

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON SDRA EN
UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS EN BOGOTÁ, COLOMBIA**

REALIZADO POR:

**ALVARO JOSÉ CADENA ANDRADE
LUCÍA CATALINA SILVA CALA**

TUTORES:

**FABIO ANDRÉS VARÓN VEGA
ANA MARÍA URIBE
LUIS FERNANDO GIRALDO**

**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

2019

Identificación del proyecto

Institución académica:	Universidad del Rosario
Dependencia:	Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Título de la investigación:	Factores asociados a mortalidad en pacientes con SDRA en una Unidad de Cuidados Intensivos en Bogotá, Colombia
Instituciones participantes:	Universidad del Rosario Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología Fundación Neumológica Colombiana
Tipo de investigación:	Estudio observacional analítico tipo cohorte retrospectiva.
Investigador principal:	Alvaro José Cadena Andrade Lucía Catalina Silva Cala
Investigadores asociados:	Dra. Ana María Uribe
Asesor clínico o temático:	Dr. Fabio Varón
Asesor metodológico:	Dr. Luis Fernando Giraldo

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Tabla de Contenido

1. Introducción	6
1.1. Planteamiento del problema	6
1.2. Justificación	9
2. Marco Teórico	10
3. Pregunta de investigación	15
4. Objetivos	15
4.1. Objetivo general	15
4.2. Objetivos específicos	15
5- Metodología	17
5.1. Tipo y diseño de estudio	17
5.2. Población	17
5.3. Tamaño de muestra	17
5.4. Criterios de selección	17
5.4.1. Criterios de inclusión	17
5.4.2. Criterios de exclusión	18
5.5. Variables	18
5.6. Hipótesis	23
5.6.1 Hipótesis nula	23
5.6.2 Hipótesis alterna	23
5.7. Plan de análisis	23
5.8. Proceso de recolección de la información	24
6. Aspectos éticos	25
7. Administración del proyecto	26
8. Resultados	28
9. Discusión	35
10. Conclusiones	41
11. Referencias	42
12. Anexos	48

Resumen

Antecedentes: El SDRA es un síndrome que representa una respuesta estereotipada en el pulmón ante múltiples injurias pulmonares o extrapulmonares, con alta mortalidad. En Colombia sólo hay un estudio que describe una cohorte de pacientes con SDRA y analiza los factores asociados a mayor mortalidad. El objetivo de este estudio es establecer factores asociados a mortalidad en pacientes con SDRA en la UCI médica de la Fundación Cardioinfantil – Fundación Neumológica de Colombia, utilizando la definición de Berlín.

Metodología: Estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectiva que incluye pacientes con diagnóstico de SDRA en la Unidad de Cuidado Intensivo Médico de la Fundación Cardioinfantil – Fundación Neumológica Colombiana de Bogotá entre los años 2013 y abril de 2019. Se realizó estadística descriptiva, análisis bivariado y un modelo de regresión logística binaria para encontrar factores de riesgo asociados a mortalidad.

Resultados: Se encontró una mortalidad hospitalaria del 51.4% en pacientes con SDRA. Como factores asociados a dicho desenlace se encontró requerimiento de terapia de reemplazo renal, mayor índice de masa corporal y mayor frecuencia respiratoria. Se encontraron como factores protectores uso de menor volumen corriente, la titulación de PEEP, extubación, y traqueostomía.

Conclusión: La mortalidad observada es mayor a la reportada en la literatura mundial reciente. Se encontraron factores asociados a mayor y menor mortalidad en pacientes con esta entidad, acorde a lo reportado en la literatura mundial, aunque no encontramos asociación significativa con otras variables posiblemente por el poder estadístico del estudio.

Palabras claves: síndrome de dificultad respiratorio agudo, mortalidad, hipoxemia, ventilación mecánica, altitud, pronóstico.

1. Introducción

1.1. Planteamiento del problema

El Síndrome de Dificultad Respiratoria Agudo (SDRA) es un síndrome que representa una respuesta estereotipada en el pulmón ante múltiples injurias pulmonares o extrapulmonares. Se produce inflamación, necrosis y apoptosis a nivel de capilares y epitelio alveolar, generando aumento de la permeabilidad alveolo-capilar y edema pulmonar secundario. A nivel funcional se produce rigidez pulmonar e hipoxemia refractaria al oxígeno suplementario, lo cual hace necesario soporte ventilatorio con presión positiva (1).

La incidencia de SDRA estimada en grandes series de países desarrollados es de 18 a 81 casos por 100.000 personas-año (2–4). Si bien su ocurrencia no es tan alta en la población general, sí lo es en las unidades de cuidado intensivo (UCI), donde puede corresponder al 17-19% de los pacientes con requerimiento de soporte ventilatorio (2,5). La mortalidad global por esta entidad, incluida la mortalidad en UCI y la mortalidad hospitalaria, es alta y se ha estimado entre 37 y 48%. La mediana de tiempo en ventilación mecánica reportada va de 5.3 a 17 días y de estancia en UCI se encuentra entre 7 y 22 días (2,3,6–8). En parte por lo anterior, su atención se asocia a un alto costo tanto intrahospitalario como posterior al egreso (9).

Múltiples cohortes descriptivas han intentado establecer factores pronósticos que permitan predecir mayor o menor mortalidad en pacientes con SDRA. El que más atención ha recibido, por razones fisiológicas, es la magnitud del trastorno de oxigenación, tanto así que hace parte de la definición de SDRA y de su clasificación en tres grados de severidad (leve, moderado y severo) (10). También es el principal criterio que han utilizado los estudios clínicos como criterio de inclusión para evaluar qué pacientes se pueden beneficiar de tratamientos adicionales al soporte convencional (11,12). Sin embargo, llama la atención que los índices de oxigenación no se han relacionado de manera consistente con mortalidad en todas las series (13,14). Adicionalmente, algunos de los estudios que han mostrado asociación estadísticamente

significativa entre la relación de la Presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PaFi) y mortalidad, han tenido una magnitud de asociación muy pequeña, como es el caso del estudio de Laffey JG et al, en el que reportaron un OR de 0.998 (IC 0.997–1.000) y el estudio de Choi WI et al en el que reportaron un OR de 0.996 (IC 0.993-0.999) (5,15). La magnitud de la asociación es mayor cuando hay un mayor grado de hipoxemia, como en el estudio de Luhr OR et al, en que para una PaFi >100 se reportó un OR de 0.74 (IC 0.56–0.98) (16).

Por lo anterior ha habido interés en desarrollar parámetros que cuantifiquen mejor el trastorno de oxigenación. Se ha descrito, entre otros, el Índice de Oxigenación (OI), que además de la Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) y la Presión arterial de oxígeno (PaO₂) tiene en cuenta la presión media de la vía aérea (Paw). En algunos estudios el OI mostró ser un buen predictor de mortalidad en SDRA al tercer día de admisión (17,18) y en otro fue superior a la PaFi como predictor de mortalidad (13). Adicionalmente, por las dificultades prácticas de obtener en ciertas ocasiones gases arteriales, se han estudiado parámetros que reemplazan la PaO₂ por la Saturación arterial de oxígeno (SaO₂), tales como la SaO₂/FiO₂ o el Índice de Oxigenación Saturación (OSI). Estos han mostrado una asociación a mortalidad similar a las mediciones basadas en la PaO₂, tanto en población pediátrica (19) como en población adulta (20).

Por otro lado, cohortes internacionales han evaluado otras variables clínicas y paraclínicas y su asociación con mortalidad. El estudio LUNG SAFE fue un gran estudio observacional multicéntrico internacional que analizó 2377 pacientes con SDRA de un total de 459 UCIs de 50 países. Como factores independientes asociados a peores desenlaces se encontró mayor edad (OR 1,03), la presencia de neoplasia activa (OR 1,83), neoplasia hematológica (OR 4,77), inmunosupresión (OR 1,42) e insuficiencia hepática crónica (OR 3,28). Además factores propios de la severidad de la enfermedad tales como el pH (OR 0,12) y el puntaje SOFA no pulmonar (OR 1,12) (15).

También se han analizado las etiologías o factores de riesgo que pueden llevar a SDRA como factores pronósticos. La localización de la injuria inicial como pulmonar vs

extrapulmonar fue analizada en un metaanálisis que incluyó 4,311 pacientes y no encontró diferencias en mortalidad con un OR 1.11 (I 95% 0.88-1.39) (21). En cuanto a la localización del foco infeccioso, si bien los pacientes con infección pulmonar tienen un riesgo mayor de desarrollar SDRA (OR ajustado 3.49), no tienen mayor mortalidad. Sí se asoció a mayor mortalidad infección de foco desconocido (HR ajustado 3.08) y de múltiples focos (HR ajustado 1.63) (22).

La incidencia de disfunción del ventrículo derecho en pacientes con SDRA varía de acuerdo a los criterios utilizados para definir dicha condición, sin embargo en la mayoría de estudios se encuentra por encima del 20% (23–25). La dilatación aguda y/o disfunción del ventrículo derecho en el contexto de SDRA (cor pulmonale) se ha encontrado como un factor independiente asociado a mortalidad OR 2.64 (IC 1.37-5.11) (23), pero no de forma consistente en todos los estudios (24,25).

En contraste con las grandes series de países desarrollados, en Colombia sólo hay un estudio que describe y analiza una cohorte de pacientes con SDRA (26). Se realizó en el hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín entre 2007 y 2011 e incluyó 141 pacientes seleccionados teniendo en cuenta los criterios diagnósticos del Consenso Americano-Europeo de 1994. La mortalidad fue del 54%. Los factores asociados a mayor mortalidad en un análisis multivariado en este estudio fueron choque séptico de origen pulmonar (OR 2,45; IC 1,04 - 5,77) y un puntaje APACHE II más alto (OR 1,05; IC 1,003 - 1,100, por cada punto adicional). La disminución en los parámetros de PEEP en las primeras 72 horas se asoció a menor mortalidad (OR 0,36; IC 0,16-0,82). En el análisis univariado, tanto la inmunosupresión (OR 3,28; IC 1,36-7,96) como la disminución de la PaFi en las primeras 72 horas (OR 2.47; IC 1.15-5.3) se asociaron a mayor mortalidad, aunque no fueron estadísticamente significativos en el análisis multivariado. Por otro lado, el politraumatismo como etiología de SDRA se asoció a menor mortalidad (OR 0,22; IC 0.69-0.72), pero no fue estadísticamente significativo en el análisis multivariado (26).

Las limitaciones del anterior estudio, reconocidas por sus autores, son su carácter unicéntrico, retrospectivo y basado en criterios diagnósticos antiguos. Se requieren

estudios adicionales en población colombiana que corroboren estos datos. En Bogotá, por su altitud de 2640 msnm, 1145 msnm por encima de Medellín y por ende con menor presión inspirada de oxígeno, es posible que las variables que tienen que ver con la severidad del trastorno de oxigenación se comporten de manera diferente. Adicionalmente se requieren estudios que utilicen como criterios de inclusión los criterios de Berlín de 2012 que tienen mayor rendimiento diagnóstico que el Consenso Americano-Europeo de 1994 (10,27).

1.2. Justificación

En enfermedades de tan alta mortalidad y alto costo como lo es el SDRA es muy importante conocer factores pronósticos por varias razones. Primero, puede ayudar a delimitar grupos de pacientes que por su mayor compromiso sistémico, pueden llegar a beneficiarse tempranamente de terapias adicionales como oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), ventilación en prono o relajación neuromuscular. Segundo, puede servir a los médicos intensivistas para estimar de manera más precisa el pronóstico de un paciente con SDRA, con el fin de informar la situación clínica y posibles desenlaces a la familia.

Si bien los factores pronósticos han sido evaluados en cohortes amplias de otras latitudes, como se mencionó en el apartado anterior, sólo hay un estudio en Colombia que evaluó factores pronósticos. Más aún, es la única cohorte que describe las características de los pacientes con SDRA en nuestro país. Se realizó en una ciudad diferente a Bogotá y utilizó para la definición de la enfermedad un consenso antiguo con menor rendimiento operativo al actual consenso de Berlín. En Bogotá se requieren estudios en hospitales de tercer y cuarto nivel que caractericen la población de pacientes con diagnóstico de SDRA según la definición de Berlín, que evalúen sus desenlaces en términos de mortalidad, y finalmente cuáles de los factores pronósticos discutidos previamente son aplicables a esta población.

2. Marco Teórico

El Síndrome de Dificultad Respiratoria Agudo (SDRA) fue descrito hace más de 50 años (28). Desde entonces se propusieron múltiples definiciones hasta que en 1994 se realizó la Conferencia Consenso Americano-Europeo (AECC por sus siglas en inglés). Se definió entonces al SDRA como el inicio agudo de hipoxemia con infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, sin evidencia de hipertensión auricular izquierda. La hipoxemia se evaluó por la relación de la presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂) y la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂), definiendo un valor menor o igual a 200 mmHg para el SDRA, y describiendo una entidad adicional, la Lesión Pulmonar Aguda (ALI por sus siglas en inglés), con los mismos criterios de SDRA pero con PaFi menor o igual a 300 mmHg (27).

En el año 2012 en Berlín, dado un mayor entendimiento de la enfermedad, se hizo una revisión de esta definición y se corrigieron algunas de sus limitantes. En cuanto al tiempo de evolución, se establece un lapso de 7 días entre el factor de riesgo y la aparición de los síntomas respiratorios; se incluyó la tomografía computarizada como una opción para identificar los hallazgos imagenológicos pulmonares; se removió la presión en cuña de la arteria pulmonar de la definición para pasar a evaluar clínicamente y/o con ecocardiograma que la falla respiratoria no sea explicada en su totalidad por edema hidrostático (falla cardiaca o sobrecarga de líquidos); se definió un nivel mínimo de presión positiva al final de la espiración (PEEP por sus siglas en inglés) dado el impacto que tiene este parámetro en la PaFi; se definieron grados de severidad de acuerdo al grado de hipoxemia según la PaFi y se eliminó el concepto de ALI (10).

Tabla 1. Definción de Berlín del SDRA. Modificada de (10)

Definición de Berlín del Síndrome de Dificultad Respiratoria Agudo (SDRA)	
Tiempo	En 1 semana de un factor de riesgo clínico conocido o aparición de síntomas respiratorios
Imágenes del tórax (radiografía o tomografía computarizada de tórax)	Opacidades bilaterales - no completamente explicadas por derrames, colapso pulmonar/lobar, o nódulos

Origen del edema	Falla respiratoria no completamente explicada por falla cardiaca o sobrecarga de líquidos.
Oxigenación:	
Leve	PaFi >200- 300 mmHg con PEEP \geq 5 cm H ₂ O
Moderada	PaFi >100- 200 mmHg con PEEP \geq 5 cm H ₂ O
Severa	PaFi 100 mmHg con PEEP \geq 5 cm H ₂ O

Fisiopatológicamente se han identificado factores que producen daños directos sobre las células pulmonares y factores que producen daños indirectos por una respuesta inflamatoria sistémica. Por tal motivo se ha clasificado al SDRA como directo o indirecto de acuerdo a su posible mecanismo fisiopatológico. En la definición de la AECC se reconocieron como posibles lesiones directas aspiración, infección pulmonar, ahogamiento, inhalación tóxica, y contusión pulmonar, y como posibles lesiones indirectas sepsis extrapulmonar, trauma no torácico severo, reacción transfusional y circulación extracorpórea. Al comparar a los pacientes con SDRA directo vs indirecto se ha encontrado una tasa de mortalidad similar (14,27).

La PaFi como medida para evaluar el trastorno de la oxigenación en pacientes con SDRA tiene varios problemas. Primero, la fórmula no tiene en cuenta parámetros ventilatorios de presión importantes que afectan la oxigenación como la PEEP, y que cambios en la FiO₂ afectan la fracción de cortocircuito intrapulmonar observada (29). Para superar estos problemas se han desarrollado índices que incluyen parámetros ventilatorios tales como la Paw (presión media de la vía aérea) y la PEEP.

El índice de oxigenación (OI), que está basado en la PaFi pero incluye además la Paw, se desarrolló para evaluar el cortocircuito intrapulmonar en pacientes en postoperatorio de cirugía cardiaca (30), pero ha mostrado un posible papel en la predicción de desenlaces en pacientes con SDRA (13,17,18). Para su cálculo se utiliza la fórmula: $PaO_2 / (FiO_2 \times Paw)$.

Sánchez Casado, M. Et al. desarrollaron otro modelo que incluye la PEEP dentro de la fórmula de la PaFi que denominaron PaFip. Este lo derivaron realizando una regresión múltiple utilizando como patrón de referencia la diferencia alveolo-arterial de oxígeno

(DAaO₂), con lo que desarrollaron la siguiente fórmula: $\ln(\text{PaFi}/(\text{PEEP}+12))$, que mostró matemáticamente el impacto de la PEEP para explicar alteraciones en la ventilación – perfusión (29). Aun así debe tenerse en cuenta que la DAaO₂ no sólo depende del porcentaje de cortocircuito pulmonar sino también de la FiO₂. Al ser este el patrón de referencia genera un sesgo también para la PaFip. Adicionalmente, como mencionan sus autores, este parámetro puede requerir nuevos puntos de corte diferentes a los expresados en la definición de Berlín para la PaFi (29).

La presión parcial de un gas depende de la concentración de dicho gas y de la presión atmosférica. La concentración del oxígeno es constante a cualquier altura, pero la presión atmosférica disminuye a medida que aumenta la altura sobre el nivel del mar, y por ende la presión inspirada de oxígeno también disminuye. Al disminuir la presión inspirada de oxígeno manteniendo constante la diferencia alveolo-arterial de oxígeno (es decir, manteniendo el pulmón en iguales condiciones), se disminuye la presión arterial de oxígeno. Esto se traduce en que una misma persona, sin deteriorar su función pulmonar, tendrá una PaFi mayor a nivel del mar que en zonas de mayor altitud. Sin embargo, la definición de Berlín se basa en unos valores fijos de PaFi que no varían según la altura (31,32), lo cual puede sobreestimar la severidad del compromiso pulmonar en ciudades altas, como es el caso de Bogotá.

Para solucionar esto se ha propuesto ajustar la PaFi a la altura. Para esto se han planteado distintas fórmulas:

$$\text{PaFi ajustada a la altura} = \text{PaFi} \times (\text{Presión barométrica}/760)$$

$$\text{PaFi ajustada a la altura} = \text{PAO}_2 \times (\text{PaFi} /100)$$

La primera fórmula fue propuesta por West JB. Esta fórmula da como resultado una PaFi ajustada a la altura *menor* y se utiliza para ajustar los puntos de corte de PaFi utilizados en la definición de SDRA y su severidad en ciudades que se encuentran por encima de los 1.000 msnm, como ocurrió en el estudio ALVEOLI (32). Si se desea mantener uniformidad en los puntos de corte internacionales se puede optar ajustar la PaFi de cada

paciente a la altura. Para esto se puede utilizar una modificación de la fórmula de West invirtiendo la posición de la presión barométrica y la presión a nivel del mar conservando la misma proporción matemática (31,32). Este ajuste está recomendado e incluido en la definición de Berlín (10). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que este ajuste es teórico y asume una proporción lineal simple entre altura y PaFi que no ha sido validada empíricamente en condiciones patológicas pulmonares. De hecho, hay publicado un modelo matemático computacional más complejo que analiza el comportamiento de la PaFi en SDRA a medida que aumenta la severidad fisiológica del daño pulmonar entendida como % de cortocircuito. El resultado de este modelo es la siguiente fórmula cuya variable independiente es la presión barométrica (Pbar) en mmHg (33):

$$\text{PaFi ajustada} = 224.46 + (\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 * 1.245) - (\text{Pbar} * 0.413389) + (\text{FiO}_2 * 51.55)$$

Este modelo plantea una relación más exponencial entre PaFi y PaFi ajustada. Se observa una diferencia numérica importante entre la PaFi no ajustada y la PaFi ajustada cuando el compromiso pulmonar es más leve y acercamiento progresivo de estos dos valores a medida que aumenta la severidad del daño pulmonar (34). Dichos modelos matemáticos se aplicaron de forma retrospectiva en 173 pacientes con SDRA de causa infecciosa pulmonar en la ciudad de México (altura de 2.240 msnm), evidenciando una reclasificación de la severidad de varios casos, desplazándolos hacia los estadios más leves (33). Sin embargo, nuevamente, el beneficio de esta reclasificación en términos de desenlaces clínicos de los pacientes con SDRA no ha sido evaluado. Tampoco se ha corroborado empíricamente que estos ajustes teóricos correspondan en realidad a los cambios de la PaFi de un mismo individuo al trasladarse del nivel del mar a una altura determinada, bien sea en condiciones fisiológicas o patológicas.

La disfunción del ventrículo derecho (VD) se ha definido desde el punto de vista ecocardiográfico como una excursión sistólica en el plano anular de la tricúspide (TAPSE) menor a 17 mm, un cambio fraccional en el área del VD menor a 35%, una fracción de eyección del VD menor a 45% o una onda S en Doppler menor a 9.5 cm/segundo. La dilatación y/o disfunción del VD en el contexto de una enfermedad

pulmonar aguda se reconoce como Cor Pulmonale, que ocurre por una aumento agudo en la postcarga del VD. Los factores que pueden afectar negativamente la función del VD en pacientes con SDRA incluyen una vasoconstricción pulmonar hipóxica, hipercapnia, ventilación invasiva (35).

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles factores están asociados a mortalidad en pacientes con Síndrome de Dificultad Respiratoria Agudo en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo médico de la Fundación Cardioinfantil – Fundación Neumológica Colombiana entre los años 2013 y 2019?

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Establecer factores asociados a mortalidad en pacientes con SDRA hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo médico de la Fundación Cardioinfantil – Fundación Neumológica Colombiana.

4.2. Objetivos específicos

- Caracterizar a la población con SDRA en la Unidad de Cuidado Intensivo médico de la Fundación Cardioinfantil – Fundación Neumológica Colombiana
- Describir los desenlaces (tiempo de ventilación mecánica, mortalidad en UCI y mortalidad hospitalaria) de los pacientes con SDRA en la Unidad de Cuidado Intensivo médico de la Fundación Cardioinfantil – Fundación Neumológica Colombiana
- Calcular índices de oxigenación que incluyan parámetros ventilatorios y ajustes para la altura de Bogotá en pacientes con SDRA en Bogotá
- Evaluar cuál(es) de los parámetros de oxigenación descritos para SDRA tiene mayor asociación a mortalidad en los pacientes con SDRA en Bogotá
- Establecer qué factores clínicos o demográficos se asocian a mortalidad en pacientes con SDRA en Bogotá
- Comparar los desenlaces (tiempo de ventilación mecánica, mortalidad en UCI y mortalidad hospitalaria) de los pacientes con SDRA en la Unidad de Cuidado Intensivo

médico de la Fundación Cardioinfantil – Fundación Neumológica Colombiana, de Bogotá con lo descrito en la literatura mundial

5. Metodología

5.1. Tipo y diseño de estudio:

Estudio observacional analítico tipo cohorte retrospectiva.

5.2. Población

Pacientes con diagnóstico de SDRA en la Unidad de Cuidado Intensivo Médico de la Fundación Cardioinfantil – Fundación Neumológica Colombiana de Bogotá durante los años 2013 al 2019.

5.3. Tamaño de muestra

Se calculó con base en la regresión logística binaria, ya que es el método estadístico más exigente en este sentido. Para eso se considera que el modelo final tendrá unas 8 variables cada una de las cuales requeriría 10 desenlaces, por lo tanto se necesitarían 80 pacientes con SDRA + muerte y 80 pacientes con SDRA + sobrevivida, para un total de 160 pacientes como muestra mínima (36). Este número de pacientes también permitirá detectar diferencias estadísticamente significativas para factores con $OR > 1.7$ de acuerdo con la ecuación de Hsieh et. Al (37) un $HR > 1.6$ para el análisis de supervivencia según las recomendaciones de Machin et. al (38).

5.4. Criterios de selección

5.4.1. Criterios de inclusión

- Edad mayor a 18 años
- Cumplir todos los criterios de la definición de Berlín de SDRA

- Estar hospitalizado en la Unidad de Cuidados Intensivos médica de la Fundación Cardioinfantil – Fundación Neumológica Colombiana entre enero de 2013 y abril de 2019

5.4.2. Criterios de exclusión

- Mujeres embarazadas o en lactancia
- Pacientes con enfermedades terminales, entendidas como enfermedades crónicas, incurables y en las cuales se estima una sobrevivida menor a 6 meses por criterio del especialista o subespecialista correspondiente a cargo del paciente
- Pacientes en quienes, por criterio médico o por voluntades anticipadas de los pacientes, se limitaron esfuerzos diagnósticos y terapéuticos

5.5. Variables

Tabla 2. Definición de variables

Variable	Definición	Naturaleza de la variable y escala de medición	Operacionalización
Edad	Años cumplidos desde la fecha de nacimiento	Cuantitativa continua de razón	Años
Sexo	Diferenciación genital del paciente	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Peso	Masa absoluta del paciente medida por enfermería	Cuantitativa continua de razón	Kilogramos
Estatura	Talla medida por enfermería o registrada en documento de identidad	Cuantitativa continua de razón	Centímetros
Índice de masa corporal	Razón de peso sobre el cuadrado de la talla	Cuantitativa continua de razón	Kg/m ²
Diabetes mellitus tipo 2	Antecedente registrado en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Hipertensión arterial	Antecedente registrado en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Falla cardíaca	Antecedente registrado en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
EPOC	Antecedente registrado en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Enfermedad renal crónica	En terapia crónica de reemplazo renal	Cualitativa nominal	Si No

Neoplasia hematológica	Antecedente registrado en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Neoplasia sólida	Antecedente registrado en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Hepatopatía crónica	Antecedente registrado en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Inmunosupresión	Antecedente registrado en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Historia de tabaquismo	Antecedente registrado en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Tipo de SDRA	Clasificación del factor de riesgo que causa el SDRA en patologías pulmonares vs extrapulmonares	Cualitativa nominal	Directo (pulmonar) Indirecto (extrapulmonar)
Infección pulmonar	Diagnóstico en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Infección extrapulmonar	Diagnóstico en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Sepsis	Diagnóstico en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Aspiración	Diagnóstico en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Contusión pulmonar	Diagnóstico en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Politraumatismo	Diagnóstico en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Vasculitis	Diagnóstico en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Quemadura	Diagnóstico en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Pancreatitis	Diagnóstico en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Trasplante reciente de hígado	Antecedente registrado en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Trasplante reciente de riñón	Antecedente registrado en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Trasplante reciente de corazón	Antecedente registrado en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Trasplante reciente de pulmón	Antecedente registrado en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Trasplante reciente de médula ósea	Antecedente registrado en la historia clínica	Cualitativa nominal	Si No
Transfusión de hemoderivados (glóbulos rojos)	En los 7 días previos al diagnóstico de SDRA	Cualitativa nominal	Si No
Transfusión de hemoderivados (plasma)	En los 7 días previos al diagnóstico de SDRA	Cualitativa nominal	Si No
Transfusión de hemoderivados (plaquetas)	En los 7 días previos al diagnóstico de SDRA	Cualitativa nominal	Si No

Transfusión de hemoderivados (crioprecipitados)	En los 7 días previos al diagnóstico de SDRA	Cualitativa nominal	Si No
Remitido	Desarrollo de SDRA y requerimiento de intubación orotraqueal antes del ingreso a la institución	Cualitativa nominal	Si No
Estabilidad hemodinámica	Presencia o no de soporte vasopresor o inotrópico al diagnóstico de SDRA	Cualitativa nominal	Estable (sin soporte) Inestable (con soporte)
TAPSE	Medida ecocardiográfica de la excursión sistólica en el plano anular de la válvula tricúspide	Cuantitativa continua de razón	Valor en mm
PVC	Presión venosa central medida a nivel de la unión cavo atrial a través de un catéter venoso central	Cuantitativa continua de razón	Valor en cmH2O
SOFA	Puntaje de la escala Sequential Organ Failure Assessment al ingreso a UCI	Cuantitativa discreta de intervalo	Valor numérico
APACHE II	Puntaje de la escala Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II al ingreso a UCI	Cuantitativa discreta de intervalo	Valor numérico
Balance hídrico al día 1, 3, 5, 7 y 14	Resultado de la diferencia de los líquidos administrados y eliminados acumulado	Cuantitativa continua de razón	Mililitros
Glucometría de ingreso a UCI	Valor de la glucosa en sangre capilar al ingreso a UCI	Cuantitativa continua de razón	Valor en mg/dl
Niveles de sedación RASS al día 1, 3, 5, 7 y 14	Puntaje de la escala Richmond Agitation Sedation Scale	Cuantitativa discreta de intervalo	Valor entre +4 y -5
SaO2 (pulsoxímetro) al día 1, 3, 5, 7 y 14	Saturación arterial de oxígeno con pulsoxímetro	Cuantitativa continua de razón	Valor en %
SaO2 al día 1, 3, 5, 7 y 14	Saturación arterial de oxígeno en gases arteriales	Cuantitativa continua de razón	Valor en %
PaCO2 al día 1, 3, 5, 7 y 14	Presión arterial de CO2 en gases arteriales	Cuantitativa continua de razón	Niveles en mmHg
PaO2 al día 1, 3, 5, 7 y 14	Presión arterial de oxígeno en gases arteriales	Cuantitativa continua de razón	Niveles en mmHg
FiO2 al día 1, 3, 5, 7 y 14	Fración de oxígeno en el aire inspirado como parámetro fijo en el ventilador o estimado por el dispositivo no invasivo de flujo de oxígeno utilizado en caso que se haya logado extubar	Cuantitativa continua de razón	Valor entre 0 y 1 sin unidades
HCO3 al día 1, 3, 5, 7 y 14	Valor del bicarbonato en los gases arteriales	Cuantitativa continua de razón	Valor en mEq/L
pH al día 1, 3, 5, 7 y 14	Logaritmo negativo en base 10 de la concentración de H ⁺ en sangre medido en gases arteriales	Cuantitativa continua de intervalo	Sin unidades
Lactato al día 1, 3, 5, 7 y 14	Valor del lactato en los gases arteriales	Cuantitativa continua de razón	Valor en mmol/l
Ventilación mecánica no invasiva al día 1, 3, 5, 7 y 14	Uso de ventilación mecánica no invasiva en alguna de sus modalidades	Cualitativa nominal	Si No

VMNI EPAP al día 1, 3, 5, 7 y 14	Solo para pacientes que utilizaron VMNI. Presión positiva en la vía aérea que aporta el dispositivo durante la espiración y que se mantiene hasta el inicio de la siguiente inspiración.	Cuantitativa continua de razón	Valor en cmH2O
VMNI IPAP al día 1, 3, 5, 7 y 14	Solo para pacientes que utilizaron VMNI. Presión positiva en la vía aérea que aporta el dispositivo durante la inspiración.	Cuantitativa continua de razón	Valor en cmH2O
VM control volumen al día 1, 3, 5, 7 y 14	Para pacientes en ventilación mecánica invasiva. Modalidad de control de ventilación mecánica invasiva utilizada, que puede ser controlada por presión o controlada por volumen. Esta variable aplica a ventilación mecánica controlada por volumen.	Cualitativa nominal	Si No
Volumen corriente al día 1, 3, 5, 7 y 14	Para pacientes en ventilación controlada por volumen. Volumen de aire que se desplaza en cada ciclo respiratorio desde la pausa inspiratoria, esta variable se programa en el ventilador.	Cuantitativa continua de razón	ml/Kg
Presión meseta (si control volumen) al día 1, 3, 5, 7 y 14	Sólo se mide en modos de VMI controlados por volumen. Presión registrada en la vía aérea una vez finalizada la inspiración a flujo cero.	Cuantitativa continua de razón	Valore en cmH2O
Presión de conducción al día 1, 3, 5, 7 y 14	Sólo aplica para modos de VMI controlados por volumen. Corresponde a la presión meseta menos la PEEP	Cuantitativa continua de razón	Valor en cmH2O
VM control presión al día 1, 3, 5, 7 y 14	Para pacientes en ventilación mecánica invasiva. Modalidad de control de ventilación mecánica invasiva utilizada, que puede ser controlada por presión o controlada por volumen. Esta variable aplica a ventilación mecánica controlada por presión.	Cualitativa nominal	Si No
PEEP al día 1, 3, 5, 7 y 14	Aplica para VMI tanto controlada por presión como controlada por volumen. Presión positiva en la vía aérea que aporta el dispositivo durante la espiración y que se mantiene hasta el inicio de la siguiente inspiración. La programa el operador.	Cuantitativa continua de razón	Valor en cmH2O
Presión alta (si control presión) al día 1, 3, 5, 7 y 14	Presión que administra el ventilador durante la fase inspiratoria del ciclo. La programa el operador	Cuantitativa continua de razón	Valor en cmH2O
Volumen resultante (si control presión) al día 1, 3, 5, 7 y 14	Aplica en pacientes en VMI controlada por presión. Corresponde al volumen corriente promedio que se moviliza en cada ciclo respiratorio y es medido por el ventilador en espiración.	Cuantitativa continua de razón	militros
Frecuencia respiratoria programada al día 1, 3, 5, 7 y 14	Número de respiraciones mandatorias programadas en el ventilador	Cuantitativa discreta de razón	Respiraciones por minuto
Frecuencia respiratoria total al día 1, 3, 5, 7 y 14	Número de respiraciones totales que hace el paciente, independientemente de que las inicie el ventilador o el paciente	Cuantitativa discreta de razón	Respiraciones por minuto

Resistencia al día 1, 3, 5, 7 y 14	Corresponde al delta de presión (P alta – PEEP en control presión o P conducción en control volumen) sobre el flujo de aire espirado, esta última variable medida por el ventilador. La resistencia es calculada directamente por el ventilador.	Cuantitativa continua de razón	cmH20 x s / mL
Distensibilidad pulmonar estática al día 1, 3, 5, 7 y 14	Delta de volumen (el volumen corriente ventilación controlada por volumen y el volumen resultante en ventilación controlada por presión) / delta de presión (P alta – PEEP en ventilación controlada por presión y presión de conducción en ventilación controlada por volumen). La distensibilidad es calculada directamente por el ventilador.	Cuantitativa continua de razón	L/cmH20
Delta PEEP	PEEP 72 horas – PEEP al diagnóstico	Cuantitativa continua de razón	Valor en cm H2O
Delta FiO2	FIO2 a las 72 horas – FiO2 al diagnóstico	Cuantitativa continua de razón	Fracción entre 0 y 1 sin unidades
PaFi	PaO2/FiO2	Cuantitativa continua de razón	Valor sin unidades
PaFip días 1, 3, 5, 7, 14	Ln (PaFi / (PEEP + 12))	Cuantitativa continua de razón	Valor sin unidades
PaFi ajustada a la altura días 1, 3, 5, 7, 14	PaFi x (760/ presión barométrica)	Cuantitativa continua de razón	Valor en mmHg
Modo APRV	Ventilación en modo Airway Pressure Release Ventilation	Cualitativa nominal	Sí No
Extubación a VMNI	Inicio de ventilación mecánica no invasiva tras la extubación	Cualitativa nominal	Sí No
Extubación a Optiflow	Inicio de oxígeno por alto flujo nasal tras la extubación	Cualitativa nominal	Sí No
Esteroides (dosis altas: pulsos o meduri)	Uso de corticoides en dosis altas con el objetivo de tratar el SDRA (protocolo de Meduri) ó por indicación de las patologías de base (ej: enfermedad reumatológica). Se excluye el uso de esteroides con indicación de choque refractario. Meduri G. U. Et tal. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. Chest. 2007 Apr;131(4):954-63.	Cualitativa nominal	Sí No
Relajación neuromuscular	Uso de relajantes neuromusculares en infusión continua como tratamiento del SDRA. Papazian L. Et tal. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010 Sep 16;363(12):1107-16.	Cualitativa nominal	Sí No
Ventilación en Prono	Uso de ventilación en prono como medida terapéutica para el SDRA	Cualitativa nominal	Sí No
ECMO	Uso de terapia de oxigenación por membrana extracorpórea	Cualitativa nominal	Sí No
Titulación de PEEP	Reclutamiento pulmonar con PEEP basados en distensibilidad y/o impedanciometría	Cualitativa nominal	Sí No
Terapia de reemplazo renal	inicio de hemodiálisis y/o diálisis peritoneal posterior al diagnóstico de SDRA	Cualitativa nominal	Sí No
Delirium	Al menos 1 punto en la escala CAM (Confusion Assessment Method)	Cualitativa nominal	Sí No

Secuela neurológica en SNC (hemorragia o isquemia)	Pacientes con documentación imagenológica de isquemia o hemorragia posterior al diagnóstico de SDRA. Adicionalmente pacientes que no logren extubación por no recuperación del estado de conciencia tras suspender sedación y requieran traqueostomizarse con esta indicación.	Cualitativa nominal	Sí No
Traqueostomía	Realización del procedimiento después del ingreso a UCI	Cualitativa nominal	Sí No
Egreso a piso	Traslado a sala de hospitalización general luego de estar hospitalizado en UCI	Cualitativa nominal	Sí No
Reingreso a UCI	Reingresa a UCI en las primeras 48 horas tras su salida a piso	Cualitativa nominal	Sí No
Reintubación	Requiere nueva intubación orotraqueal en las primeras 48 horas de extubación	Cualitativa nominal	Sí No
Tiempo de ventilación mecánica	Tiempo que duró cada paciente con ventilación mecánica invasiva y no invasiva	Cuantitativa continua de razón	Horas
Tiempo de estancia en UCI	Tiempo que duró cada paciente en la UCI	Cuantitativa continua de razón	Horas
Mortalidad en UCI	Paciente fallece durante el mismo ingreso a UCI	Cualitativo nominal	Sí No
Mortalidad hospitalaria	Paciente fallece durante hospitalización luego de salir de UCI	Cualitativo nominal	Sí No

5.6. Hipótesis

5.6.1. Hipótesis nula

En pacientes con SDRA las variables demográficas, clínicas y paraclínicas evaluadas (ver tabla de variables) no se asocian a mayor mortalidad

5.6.2. Hipótesis alterna

En pacientes con SDRA las variables demográficas, clínicas y paraclínicas evaluadas (ver tabla de variables) sí se asocian a mayor mortalidad

5.7. Plan de análisis

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas con frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas de distribución normal con promedios y desviación estándar o con medianas y rango intercuartílico si tenían distribución diferente; se utilizó la prueba de Kolmogorov Smirnov para definir normalidad.

Para datos perdidos, entre 5-25%, se verificó tendencia monotonía y se realizó imputación múltiple con 5 iteraciones. La estadística analítica se realizó inicialmente con un análisis bivariado, en el que se utilizó la prueba de χ^2 para las variables cualitativas y t-student de muestras independientes para variables cuantitativas con distribución normal o U-Mann Withney para las cuantitativas con distribución no normal. Posteriormente se construyó un modelo de regresión logística binaria con todas aquellas variables que pudieran ser variables de confusión, es decir, aquellas asociadas con la exposición (diagnóstico de SDR) y con el desenlace (mortalidad) y que no se encontraran en el camino causal entre la exposición y el desenlace. Se retiraron secuencialmente aquellas variables que no se asociaran significativamente con el desenlace en el modelo multivariado y cuyo retiro del modelo no modificara significativamente el coeficiente de regresión de la exposición ni el R² del modelo con el fin de dejar el modelo más parsimonioso posible (39). El análisis de datos se realizó con el software SPSS V20.

5.8. Proceso de recolección de la información

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo Médico de la Fundación Cardioinfantil – Fundación Neumológica Colombiana a partir de enero de 2013 hasta abril de 2019. Se aplicaron los criterios de inclusión y de exclusión y se registraron las variables de los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda en un formulario de Google Chrome.

6. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki. Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”. La presente investigación es clasificada dentro de la categoría sin riesgo, dado que los datos se obtienen mediante historia clínica y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológico o sociales de los participantes en el estudio.

Al ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos de la Fundación Cardioinfantil – Fundación Neumológica Colombiana todos los pacientes y/o familiares firman un consentimiento informado que autoriza la utilización de sus datos con fines investigativos.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular. Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable. No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

7. Administración del proyecto

7.1. Cronograma

Tabla 3. Cronograma para el desarrollo del trabajo de investigación

ACTIVIDADES	Mes 1-2	Mes 3-4	Mes 4-5	Mes 5-6	Mes 7-8	Mes 9-10	Mes 11-12	Mes 13-14	Mes 15-16
Planeación y desarrollo del protocolo	X	X	X	X					
Presentación a comités de investigaciones y ética				X	X				
Recolección de datos						X	X	X	
Análisis de resultados									X
Redacción del documento final									X
Aplicación para publicación									X

7.2. Presupuesto

Tabla 4. Presupuesto del trabajo de investigación

TIPO	RECURSO	DESCRIPCIÓN	FINANCIADOR / AFILIACIÓN	MONTO
Recursos disponibles	Equipo	Computador	Investigador	-
	Software	Microsoft Office	Investigador	-
	Software estadístico	EpiInfo	Investigador	-
Recursos Necesarios	Materiales	Recolección de datos	Investigador	\$ 50.000
	Gastos administrativos	Publicación de resultados	Investigador	\$ 50.000
Recursos Profesionales	Investigador principal	Neumólogo intensivista	Fundación Neumológica	-
	Asesor metodológico	Neumólogo. Doctor en investigación médica aplicada	Fundación Neumológica	-

	Co-Investigadora	Intensivista	Fundación Neumológica	-
	Co-Investigador	Residente de Medicina Interna	Universidad del Rosario	-
	Co-Investigador	Residente de Medicina Interna	Universidad del Rosario	-

8. Resultados

Durante el periodo de estudio ingresaron a la UCI médica de la Fundación Cardioinfantil – Fundación Neumológica Colombiana 144 pacientes con diagnóstico de SDRA de acuerdo a la definición de Berlín.

En la tabla 5 se muestran las características demográficas y la frecuencia de comorbilidades de nuestra población. El 61.1% de los pacientes fueron de sexo masculino, con una mediana de edad de 58 años. Las principales comorbilidades fueron hipertensión arterial, inmunosupresión de cualquier tipo y diabetes mellitus tipo 2. El 25% de la población tenía historia de tabaquismo y el 8.3% diagnóstico previo de EPOC. 13 de los pacientes (9%) tenían antecedente de trasplante, de los cuales la mitad tenían trasplante hepático.

Tabla 5. Características demográficas y comorbilidades de los pacientes con SDRA entre los años 2013 y 2019.

CARACTERÍSTICA	TOTAL POBLACIÓN (n= 144)
Edad en años, mediana (RIQ) * ¹	58 (41-69)
Femenino n (%)	56 (38.9)
Masculino n (%)	88 (61.1)
Índice de masa corporal (DE) * ²	24.6 (+-6.13)
Comorbilidad n (%)	
Hipertensión arterial	54 (37.5)
Inmunosupresión	37 (25.7)
Historia de tabaquismo	36 (25)
Diabetes mellitus tipo 2	30 (20.8)
Enfermedad Renal Crónica	21 (14.6)
Hepatopatía crónica	15 (10.4)
Neoplasia hematológica	15 (10.4)
EPOC* ³	12 (8.3)
Neoplasia sólida	10 (6.9)
Falla cardíaca	13 (9)
Trasplante	
Hígado	6 (4.2)
Riñón	5 (3.5)
Corazón	0 (0)
Pulmón	1 (0.7)
Médula ósea	1 (0.7)

*1: RIQ: Rango intercuartílico

*2: DE: Desviación estándar

*3: EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

En la tabla 6 se muestra la proporción de pacientes de acuerdo a la clasificación etiológica del SDRA, siendo la mayoría de los casos primarios (86.8%). La etiología más frecuente fue sepsis (86%), y el origen de la sepsis tuvo un componente pulmonar en el 90% de los casos. Aunque se realizaron transfusiones en 15% de los pacientes, se encontró como factor de riesgo exclusivo para desarrollo de SDRA solo en el 4.2%. Los casos relacionados con trauma (contusión, quemadura, politraumatismo) fueron muy pocos. La mitad de los pacientes tenía un trastorno moderado de la oxigenación al momento del diagnóstico y casi toda la otra mitad tenía un trastorno severo. Al ajustar los valores de PaFi a la altura de Bogotá se encontró una proporción similar de pacientes con trastorno moderado de la oxigenación, pero una mayor cantidad de casos leves y una disminución en los casos severos. Al ingreso a UCI, el SOFA calculado tuvo un promedio de 9.3 (DE 4.1) y el APACHE II de 19.7 (DE 9.8).

Tabla 6. Clasificación, etiología y severidad de los pacientes con SDRA entre los años 2013 y 2019.

CARACTERÍSTICA	TOTAL POBLACIÓN (n= 144)
Tipo de SDRA^{*1} n (%)	
Primario	125 (86.8)
Secundario	19 (13.2)
Causas de SDRA^{*1} n (%)	
Sepsis pulmonar	94 (65.3)
Sepsis extrapulmonar	12 (8.3)
Sepsis pulmonar + extrapulmonar	18 (12.5)
Aspiración	19 (13.2)
Contusión pulmonar	1 (0.7)
Vasculitis	8 (5.6)
Quemadura	1 (0.7)
Pancreatitis	7 (4.9)
Politraumatismo	2 (1.4)
Transfusión de hemoderivados ^{*2}	22 (15)
Choque n (%)	68 (47.2)
Escalas de severidad (DE)^{*3}	
SOFA ^{*4}	9.3 (+-4.1)
APACHE II ^{*5}	19.7 (+-9.8)
Severidad del SDRA n (%)	
Leve (PaFi 200-300 mmHg) ^{*6}	8 (5.6)
Moderado (PaFi 100-200 mmHg) ^{*6}	71 (49.3)
Severo (PaFi <100 mmHg) ^{*6}	65 (45.1)
Severidad del SDRA ajustada a la altura n (%)	
Leve (PaFi 200-300 mmHg) ^{*5}	36 (25)
Moderado (PaFi 100-200 mmHg) ^{*5}	73 (50.7)
Severo (PaFi <100 mmHg) ^{*5}	35 (24.3)

*1: SDRA: Síndrome de Dificultad Respiratoria Agudo

*2: Transfusión de hemoderivados: glóbulos rojos, plasma, plaquetas, crioprecipitados

*3: DE: Desviación estándar

*4: SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

*5: APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

*6: PaFi: Presión arterial de oxígeno/ Fracción inspirada de oxígeno

En cuanto a las estrategias terapéuticas, el 91% de los pacientes se ventilaron en modo controlado por volumen, 60.4% tuvieron relajación neuromuscular por 48 horas, 18.8% fueron pronados, y 5.6% recibieron soporte con ECMO. Los parámetros ventilatorios utilizados, así como de los índices de oxigenación y de mecánica pulmonar (distensibilidad) se muestran en la tabla 7. La medición de la PaFi más allá del día 1 incluye pacientes a quienes en días previos se les logró retirar el soporte ventilatorio.

Tabla 7. Parámetros ventilatorios, mecánica pulmonar y oxigenación en los pacientes con SDRA del día 1 al 14.

VARIABLE	Día 1	Día 3	Día 5	Día 7	Día 14
PEEP ^{*1} , media (DE) ^{*2}	10 (2.2)	10.4 (2.3)	10.2 (2.4)	9.5 (2.1)	8.7 (1.8)
Presión meseta, media (DE) ^{*2}	23.9 (6.6)	23.9 (6.1)	24.1 (5.1)	23 (5.5)	22.8 (6.8)
Presión de conducción, media (DE) ^{*2}	13 (6.4)	13.3 (5.4)	13.7 (4.2)	13.1 (5.3)	14.1 (7.1)
Volumen corriente, media (DE) ^{*2}	7 (1.1)	7.1 (1.2)	7.1 (1.2)	7 (1.3)	7.3 (1.2)
Frecuencia respiratoria total, mediana (RIQ) ^{*3}	17 (5.8)	20 (6)	20 (6)	22 (6)	20.5 (6.8)
fiO ₂ ^{*4} , media (DE) ^{*2}	0.69 (0.2)	0.48 (0.2)	0.45 (0.2)	0.43 (0.2)	0.41 (0.2)
Distensibilidad, mediana (RIQ) ^{*3}	37 (21)	34.6 (22.3)	41 (28.3)	39.9 (28.8)	45 (24)
PaFi ^{*5} , media (DE) ^{*2}	116.1 (49.5)	167.4 (68)	180.6 (71.8)	178.4 (66)	209.1 (84.2)
PaFi ^{*5} ajustada a la altura, media (DE) ^{*2}	157.6 (67.2)	227.2 (91.7)	245.1 (97.4)	242.1 (89.5)	283.8 (114.3)

*1: PEEP: Presión positiva al final de la espiración

*2: DE: Desviación estándar

*3: RIQ: Rango intercuartílico

*4: fiO₂: Fracción inspirada de oxígeno

*5: PaFi: Presión arterial de oxígeno/ Fracción inspirada de oxígeno

En la tabla 8 se muestran los desenlaces clínicos observados en la población estudiada. La mortalidad hospitalaria fue del 51.4% y la mayoría de las defunciones (94.6%) ocurrieron en la UCI.

Tabla 8. Desenlaces clínicos de los pacientes con SDRA entre el año 2013 y 2019.

CARACTERÍSTICA	TOTAL POBLACIÓN (n= 144)
Días de ventilación mecánica, mediana (RIQ) ^{*1}	7 (5-15)
Traqueostomía, n (%)	41 (30.6)
Reintubación, n (%)	6 (4.2)
Terapia de reemplazo renal, n (%)	67 (46.5)
Tiempo de estancia en UCI ^{*2} , mediana (RIQ) ^{*1}	11 (6-21)
Mortalidad hospitalaria, n (%)	74 (51.4)
Muerte en UCI ^{*2}	70 (48.6)
Muerte extraUCI ^{*2}	4 (2.8)

*1: RIQ: Rango intercuartílico

*2: UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

En el análisis bivariado se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre el desenlace de mortalidad y las variables: edad, hepatopatía crónica, APACHE II, SOFA, pH al día 3 y al 5, HCO₃ al día 3 y 5, lactato al día 3, PaO₂ al día 1 y al 5, SaO₂ al día 5, PaFi al día 3 y 5 y requerimiento de terapia de reemplazo renal. Las siguientes variables tuvieron una asociación negativa estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con mortalidad: desarrollo de delirium, extubación, extubación a optiflow, extubación a VMNI, volumen corriente (ver tablas 9 y 10).

Tabla 9. Factores asociados a mortalidad: análisis bivariado de variables cuantitativas.

VARIABLE, media (DE) ^{*1}	Vivos, n=70	Muertos, n=74	p
Características demográficas			
Edad (años)	52.9 (18)	59.1 (17.2)	0.038
IMC ^{*2} (kg/m ²)	24.6 (7.4)	24.6 (4.6)	0.979
Escalas de severidad			
APACHE II ^{*3}	18.2 (10.1)	21.5 (9.0)	0.037
SOFA ^{*4}	8.6 (4.4)	10.1 (3.7)	0.029
Gases arteriales			
pH al día 1	7.3 (0.1)	7.3 (0.2)	0.115
pH al día 3	7.4 (0.1)	7.3 (0.1)	0.001
pH al día 5	7.4 (0.1)	7.3 (0.1)	0.000
PCO ₂ ^{*5} al día 1	45.2 (12.8)	50.3 (30.6)	0.201
PCO ₂ ^{*5} al día 3	45.2 (11.6)	44.3 (13.3)	0.699
PCO ₂ ^{*5} al día 5	40.6 (11.0)	43.8 (15.6)	0.204
HCO ₃ ^{*6} al día 1	21.7 (5.2)	21.2 (5.6)	0.633
HCO ₃ ^{*6} al día 3	24.1 (4.5)	20.6 (5.5)	0.000
HCO ₃ ^{*6} al día 5	24.9 (4.6)	22.1 (5.3)	0.003
Lactato al día 1	2.0 (1.1)	2.5 (2.0)	0.117
Lactato al día 3	1.7 (1.0)	2.4 (2.7)	0.043
PaO ₂ ^{*7} al día 1	74.9 (21.0)	68.2 (14.2)	0.026
PaO ₂ ^{*7} al día 3	73.1 (15.3)	68.7 (20.1)	0.163
PaO ₂ ^{*7} al día 5	74.5 (17.2)	66.9 (14.3)	0.013
SaO ₂ ^{*8} al día 1	90.2 (6.0)	89.1 (6.8)	0.310

SaO ₂ ^{*8} al 3 día	90.9 (10.6)	89.4 (5.4)	0.317
SaO ₂ ^{*8} al 5 día	92.6 (3.7)	90.4 (5.2)	0.009
Ventilación mecánica			
Volumen corriente (cc/kg) al día 1	7.2 (0.9)	6.7 (1.2)	0.034
PEEP ^{*9} al día 1	10.1 (1.9)	9.8 (2.4)	0.345
PEEP ^{*9} día 3	10.7 (2.2)	10.1 (2.4)	0.140
Presión meseta (cmH ₂ O) ^{*10} al día 1	23.4 (5.4)	24.4 (7.7)	0.441
Presión de conducción (cmH ₂ O) ^{*10} al día 1	12.4 (5.7)	13.6 (7.1)	0.339
Frecuencia respiratoria programada al día 1	15.9 (2.5)	16.6 (3.8)	0.211
Frecuencia respiratoria programada al día 3	17.9 (3.4)	18.3 (5.4)	0.639
Frecuencia respiratoria total al día 1	17.4 (3.3)	18.7 (4.7)	0.068
Frecuencia respiratoria total al día 3	18.9 (3.4)	20.4 (5.5)	0.063
Distensibilidad pulmonar al día 1	42.6 (21.2)	39.3 (21.2)	0.400
Distensibilidad pulmonar al día 3	39.9 (17.4)	42.2 (29.1)	0.631
Oxigenación			
PaFi ^{*11} al día 1	117.6 (47.2)	114.7 (51.9)	0.726
PaFi ^{*11} al día 3	181.8 (60.0)	150.4 (72.4)	0.008
PaFi ^{*11} al día 5	196.9 (75.5)	157.3 (59.4)	0.003
PaFi ^{*11} ajuste Altura	156.1 (66.0)	172.1 (101.7)	0.266
PaFip ^{*12} al día 1	1.6 (0.4)	1.4 (0.6)	0.021
Balance de líquidos			
Balance hídrico al día 1 (ml)	2374.5 (2786.3)	3220.2 (5142.6)	0.244
Balance hídrico al día 3 (ml)	5862.0 (4553.6)	6982.1 (5166.9)	0.202
Balance hídrico al día 5 (ml)	7533.9 (6533.0)	8931.4 (7665.8)	0.293
Balance hídrico al día 7 (ml)	7879.8 (6847.8)	10424.6 (7852.8)	0.103

*1: DE: Desviación estándar *2: IMC: índice de masa corporal *3: APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II *4: SOFA: Sequential Organ Failure Assessment *5: PCO₂: presión arterial de dióxido de carbono *6: HCO₃: bicarbonato *7: PaO₂: presión arterial de oxígeno *8: SaO₂: saturación arterial de oxígeno *9: PEEP: presión positiva al final de la espiración *10: cmH₂O: centímetros de agua *11: PaFi: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno *12: PaFip: PaFi ajustada al PEEP

Tabla 9. Factores asociados a mortalidad: análisis bivariado de variables categóricas.

VARIABLE n(%)	Vivos, n=70	Muertos, n=74	p
Datos demográficos			
Sexo femenino	24 (43)	32 (57)	0.270
Paciente remitido	9 (39)	14 (61)	0.321
Factores de riesgo para SDR^{*1}			
Infección pulmonar	58 (52)	54 (48)	0.197
Sepsis	55 (48)	60 (52)	0.707
Sepsis extrapulmonar	13 (43)	17 (57)	0.516
Pancreatitis	2 (29)	5 (71)	0.277

Aspiración	8 (42)	11(58)	0.543
Vasculitis	3 (38)	5 (62)	0.518
Transfusión hemocomponente*2	8 (36)	14 (64)	0.212
Contusión	1 (100)	0 (0)	0.302
Quemadura	0 (0)	1 (100)	0.329
Politraumatismo	2 (100)	0 (0)	0.143
Comorbilidad			
Diabetes Mellitus	15 (50)	15 (50)	0.864
Enfermedad renal crónica	12 (57)	9 (43)	0.397
EPOC*3	5 (42)	7 (58)	0.615
Falla cardíaca	4 (31)	9 (69)	0.177
Hipertensión arterial	27 (50)	27 (50)	0.796
Hepatopatía crónica	2 (13)	13 (87)	0.004
Historia de tabaquismo	19 (53)	17 (47)	0.564
Inmunosupresión	16 (43)	21 (57)	0.449
Neoplasia hematológica	6 (40)	9 (60)	0.481
Neoplasia sólida	6 (60)	4 (40)	0.455
Trasplante de hígado	2 (33)	4 (66)	0.444
Trasplante de médula ósea	0 (0)	1(100)	0.329
Trasplante de pulmón	1 (100)	0 (0)	0.302
Trasplante de riñón	3 (60)	2 (40)	0.604
Tipo de SDRA*1			
SDRA*1 directo	64 (51)	61 (49)	0.111
Severidad			
Leve PaFi*4 200-300	4 (33)	8 (66)	0.269
Moderado PaFi*4 100-200	35 (52)	32 (48)	0.417
Severo PaFi*4 <100	31 (48)	34 (52)	0.841
PaFi*4 ajustada a la altura 200-300	21 (58)	15 (42)	0.178
PaFi*4 ajustada a la altura 100-200	32 (54)	41 (46)	0.246
PaFi*4 ajustada la altura <100	17 (49)	18 (51)	0.996
Estabilidad hemodinámica	38 (50)	38 (50)	0.724
Intervenciones terapéuticas			
Titulación de PEEP*5	46 (53)	41 (47)	0.206
Prono	9 (33)	18 (67)	0.078
Relajación neuromuscular	41 (47)	46 (53)	0.660
APRV*6	0 (0)	1 (100)	0.329
ECMO*7	2 (25)	6 (75)	0.169
Esteroides (dosis altas)	18 (44)	23 (56)	0.476
Desenlaces			
Reingreso	2 (40)	3 (60)	0.695
Reintubación	3 (50)	3 (50)	0.945
Requerimiento de TRR*8	26 (39)	41 (61)	0.028
Secuela neurológica SNC*9	2 (40)	3 (60)	0.695
Traqueostomía	25 (61)	16 (39)	0.061
Delirium	31 (76)	10 (24)	0.000
Extubación	51 (88)	7 (12)	0.000
Extubación a optiflow	8 (89)	1 (11)	0.013
Extubación a VMNI*10	12 (75)	4 (25)	0.025

*1: SDRA: Síndrome de Dificultad Respiratoria Agudo *2: hemocomponente: glóbulos rojos, plaquetas, plasma o crioprecipitados *3 EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica *4: PaFi: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno *5: PEEP: presión positiva al final de la espiración *6 APRV: Airway Pressure Release Ventilation *7: ECMO:

oxigenación por membrana extracorpórea *8: TRR: terapia de reemplazo renal *9: SNC: sistema nervioso central *10: VMNI: ventilación mecánica no invasiva

La tabla 11 muestra las variables con asociación significativa a mortalidad en el análisis multivariado. Se encontraron como factores de riesgo asociados a mortalidad el requerimiento de terapia de reemplazo renal, mayor índice de masa corporal y mayor frecuencia respiratoria total. Como factores protectores para para el desenlace de mortalidad se encontraron titulación de PEEP, extubación, uso de menor volumen corriente y la realización de traqueostomía.

Tabla 11. Factores asociados a mortalidad: análisis multivariado

VARIABLE	Beta	p	OR ^{*1}	IC 95% ^{*2}	
Titulación de PEEP^{*3}	-1.914	0.041	0.15	0.02	0.93
Requerimiento de TRR^{*4}	2.697	0.005	14.83	2.26	97.41
Extubación	-4.617	0.002	0.01	0.001	0.175
Índice de masa corporal	0.194	0.044	1.21	1.01	1.47
Volumen corriente	-0.679	0.046	0.51	0.26	0.99
Frecuencia respiratoria total	0.226	0.035	1.25	1.02	1.55
Traqueostomía	-2.533	0.047	0.08	0.01	0.97

*1: OR: odds ratio

*2: IC 95%: intervalo de confianza del 95%

*3: PEEP: presión positiva al final de la espiración

*4: TRR: Terapia de reemplazo renal

9. Discusión

Este es el primer estudio en Colombia que estudia factores asociados a mortalidad en pacientes con SDRA de acuerdo a la definición de Berlín del año 2012. El requerimiento de terapia de reemplazo renal, un mayor índice de masa corporal y una mayor frecuencia respiratoria total se encontraron asociadas a mayor mortalidad en la cohorte de pacientes analizada. Por otro lado, el uso de menor volumen corriente, la titulación de PEEP, extubación y realización de traqueostomía se asociaron a menor mortalidad.

La mortalidad hospitalaria en pacientes con SDRA encontrada en el presente estudio fue del 51.4%, superior a lo reportado en la literatura mundial más reciente. El estudio epidemiológico más grande de SDRA incluyó datos de 2014 provenientes de 459 UCIs de 50 países en los 5 continentes y reportó una mortalidad del 40.4% (15). Otro estudio incluyó pacientes de 78 UCIs en 10 países europeos en 1999 y reportó mortalidad de 55%, similar a la nuestra; sin embargo este periodo de estudio precede la era de la ventilación protectora (4). Otro estudio que incluyó datos de 21 hospitales de Washington entre 1999 y 2000 reportó una mortalidad del 38.5% (2). Un estudio islandés que evaluó retrospectivamente a los pacientes con SDRA de 2 UCIs entre 1998 y 2010 reportó una mortalidad del 37% (8). Por otro lado, sí existen algunos estudios posteriores al establecimiento de la ventilación protectora como estándar de manejo con mortalidades similares a la nuestra. Un estudio español multicéntrico que incluyó 255 pacientes entre 2008 y 2009 reportó una mortalidad del 47.8% (7). El único estudio en Colombia a la fecha, realizado en la ciudad de Medellín con 141 pacientes entre 2007 y 2011, reportó una mortalidad de 54% (26). La tabla 7 evidencia que en el presente estudio se cumplieron las estrategias de ventilación protectora (volumen corriente 6-8cc/kg, presión meseta < 30cmH₂O, presión de conducción <15cmH₂O) (4,40). Es posible que la mayor mortalidad evidenciada se deba a una menor presión inspirada de oxígeno en Bogotá (altitud 2640msnm, presión barométrica 560mmHg). No existen estudios epidemiológicos de SDRA a grandes alturas (>2500msnm), pero sí estudios en otras enfermedades respiratorias como EPOC que evidencian asociación entre vivir a mayor altura y mortalidad (41). Actualmente hay un estudio en curso en Colombia que pretende

evaluar diferencias en mortalidad en pacientes con SDRA que residen por debajo y por encima de los 1500msnm (42), cuyos resultados serán de utilidad para contextualizar nuestra mortalidad.

Al eliminar las variables de confusión en este estudio no se encuentra una asociación independiente significativa entre las diferentes variables demográficas, de comorbilidad y factores de riesgo para el desarrollo de SDRA estudiados(as) y el desenlace de mortalidad. Teniendo en cuenta el limitado poder estadístico del presente estudio por el tamaño de la muestra alcanzada, especialmente en el caso de las variables categóricas (ver tablas 5 y 6), no se puede descartar que exista asociación entre estas variables y mortalidad. En estudios epidemiológicos más grandes la edad, neoplasia activa, neoplasia hematológica, inmunosupresión de cualquier tipo y hepatopatía crónica se han asociado a mayor mortalidad (15,43). No encontramos asociación entre tipo de SDRA (directo vs indirecto) y mortalidad, lo cual es acorde a los resultados de un metaanálisis que incluyó 4311 pacientes y no encontró diferencias en mortalidad entre los grupos de SDRA pulmonar y extrapulmonar (21).

Un mayor índice de masa corporal se asoció de forma independiente a mortalidad en nuestra cohorte con una magnitud pequeña (OR 1.21, IC 95% 1.01-1.47). Respecto a esta variable los resultados en la literatura son heterogéneos y van desde considerarla un factor de riesgo hasta considerarla un factor protector, pasando por estudios que no han encontrado asociación estadísticamente significativa. Un estudio con 3128 pacientes encontró que un mayor índice de masa corporal era un factor protector en SDRA (OR 0.82, IC 95% 0.74–0.91) (44). Dada la falta de consistencia se requieren más estudios para determinar el rol pronóstico del IMC en SDRA y los mecanismos fisiopatológicos que podrían estar detrás de esta posible asociación.

En el presente estudio las escalas APACHE II y SOFA se asociaron a mortalidad en el análisis bivariado. Estas variables no se incluyeron en el análisis multivariado por tratarse de agregados de variables. En nuestra población estas escalas predijeron una mortalidad inferior a la observada (25% y 33.3%, respectivamente). El SOFA se asoció a mortalidad en el estudio epidemiológico más grande de SDRA; en dicho estudio, contrario a lo

observado en el nuestro, predijo una mortalidad mayor a la observada (SOFA promedio de 10.1 que predijo mortalidad del 50% vs mortalidad observada de 40.4%) (15). La validación del SOFA no se ha hecho en grandes alturas y es posible, como se discutió previamente, que en grandes alturas la mortalidad para enfermedades pulmonares como SDRA sea mayor. El APACHE en todas sus versiones tiene potencialmente el mismo problema al aplicarse en grandes alturas. Desde 2006 está en uso su cuarta versión, el APACHE IV, que mostró mejor predicción de mortalidad en pacientes con SDRA que el SOFA y el APACHE II en un estudio de 135 pacientes en Taiwán (45); este puntaje no se evaluó en nuestro estudio.

Varios estudios han encontrado asociación entre PaFi y mortalidad (5,13–16), principalmente cuando la PaFi es < 100 (16). Sin embargo, es de resaltar que la magnitud de asociación en algunos de estos estudios ha sido pequeña con OR de 0.998 (IC 0.997–1.000) (15) y 0.996 (IC 0.993-0.999) (5). En nuestro estudio no observamos asociación entre mortalidad y la clasificación de severidad del SDRA según la PaFi (leve, moderado o severo) al momento del diagnóstico. Al ajustar la PaFi a la altura de Bogotá se modificaron la proporciones de casos leves y severos, pero a pesar de esto no encontramos asociación entre las categorías de severidad del SDRA y mortalidad. La PaFi al momento del diagnóstico de SDRA como variable continua tampoco se asoció a mortalidad. Una menor PaFi en los días 3 y 5 sí se asoció a dicho desenlace en el análisis bivariado. Lo anterior sugiere que tiene mayor valor pronóstico la evolución de la oxigenación tras la instauración de medidas terapéuticas o de soporte, que la condición basal de oxigenación al momento del diagnóstico, si bien no se puede descartar que esta asociación esté influida por la presencia de variables de confusión ya que no se evidenció en el análisis multivariado. Aun así, vale la pena resaltarlo porque es concordante con lo evidenciado en un estudio de 2015 en España, multicéntrico, con 478 pacientes, en el cual el rendimiento de la PaFi como predictor de mortalidad en SDRA aumentaba si se aplicaba a las 24 horas del diagnóstico con parámetros ventilatorios estandarizados de PEEP 10 cmH₂O y FiO₂ 50% (AUROC 0.583 (95% CI 0.525 to 0.636) vs 0.693 (95% CI 0.645 to 0.742); $p < 0.000001$). Los autores sugieren modificaciones a la definición de Berlín para que tanto el diagnóstico como la clasificación de la severidad del SDRA se

haga en dos pasos: un primer paso cuando se cumplen los criterios actuales de la definición de Berlín y un segundo paso a las 24 horas de manejo, realizando la medición con parámetros ventilatorios estandarizados (46).

Se han estudiado otras formas alternativas a la PaFi para evaluar el trastorno de la oxigenación tales como el Índice de Oxigenación, que ha mostrado asociación a mortalidad, incluso superando a la PaFi (13,17,18). Sin embargo, este parámetro requiere de la medición de la presión media de la vía aérea, cuyo registro no estaba disponible en las historias clínicas revisadas, por lo que no fue posible incluir dicha variable en este estudio. La PaFiP al día 1 en el análisis bivariado tuvo una relación inversa estadísticamente significativa con mortalidad, lo cual refuerza la necesidad de estandarizar los parámetros ventilatorios en que se mide la PaFi para establecer la severidad del SDRA (46). Este índice de oxigenación, derivado de una regresión múltiple utilizando como referencia la diferencia alveolo-arterial de oxígeno (29), no había sido estudiado previamente como factor asociado a mortalidad. Dado que esta asociación sólo se evidenció en el análisis bivariado se requieren estudios adicionales con mayor poder estadístico para corroborarla.

En la literatura se ha visto una relación entre pH y mortalidad (15,43,47), con magnitudes de asociación mayores cuando el pH es más bajo (43,47). Encontramos asociación en el análisis bivariado entre menor pH y menor HCO₃ a los días 3 y 5 y mortalidad. Ninguna variable gasimétrica se asoció de forma independiente a mortalidad en el análisis multivariado.

De los parámetros ventilatorios analizados, menor volumen corriente y menor frecuencia respiratoria se asociaron de forma independiente a menor mortalidad. El concepto de ventilación protectora agrupa parámetros que disminuyen la lesión pulmonar inducida por el ventilador (VILI), que patológicamente corresponde a un SDRA desencadenado por la ventilación mecánica y clínicamente se sobrepone al daño pulmonar inicial que llevó al paciente a ventilación mecánica. El uso de bajos volúmenes corrientes (6-8cc/kg) fue uno de los primeros elementos incluidos en la definición de ventilación protectora porque demostró disminuir la mortalidad en SDRA en un ensayo clínico en el año 2000

(4). La estrategia de ventilación en todos nuestros pacientes fue con volúmenes bajos (ver tabla 7), por lo que la asociación inversa entre volumen corriente y mortalidad en nuestro estudio sugiere que la utilización de volúmenes aún menores podría traer beneficios adicionales en mortalidad, pero se requieren estudios clínicos aleatorizados para evaluar esta hipótesis. La asociación entre mayor frecuencia respiratoria y mayor mortalidad ya se había encontrado en un estudio epidemiológico previo (15). Aunque la frecuencia respiratoria no hace parte de la definición actual de ventilación protectora y no hay ensayos clínicos que demuestren que el uso de frecuencias respiratorias menores disminuye mortalidad, la evidencia experimental en animales disponible indica que las frecuencias respiratorias altas producen VILI (48).

El valor absoluto de PEEP no se asoció a mortalidad. Por otro lado, el haber realizado titulación de PEEP, que en nuestro caso se realizó utilizando como referente la distensibilidad o la impedancia pulmonar medida con PulmoVista 500-Draeger, sí se asoció independientemente a menor mortalidad. En la literatura este es un punto controversial ya que hay ensayos clínicos que asociaron la titulación de PEEP con menor mortalidad, otros no evidenciaron efecto en este desenlace (49) y finalmente hace 1 año un ensayo clínico lo asoció a mayor mortalidad (50), por lo que el debate sigue abierto.

El uso de relajación neuromuscular, ventilación en prono y ECMO se reservó para pequeños subgrupos de pacientes con trastornos más severos de la oxigenación. Lo anterior explica la tendencia no estadísticamente significativa a mayor mortalidad en el análisis bivariado en los pacientes que fueron sometidos a ventilación en prono y ECMO.

El requerimiento de terapia de reemplazo renal fue la variable que más fuertemente se asoció de forma independiente a mortalidad (OR 14.83) con un estimador bastante impreciso (IC 95% 2.26-97.41). Esto es concordante con lo reportado en la literatura acerca de la relación entre el desarrollo de lesión renal aguda y mortalidad en diferentes poblaciones de pacientes en UCI, incluida pacientes con SDRA (44).

La extubación y la realización de traqueostomía, aunque son conductas terapéuticas, en el contexto de un estudio observacional retrospectivo son altamente sesgadas. La extubación se realiza en pacientes que sobreviven a la fase más crítica de la enfermedad

y cuando la oxigenación ya ha mejorado. La traqueostomía se realiza usualmente en pacientes cuya condición clínica y/o oxigenación no ha mejorado lo suficiente para contemplar la extubación y en este sentido es menos sesgada, pero igualmente se realiza tras varias semanas de ventilación mecánica e implica haber sobrevivido a la fase más crítica de la enfermedad. Por tanto estas variables se entienden mejor como desenlaces en SDRA y era esperable su asociación independiente y fuerte con menor mortalidad. Aunque dicha asociación es real, son eventos que ocurren tardíamente en la evolución natural de la enfermedad y esto le quita utilidad clínica como factor pronóstico.

El análisis multivariado requiere de una mayor muestra y el presente estudio no tuvo el poder estadístico suficiente para confirmar algunas de las asociaciones sugeridas en el análisis bivariado. Esta es la principal limitación de nuestro estudio y en consecuencia los resultados deben considerarse como exploratorios. Otra limitación es el rendimiento diagnóstico de los criterios clínicos vigentes actualmente. Los criterios de Berlín tienen una sensibilidad de 89% y una especificidad de 63% al compararse con el hallazgo patológico en autopsias de daño alveolar difuso (51). El SDRA puede ser indistinguible de patologías más prevalentes en UCI (ej: edema pulmonar, neumonía multilobar), lo cual podría derivar en una cantidad importante de falsos positivos. Sin embargo, esto ocurre principalmente en los casos leves de SDRA; en presencia de SDRA moderado o severo, o tras la persistencia de criterios positivos durante más de 72 horas, la correlación con daño alveolar difuso aumenta (51). En nuestro estudio el 94.4% de los pacientes tuvieron SDRA moderado o severo por lo cual se podría inferir una mejor especificidad en esta población. Otra limitación es su carácter monocéntrico que limita la validez externa a UCIs que atiendan población similar a la descrita en este artículo (ver tablas 1 y 2). Finalmente, la naturaleza retrospectiva de la recolección de datos pudo influir en la calidad de los datos obtenidos.

10. Conclusiones

La mortalidad hospitalaria de pacientes con SDRA hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo médico de la Fundación Cardioinfantil – Fundación Neumológica Colombiana entre el año 2013 y 2019 fue del 51.4% y la mayoría de las defunciones (94.6%) ocurrieron en la UCI. Esta mortalidad es superior a la reportada en la literatura mundial más reciente. Esto podría deberse a la menor presión inspirada de oxígeno en Bogotá (altitud 2640msnm, presión barométrica 560mmHg) aunque la evaluación de esta hipótesis requiere de estudios adicionales. Se encontraron como factores de riesgo asociados a mortalidad el requerimiento de terapia de reemplazo renal, mayor índice de masa corporal y mayor frecuencia respiratoria. Como factores protectores para para el desenlace de mortalidad se encontraron haber realizado titulación de PEEP, extubación, uso de menor volumen corriente y la realización de traqueostomía. No evidenciamos asociación independiente entre mortalidad y las variables demográficas y clínicas reportadas en la literatura, posiblemente porque no se tuvo el suficiente poder estadístico. En cuanto a los índices de oxigenación, la PaFiP al día 1 y la PAFI a los días 3 y 5 se asociaron a mortalidad en el análisis bivariado pero no de forma independiente en el multivariado. Estos hallazgos confirman las limitaciones pronósticas de los índices de oxigenación y sugieren que, tal como han sugerido otros autores, puede ser útil realizar el cálculo de la PaFi para estadificación de severidad tras al menos 24 horas de manejo y utilizando parámetros ventilatorios estandarizados con el fin de mejorar su valor pronóstico.

11. Referencias

1. Fanelli V, Vlachou A, Ghannadian S, Simonetti U, Slutsky AS, Zhang H. Acute respiratory distress syndrome: New definition, current and future therapeutic options. *J Thorac Dis.* 2013;5(3):326–34.
2. 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(16):1685–93.
3. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata C V., Kor DJ, Peters SG, 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.
4. Network TA. 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):1301–8.
5. Choi W Il, Shehu E, Lim SY, Koh SO, Jeon K, Na S, et al. Markers of poor outcome in patients with acute hypoxemic respiratory failure. *J Crit Care.* 2014;29(5):797–802.
6. Linko R, Okkonen M, Pettilä V, Perttilä J, Parviainen I, Ruokonen E, et al. Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: A prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2009;35(8):1352–61.
7. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, 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):1932–41.
8. 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.
9. Bice T, Cox CE, Carson SS. Cost and Healthcare Utilization in ARDS – Different from Other Critical Illness? *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(4):529–36.
10. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - J Am Med Assoc.*

2012;307(23):2526–33.

11. Hu S, He H, Pan C, Liu A, Liu S, Liu L, et al. The effect of prone positioning on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2014;18(3):R109.
12. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel J, Papazian L, Sevransky J, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2013;17(2):R43.
13. Seeley E, McAuley DF, Eisner M, Miletin M, Matthay MA, Kallet RH. Predictors of mortality in acute lung injury during the era of lung protective ventilation. *Thorax*. 2008;63(11):994–8.
14. Luo L, Shaver CM, Zhao Z, Koyama T, Calfee CS, Bastarache JA, et al. Clinical Predictors of Hospital Mortality Differ Between Direct and Indirect ARDS. *Chest*. 2017;151(4):755–63.
15. Laffey JG, Bellani G, Pham T, Fan E, Madotto F, Bajwa EK, et al. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1865–76.
16. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, et al. Incidence and Mortality after Acute Respiratory Failure and Acute Respiratory Distress Syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1849–61.
17. Balzer F, Menk M, Ziegler J, Pille C, Wernecke KD, Spies C, et al. Predictors of survival in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): An observational study. *BMC Anesthesiol*. 2016;16(1):1–8.
18. Kao H-C, Lai T-Y, Hung H-L, Chen Y-M, Chou P-A, Wang C-C, et al. Sequential oxygenation index and organ dysfunction assessment within the first 3 days of mechanical ventilation predict the outcome of adult patients with severe acute respiratory failure. *Sci World J*. 2013;2013.
19. Khemani RG, Rubin S, Belani S, Leung D, Erickson S, Smith LS, et al. Pulse oximetry

- vs. PaO₂ metrics in mechanically ventilated children: Berlin definition of ARDS and mortality risk. *Intensive Care Med.* 2015;41(1):94–102.
20. DesPrez K, McNeil JB, Wang C, Bastarache JA, Shaver CM, Ware LB. Oxygenation Saturation Index Predicts Clinical Outcomes in ARDS. *Chest.* 2017;152(6):1151–8.
 21. Agarwal R, Srinivas R, Nath A, Jindal SK. Is the Mortality Higher in the Pulmonary vs the Extrapulmonary ARDS ? 2008;133(6):1463–73.
 22. Sheu C, Gong MN, Chen F, Thompson BT, Christiani DC. The influence of infection sites on development and mortality of ARDS. 2010;36:963–70.
 23. Boissier F, Leon R, Vieillard-baron A, Brun-buisson C. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2013;39(10):1725–33.
 24. Lhéritier G, Legras A, Caille A, Lhern T, Mathonnet A, Frat J-P, et al. Prevalence and prognostic value of acute cor pulmonale and patent foramen ovale in ventilated patients with early acute respiratory distress syndrome : a multicenter study. *Intensive Care Med.* 2013;39(10):1734.1742.
 25. Mekontso A, Boissier F, Charron C, Bégot E, Repesse X, Legras A, et al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome : prevalence , predictors , and clinical impact. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):862–70.
 26. Calderón J, Carvajal C, Giraldo N, Pacheco C, Gómez C, Gallego D, et al. Mortalidad y factores asociados en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) en un hospital universitario Mortality and associated factors in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) in a university hospital. *Acta Med Colomb.* 2015;40(4):305–9.
 27. 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 Mar 1;149(3):818–24.
 28. Ashbaugh D, Boyd Bigelow D, Petty T, Levine B. Acute Respiratory Distress in

Adults. *Lancet*. 1967 Feb 17;290(7511):319–23.

29. Sánchez Casado M, Quintana Díaz M, Palacios D, Hortigüela V, Marco Schulke C, García J, et al. Relationship between the alveolar-arterial oxygen gradient and PaO_2/FiO_2 -introducing peep into the model | Relación entre el gradiente alveolo-arterial de oxígeno y la PaO_2/FiO_2 introduciendo la PEEP en el modelo. *Med Intensiva*. 2012;36(5):329–34.
30. El-Khatib MF, Jamaledine GW. A New Oxygenation Index for Reflecting Intrapulmonary Shunting in Patients Undergoing Open-Heart Surgery. *Chest*. 2004;125(2):592–6.
31. Montes De Oca MA, Xóchitl Padua MA, Olvera CI. Ajuste de la relación PaO_2/FiO_2 a la presión barométrica: Presión barométrica- PaO_2/FiO_2 . 2010;24(1):8–12.
32. The ARDS Network. Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. 2004;351(4):327–36.
33. Pérez-padilla R, Hernández-cárdenas CM, Lugo-goytia G. Classifying Acute Respiratory Distress Syndrome Severity: Correcting the Arterial Oxygen Partial Pressure to Fractional Inspired Oxygen at Altitude. 2016;68:169–70.
34. Pérez-Padilla J. Altitude, the Ratio of PaO_2 to Fraction of Inspired Oxygen, and Shunt: Impact on the Assessment of Acute Lung Injury. 2004;40(10):459–62.
35. Zochios V, Parhar K, Tunnicliffe W, Roscoe A, Gao F. The Right Ventricle in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Chest*. 2017;152(1):181–93.
36. Hosmer D, Lemeshow S, Sturdivant R. Applied Logistic Regression. In: Wiley J, Inc S, editors. *Applied Logistic Regression*. 3rd ed. New York; 2013. p. 401–8.
37. Hsieh F, Bloch D, Larsen M. A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression. *Stat Med*. 1998;17(14):1623–34.
38. Machin D, Campbell M, Tan S, Tan S. Comparing survival curves. In: Willey-Blackwell, editor. *Sample Size Tables for Clinical Studies*. 3rd ed. West Sussex, UK; 2009. p. 101.

39. Horner D, Lemesbow S, Sturdivant R. Model-Building Strategies and Methods for Logistic Regression. In: Sons W&, editor. Applied Logistic Regression. 3rd ed. New York; 2013. p. 89–153.
40. Amato M, Meade M, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL V, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747–55.
41. Laniado-laborin R, Rendón A, Batiz F, Alcantar-schramm JM, Bauerle O. High Altitude and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prevalence : A Casual or Causal Correlation ? *Arch Bronconeumol*. 2012;48(5):156–60.
42. Ortiz G. Effect of Altitude on the Evolution of Acute Respiratory Distress Syndrome [Internet]. 2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02871063>
43. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med*. 2004;30(1):51–61.
44. Soto GJ, Frank AJ, Christiani DC, Gong MN. Body mass index and acute kidney injury in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2012;40(9):2601–8.
45. Lin C, Kao K, Tian Y, Jenq C, Chang M, Chen Y, et al. Outcome Scoring Systems for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Shock*. 2010;34(4):352–7.
46. Villar J, Blanco J, Campo R, Andaluz-ovejeda D, Díaz-domínguez FJ, Muriel A, et al. Assessment of PaO₂ / FiO₂ for stratification of patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open*. 2015;5(e006812):1–8.
47. Gong MN, Thompson BT, Williams P, Pothier L, Boyce PD, Christiani DC. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: Potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med*. 2005;33(6):1191–8.
48. Vaporidi K, Voloudakis G, Priniannakis G, Kondili E, Koutsopoulos A, Tsatsanis C, et al. Effects of respiratory rate on ventilator-induced lung injury at a constant PaCO₂ in a mouse model of normal lung. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1277–83.

49. Guo L, Xie J, Huang Y, Pan C, Yang Y, Qiu H, et al. Higher PEEP improves outcomes in ARDS patients with clinically objective positive oxygenation response to PEEP : a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(172):1–11.
50. Investigators A. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318(14):1335–45.
51. Arnaud T, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Rodriguez J, Aramburu J, Peñuelas O, et al. Comparison of the Berlin Definition for Acute Respiratory Distress Syndrome with Autopsy. 2012;187(7):761–7.

12. Anexos

12.1. Anexo 1. Carta aprobación comité de ética en investigaciones

12.2. Anexo 2. Carta de aprobación firmada por tutores temático y metodológico