_2 \leq 80$  mmHg con  $FiO_2 \geq 0,9$  por al menos una hora y de un  $pH \leq 7,20$  con  $PaCO_2 \geq 80$  mmHg respectivamente después de optimizar la ventilación mecánica con maniobras de reclutamiento, reducción del VT a entre 4 y 6 ml/kg de peso ideal, aumento de la FR (limitado por la generación de auto-PEEP o PEEP intrínseca) y pronación del paciente por 12 h en los pacientes seleccionados. Todos los datos mencionados fueron recolectados de la ya mencionada tabla de monitorización de ventilación mecánica, utilizada en todos los pacientes bajo ventilación mecánica de nuestro servicio. La misma es actualizada cada 8 h desde el inicio de la ventilación mecánica hasta la extubación o fallecimiento del paciente. La VM en posición prona se aplicó en pacientes con valores de  $PaO_2/FiO_2 \leq 100$  mmHg con al menos 15 cm H<sub>2</sub>O de PEEP y después de maniobras de reclutamiento.

Todos los pacientes fueron ventilados con modo asistido/controlado por flujo con curva de flujo constante. La sedoanalgesia se realizó con infusión continua de midazolam o propofol más fentanilo y en ocasiones relajantes musculares a consideración del médico tratante.

Dado el carácter retrospectivo del estudio, que los datos fueron obtenidos de los habituales registros de los pacientes y que los datos filiatorios fueron preservados, el Comité de ética del hospital autorizó la realización del estudio.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como medias con desvío estándar o medianas con intervalo intercuartilo según corresponda. Las variables continuas y las proporciones fueron comparadas con test de t de Student o Chi-cuadrado respectivamente. Se realizó un modelo de regresión



**Figura 1** Dos mil cuatrocientos sesenta y seis pacientes ingresaron en la Unidad de Cuidados Críticos en 42 meses consecutivos entre enero de 2008 y junio de 2011, 789 requirieron ventilación mecánica, 126 pacientes presentaron síndrome de *distress* respiratorio agudo según criterios del consenso americano-europeo de 1994 (AECC). De estos últimos 28 fueron excluidos por presentar mejoría en menos de 24 h al ajustar la ventilación mecánica con niveles adecuados de presión positiva de fin de espiración (PEEP) y  $FiO_2$ . Finalmente 98 pacientes fueron incluidos al estudio de los cuales 37 fallecieron y 61 sobrevivieron (mortalidad global del 37,7%). VM: ventilación mecánica; SDRA: síndrome de *distress* respiratorio agudo.

logística utilizando las variables que resultaron significativas en el análisis univariado entre vivos y muertos, considerando la mortalidad como resultado final.

Se utilizó un modelo forward stepwise. En todos los casos se consideró una  $p \leq 0,05$  como significativo.

### Resultados

Durante el período de estudio 2.466 pacientes fueron ingresados en la UCI y 789 requirieron ventilación mecánica. De estos, 98 (12,4%) cumplieron con los criterios de inclusión y fueron finalmente incluidos en el análisis (fig. 1). El seguimiento a 6 meses pudo completarse en 52 de 61 pacientes que egresaron vivos (85,2%). Los datos demográficos y fisiológicos se describen en la tabla 1. La edad media fue de 59 años, 57% fueron de sexo masculino, el APACHE II al

**Tabla 1** Datos demográficos

	Población Total (n = 98)	Sobrevivientes (n = 61)	No Sobrevivientes (n = 37)	P
Edad (años)	59 (19)	55 (18)	66 (17)	0,01
Peso ideal (kg)	60 (10)	59,1 (10,7)	63,2 (8,6)	0,11
APACHE II score	22 (7)	21 (7)	23 (6)	0,22
SOFA score (día 1)	8 (3)	7 (3)	9 (3)	0,01
Comorbilidades mayores* (%)	42 (42,9)	15 (24,5)	27 (73)	0,01
Shock séptico (%)	52 (53)	27 (44,2)	25 (67,5)	0,03
Injuria primaria (%)	59 (60,2)	37 (60,6)	22 (59,4)	0,82
Injuria secundaria (%)	39 (39,8)	24 (39,3)	15 (40,5)	0,73
<b>Motivo de ingreso en UCI (%)</b>				
Neumonía	50 (51)	30 (49,2)	20 (54)	
Sepsis extrapulmonar	24 (24,5)	13 (21,3)	11 (29,8)	
Cirugía torácica	7 (7,1)	4 (6,5)	3 (8,1)	
Trauma	11 (11,2)	10 (16,4)	1 (2,7)	
Quemaduras	3 (3,1)	2 (3,3)	1 (2,7)	
Otros <sup>a</sup>	3 (3,1)	2 (3,3)	1 (2,7)	

APACHE II: Scores for the Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment.

Datos expresados como medias (desvío estándar), o número de pacientes (porcentaje).

\* Comorbilidades mayores incluye: cáncer activo, trasplante de órgano sólido, trasplante de células hematopoyéticas y otros estados de inmunodepresión.

<sup>a</sup> Otros incluye: aneurisma de aorta abdominal, hemorragia gastrointestinal y hemorragia pulmonar difusa.

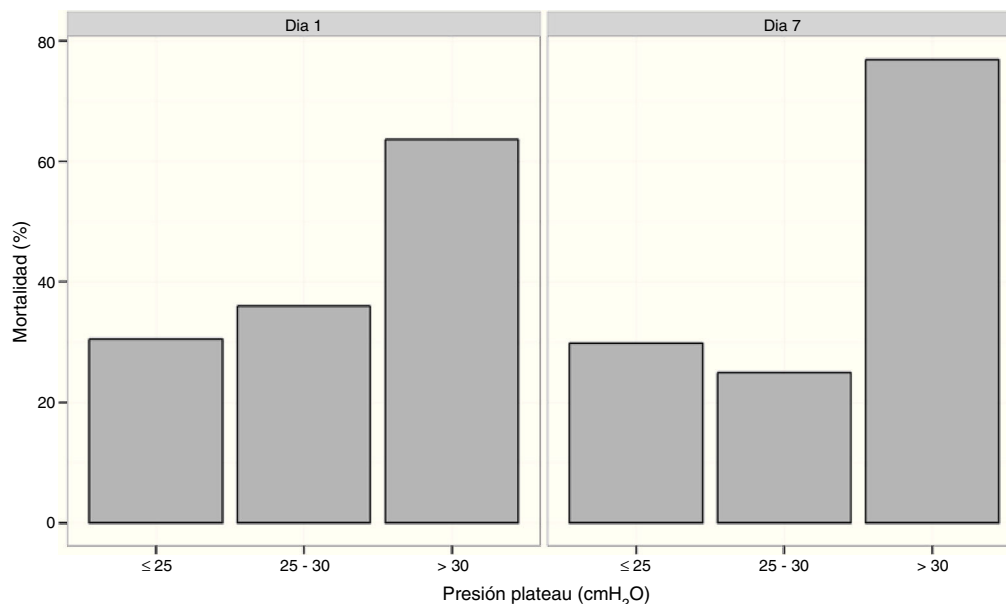
ingreso fue de  $22 \pm 7$  puntos y la puntuación de SOFA al día 1 de  $8 \pm 3$  puntos.

La comorbilidad más frecuente fue el cáncer activo de órgano sólido en estadio avanzado, presente en 24 pacientes (24,5%); 14 pacientes (14,3%) tenían otros estados de inmunodepresión (5 con trasplante de órgano sólido, 4 con leucemia aguda y trasplante de células hematopoyéticas, 2 con tratamiento inmunosupresor por lupus eritematoso sistémico, uno con tratamiento inmunosupresor por enfermedad de Wegener, uno con uso crónico de esteroides, uno con cirrosis CHILD C por virus de hepatitis B). Los

principales diagnósticos al ingreso fueron neumonía (51%), sepsis extrapulmonar (24,5%), politraumatismo (11,2%) y cirugía torácica (7,1%).

(fig. 2)

La PEEP y el Vt/kg utilizados en las primeras 48 h de VM fueron de  $13,3 (\pm 2,9)$  cm H<sub>2</sub>O y  $6,8 (\pm 1)$  ml/kg, respectivamente. La Ppl fue de  $27,4 (\pm 4)$  cm H<sub>2</sub>O (tabla 2). La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al día 1 de VM fue de  $145 (\pm 40)$  mmHg. En 12 casos (12,2%) por hipoxemia o hipercapnia refractaria se utilizaron terapias de rescate: óxido nítrico (ON) en 12 pacientes y en uno de ellos a su vez, ECMO. La ventilación en posición prona



**Figura 2** Mortalidad según presión meseta al día 1 y 7 de evolución del SDRA. Ppl: presión meseta de fin de inspiración.

**Tabla 2** Mecánica ventilatoria y datos de intercambio gaseoso

	Población total (n=98)	Sobrevivientes (n=61)	No sobrevivientes (n=37)	P
PEEP total (cm H <sub>2</sub> O)	13,3 (3,2)	12,2 (2,9)	13,5 (2,8)	0,7
Volumen corriente (ml)	411 (68)	407 (66)	417 (70)	0,8
Volumen corriente (ml/kg/peso ideal)	6,8 (1)	6,8 (1,1)	6,8 (0,7)	0,7
P plat (cm H <sub>2</sub> O)	27,4 (4)	26,8 (4)	28,5 (4)	0,9
Csr (ml/cm H <sub>2</sub> O)	30 (9)	31 (8)	29 (10)	0,4
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	145 (40)	147 (40)	142 (39)	0,5
pH	7,28 (0,08)	7,29 (0,06)	7,26 (0,09)	0,04
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	47 (9)	47 (9)	48 (11)	0,3

Todos los datos fueron obtenidos al día 1 de la ventilación mecánica.

Csr: compliance estática del sistema respiratorio; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno arterial; PaCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono arterial; PEEP: presión positiva de fin de espiración; Pplat: presión meseta de fin de inspiración.

se realizó en 20 pacientes (20,4%). Si bien no pudo realizarse un análisis comparativo al no tratarse de un estudio aleatorizado ni prospectivo, la mortalidad del conjunto de estos pacientes que recibieron tratamientos alternativos fue del 31%, menor a la mortalidad global mencionada en nuestra serie, aun siendo estos los pacientes con mayor compromiso ventilatorio y de oxigenación.

La mortalidad hospitalaria y a los 6 meses fue de 37,7% (37 de 98 pacientes) y 43,8% (39 de 89) respectivamente. Las estadías en UCI y hospitalarias fueron de 21 (14-39) y 34 (21-52) días respectivamente. La mortalidad fue mayor en los pacientes con comorbilidades (60,5 vs. 23,3%,  $p \leq 0,01$ ). Todos los pacientes con leucemia aguda y trasplante de células hematopoyéticas fallecieron. La mortalidad en los pacientes con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mayor a 100 mmHg o menor o igual a 100 mmHg no fue estadísticamente diferente (41,2 vs. 36,8%;  $p=0,25$ ). En 27 pacientes la Ppl fue, durante al menos 24 h, superior a 30 cm H<sub>2</sub>O en las primeras 48h. La mortalidad de este grupo fue de 63 vs. 28% en los casos con Ppl menor o igual a 30 cmH<sub>2</sub>O ( $p=0,002$ ). Al agrupar los pacientes en 3 terciles según rangos crecientes de Ppl:  $\leq 25$ ;  $>25-\leq 30$ ;  $>30$  cmH<sub>2</sub>O, la mortalidad fue progresivamente mayor (22,9, 41,9 y 55%, respectivamente;  $p=0,046$ ) (fig. 2).

La presión de trabajo fue de 14,6 ( $\pm 3,7$ ) cm H<sub>2</sub>O en los pacientes que vivieron y 16,2 cm H<sub>2</sub>O ( $\pm 3,6$ ) en los que fallecieron ( $p=0,04$ ).

Otros factores asociados a mayor tasa de muerte fueron: presencia de shock séptico (67,5 vs. 25,5%,  $p=0,03$ ); score de SOFA al día 1 (8,9 [ $\pm 3,1$ ] vs. 7,4 [ $\pm 2,7$ ] puntos,  $p=0,01$ ).

El modelo de regresión logística para predecir mortalidad hospitalaria, incluyó a la edad, el SOFA, la presión de trabajo (día 1), pH (día 1), Ppl  $>30$  cmH<sub>2</sub>O durante al menos 24h en las primeras 48h, la presencia de comorbilidades mayores y el shock séptico. Solamente la edad, la presencia de shock séptico, la Ppl  $>30$  cmH<sub>2</sub>O y las comorbilidades mayores se asociaron independientemente a mayor mortalidad (tabla 3).

## Discusión

En este estudio de pacientes con SDRA observamos que aun considerando los casos más graves la mortalidad fue menor que la reportada en estudios previos<sup>8,14-18</sup> (tabla 4). Los factores asociados a mortalidad fueron la presencia

**Tabla 3** Factores asociados al pronóstico

	Odd ratio	Confidence interval	P value
Edad	1,1	1,0-1,1	<0,01
Shock séptico al ingreso	4,8	1,2-18,8	<0,02
Presión meseta $>30$ cm H <sub>2</sub> O	5,3	1,5-19,3	0,01
Comorbilidades mayores	13,8	3,6-52,1	<0,01

Factores asociados en forma independiente al pronóstico.

de comorbilidades mayores, la edad, el shock séptico y la VM con Ppl mayor a 30 cm H<sub>2</sub>O. A diferencia de lo propuesto en la clasificación de SDRA de Berlín donde se estratifica el pronóstico según el deterioro de la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, no encontramos diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos de pacientes con SDRA moderado (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mayor de 100 mmHg y menor o igual a 200 mmHg) y grave (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor o igual a 100 mmHg)<sup>9</sup>.

Existen controversias sobre si con la implementación de VM protectora se ha obtenido una disminución de la mortalidad del SDRA. Una revisión sistemática reciente que incluyó estudios realizados en la era de la ventilación protectora, no observó diferencias significativas en la mortalidad entre los años 1994 y 2006<sup>2</sup>. Sin embargo, 2 de los estudios realizados con altos niveles de PEEP no fueron incluidos en este análisis (LOVS y Express)<sup>3,4</sup>. Si bien en estos dos ensayos no se observó mejoría en la supervivencia, en un metaanálisis<sup>5</sup> que incluyó a estos trabajos y al estudio ALVEOLI<sup>19</sup>, se encontró una mejoría pronóstica en el subgrupo de pacientes con mayor compromiso de la oxigenación, expuestos a elevados niveles de PEEP.

En nuestra población, el criterio de selección de PEEP incluyó inicialmente el valor necesario para obtener una Ppl de hasta 28-30 cm H<sub>2</sub>O (tal como es utilizado en el ensayo Express<sup>3</sup>) y en el grupo de pacientes con hipoxemias más profundas, la PEEP fue seleccionada por valoración de presión transpulmonar (Ptp) con el objetivo de alcanzar una Ptp de fin de espiración entre 0 y 5 cm H<sub>2</sub>O<sup>20</sup>. Estos métodos de selección seguramente ocasionaron una aplicación de niveles más elevados, lo que podría haber contribuido, junto a la estricta selección de Vt bajas, a la reducción de la mortalidad observada en un grupo de pacientes con SDRA no leve. En dicho grupo la aplicación de elevados niveles de PEEP puede ser perjudicial<sup>5</sup>.



**Tabla 4** Comparación de las principales variables demográficas y ventilatorias y de la mortalidad entre las distintas series publicadas y nuestra población

Criterio inclusión	ALIVE (2003) n=401 AECC ( $\leq 200$ )	VENTILA (2004) n=198 AECC ( $\leq 200$ )	KCLIP (2005) n=828 AECC ( $\leq 200$ )	FINNALI (2009) n=68 AECC ( $\leq 300$ )	ALIEN (2011) n=255 AECC ( $\leq 200$ )	Villar et al. (2007) n=99 AECC ( $\leq 200$ ) +PEEP $\geq 10$ y FiO $_2 \geq 0,5$	CEMIC (2011) n=98 AECC ( $\leq 200$ ) +PEEP $\geq 10$ y FiO $_2 \geq 0,5$
Edad	55,4 (18)	62	60,6	61	58 (41-73)	56 (44-67)	63 (47-72)
Apache II	n/d	n/d	26 (8)	n/d	21,6 (5,9)	20,8(6,9)	22 (7)
PaO $_2$ /FiO $_2$	119 (43)	n/d	n/d	200	114 (40)	155,8 (30)	146 (40)
PEEP	7,7 (3,5)	5 a 12	n/d	8	9,3 (2,4)	11,4 (3,1)	13 (3)
Vt/kg	8,3 (1,9)	6 a 8	n/d	8,6	7,2 (1,1)	7,5 (1,7)	7 (1)
Mortalidad	57,9%	63%	41,10%	47%	47,8%	45,50%	37,70%

FiO $_2$ : fracción inspirada de oxígeno; PaO $_2$ : presión parcial de oxígeno arterial 1; PEEP: presión positiva de fin de espiración; Vt/kg: volumen corriente por kilogramo de peso ideal.

En un estudio previo con estratificación según FiO $_2$  y PEEP en el grupo de pacientes con PaO $_2$ /FiO $_2 \leq 200$  mmHg y al menos 10 cmH $_2$ O de PEEP, similar al criterio utilizado en la selección de nuestros pacientes, se reportó una mortalidad superior<sup>8</sup>, aunque no se pueda afirmar una diferencia estadística debido en parte al tamaño de las poblaciones de los 2 estudios. Entre distintos factores que podrían explicar esta diferencia, puede mencionarse la utilización de niveles más bajos de PEEP que en nuestro estudio (11,45  $\pm$  3,09 vs. 13,3  $\pm$  2,9 cmH $_2$ O) y menor uso de medidas de rescate ante casos refractarios. En nuestra población, las terapias de rescate especiales fueron utilizadas en el 12% de los pacientes, especialmente inhalación de ON y en un solo caso oxigenación extracorpórea.

Aún es discutido el rol de las terapias de rescate en el manejo del SDRA. Por ejemplo no se ha demostrado una mejoría en la supervivencia con el uso de ON, pero los ensayos clínicos fueron realizados previos a la implementación de estrategias protectoras de VM y generalmente en pacientes que no presentaban déficits graves en la oxigenación<sup>21</sup>. Por otro lado, la utilización de ECMO ha tomado un nuevo impulso en los últimos años dados los avances tecnológicos y un ensayo clínico que ha demostrado beneficio en la sobrevida de pacientes seleccionados<sup>22-25</sup>.

Otra estrategia ventilatoria que puede haber contribuido a la mejor supervivencia observada podría ser la utilización de ventilación en posición prona, que fue mayor que en algunos estudios previos<sup>26</sup> llegando a un 20,4% de la población. Hasta ahora, solo algunos ensayos han evaluado el efecto de la ventilación en posición prona sin mostrar mayores beneficios. Sin embargo, en un estudio reciente se observó mejoría significativa en la tasa de supervivencia con ventilación en prono precozmente aplicada y en sesiones más prolongadas junto con estrategias protectoras de VM<sup>6</sup>.

Otro aspecto a considerar en la estrategia ventilatoria es la recomendación general de mantener niveles inferiores a 30 cmH $_2$ O de Ppl<sup>27</sup>. Se cuestiona si esta recomendación aplica a todos los pacientes teniendo en cuenta que la verdadera presión que distiende el pulmón es la Ptp<sup>28</sup>. No obstante esta apreciación, tener una Ppl mayor a 30 cmH $_2$ O se asoció independientemente a mayor mortalidad. En este sentido algunos trabajos han demostrado la presencia de sobredistensión alveolar y liberación de mediadores inflamatorios

con niveles de Ppl incluso superiores a 25 cm H $_2$ O<sup>20,29</sup>. Seguramente el subgrupo de pacientes en los que se permitió Ppl mayores a 30 cm H $_2$ O representen los casos más refractarios al tratamiento a pesar de la selección de niveles elevados de PEEP, estricta reducción del Vt y aplicación de maniobras de reclutamiento. La observación de mayor mortalidad en los pacientes que superaron los 30 cm H $_2$ O de Ppl, podría avalar la implementación más precoz de terapias alternativas que a través de la remoción extracorpórea de CO $_2$ , puedan permitir reducir aún más el Vt aplicado, aún por debajo de los 4 ml/kg<sup>30</sup>.

La diferencia en la mortalidad entre las distintas cohortes podría también explicarse por otros factores, tales como: criterios de selección de pacientes, sus características clínicas, la gravedad del SDRA y las comorbilidades. Las características clínicas previas de los pacientes son importantes en el pronóstico, especialmente la presencia de comorbilidades mayores como el cáncer o la inmunodepresión. En este estudio todos los pacientes receptores de un trasplante de células hematopoyéticas y neutropenia que desarrollaron SDRA grave fallecieron. La mortalidad en los pacientes inmunocomprometidos o con cáncer activo sigue siendo elevada dado que la causa que motiva el cuadro del SDRA suele ser difícil de revertir. Además no es infrecuente que estos pacientes presenten varias complicaciones subsiguientes<sup>31,32</sup>.

Otro factor asociado a mayor mortalidad fue la presencia concomitante de shock séptico y su asociación con fallo multiorgánico que podría explicar el peor pronóstico en comparación a otras etiologías de SDRA<sup>18,33</sup>. Finalmente la edad también estuvo asociada a menor supervivencia. Si bien se ha cuestionado el valor de la edad como marcador pronóstico en algunas patologías<sup>34</sup>, en el SDRA su asociación fue definida previamente en varios estudios<sup>18,35</sup>.

Recientemente se publicó una propuesta de nueva definición de SDRA, definición de Berlín, basada en la relación PaO $_2$ /FiO $_2$  en pacientes ventilados con al menos 5 cm H $_2$ O de PEEP<sup>9</sup>; así mismo proponen una estratificación pronóstica según el nivel de PaO $_2$ /FiO $_2$ . En nuestra serie, al igual que en algunas publicaciones recientes posteriores a la clasificación de Berlín<sup>10,11</sup>, no encontramos diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos de pacientes con PaO $_2$ /FiO $_2$  mayor o menor a 100 mmHg. Es posible que la aplicación de

ventilación en posición prona en los pacientes con mayor alteración del intercambio gaseoso y la posibilidad de utilización de medidas de rescate especiales, hayan contribuido a disminuir la mortalidad en los casos más graves. Por otra parte la mortalidad del SDRA depende no solo del grado de injuria pulmonar sino además de las condiciones basales del paciente y la presencia de otras disfunciones orgánicas.

Aunque tuvimos algunos datos faltantes para el registro de la mortalidad a 6 meses (se perdieron 9 pacientes), solo 2 de los pacientes que fueron dados de alta del hospital fallecieron en ese periodo de seguimiento, los cuales presentaban comorbilidades preexistentes. Los reportes epidemiológicos en general solo reportan la mortalidad hospitalaria y/o a 90 días<sup>14-18</sup>. En series con seguimiento a más largo plazo, déficits pulmonares, cognitivos, neuromusculares y psicológicos son hallados aun hasta 5 años después del episodio de SDRA<sup>36-39</sup>. En un estudio epidemiológico con 109 supervivientes, la mortalidad reportada a 12 meses fue del 11%, con la mayoría de los eventos ocurridos durante los primeros meses<sup>37</sup>.

Nuestro trabajo cuenta con varias limitaciones. Primero, su carácter retrospectivo aumenta el riesgo de que existan datos faltantes. Sin embargo pudimos recabar la información completa de la mayoría de los pacientes, incluso después del alta. Segundo, al ser un trabajo de un solo centro, su validez externa podría ser cuestionada. Tercero, otras condiciones que podrían impactar en la sobrevida como la neumonía asociada a ventilación mecánica y el neumotórax, no fueron consignadas. Finalmente si bien evaluamos la mortalidad a largo plazo, no efectuamos análisis de morbilidad, dependencia crónica de la VM y otras discapacidades.

Si la implementación de VM protectora impactará en mejor pronóstico mas allá de los estudios controlados, requerirá de estudios epidemiológicos multicéntricos con gran número de pacientes.

En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que la mortalidad del SDRA grave es menor a la reportada en años anteriores y que la misma está independientemente asociada a la edad, el shock séptico, la VM con Ppl mayor a 30 cm H<sub>2</sub>O y la existencia de comorbilidades preexistentes. La VM usando bajos Vt y niveles elevados de PEEP junto a la ventilación en posición prona y la implementación de medidas de rescate en pacientes con hipoxemia o hipercapnia refractarias pueden haber contribuido a este potencial beneficio en la supervivencia. En los pacientes que fueron egresados del hospital no observamos un incremento de mortalidad en la evaluación a 6 meses. La clasificación de Berlín no permitió estratificar el pronóstico entre los casos con SDRA grave y moderado.

## Conflicto de intereses

Los autores reconocen no haber recibido ningún financiamiento para la realización de este trabajo y no tienen ningún conflicto de intereses para declarar.

## Bibliografía

- Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest*. 2008;133:1120-7.
- Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:220-7.
- Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al., Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:646-55.
- Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al., Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:637-45.
- Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:865-73.
- Guérin C, Reignier J, Richard JC, for the PROSEVA Study Group. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2159-68.
- Erickson SE, Martin GS, Davis JL, Matthay MA, Eisner MD. NIH NHLBI ARDS Network. Recent trends in acute lung injury mortality: 1996-2005. *Crit Care Med*. 2009;37:1574-9.
- Villar J, Pérez-Méndez L, López J, Belda J, Blanco J, Saralegui L, et al. HELP Network. An early PEEP/FIO<sub>2</sub> trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:795-804.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Calguel E, Fan E, et al., ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526-33.
- Hernu R, Wallet F, Thiollière F, Martin O, Richard JC, Schmitt Z, et al. An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med*. 2013;39:2161-70.
- Spanish Initiative for Epidemiology, Stratification & Therapies for ARDS (SIESTA) Network, Villar J, Blanco J, et al. Assessment of PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> for stratification of patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open* 2015; 5(3): e006812.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:818-24.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willats S, Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22:707-10.
- Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambros A, et al., ALIEN Network. 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.
- Linko R, Okkonen M, Pettilä V, Pettilä J, Parviainen L, Roukonen E, et al., FINNALI-study group. Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2009;35:1352-61.
- Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, ALIVE Study Group. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med*. 2004;30:51-61.
- Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005;353:1685-93.

18. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apesteguia C, Brochard L, et al., VENTILA Group. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:170–7.
19. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al., National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351:327–36.
20. Rodríguez PO, Bonelli I, Setten M, Attie S, Madorno M, Maskin LP, et al. Transpulmonary pressure and gas exchange during decremental PEEP titration in pulmonary ARDS patients. *Respir Care.* 2013;58:754–63.
21. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD002787. Jul 7.
22. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators; Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2009;302:1888–95.
23. Chalwin RP, Moran JL, Graham PL. The role of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of the adult respiratory distress syndrome: review and quantitative analysis. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36:152–61.
24. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1351–63.
25. López-Saubidet I, Rodríguez PO, Maskin P, Attie S, Bonelli I, Valentini R, et al. Utilización de oxigenación con membrana extracorpórea en fase tardía del síndrome de distrés respiratorio agudo. *Med Intensiva.* 2011;35:448–50.
26. Estenssoro E, Rios FG, Apezteguia C, Reina R, Neira J, Ceraso DH, et al., for the Registry of the Argentinian Society of Intensive Care (SATI). Pandemic 2009 Influenza A in Argentina, a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182:41–8.
27. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1301–8.
28. Gattinoni L, Chiumello D, Carlesso E, Valenza F. Bench-to-bedside review: chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care.* 2004;8:350–5.
29. Terragni PP, del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, et al. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology.* 2009;111:826–35.
30. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy ( $\approx 3$  ml/kg) combined with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: The prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med.* 2013;39:847–56.
31. Gilbert C, Vasu TS, Baram M. Use of mechanical ventilation and renal replacement therapy in critically ill hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:321–4.
32. Azoulay L, Lemiale V, Mokart D, Pene F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med.* 2014;40:1106–14.
33. Sheu CC, Gong MN, Zhai R, Chen F, Baiwa EK, Clardy PF, et al. Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS. *Chest;* 138:559–67.
34. Stigl WI, Majumdar SR. How important is age in defining the prognosis of patients with community-acquired pneumonia? *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24:142–7.
35. Villar J, Pérez-Méndez L, Basaldúa S, Blanco J, Aguilar G, Toral D, et al., Hospitales Españoles Para el Estudio de la Lesión Pulmonar (HELP) Network. A risk tertiles model for predicting mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: age, plateau pressure, and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> at ARDS onset can predict mortality. *Respir Care.* 2011;56:420–8.
36. Groll DL, Heyland DK, Caesar M, Wright JG. Assessment of long-term physical function in acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients: comparison of the Charlson Comorbidity Index and the Functional Comorbidity Index. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006;85:574–81.
37. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz Granados N, Al-Saidi F, et al., Canadian Critical Care Trials Group. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:683–93.
38. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al., Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364:1293–304.
39. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF Jr, et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:340–7.