



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Cambios fisiológicos y morfológicos del paciente en ventilación mecánica invasiva. Impacto de la altitud sobre el nivel del mar

Guillermo Ortiz Ruiz

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

PROGRAMA DE DOCTORADO DE
“MEDICINA E INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL”.
FISIOPATOLOGÍA DE LAS ENTIDADES MÉDICO-QUIRÚRGICAS.

**CAMBIOS FISIOLÓGICOS Y
MORFOLÓGICOS DEL PACIENTE EN
VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA.
IMPACTO DE LA ALTITUD SOBRE EL
NIVEL DEL MAR**

AUTOR:

GUILLERMO ORTIZ RUIZ

DIRECTOR:

JOSEP MARIA NICOLAS ARFELIS

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA I CIENCIES DE LA SALUT
ENERO 10 DE 2020

Nota de aceptación

Nombre y firma del doctorando

Nombre y firma del director

Declaración de intereses:

El autor declara no tener conflictos de interés con el desarrollo del presente estudio.

Agradecimientos:

Agradezco a mi familia el tiempo empleado en este proyecto, a mis colegas su apoyo y crítica continua, y a mis pacientes que son el fin último de mi ejercicio profesional.

Resumen Estudio 1

Mortalidad hospitalaria y efecto de ajustar PaO_2/FiO_2 según la altitud sobre el nivel del mar en pacientes aclimatados sometidos a ventilación mecánica invasiva. Estudio multicéntrico.

Introducción: Las áreas geográficas ubicadas a grandes alturas sobre el nivel del mar están asociadas a condiciones adversas para la vida. Aunque la concentración de oxígeno permanece constante, la presión barométrica cae y determina la presencia de hipoxemia hipobárica. La ventilación mecánica invasiva es la intervención fundamental para apoyar la insuficiencia respiratoria grave. Desafortunadamente, a pesar de 385 millones de personas que residen permanentemente en alturas superiores a 1500 sobre el nivel del mar y los efectos adversos de la exposición crónica a gran altitud están bien demostrados; y el conocimiento sobre el efecto de la altitud sobre el nivel del mar en pacientes aclimatados bajo ventilación mecánica invasiva es escaso.

Objetivos: Analizar el efecto de la altitud sobre el nivel del mar acerca de la tasa de mortalidad en pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva. Validar la ecuación tradicional para ajustar PaO_2/FiO_2 de acuerdo con la altitud.

Diseño: Estudio prospectivo, observacional, multicéntrico e internacional llevado a cabo durante agosto de 2016. Criterios de inclusión: (i) edad entre 18 y 90 años, (ii) ingresados en la UCI situada a la misma altitud en metros sobre el nivel del mar (msnm) en la que los pacientes se han quedado, al menos durante el período anterior, 40 días, y (iii) recibieron ventilación mecánica invasiva mínimo durante 12 horas.

Material y métodos: Todas las variables se registraron el día de la intubación (día 0). Los pacientes fueron seguidos hasta la muerte, el alta de la UCI o el día 28. La proporción de PaO_2/FiO_2 fue ajustada por los msnm de acuerdo con $PaO_2/FiO_2 \times (\text{presión barométrica} / 760)$. Las variables categóricas se compararon con χ^2 y la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, en tanto que las variables continuas con Mann-Whitney. La correlación entre variables continuas se analizó de manera gráfica y analítica. El modelo de regresión logística se construyó para identificar factores asociados con la mortalidad. El método de Kaplan-Meier se utilizó para estimar la probabilidad de

supervivencia de acuerdo con la altitud. Un valor de $P < 0,05$ de dos lados se consideró significativo.

Resultados: Se incluyeron 249 pacientes (<1500 msnm $n=55$; 1500 a <2500 msnm $n=20$; 2500 a <3500 msnm $n=155$ y ≥ 3500 msnm $n=19$). La PaO_2/FiO_2 ajustada y no ajustada se correlacionó con distintas variables respiratorias y no respiratorias. No se identificaron discordancias entre PaO_2/FiO_2 no ajustado y ajustado. Se apreciaron varias correlaciones en pacientes situados <1500 msnm o >1500 msnm. Setenta y nueve pacientes murieron durante la estancia en la UCI (32%). La curva de mortalidad no se afectó por la altitud sobre el nivel del mar. Las variables asociadas independientemente a la mortalidad son: edad, presión arterial sistólica, recuento de plaquetas y presión positiva al final de la espiración (PEEP), con área bajo la curva característica operáticas del receptor (AUROC) de 0,72.

Conclusión: En pacientes aclimatados sometidos a ventilación mecánica invasiva la ecuación tradicional para ajustar PaO_2/FiO_2 según la altura sobre el nivel del mar parece ser inexacta, y la altitud sobre el nivel del mar no afecta el riesgo de mortalidad.

Abstract Study 1

Hospital mortality and effect of adjusting PaO_2/FiO_2 according to altitude above the sea level in acclimatized patients undergoing invasive mechanical ventilation. A multicenter study.

Introduction: Geographical areas above the sea level are associated to adverse conditions for the life. Although the oxygen concentration remains constant with the troposphere, the barometric pressure falls, which determines the presence hypobaric hypoxemia. Invasive mechanical ventilation is the cornerstone intervention for supporting severe respiratory failure. Unfortunately, despite 385 million people permanently residing at elevations above 1500 meters above sea level and adverse effects of chronic exposure to high altitude are well demonstrated; the knowledge regarding the effect of altitude above the sea level in acclimatized patients under invasive mechanical ventilation is scarce.

Objectives: Analyze the effect of altitude above the sea level on the mortality rate in patients undergoing invasive mechanical ventilation. Validate the traditional equation for adjusting $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ according to the altitude.

Design: A prospective, observational, multicenter and international study conducted during August 2016. Patients. Inclusion criteria: (i) age between 18 to 90 years old, (ii) admitted to intensive care unit (ICU) situated at the same altitude above the sea level (AASL) in which the patients had stayed, at least, during the previous 40 days and (iii) received invasive mechanical ventilation for at least 12 hours. Material and methods: All variables were registered the day of intubation (day 0). Patients were followed until death; ICU discharge or day 28 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio was adjusted by the AASL according to: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 * (\text{barometric pressure}/760)$. Categorical variables were compared with X² and Cochran-Mantel-Haenszel test. Continuous variables with Mann-Whitney. Correlation between continuous variables was analyzed graphically and analytically. Logistic regression model was constructed to identify factors associated to mortality. Kaplan-Meier method was used to estimate the probability of survival according to the altitude. A 2-side P value <0.05 was consider significant.

Results: 249 patients (<1500 m n=55; 1500 to <2500 m n=20; 2,500 to < 3500 m n=155; and ≥ 3500 m n=19) were included. Adjusted and non adjusted $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ were correlated with several respiratory and non respiratory variables. None discordances between non adjusted and adjusted $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ were identified. However, several correlations were appreciated only in patients situated <1500 m or in >1500 m. Seventy-nine patients died during the ICU stayed (32%). The mortality curve was not affected by the altitude above the sea level. Variables independently associated to mortality are: PEEP, age, systolic arterial blood pressure, and platelet count, with an AUROC of 0,72.

Conclusion: In acclimatized patients undergoing invasive mechanical ventilation, the traditional equation for adjusting $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ according the elevation above the sea level seems to be inaccurate and the altitude above the sea level does not affect the mortality risk.

Resumen Estudio 2

Impacto y seguridad de la biopsia abierta de pulmón en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo.

Introducción: El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es un cuadro pulmonar inflamatorio y su característica distintiva patológica es el daño alveolar difuso (DAD). Dado que la biopsia pulmonar abierta (BPA) a veces puede dar lugar a efectos secundarios graves, rara vez se realiza en pacientes con SDRA.

Objetivos: Los objetivos de este estudio fueron describir: a) la tasa de cambio de tratamiento asociado con el resultado histológico con diagnóstico de SDRA de etiología no clara, y b) la tasa de efectos secundarios inducidos por la BPA.

Diseño: Estudio observacional, descriptivo, unicéntrico y retrospectivo realizado en el Hospital Santa Clara (Bogotá, Colombia) desde febrero de 2007 a enero de 2014. Criterios de inclusión: Pacientes críticamente enfermos mayores de 18 años sometidos a ventilación mecánica invasiva, diagnosticados con SDRA de etiología desconocida en quienes se realizó la BPA al lado de la cama. El SDRA fue diagnosticado según la definición de Berlín 2012. El DAD se definió por la presencia de membrana hialina y al menos uno de los siguientes criterios: edema intralveolar, necrosis de células alveolares tipo I, proliferación de células alveolares tipo II (células cuboidales) con denudación progresiva de la membrana alveolar-capilar, proliferación intersticial de fibroblastos y miofibroblastos o fibrosis intersticial organizada. La tasa de cambio de tratamiento (RCT) asociada con el resultado de la biopsia pulmonar abierta se definió si, basándose en el análisis patológico de la biopsia de pulmón abierto: a) se prescribió o suspendió un antimicrobiano, b) se indicó un nuevo procedimiento, o c) interconsulta médica, o d) limitado el esfuerzo terapéutico. Los pacientes fueron seguidos hasta la muerte o el alta hospitalaria.

Resultados: Se realizaron 32 BPA; 17 pacientes fueron descartados ya que no tenían SDRA y 15 fueron considerados para análisis. Se llegó a diagnóstico histológico en 14 (12 casos con DAD, un caso con bronquiolitis obliterante con neumonía de organización y un caso con granulomatosis de Wegener asociada a hemorragia alveolar)

de los 15 pacientes. La RCT fue de 0,73, siendo la intervención más frecuente la interrupción del tratamiento con antimicrobianos o esteroides. No hubo muertes, pero 4 acontecimientos adversos (3 neumotórax y 1 hemotórax) se asociaron con el procedimiento de BPA. Todas las complicaciones fueron resueltas antes del alta de la UCI.

Conclusión: La BPA constituye un procedimiento de diagnóstico de alto rendimiento que determina un impacto relevante en el tratamiento de pacientes con SDRA. El riesgo asociado a este procedimiento es aceptable. La información proporcionada por la BPA realizada junto a la cama en la UCI en pacientes con SDRA de etiología desconocida es relevante, ya que puede optimizar el tratamiento.

Abstract Study 2

Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome.

Introduction: Acute respiratory distress syndrome is an inflammatory lung disorder, and its pathological hallmark is diffuse alveolar damage (DAD). Given that open lung biopsy (BPA) can sometimes result in severe side effects, it is rarely performed in patients with acute respiratory distress syndrome. The aim of this study was to describe the rate of treatment change associated with the histological result; and the incidence of side effects induced by BPA.

Design: A retrospective, single-center, descriptive observational study was carried out in Hospital Santa Clara (Bogotá, Colombia) from february 2007 to january 2014. Inclusion criteria: Critically ill patients over 18 years of age, undergoing invasive mechanical ventilation, diagnosed with acute respiratory distress syndrome of unknown etiology, and with BPA performed at the bedside. Acute respiratory distress syndrome was diagnosed according to the Berlin 2012 definition. DAD was defined by the presence of a hyaline membrane plus at least one of the following: intra-alveolar edema, alveolar type I cell necrosis, alveolar type II cell (cuboidal cells) proliferation progressively covering the denuded alveolar-capillary membrane, interstitial proliferation of fibroblasts and myofibroblasts, or organizing interstitial fibrosis. The

rate of treatment change (RTC) was established according to whether the BPA pathology report resulted in: a) the prescription or discontinuation of an antimicrobial; b) the indication of new procedures; c) medical interconsultation; or d) limitation of therapeutic effort. Patients were followed-up until death or hospital discharge.

Results: A total of 32 BPAs were performed during the study period; 17 were ruled out as they did not involve acute respiratory distress syndrome, and 15 were considered for further analysis. A histological diagnosis was reached in 14 of the 15 patients (12 DAD, one case of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and one case of Wegener's granulomatosis with alveolar hemorrhage). The RTC rate was 0,73, being the most frequent intervention the discontinuation of antimicrobial or corticosteroid treatment. No deaths but four side effects (3 airway leaks and 1 hemothorax) were associated with the BPA procedure. All were resolved before ICU discharge.

Conclusion: The information provided by BPA performed at the bedside in acute respiratory distress syndrome patients of unknown etiology could be relevant, as it may optimize treatment. The risk associated with BPA seems to be acceptable.

Resumen Estudio 3

Predicción del impacto del daño alveolar difuso mediante biopsia pulmonar abierta en el síndrome de dificultad respiratoria aguda: estudio PREDATOR.

Introducción: El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) sigue siendo un desafío para los intensivistas dada su elevada incidencia (casi el 10% de los ingresos en UCI) y tasa de mortalidad. La definición SDRA de Berlín 2012 ha reconocido el daño alveolar difuso (DAD) como el sello patológico en la fase aguda. Sin embargo, varios estudios en pacientes o autopsias han informado que solo la mitad de los sujetos con SDRA en realidad tenían DAD. Por lo tanto, explorar la correlación entre el diagnóstico clínico y el patológico es importante porque: (a) se ha demostrado que el resultado del SDRA depende de la presencia o ausencia de DAD; (b) la prevalencia de DAD puede explicar por qué los efectos beneficiosos de la mayoría de los tratamientos farmacológicos en modelos animales [no se han observado en la práctica clínica; y (c)

varios patrones patológicos no DAD corresponden a enfermedades con tratamientos específicos.

Objetivos: El objetivo de este estudio es identificar las variables clínicas asociadas con el daño alveolar difuso (DAD) y explorar el impacto de la DAD en el riesgo de mortalidad hospitalaria.

Diseño: Estudio retrospectivo internacional. Se incluyeron pacientes adultos con SDRA sometidos a BPA durante el manejo de su UCI. Los puntos finales fueron DAD y mortalidad hospitalaria. Para predecir la mortalidad hospitalaria se derivaron cohortes de entrenamiento y validación, respectivamente.

Resultados: En el entrenamiento (n=193) y las cohortes de validación (n=65), la frecuencia respiratoria (razón impar OR) 0,956; intervalo de confianza (IC) 95% 0,918; 0,995) e isquemia coronaria (OR 5,974; CI 95% 1,668; 21,399) en el día de SDRA tenía un área promedio bajo la curva característica operativa del receptor (AUROC) de 0,660 (CI 95% 0,585; 0,736) y 0,562 (0,417; 0,706), respectivamente. PEEP (OR 1,131; CI 95% 1,051; 1,218) e isquemia coronaria (OR 6,820; CI 95% 1,856; 25,061) en el día de BPA tuvieron un AUROC promedio de 0,696 (CI 95% 0,621; 0,769) y 0,534 (IC95% 0,391; 0,678), respectivamente, para predecir DAD. El DAD (OR 2,296; CI 95% 1,228; 4,294), la diabetes mellitus que requirió insulina (OR 0,081; IC 95% 0,009; 0,710) y la frecuencia respiratoria (OR 1,045; CI 95% 1,001; 1,091) en el día del SDRA tuvieron un AUROC promedio de 0,659 (IC 95% 0,583; 0,737) y 0,513 (IC 95% 0,361; 0,664) para predecir mortalidad hospitalaria y DAD (OR 2,081; IC95% 1,053; 4,114), diabetes mellitus que requiere insulina (OR 0,093; CI 95% 0,009; 0,956), PaCO₂ (OR 1,051; CI 95% 1,019; 1,084) y recuento de plaquetas (OR 0,999; CI 95% 0,999; 0,999) el día de BPA tuvo un AUROC promedio de 0,778 (IC 95% 0,710; 0,843) y 0,634 (IC 95% 0,481; 0,787) para predecir la mortalidad hospitalaria en las cohortes de entrenamiento y validación, respectivamente.

Conclusiones: El DAD no se pudo predecir clínicamente y se asoció significativamente con la mortalidad hospitalaria.

Abstract Study 3

Predicting the impact of diffuse alveolar damage through open lung biopsy in acute respiratory distress syndrome. The PREDATOR Study.

Introduction: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) remains a challenge for intensivists given its incidence (almost 10% of all ICU admissions) and high mortality rate. The Berlin ARDS 2012 definition has acknowledged diffuse alveolar damage (DAD) as the pathological hallmark in the acute phase. However, several studies on patients or autopsies have reported that only half of the subjects with ARDS actually had DAD. Thus, exploring the correlation between clinical and pathological diagnosis is important because: (a) ARDS outcome has been shown to be dependent on the presence or absence of DAD; (b) the prevalence of DAD may explain why the beneficial effects of most pharmacological treatments in animal models [have not been observed in clinical practice; and (c) several non-DAD pathological patterns correspond to diseases with specific treatments..

Objectives: The aim of this study is to identify those clinical variables associated with DAD, and to explore the impact of DAD on hospital mortality risk.

Design: This retrospective and international study inclusion criterion were adult patients with acute respiratory distress syndrome undergoing open lung biopsy (BPA) during ICU stay. The main end points were DAD and hospital mortality. To predict hospital mortality we select a training and validation cohorts, respectively.

Results: In the training (n=193) and validation cohorts (n= 65), the respiratory rate odd ratio (OR) 0,956; confidence interval (CI) 95% 0,918; 0,995) and coronary ischemia (OR 5,974; CI 95% 1,668; 21,399) on the day of acute respiratory distress syndrome had an average area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) of 0,660 (CI 95% 0,585; 0,736) and 0,562 (0,417; 0,706), respectively. PEEP (OR 1,131; CI 95% 1,051; 1,218) and coronary ischemia (OR 6,820; CI 95% 1,856; 25,061) on the day of BPA had an average AUROC of 0,696 (CI 95% 0,621; 0,769) and 0,534 (CI 95% 0,391; 0,678), respectively, to predict DAD. DAD (OR 2,296; CI 95% 1,228; 4,294), diabetes mellitus requiring insulin (OR 0,081; CI 95% 0,009; 0,710) and the

respiratory rate (OR 1,045; CI 95% 1,001; 1,091) on the day of acute respiratory distress syndrome had an average AUROC of 0,659 (CI 95% 0,583; 0,737) and 0,513 (CI 95% 0,361; 0,664) to predict hospital mortality and DAD (OR 2,081; CI 95% 1,053; 4,114), diabetes mellitus requiring insulin (OR 0,093; CI 95% 0,009; 0,956), PaCO₂ (OR 1,051; CI 95% 1,019; 1,084), and platelets count (OR 0,999; CI 95% 0,999; 0,999) the day of BPA had an average AUROC of 0,778 (CI 95% 0,710; 0,843) and 0,634 (CI 95% 0,481; 0,787) to predict hospital mortality in the training and validation cohorts, respectively.

Conclusion: DAD could not to be predicted clinically and was significantly associated with hospital mortality.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

APS:	puntaje fisiológico agudo
AaDO ₂ :	diferencia alveolo-arterial de oxígeno
ARNm:	ARN mensajero
ATP:	adenosina trifosfato
AUROC:	área bajo la curva de características operativas del receptor.
AVDO ₂ :	diferencia arteriovenosa de oxígeno
BE:	exceso de base
BPA:	biopsia pulmonar abierta
DAD:	daño alveolar difuso
Dob:	dobutamina
Dop:	dopamina
DPG:	difosfoglicerato
ECA:	enzima convertidora de angiotensina
EPGA:	edema pulmonar en gran altitud
EPO:	eritropoyetina
EPOC:	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERO:	especies reactivas de oxígeno
GCH ₁ :	gen que codifica la GTP-ciclohidrolasa 1
HIF:	factores inducidos por hipoxia
IC:	intervalo de confianza
IL:	interleuquina
IRA:	insuficiencia respiratoria aguda
LDH:	lactato deshidrogenasa
MICE:	procedimiento de imputación multivariada por ecuaciones encadenadas
msnm:	altitud en metros sobre el nivel del mar
NE:	noradrenalina
NO:	óxido nítrico
O ₂ :	oxígeno

Cambios fisiológicos y morfológicos del paciente en ventilación mecánica invasiva.

OR:	razón de disparidad (odds ratio)
PaCO ₂ :	presión arterial de dióxido de carbono
PaO ₂ /FiO ₂ :	presión arterial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno
PAO ₂ :	presión alveolar de oxígeno
PaO ₂ :	presión arterial de oxígeno
PB:	presión atmosférica
PCr:	proporción de fosfocreatina
PDK1:	piruvato deshidrogenasa quinasa 1
PEEP:	presión positiva al final de la espiración
PiO ₂ :	presión inspiratoria de oxígeno
PLRM:	modelo de regresión logística agrupada
PO ₂ :	presión parcial de oxígeno en el aire ambiente
PPARA:	gen que codifica el receptor activado por el proliferador de peroxisoma
PPAR α :	proliferador de peroxisoma α
Ppk:	presión pico en la vía aérea
PVH ₂ O:	presión de vapor de agua.
Qs/QT:	cortocircuito (shunt)
QT:	fracción del gasto cardíaco
RCT:	tasa de cambio en el tratamiento
RQ:	coeficiente respiratorio
SaO ₂ :	saturación arterial de oxígeno
SC:	cumplimiento estático
SDOM:	síndrome de disfunción orgánica múltiple
SDRA:	síndrome de dificultad respiratoria aguda
SIRS:	síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
TAC:	tomografía axial computarizada
Tc:	cohorte de formación
TCA:	ciclo del ácido tricarbóxico
TR:	trabajo respiratorio
TRALI:	lesión pulmonar aguda asociada a transfusiones
UCI:	unidad de cuidados intensivos
V/Q:	relación ventilación perfusión
VaS:	vasopresina

Cambios fisiológicos y morfológicos del paciente en ventilación mecánica invasiva.

Vc:	cohorte de validación
VMI:	ventilación mecánica invasiva
VS:	soporte hemodinámico
VT:	volumen corriente
WBC:	recuento de glóbulos blancos

ÍNDICE DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN	20
II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	59
III. PACIENTES, METODOS Y RESULTADOS	60
IV. DISCUSIÓN	121
V. LIMITACIONES.....	153
VI. CONCLUSIONES.....	156
VII. APLICABILIDAD	157
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	159
IX. ANEXOS.....	183

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Análisis univariado y multivariado para la mortalidad.	64
Tabla 2. Prueba Cochran-Mantel-Haenszel (PaO_2/FiO_2 y mortalidad estratificada según la altitud sobre el nivel del mar).	66
Tabla 3. Variables demográficas y clínicas presentes en el día del diagnóstico de SDRA y realización de la BPA.....	79
Tabla 4. Complicaciones de la BPA y hallazgos patológicos	80
Tabla 5. Impacto de la BPA sobre el tratamiento	80
Tabla 6. Comorbilidades y características basales de 258 pacientes con SDRA en las cohortes de entrenamiento y validación.....	95
Tabla 7. Datos en el momento del diagnóstico de SDRA y de la BPA en 258 pacientes con SDRA en las cohortes de capacitación y validación	97
Tabla 8. Análisis bivariado de comorbilidades y características basales para la mortalidad hospitalaria y de DAD	98
Tabla 9. Análisis bivariado para DAD el día de SDRA y el día de la BPA.....	100
Tabla 10. Análisis de regresión logística agrupado para predecir el uso de daños alveolares y la mortalidad hospitalaria.....	102
Tabla 11. Resumen del rendimiento del modelo para predecir DAD y mortalidad hospitalaria.	103
Tabla 12. Análisis bivariado de la mortalidad el día del diagnóstico de SDRA y el día de la BPA.....	104

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Correlación entre variables continuas a <1500msnm y >=1500msnm.	67
Figura 2. Análisis de supervivencia según la altitud sobre el nivel del mar.	67
Figura 3. Curva característica de mortalidad de funcionamiento del receptor (modelo de regresión logística).....	68
Figura 4. Interacción entre longitud en UCI gravedad, fuera y en presencia de lado efectos secundarios asociados a la BPA.....	81

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Aprobación del comité de ética del estudio 1. Mortalidad hospitalaria y efecto de ajustar PaO ₂ /FiO ₂ según la altitud sobre el nivel del mar en pacientes aclimatados sometidos a ventilación mecánica invasiva.....	184
Anexo 2. Aprobación del comité de ética del estudio 2. Impacto y seguridad de la biopsia abierta de pulmón en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo. ..	185
Anexo 3. Aprobación del comité de ética del estudio 3. Predicción del impacto del daño alveolar difuso mediante biopsia pulmonar abierta en el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Estudio PREDATOR.....	186

I. INTRODUCCIÓN

Los pacientes críticos tratados con ventilación mecánica invasiva (VMI) son una población heterogénea tanto por variaciones fisiológicas como por alteraciones morfológicas diversas. De las variaciones fisiológicas menos estudiadas en estos pacientes son su comportamiento fisiológico cuando la VMI se aplica en poblaciones que viven en altitudes elevadas sobre el nivel del mar. De hecho, la literatura muestra amplia evidencia de como las personas pueden desarrollar insuficiencia respiratoria aguda al ascender a grandes altitudes, pero no hay estudios reportados acerca de lo que sucede en aquellos pacientes con adaptación crónica a la altura que requieren VMI (1). Por otro lado, desde el punto de vista morfológico también la heterogeneidad parece ser una constante en las biopsias pulmonares de pacientes que desarrollan síndrome de disfunción respiratoria aguda (SDRA). Iniciaré mi introducción abordando los cambios fisiológicos en la altura para concluirla con las consideraciones fisiológicas según la definición actual de SDRA y el impacto del conocimiento de la histología pulmonar en estos pacientes en su manejo y pronóstico.

IA. CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN LA ALTITUD

Se estima que en la actualidad viven más de 100 millones de personas en regiones situadas a más de 2500 metros sobre el nivel del mar (msnm), con tendencia al aumento debido a la mejora de las últimas décadas en los sistemas de salud en áreas remotas del mundo ubicadas en zonas de altura. El principal efecto a que están sometidas las poblaciones que viven en altura es la caída de la presión parcial de oxígeno; de hecho, a 2500 msnm la presión parcial de oxígeno es 25% menos que a nivel del mar. La exposición constante a la hipoxia puede conducir a una variedad de condiciones clínicas relacionadas con el medio ambiente; un consenso internacional acerca de estas enfermedades con exposición subaguda y crónica a la altura ha reconocido que su origen es multifactorial y se caracteriza por eritrocitosis excesiva (1). A la fecha, la fisiopatología de estas enfermedades todavía no está clara.

La investigación para entender de mejor manera la adaptación a la altura ha conducido a varias investigaciones relacionadas con poblaciones de países andinos, en la región del Tíbet y Etiopía (2, 4). Debido a la larga historia de asentamientos en dichas latitudes se ha reconocido que sus poblaciones están adaptadas genéticamente a la presión de selección y en sus genomas mostrarían firmas de "barridos selectivos". Sin embargo, es posible que ciertos individuos en estas poblaciones no se hayan adaptado y no tengan alelos favorecidos por la selección. En este sentido, en la región andina, se han descubierto genes implicados en la adaptación de la población a las grandes alturas y se sospecha que hay una adaptación molecular que facilita mayor flexibilidad genética en respuesta al reto de la hipoxia (5).

IA.1. Bases fisiológicas a la enfermedad de la altura

A medida que aumenta la altitud sobre el nivel del mar la presión barométrica disminuye mientras que la proporción atmosférica de oxígeno se mantiene constante al 21%. En consecuencia, la presión parcial de oxígeno disminuye a gran altura, generándose hipoxia hipobárica. Para los humanos que ascienden a la altura la presión parcial más baja del oxígeno inspirado conduce a una reducción en el contenido de oxígeno en la sangre arterial (hipoxemia sistémica) y desde allí a la hipoxia tisular (disminución de la disponibilidad de oxígeno celular / mitocondrial). La hipoxemia y la hipoxia tisular también se observan en muchas enfermedades y son consecuencias comunes de las enfermedades críticas, que surgen debido a perturbaciones en la vía de la convección (por ejemplo, insuficiencia ventilatoria, anemia y disfunción de la microcirculación) y suministro de oxígeno difusivo (edema pulmonar o tisular). La heterogeneidad fenotípica en pacientes críticos hace de esta una población desafiante para explorar las respuestas a la hipoxia. Estudiar las respuestas a la hipoxia hipobárica en individuos sanos, en cambio, ofrece un posible paradigma a través del cual se pueden analizar los mecanismos de importancia fisiopatológica en ausencia de factores de confusión asociados con las características del paciente, estados de enfermedad precipitantes o intervención terapéutica (6). Las respuestas fisiológicas a la hipoxia hipobárica son diversas y numerosas, y su magnitud al igual que para los fenotipos exhibe una variación interindividual significativa a la que la variación genética probablemente contribuye de forma sustancial (7).

Hace cerca de 100 años, Joseph Barcroft investigó la fisiología a gran altitud en la ciudad de Cerro de Pasco en el Perú, la ciudad más alta del mundo, con una población que supera los 70.000 habitantes. En dicho enclave, identificó tres grupos de personas expuestas a gran altura (8). Un primer grupo está formado por los visitantes a gran altura, es decir, de tierras bajas que vienen de cerca del nivel del mar y pasan unos días o semanas. Estas personas ciertamente sentirán los efectos agudos de la hipoxia y algunos de ellos desarrollarán la enfermedad aguda de altura. El segundo grupo de personas referidas por Barcroft fueron los residentes, o aquellos que normalmente vivían a poca altura pero que han migrado durante algunos años. El último grupo y el más interesante, son los residentes permanentes que han estado allí por generaciones.

La fisiología a gran altitud puede dividirse en el estudio de los cambios a corto plazo que se producen con la exposición a la hipoxia hipobárica (respuesta aguda a la hipoxia) y los estudios de aclimatación y adaptación a más largo plazo. La aclimatación es el conjunto de procesos beneficiosos mediante los cuales los humanos de las tierras bajas responden a una presión parcial de oxígeno inspirado reducido. Estos cambios tienden a reducir el gradiente de la presión parcial de oxígeno del aire ambiente a los tejidos (cascada de oxígeno clásico) y son distintos de los cambios patológicos que conducen a la enfermedad de altitud. La adaptación a gran altitud describe los cambios que se han producido a lo largo de varias generaciones como resultado de la selección natural en un entorno de hipoxia hipobárica, como puede verse en la población de residentes de gran altitud (5).

Las adaptaciones fisiológicas a la hipoxia crónica pueden definirse como la serie de cambios que experimenta el cuerpo para aclimatarse a las grandes alturas en periodos de tiempo más o menos largos. El cuerpo de una persona que permanece a alturas elevadas durante días, meses o años tiende a aclimatarse a la PaO_2 baja, de tal manera que sufra los menos efectos adversos posibles. Algunos ejemplos pueden ser los nativos del Himalaya, que viven a más de 4000 msnm, o como caso más extremo cabe citar el de los trabajadores de la mina de Aucanquilcha, en los Andes chilenos, que trabajaban a unos 6000 msnm mientras que estaban establecidos a 5300 msnm de altitud. Muchos de estos nativos han nacido y permanecido a esas alturas durante toda su vida, por lo que sus adaptaciones fisiológicas han comenzado durante la lactancia, logrando así mayor

rendimiento que personas aclimatadas de tierras más bajas. En este tipo de adaptación se da una policitemia, es decir, un aumento en el número de hematíes y de la hemoglobina. Esta tendencia se da durante varias semanas, llegando al caso de duplicar el número de hematíes ($8 \times 10^{12}/L$). Esto es una clara ventaja a la hora de transportar oxígeno a los tejidos, pero puede generar serios inconvenientes debido al aumento de la viscosidad sanguínea; al elevar el número de hematíes, aumenta la viscosidad y la resistencia al flujo sanguíneo (11, 12). La policitemia se lleva a cabo mediante la movilización de reservas de eritrocitos y hemoglobina de la médula de una manera mayor en relación con los que iban a ser fagocitados debido a su antigüedad. El proceso de mayor importancia en este apartado es la síntesis de eritropoyetina (EPO) por el riñón como respuesta a la hipoxia, que actúa sobre la médula ósea estimulando la producción de hematíes. Debido al proceso anterior, aumenta el volumen sanguíneo total, lo que genera una mayor capacidad de difusión del oxígeno del alveolo al capilar al aumentar la superficie de contacto de éste, y por lo tanto el área por donde puede difundir el oxígeno del alveolo al capilar. En un proceso paralelo, los hematíes incrementan la síntesis de 2,3-difosfoglicerato (2,3 DPG), lo que desplaza la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina a la derecha; proceso beneficioso para la liberación de oxígeno en los tejidos, pero perjudicial en la captación del mismo en el pulmón (11,12). La baja PaO_2 causa una vasoconstricción hipóxica en la vasculatura pulmonar. Como la resistencia vascular pulmonar aumenta, la presión arterial pulmonar también lo hace para mantener el flujo de sangre constante. Debido a que el ventrículo derecho debe bombear contra una mayor presión, se suele dar como respuesta una hipertrofia de las cavidades derechas del corazón, especialmente del ventrículo. El gasto cardiaco se mantiene elevado durante la aclimatación en los primeros estadios mejorando la oxigenación, como ya se ha señalado antes; sin embargo, este gasto va decreciendo gradualmente hasta valores casi normales con el paso del tiempo. Además, se da un aumento de la capilaridad tisular incrementando aún más el aporte de oxígeno en los tejidos (este efecto se suele dar en personas nativas de estos medios), así como una aclimatación celular, donde se aprecia un aumento de las mitocondrias y de los sistemas enzimáticos oxidativos tratando de hacer un uso más eficiente del oxígeno también en el interior celular (11,12). Durante la enfermedad crítica y la exposición a la hipoxia en la altura, la respuesta aguda parece sobrepasar la hipoxia tisular compensando con un mayor suministro de oxígeno, mientras que la respuesta a largo plazo parece centrada en

reducir la utilización, tal vez a través de la hibernación, fenómeno de “aturdimiento” o a través de una mayor eficiencia en la utilización de oxígeno (11). En realidad, la fisiología de la hipoxia crónica es un área muy extensa; de manera simple se puede asumir que además de la gran altitud en la que habita una importante cantidad de población como antes se señaló, los denominados factores inducibles por hipoxia (del inglés hypoxia-inducible factors, HIF) constituyen la clave en la respuesta humana a la hipoxia.

Los HIF son reguladores de la transcripción que responden al nivel predominante de oxígeno y se unen a secuencias específicas de ADN, controlando así la velocidad de transcripción del gen. El factor 1 (HIF-1) es un dímero que consta de subunidades HIF-1 α y HIF-1 β . HIF-1 β se transcribe continuamente, pero HIF-1 α está presente en niveles muy bajos en condiciones de normoxemia. HIF-1 α es normalmente hidroxilado; en presencia de oxígeno, hierro y 2-oxoglutarato, HIF-1 α reacciona con la proteína de von Hippel-Lindau y luego se somete a ubiquitinación y es destruido (10). En la hipoxia, el oxígeno requerido para la ubiquitinación de HIF-1 α es muy pequeño. Por lo tanto, HIF-1 α persiste intacto, se transloca hacia el núcleo (donde se une con HIF-1 β) y recluta proteínas coactivadoras al sitio de unión de HIF con elementos de respuesta a la hipoxia (del inglés hypoxia response elements, HRE). El resultado es la sobreexpresión de un gran número de genes diana que ayudan en la adaptación a la hipoxia, incluido el gen de la eritropoyetina (que estimula la generación de más glóbulos rojos) y el VEGF (del inglés vascular endothelial growth factor), que da como resultado la generación de más vasos sanguíneos. Además, algunos genes están regulados en baja, como el PDK α lo que reduce el consumo de oxígeno mitocondrial (11).

IA.2. Aspectos metabólicos asociados a la adaptación y la climatización en la altura.

Más allá del suministro de oxígeno hay una gran cantidad de aspectos metabólicos de la aclimatación y adaptación a la altitud. Durante la exposición aguda a la hipoxia hipobárica, los mecanismos compensadores que aumentan el suministro de oxígeno por convección parecen dominar; entre estos se encuentran un aumento en la ventilación

pulmonar, en el gasto cardíaco y en el hematocrito, medida que se asciende a mayor altitud (12). De manera similar, en poblaciones de gran altitud se han seleccionado rasgos fisiológicos que mejoran el flujo de oxígeno (13). Sin embargo, cabe señalar que aquí los patrones de adaptación difieren notablemente entre las poblaciones de las tierras altas; por ejemplo, los tibetanos tienen tasas de ventilación pulmonar en reposo más altas que los andinos, pero hematocritos y los contenidos de oxígeno arterial más bajos en comparación con los andinos (13).

Las concentraciones espiradas de una molécula de señalización vasodilatadora como el óxido nítrico (NO) son más elevadas en los andinos en comparación con las de los habitantes de tierras bajas y aún más elevadas en los tibetanos (14). Se descubrió que muchas variantes en el gen GCH1 (que codifica la GTP-ciclohidrolasa 1 y desempeñan un papel en la estabilización de la actividad de la NO sintasa) se incrementaron en los tibetanos, en asociación con niveles elevados de NO en circulación (14). El aumento de la disponibilidad de NO puede promover una perfusión pulmonar mejorada y ofrecer protección contra la hipertensión pulmonar experimentada por los habitantes de tierras bajas en altitud a medida que disminuye la producción de NO (15). Los metabolitos circulantes elevados de NO también se asocian con un aumento en el flujo sanguíneo de las extremidades en los tibetanos (16). El NO también puede desempeñar un papel en la regulación del hematocrito (17), disminuyendo así la viscosidad de la sangre; se ha observado que los sherpas tienen mayores densidades capilares sublinguales y flujo de sangre en la microcirculación que los habitantes de las tierras bajas (18), y los tibetanos tienen mayor contenido de mioglobina muscular (19), lo que subraya aún más la importancia de un mayor flujo de oxígeno como una faceta clave de la adaptación.

Se reconoce cada vez más que la aclimatación implica no sólo cambios en el suministro de oxígeno, sino también en las alteraciones metabólicas que modifican la utilización de oxígeno a nivel celular (20). En particular, a pesar de una normalización del contenido de oxígeno arterial a los valores del nivel del mar después de la aclimatación, el rendimiento en el consumo de oxígeno en los habitantes de las tierras bajas sigue deteriorado, mientras que en los tibetanos/sherpas, es mayor, aun con un menor contenido de oxígeno (13). Esto sugiere que en individuos no aclimatados o

adaptados se produce un deterioro periférico en la utilización del oxígeno, que va más allá de las limitaciones en el transporte de este. De manera similar, se observó una persistencia en la disminución de la proporción de fosfocreatina (PCr) a ATP miocárdica (un índice de reserva energética cardíaca) en los habitantes de tierras bajas después de haber estado aclimatados tras el retorno al nivel del mar (21), hecho que apoya aún más el concepto de supresión metabólica. La disminución de la capacidad de utilización del oxígeno en pacientes provenientes de tierras bajas no adaptados, luego de la exposición a la altitud, sumado al aumento de la viscosidad sanguínea y del hematocrito, aumentaría el trabajo cardíaco, y esta mayor demanda probablemente también afectará la energía cardíaca y quizá el rendimiento físico en la altitud, particularmente en presencia de vasoconstricción pulmonar hipóxica.

De otra parte, se ha observado una reducción en el contenido mitocondrial del músculo esquelético en los habitantes de tierras bajas después de una exposición prolongada a una altitud extremadamente alta durante un ascenso al Everest (8848 m) (22). De manera similar, se ha informado de bajos contenidos mitocondriales de músculos de los miembros inferiores en Sherpas (22), lo que indica que probablemente, la demanda de oxígeno celular sea una adaptación beneficiosa en la altitud. Sin embargo, no se observó pérdida de contenido mitocondrial en habitantes de baja altura durante un ascenso simulado a 8840 m en una cámara de descompresión (23) ni después del ascenso a la altitud más moderada al campo base del Everest (5300 m). En el músculo esquelético de los habitantes de tierras bajas expuestas a altitudes entre 3000 y 5300 m, hay señales de modulación metabólica compatibles con una supresión de la demanda de oxígeno, incluida la regulación negativa de la transferencia de electrones mitocondrial complejos de sistemas y enzimas del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) (23). En consecuencia, se suprimió la capacidad respiratoria mitocondrial (y aumentó la eficacia del acoplamiento) en el músculo de los sujetos expuestos a 3454 m durante 28 días. Es probable que los cambios descritos dependan de la duración de la exposición y de la altitud.

IA.3. Sustratos metabólicos en la altura

Pruebas convincentes de los mecanismos metabólicos de adaptación surgieron de una exploración genómica en los montañeses tibetanos, que destacaron un haplotipo de PPARA que se seleccionó positivamente y se asoció con el fenotipo de un hematocrito inferior (24). Este PPARA codifica el receptor activado por el proliferador de peroxisoma α (PPAR α), un miembro de la familia PPAR que son factores de transcripción activados que ejercen un papel clave en la regulación del metabolismo de la energía celular. PPAR α se expresa en el corazón, el músculo esquelético y el hígado, y cuando se activa aumenta la expresión de varios genes que codifican proteínas que controlan el metabolismo de los ácidos grasos (24). En los tibetanos el haplotipo supuestamente ventajoso de PPARA se asoció con un aumento de los niveles séricos de ácidos grasos no esterificados (24), lo que sugiere una posible disminución de la oxidación de los ácidos grasos en todo el cuerpo, mientras que en sherpas el haplotipo se asoció con expresión del músculo esquelético inferior de PPAR α lo que resulta en una disminución de la capacidad mitocondrial de la oxidación de los ácidos grasos (25). Dado que el requerimiento de oxígeno de la síntesis de ATP es mayor durante la oxidación de ácidos grasos que durante la oxidación de la glucosa, un cambio en la preferencia del sustrato de los ácidos grasos representa otro posible mecanismo por el cual los requerimientos de oxígeno celular pueden reducirse en la hipoxia. En sherpas este fenómeno también se asoció con mayor eficiencia de acoplamiento mitocondrial, aunque esta medición se realizó en fibras musculares permeabilizadas *ex vivo*, aportando evidencia de una mejora de la eficiencia *in vivo* (por ejemplo, durante un ejercicio) lo cual sería importante para confirmar que esto está asociado con un beneficio fisiológico (25).

Por otra parte, se ha encontrado que la capacidad de la oxidación de los ácidos grasos disminuye en los nativos de tierras bajas con un tiempo suficiente en la altitud, mientras que la eficiencia de acoplamiento mitocondrial mejora (25), por lo que los resultados de la aclimatación parecen asemejarse al fenotipo adaptativo de los habitantes de gran altura. Sin embargo, parece ser que los mecanismos moleculares subyacentes difieren, con solo incrementos moderados en la producción de NO y ningún cambio en la abundancia del ARNm (ácido ribonucleico mensajero) de PPARA observado en los habitantes de tierras bajas (25). Muchos otros estudios también informaron una regulación a la baja de la expresión y de la actividad de las enzimas de

la oxidación de ácidos grasos, o ambas, muchas de las cuales son objetivos de PPARA, tanto en el músculo humano en altitud (25) como en el corazón y el músculo esquelético hipóxico. De hecho, en el corazón del ratón hipóxico, la disminución de la expresión de PPAR α y sus objetivos disminuye la capacidad oxidativa de ácidos grasos y representa un mecanismo vital para conservar la energía y prevenir lesiones hipóxicas (26).

En los habitantes de tierras bajas, este cambio metabólico de los ácidos grasos puede tener un precio ya que las acilcarnitinas de cadena larga se acumulan en el músculo a lo largo del tiempo (25), lo cual sugiere que la oxidación de ácidos grasos incompleta conduce a la acumulación de intermediarios lipídicos potencialmente dañinos asociados con la resistencia a la insulina muscular (26). En contraste, los niveles de acilcarnitina de cadena larga se mantuvieron bajos en el músculo de sherpas en la altitud (25), hecho que supone un mecanismo alternativo para eliminar los ácidos grasos frente a la oxidación mitocondrial de ácidos grasos. La vía no mitocondrial de ω -oxidación de ácidos grasos se ha sometido a una selección, tanto en los habitantes del Himalaya como en los de los Andes, y se ha descrito como la señal más fuerte de la evolución convergente a través de poblaciones de tierras altas separadas geográficamente (27). Si bien la ω -oxidación es normalmente una ruta menor en vertebrados, su importancia aumenta en condiciones en las que la oxidación de ácidos grasos está disminuida (27), y se la considera una ruta de rescate para prevenir la lipotoxicidad.

Un cambio metabólico adicional que mejora la eficiencia de la utilización de oxígeno y muestra los puntos comunes entre las poblaciones de tierras bajas aclimatadas y habitantes de tierras altas es el aumento del flujo glucolítico, con activación de HIF conocidos por promover la glucólisis y el flujo de lactato (28) en las células. En los tibetanos, un haplotipo seleccionado positivamente de EGLN1 (gen codifica PHD2, siglas en inglés de pyruvate dehydrogenase 2), se asoció con niveles elevados de lactato en suero aunque se notificó que la expresión de la lactato deshidrogenasa (LDH) se reguló negativamente en los tibetanos residentes de gran altitud en comparación con los habitantes en de tierras bajas (25). Mientras tanto, los sherpas tienen una actividad muscular LDH elevada en comparación con los habitantes en tierras bajas, lo que sugiere un incremento de la capacidad para el flujo de lactato y mayor captación de

glucosa cardíaca (29). En los habitantes de tierras bajas, el aclaramiento de la glucosa mejoró después de una prueba de glucosa por vía oral en la altitud, lo que sugiere mayor dependencia del metabolismo de la glucosa, mientras que los compuestos intermedios glucolíticos aumentaron en el músculo esquelético (29). El aumento del metabolismo de la glucosa, particularmente la glucólisis, es, por tanto, un sello distintivo, tanto de la aclimatación, como de la adaptación a la altitud.

Otro estudio informó acerca de las señales de adaptación a gran altitud en tibetanos destacó los alelos en torno a dos loci genómicos, a saber, EPAS₁ y MTHFR (que codifican la metilentetrahidrofolato reductasa) que se asociaron con los niveles de hemoglobina, folato y homocisteína en circulación (29). Es de destacar que el alelo que aumenta el folato de MTHFR incrementó en los tibetanos, y los autores especulan que esto puede compensar la mayor degradación del folato a gran altitud debido al aumento de la exposición a los rayos UV (ultravioleta). El folato es esencial para la maduración de los glóbulos rojos, pero también se sabe que apoya el metabolismo de los lípidos (29).

Además, hay evidencia emergente de que la deficiencia de folato conduce a la inestabilidad en la transcripción de ADN mitocondrial (ADNmt), lo que se traduce en la expresión alterada de los componentes del sistema de transferencia de electrones y la disfunción mitocondrial (30). No obstante, el papel de la disponibilidad de folato en la regulación de la función mitocondrial y el metabolismo del sustrato en la altitud merece mayor atención.

IB. ASPECTOS TRASLACIONALES

IB.1. Eficiencia metabólica celular en la altura

La disminución de la demanda de oxígeno celular y la mejora de la eficiencia metabólica son estrategias adoptadas en especies extremadamente tolerantes a la hipoxia en otras partes del reino animal (31). En condiciones verdaderamente anóxicas, el metabolismo anaeróbico es crítico, mientras que en condiciones de hipoxia se favorecen vías que maximizan la producción de ATP por mol de oxígeno. En los sistemas tolerantes a la hipoxia, una respuesta hipometabólica, en la que disminuye la demanda

de oxígeno en lugar de aumentar el suministro, es una estrategia común (31). La caída resultante en el suministro de ATP está acompañada por la regulación a la baja de las vías de demanda de ATP, con el bombeo de iones y la síntesis de proteínas suprimidas, de manera que se mantiene la homeostasis energética (31). En el músculo esquelético de los sherpas, las concentraciones de ATP y PCr aumentaron a la altura, lo que indica una mejora en la reserva energética a pesar de una caída en el suministro de oxígeno (25). Este resultado, aparentemente contraintuitivo, quizá se explica por la activación de mecanismos sensibles a la hipoxia que conservan los niveles de ATP mediante demanda decreciente. A modo de contraste, en el músculo esquelético de los habitantes de baja altura los niveles de ATP y PCr disminuyen a la altura y esta pérdida continúa con el tiempo, incluso cuando los sujetos se aclimatan (25), lo que sugiere que la supresión del suministro de ATP en éstos no se cumple con un nivel comparable con la regulación de la demanda de ATP. En un estudio del metabolismo cardiaco de los sherpas, llevado a cabo a nivel del mar, se observó baja proporción de PCr/ATP en comparación con la de los habitantes en las tierras bajas y esto persistió incluso cuando los sherpas se aclimataron al nivel del mar, lo que concuerda con la noción de un estado hipometabólico adaptativo (25). Sería interesante ver si la energía cardíaca mejora en los sherpas a medida que ascienden a la altitud, lo que podría esperarse si las vías de demanda de ATP se suprimen de una forma dependiente de la hipoxia. La ventaja de adoptar un estado hipometabólico en la hipoxia puede estar relacionada con la necesidad del organismo de minimizar la producción de niveles potencialmente dañinos de especies reactivas de oxígeno (ERO); estas pueden producirse en la célula a través de muchos mecanismos, incluida la generación como un subproducto de la fosforilación oxidativa (32) con una producción aumentada en condiciones hipóxicas (32). En los habitantes de tierras bajas que ascendían a la base del Everest, los marcadores de estrés oxidativo aumentaron en el músculo, pero disminuyeron a medida que los sujetos se aclimataron junto con una supresión del metabolismo oxidativo, mientras que en sherpas no hubo evidencia de estrés oxidativo después del ascenso (25).

El músculo sherpa también muestra menor acumulación de lipofuscina (pigmento de desgaste que se afecta por alteraciones en el metabolismo lisosomal de los ácidos grasos no saturados y de otras moléculas complejas) en altitud en comparación con los habitantes en tierras bajas, lo que apoya aún más la noción de

protección contra el daño (25). Se ha sugerido que la supresión de la demanda metabólica es protectora en pacientes críticos (33), y los datos de pacientes y modelos animales son consistentes con esta noción. Especulativamente, una mejor comprensión de las estrategias adoptadas por los sherpas para disminuir la demanda de ATP y aliviar el estrés oxidativo puede sugerir nuevas estrategias terapéuticas para los pacientes críticamente enfermos. Ciertamente, se ha informado que maximizar el suministro de oxígeno es ineficaz o incluso perjudicial en algunos pacientes de UCI (33), y en el caso de la oxigenoterapia, un enfoque conservador puede ser más efectivo que un aporte liberal, suponiendo que “más es mejor” (34). Una comprensión más profunda de los cambios dinámicos en el metabolismo celular que ocurren en pacientes críticamente enfermos está justificada, junto con una mayor comprensión de la importancia de las vías de señalización de hipoxia en el paciente de la UCI y cómo estas vías interactúan con otras características comúnmente observadas de la enfermedad crítica.

IB.2. Enfermedad asociada a la altura

De manera esquemática la enfermedad de altura puede dividirse en los síndromes agudos que afectan a los residentes de tierras bajas o altas que ascienden a altitudes mayores a las que están acostumbrados y las afecciones crónicas que afectan a los individuos residentes de gran altitud durante largos períodos. Existe controversia en cuanto al rol de respuesta inflamatoria aguda y enfermedad aguda de altura, sobre todo edema pulmonar de gran altitud (EPGA). Se acepta que la patogénesis inicial del EPGA es la vasoconstricción pulmonar hipóxica irregular que conduce a una falla de la tensión capilar pulmonar con edema de alta permeabilidad y presión de la aurícula izquierda normal. Sin embargo, existe evidencia de la presencia de células y mediadores inflamatorios en lavado broncoalveolar de pacientes con EPGA luego de 24 horas de establecido el problema. El patrón es de mayor número de células, ante todo macrófagos y niveles elevados de citoquinas incluyendo IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alpha (7). La respuesta fisiológica a la hipoxia hipobárica aguda busca aumentar el suministro de oxígeno a los tejidos: la ventilación, el gasto cardíaco y las concentraciones de hemoglobina aumentan. El paradigma de la aclimatación a la hipoxia hipobárica enfatiza en el desarrollo de mecanismos para aumentar el flujo de

oxígeno (aumento de la ventilación, gasto cardíaco, transporte de oxígeno y capilaridad). Estas observaciones, sin embargo, no explican de manera adecuada las diferencias observadas entre los individuos en su tolerancia a los ambientes hipóxicos/hipobáricos. Un modelo alternativo respaldado por evidencia empírica sugiere que los mecanismos no relacionados con el suministro de oxígeno pueden desempeñar un papel aún mayor: este modelo alternativo propone que la aclimatación se logra no solo aumentando el flujo de oxígeno, sino también disminuyendo la utilización del oxígeno por parte de la célula. Por consiguiente, la aclimatación puede estar mediada en parte por alteraciones en el suministro de oxígeno, pero también por reducciones en la demanda de oxígeno celular (35), quizás a través de vías de hibernación o pre acondicionamiento, o mediante mejoras en la eficiencia del uso de sustratos metabólicos (9,10).

IB.3. Adaptación a la hipoxia en pacientes críticos

Una característica común de los pacientes con enfermedades graves y que requieren el ingreso a la UCI es la falta de oxígeno en la sangre. De forma independiente de la razón inicial que causó la enfermedad, los pacientes que permanecen en la UCI sufren los efectos de los niveles bajos de oxígeno; sin embargo, los tratamientos que se pueden ofrecer en la actualidad a menudo no son efectivos e incluso pueden ser perjudiciales. Los niveles altos de oxígeno son tóxicos y los respiradores utilizados para suministrar oxígeno pueden causar daño físico a los pulmones. Por el contrario, los niveles más bajos de oxígeno en la sangre en comparación con los que son considerados normales no necesariamente son nocivos y pueden observarse en los pacientes que posteriormente se recuperan por completo, o en personas sanas en zonas de altitud. En pacientes críticos, los efectos nocivos de la disponibilidad de reducción de oxígeno son bien conocidos y temidos, mientras que los posibles efectos negativos de un exceso de oxígeno en el tejido rara vez son considerados. De hecho, el oxígeno suplementario es una de las terapias aplicadas con mayor frecuencia y los valores supranormales de la tensión arterial de oxígeno (PaO_2) son a menudo tolerados en pacientes ingresados en UCI percibidas como un amortiguador de seguridad contra la hipoxemia (37). Como resultado, una gran proporción de pacientes está en riesgo de estar expuestos a administración excesiva de oxígeno (37). El oxígeno no siempre ha sido un elemento

tan "vital": la vida en la Tierra se desarrolló inicialmente en un ambiente extremadamente hipóxico. Con la concentración de oxígeno aumentando progresivamente en la atmósfera, la presión evolutiva favoreció esas formas de vida que fueron capaces de sobrevivir a la toxicidad del oxígeno, finalmente conduciendo al desarrollo de mitocondrias, organismos eucariotes y vida aeróbica multicelular (38). La paradoja de la molécula de oxígeno permanece en su capacidad de ejercer efectos nocivos sobre las formas de vida misma en las cuales es un componente esencial de producción de energía. Evidencias crecientes muestran que la exposición a la hiperoxemia durante la fase crítica la enfermedad se asocia con un peor resultado, mientras que una terapia conservadora de oxígeno, dirigida a evitar una exposición sustancial a la hiperoxia, puede ser ventajosa (39). En consecuencia, los médicos deben ser conscientes de que el oxígeno suplementario en pacientes no hipoxémicos conduce a un aumento marginal en el suministro sistémico de oxígeno, pero puede tener graves efectos adversos en inflamación, estrés oxidativo, función pulmonar, perfusión microvascular y flujo sanguíneo coronario y cerebral. Hasta la fecha no hay evidencia suficiente para apoyar una suplementación liberal de oxígeno en cualquier subconjunto de pacientes críticos. Una terapia conservadora de oxígeno en pacientes críticos parece ser bien tolerada y puede mejorar los desenlaces clínicos. Por tanto, la administración innecesaria de oxígeno debe ser evitada y la exposición a la hiperoxemia minimizada.

El concepto de cuáles son los niveles requeridos o ideales de oxigenación en un paciente críticamente enfermo requiere una revisión al enfoque tradicional de la terapia de oxígeno cuya prioridad ha sido la prevención de hipoxemia aceptando niveles de PaO_2 altos por períodos prolongados. Se pretende desarrollar una estrategia basada en un control preciso de la oxigenación arterial en el que la oxigenoterapia se titule contra una PaO_2 o SaO_2 especificada previamente (34). El mejor objetivo de PaO_2 puede variar según factores relacionados con el paciente, como edad, comorbilidades y enfermedad subyacente. Por ejemplo, una PaO_2 más amplia objetivo podría ser aceptada de una manera saludable en individuos de mediana edad sometidos a cirugía electiva no cancerosa, mientras que un objetivo significativamente más estrecho podría ser auspiciado para un paciente séptico con antecedentes de isquemia cardíaca, en quienes, tanto la hipoxemia como la hiperoxemia, pueden ser perjudiciales. Martín et al. (36,40) proponen una estrategia de hipoxemia permisiva para pacientes críticos que requieren

altas concentraciones de oxígeno para mantener la normoxemia, con el objetivo de limitar la toxicidad del mismo al enfocándose en pacientes seleccionados que tuvieron suficiente tiempo para adaptarse a la hipoxemia, como sería el caso de pacientes crónicos con adaptación a vivir a grandes alturas. Sin embargo, la seguridad y la eficacia de esta estrategia precisa verificación. En pacientes críticamente enfermos es muy común que la disyuntiva de la formulación de oxígeno se haga en aquellos sometidos a ventilación mecánica invasiva o no invasiva.

IC. VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN PACIENTES ADAPTADOS A LA ALTURA

A pesar de que 385 millones de personas residen permanentemente en áreas pobladas a una altura superior a los 1500 msnm y que los cambios fisiológicos relacionados con la exposición crónica a gran altitud están bien demostrados (40), se desconoce los efectos particulares en los pacientes aclimatados a la gran altitud cuando están sometidos a VMI. Así, se desconoce el efecto que tiene la presión barométrica al aplicar la VMI, el impacto de la gran altura sobre los diferentes grados de hipoxemia o la repercusión que tiene estar en condición crítica, las consecuencias que tiene en el proceso de cuidado del sistema respiratorio, los cambios que se presentan en la evolución del paciente al estar en altura diferente al nivel del mar. Tampoco existen trabajos que validen los conceptos emitidos de lesión inducida por el ventilador en pacientes con SDRA o con pulmones normales en altitudes mayores a 1000 msnm. En estos casos el médico es obligado a extrapolar conceptos desarrollados a baja altitud en pacientes en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas muy diferentes.

La condición clínica respiratoria más estudiada en altura es el edema pulmonar de las alturas, de la cual existe información proveniente de la exposición aguda en alpinistas, turistas y, en general, de exposición por cortos periodos de tiempo. El edema pulmonar de las alturas y en especial de gran altitud, es una afección potencialmente fatal que se produce predominantemente en pacientes sanos con predisposición o susceptibilidad. El edema pulmonar es el resultado de un desequilibrio persistente entre las fuerzas que movilizan los fluidos hacia el espacio aéreo pulmonar y los mecanismos

biológicos que se contraponen para su remoción (41,42). Los pacientes que presentan cuadros agudos asociados a una exposición aguda a la altitud no han tenido cambios adaptativos, de ahí que sean poblaciones muy diferentes en comparación con los que habitan por años e incluso por generaciones en grandes alturas. La teoría evolutiva busca explicar adaptaciones genéticas resultantes de la selección natural de rasgos con variación heredable. Además, los nativos a gran altitud de las mesetas andinas y tibetanas difieren entre sí, tal vez como resultado de diferentes historias evolutivas. Se han desarrollado distintos modelos comparativos para dar explicación a la posibilidad de diferencias genéticas en la población; estos comparan los rasgos fisiológicos clásicos medidos en muestras de nativos y migrantes entre las altitudes, estiman la variación genética mediante técnicas genéticas estadísticas y comparan las características de las especies con diferentes historias evolutivas. La población del Tíbet, por ejemplo, comparada con población de los Andes, cuenta con un gen principal autosómico dominante para una alta saturación de oxígeno, el cual se asocia con mayor supervivencia de la descendencia, un fuerte indicador de la selección natural en curso (43–46).

Los cambios genéticos y fisiológicos no se han tenido en cuenta como factores de riesgo determinantes en desenlaces como sobrevida. Diferentes estudios clínicos respecto a la VMI (47,48) han demostrado la mortalidad relacionada con el hecho de requerir soporte, pero ninguno ha considerado el efecto de la altitud sobre el nivel del mar. Debería tenerse en cuenta la asistencia con el uso de ventiladores mecánicos, que son sistemas no presurizados y funcionan a la misma presión atmosférica que el medio ambiente. Esto significa que, a pesar de que el paciente está bajo ventilación mecánica invasiva, su presión alveolar y su presión arterial son más bajas que a nivel del mar para la misma presión inspiratoria. Algunos modelos simulados (cambios en el funcionamiento de ventiladores a diferentes presiones barométricas) y en animales han buscado identificar las variables que pueden ser consideradas en la ventilación mecánica en escenarios en los cuales la altura es superior al nivel del mar(49,50); empero, estos cambios no han sido evaluados en el ámbito clínico ni en pacientes con cambios dados por climatización o periodos superiores a 40 días de estancia en el lugar en el cual requieren el soporte con ventilación mecánica.

La evaluación de la transferencia de oxígeno en los pulmones es importante para comprender la fisiología pulmonar y cualquier deterioro patológico de la transferencia de oxígeno, ya que esta última es una característica crítica de los trastornos pulmonares y es una consideración terapéutica importante. La fracción del gasto cardíaco (QT) que atraviesa el pulmón sin participar en el intercambio de gases, es decir, el cortocircuito intrapulmonar, puede calcularse a partir de las estimaciones del contenido de oxígeno capilar pulmonar y el contenido de oxígeno arterial y venoso mixto (51). La diferencia entre la presión parcial alveolar de oxígeno (PAO_2) y la presión arterial de oxígeno PaO_2 , $AaDO_2$ (diferencia alveolo arterial de oxígeno), ha sido la medida tradicional para proporcionar una estimación del cortocircuito pulmonar en circunstancias clínicas, ya que refleja bien esta alteración de la relación ventilación-perfusión cuando la FiO_2 (fracción inspirada de oxígeno) es 1,0 (52), siempre y cuando el gasto cardíaco y la $AVDO_2$ estén en su rango de normalidad (53,54). Se requieren pruebas más complicadas, que en general no están disponibles clínicamente para evaluar el desajuste de la ventilación pulmonar y la perfusión (V/Q), que pueden contribuir al aumento de $AaDO_2$ cuando la FiO_2 sea inferior a 1,0 (55,56). Además, para la mayoría de los pacientes con déficits de oxigenación clínicamente importantes, específicamente cuando la FiO_2 es mayor a 0,3, el desajuste V/Q es de consecuencias clínicas limitadas (57). La relación entre PaO_2 y FiO_2 , expresada como PaO_2/FiO_2 se usa comúnmente como una medida de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento y para comparar pacientes con FiO_2 diferente. Parece haber sido sugerida primero por Lyons et al. (58) una relación análoga entre ambos como PaO_2/PIO_2 , relación entre presión arterial y la presión inspiratoria de oxígeno, en un esfuerzo por comparar la oxigenación en pacientes con FiO_2 variables. Posteriormente, la relación fue alterada por Horovitz et al. (59) quienes usaron por primera vez la relación PaO_2/FiO_2 .

Ninguno de los informes anteriores proporcionó unas bases fisiológicas para dividir una variable por la otra, en lugar de examinar la diferencia más fisiológicamente basada en PO_2 . Aparentemente, PaO_2/FiO_2 se eligió más tarde como medida de la oxigenación debido a su simplicidad y practicidad, ya que los datos generalmente están disponibles en los registros médicos de los pacientes (60). Varios informes han examinado la utilidad de esta medida evaluando la relación de PaO_2/FiO_2 en la evaluación del cortocircuito pulmonar en circunstancias clínicas (61–64). De hecho, esta

variable se ha vuelto tan comúnmente utilizada en la clínica que es el criterio de oxigenación establecido para el diagnóstico del SDRA (65) y la lesión pulmonar asociada a transfusiones (TRALI) (66), y para la idoneidad del donante pulmonar para trasplante (67), y el éxito del trasplante (68). Para que la relación PaO_2/FiO_2 proporcione una medida de evaluación válida, sería necesario que esta refleje el cortocircuito intrapulmonar en un amplio rango independiente de FiO_2 y en un amplio rango de variación de los factores no pulmonares (gasto cardíaco o $AVDO_2$, concentración de hemoglobina, cociente respiratorio [RQ], $PaCO_2$ y presión barométrica [PB]) que influyen en la oxigenación. Algunos análisis matemáticos y gráficos han examinado la relación de PaO_2/FiO_2 con relación al cortocircuito intrapulmonar; sin embargo, fueron limitados, especialmente respecto a la influencia de factores extrapulmonares(69).

La relación PaO_2/FiO_2 se instituyó como una medida conveniente utilizando datos fácilmente disponibles, para la evaluación de los cambios en el intercambio de gas pulmonar como una medida de la progresión de la enfermedad o resultado de la terapia y para comparar a los pacientes con FiO_2 dispares. La variable ideal para fines diagnósticos y comparativos sería sensible y específica para los cambios en la transferencia de gas pulmonar e insensible a los cambios de FiO_2 y los efectos no pulmonares. Al examinar la relación de PaO_2/FiO_2 con FiO_2 se han identificado elementos importantes, 1) la variabilidad de PaO_2/FiO_2 en diferente FiO_2 y Q_s/Q_t (corto circuito), 2) el impacto sustancial de la hemoglobina y el $DAVO_2$ y, 3) el efecto de otros factores extrapulmonares. En general, PaO_2/FiO_2 no es independiente de la FiO_2 . La medida en que PaO_2/FiO_2 varía, cambia de acuerdo con Q_s/Q_t , incluso cuando todas las demás variables son constantes. En general, la desviación de PaO_2/FiO_2 de un valor constante es mayor para Q_s/Q_t valores de 0,1-0,3, en FiO_2 de aproximadamente mayor o igual a 0,4, caso en el cual tal vez una evaluación de la disfunción pulmonar en la transferencia de oxígeno tendría su mayor uso. En Q_s/Q_t por debajo de 0,1 y FiO_2 menor que 0,4 y en Q_s/Q_t mayor o igual a 0,4, el trastorno pulmonar es tan pequeño y grande, respectivamente, que las diferencias en PaO_2/FiO_2 probablemente no serían de importancia diagnóstica significativa (64). La desviación de PaO_2/FiO_2 en el rango Q_s/Q_t de 0,1-0,3 puede ser sustancial y de impacto diagnóstico importante. Por ejemplo, con Q_s/Q_t de 0,2, con FiO_2 0,7, cambios en la hemoglobina de 70 a 100 g/L cambian

PaO_2/FiO_2 de 341 a 267 y, por lo tanto, podrían alterar el diagnóstico de SDRA o la evaluación del progreso de la enfermedad. Estos problemas limitan la utilidad de PaO_2/FiO_2 como una herramienta de investigación robusta, en presencia de cambios de las variables que afectan a esta relación (64). Gowda y Klocke (69) reconocieron por primera vez la relación curvilínea entre la relación PaO_2/FiO_2 y FiO_2 en un análisis que se comparó con los datos del paciente. Utilizaron una hemoglobina supuesta, con algunas simulaciones, pero reconocieron que no consideraron $AVDO_2$. Al igual que Gowda y Klocke, Karbing et al. (69,70) desarrollaron un modelo centrado en comparar los datos de los pacientes con su relación PaO_2/FiO_2 predicha. Ambos grupos se enfocaron especialmente en si un modelo de cortocircuito puro o uno que incorporó un componente de la discordancia V/Q se ajustan a los datos del paciente. Aboab et al.(71,72), por su parte, utilizaron un modelo matemático de cortocircuito puro sin desequilibrio V/Q, que también mostró la relación curvilínea entre PaO_2/FiO_2 y FiO_2 . Sin embargo, ninguno de estos modelos desarrolló una comprensión completa de la hemoglobina, $AVDO_2$, y su interrelación, que probablemente tienen un mayor impacto que el desajuste V/Q, particularmente en FiO_2 más alto, cuando en general es clínicamente relevante.

Al examinar la capacidad de PaO_2/FiO_2 para reflejar el cortocircuito intrapulmonar, independiente de FiO_2 y sobre una amplia gama de variación de los factores no pulmonares (gasto cardiaco o $AVDO_2$ de contenido de oxígeno, concentración de hemoglobina, RQ, $PaCO_2$, BE y PB) que influyen en PaO_2/FiO_2 se usó el concepto de "isoshunt" según lo determinado matemáticamente, así como su visualización gráfica, desarrollada por Nunn (73) y Benatar et al. (74). Estos autores desarrollaron gráficos isoshunt para permitir la predicción de PaO_2 de FiO_2 , con el fin de evitar la "toxicidad del oxígeno". Sus figuras mostraban PaO_2 en función de FiO_2 . Su trabajo era anterior al uso de la relación PaO_2/FiO_2 y por lo tanto no analizaba dicha relación en función de FiO_2 . La mayoría de sus análisis utilizaron un $AVDO_2$ fijo de 5 ml de O_2/dL , con algunos análisis a un $AVDO_2$ muy alto de 8 ml de O_2/dL , y ninguno con una $AVDO_2$ menor más comúnmente encontrada, que se asocia con menor concentración de hemoglobina. Además, si bien reconocieron el impacto de la concentración de hemoglobina debido a la relación no lineal entre PaO_2 y SaO_2 , sus análisis se limitaron a concentraciones de hemoglobina de 140 y 100 g/L, ya que el

primero representaba el límite clínico normal y el segundo el aceptable en ese momento. La transfusión de glóbulos rojos se instituyó comúnmente con una concentración de hemoglobina de 100 g/L, y, por tanto, muy pocos pacientes tenían concentraciones más bajas de esta. Es importante reconocer que los cambios en la hemoglobina por sí solos pueden alterar la PaO_2/FiO_2 y así dar la impresión errónea de un cambio en la función pulmonar. Por ejemplo, los cambios en la hemoglobina en presencia de cortocircuito moderado pueden variar la PaO_2/FiO_2 de 200 o 300 (o viceversa, de abajo hacia arriba) y así alterar el diagnóstico SDRA (65) o TRALI (75). En consecuencia, es posible que algunos informes de eventos adversos pulmonares con anemia o transfusión puedan beneficiarse de la reevaluación. Del mismo modo, los informes futuros en este ámbito deben tomar nota de este efecto.

Los análisis que utilizan la compensación fisiológica para la anemia aguda, es decir, los cambios de $AVDO_2$, también se pueden utilizarse para estimar los efectos de la $AVDO_2$ alterada debido a factores distintos de los cambios de hemoglobina; por ejemplo, el de $AVDO_2$ alto debido al bajo gasto en insuficiencia cardíaca o bajo $AVDO_2$ con choque séptico (76). Aquí también los informes de cambios en PaO_2/FiO_2 asociados con condiciones de $AVDO_2$ anormal deben tener en cuenta este punto. En la medida en que las personas con limitaciones fisiopatológicas puedan ser incapaces de compensar por completo la anemia aguda, los resultados clínicos estarían en algún lugar entre los que se representan para los estados no compensados y los que se muestran para una compensación completa. Los efectos de RQ, PCO_2 y BE son relativamente pequeños, especialmente para las circunstancias clínicas en las que es crucial la evaluación de PaO_2/FiO_2 , la oxigenación clínicamente significativa y el alto FiO_2 . Por supuesto, al disminuir la PAO_2 , la Pb , tiene un impacto sustancial en la primera. Las curvas isoshunt en Pb disminuido son muy similares a las de Pb más altas, al mantener Pb sin cambios, como es la circunstancia clínica normal, en cuyo caso la utilidad de PaO_2/FiO_2 debe ser similar. No obstante, los intentos de comparar PaO_2/FiO_2 de pacientes en diferentes presiones barométricas pueden ser problemáticos y no se han realizado en pacientes críticamente enfermos.

En conclusión, en relación con la utilidad de PaO_2/FiO_2 para la evaluación de la transferencia pulmonar de oxígeno, esta es variable, no es independiente de la FiO_2 y

varía con la FiO_2 , Qs/Qt , y varios factores extrapulmonares (61,69). Por ende, el uso de PaO_2/FiO_2 puede ser una evaluación razonable de las alteraciones de la transferencia pulmonar de oxígeno en algunas circunstancias, pero no en otras. Comprender las condiciones que influyen en PaO_2/FiO_2 y los efectos de los factores no pulmonares puede mejorar el uso y la interpretación adecuados de PaO_2/FiO_2 para el diagnóstico, la evaluación de la terapia y la comparación entre los pacientes. Particularmente importantes son los efectos sustanciales de los cambios de hemoglobina y de $DAVO_2$. La relación PaO_2/FiO_2 puede ser adecuada para algunos, pero no para muchos usos clínicos; es probable que sea problemático para aplicaciones de investigación. El uso generalizado de los sistemas electrónicos podría permitir la adaptación de modelos más complejos.

ID. PARTICULARIDADES DEL SDRA EN LA ALTURA

La evaluación de la oxigenación es relevante en los pacientes con diagnóstico de SDRA en la altura, dado que los criterios diagnósticos han sido desarrollados a nivel del mar, y según su grado de severidad no solo se hace el diagnóstico, sino que además permite diferentes aproximaciones terapéuticas. En los pacientes con SDRA el mecanismo primordial de hipoxemia es el cortocircuito, alteración cuantificable por la clásica fórmula de Berggren mediante la toma simultánea de una muestra de sangre arterial y otra de sangre venosa mixta en la arteria pulmonar. Debido a que no todos los pacientes tienen un catéter de flotación pulmonar, esta medición exacta del cortocircuito, que se hace con el paciente respirando oxígeno puro, no está disponible de forma habitual (77).

La descripción patológica del SDRA en 1967 muestra esta condición clínica con la presencia de disnea severa, taquipnea, cianosis y compromiso pulmonar refractario a la terapia con oxígeno (78). La historia natural del SDRA ha sido descrita clásicamente como el desarrollo de tres fases de compromiso parenquimatoso: 1) fase aguda o exudativa: sigue a la lesión inicial y se caracteriza por pérdida de permeabilidad de la membrana capilar, exudación de células y material proteico al interior el espacio alveolar, lo que conduce a desnaturalización del agente tensoactivo pulmonar y destrucción de neumocitos tipo I y II asociado a daño endotelial (79); 2) fase

proliferativa, que ocurre en las 72 horas siguientes a la lesión inicial, y está asociada con aumento en el número de neumocitos, fibroblastos, miofibroblastos y depósito de matriz nueva, dando origen finalmente a la 3) fase fibrótica. A pesar de la secuencia descrita, algunos autores han informado fibroproliferación como respuesta temprana a la lesión pulmonar. Los cambios en el parénquima pulmonar pueden ser explicados por diferentes eventos desencadenantes; el primero es la lesión celular (endotelial o epitelial), que a su vez, da lugar a procesos de reparación celular y remodelación en el parénquima pulmonar (80).

En cuanto a la descripción clínica, históricamente se han presentado cambios en la manera como se define el SDRA. En 1988 Murray publicó su propuesta de escala de lesión pulmonar, compuesta por cuatro criterios: cambios en la radiografía de tórax, hipoxemia, PEEP y distensibilidad pulmonar estática (60). Además de la descripción clínica, esta definición permitía establecer la probabilidad de acuerdo con el puntaje obtenido: cero, no lesión pulmonar; 0,1 a 2,5, lesión pulmonar leve a moderada; y mayor a 2,5 SDRA establecido. En principio el “puntaje de Murray” fue utilizado con el fin de medir las características fisiopatológicas del SDRA; sin embargo, no fue validado como medición exacta de la severidad de la lesión pulmonar y su uso no se limitó únicamente al diagnóstico del SDRA. Históricamente, el puntaje de Murray fue usado para identificar SDRA severo y considerar posibles terapias de rescate (60). En 1994 la conferencia de consenso americana-europea sobre SDRA generó unas definiciones que adoptaron ampliamente clínicos e investigadores de la AECC (65). La clasificación incluye datos radiológicos, clínicos y gasométricos, dentro de los cuales se incluye el cociente PaO_2/FiO_2 . Para definir la lesión pulmonar aguda se requiere una PaO_2/FiO_2 igual o menor a 300 mm Hg, y para el SDRA, menor o igual a 200 mm Hg. Sin embargo, además de las conocidas inexactitudes que se derivan de medir la PaO_2/FiO_2 con diferentes fracciones inspiradas de oxígeno, pueden producirse otras más si el cociente se modifica con la altura sobre el nivel del mar. Por ello es importante explorar el impacto de la altura sobre los índices de oxigenación, ya que una buena parte de la población del mundo vive en alturas al menos moderadas sobre el nivel del mar.

En el año 2012, en el Congreso de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva realizado en la ciudad de Berlín, se presentó “la nueva definición de Berlín de SDRA”.

Esta es una actualización de la definición de SDRA en la cual se utilizó un análisis sistemático de la evidencia epidemiológica actual, de concepto fisiológico y de los resultados de estudios clínicos, para tratar de abordar las limitaciones de la definición anterior AECC. Esta conferencia causó gran expectativa acerca de las nuevas variables que serían incorporadas en la nueva definición. Recientemente, Rainieri et al. (81) publicaron las conclusiones del panel de expertos, iniciativa de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM) avaladas por la Sociedad Americana de Tórax (ATS) y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM).

En la nueva definición de SDRA fueron incluidas variables que debían cumplir con tres criterios: factibilidad, confiabilidad y validez. Las variables seleccionadas fueron tiempo de inicio, grado de hipoxemia (según $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y nivel de PEEP), origen del edema y anormalidades radiológicas. Según los autores, estas variables seleccionadas son factibles de utilizar, tanto por clínicos como por investigadores. Las variables excluidas que no cumplieron con los criterios antes mencionados fueron presión meseta, medición de espacio muerto, agua pulmonar, evidencia de inflamación (biomarcadores), cortocircuito y peso pulmonar total estimado por cuantificación de imágenes de TAC de tórax. Las razones más comunes para la exclusión de estas variables fueron: falta de disponibilidad en la rutina diaria, falta de seguridad de la medida en pacientes críticamente enfermos y falta de sensibilidad y especificidad, o ambas.

Al analizar la nueva definición se observa que no hay cambios en el concepto del SDRA como “agudo y difuso, lesión inflamatoria de los pulmones, que determina un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar, aumento de peso del pulmón y pérdida de tejido pulmonar aireado. Los marcadores clínicos del SDRA son la hipoxemia y las opacidades bilaterales en la radiografía, asociada con aumento de la sangre venosa mixta, aumento del espacio muerto fisiológico y disminución de la distensibilidad pulmonar. El marcador morfológico de la fase aguda es el DAD (edema, inflamación, membrana hialina o hemorragia). Las novedades de esta definición son varias, sin embargo, la primera y la más importante es que el SDRA se estratifica en tres niveles: leve, moderado y grave de acuerdo con el grado de hipoxemia presente. De tal modo que una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 201-300 mm Hg se considera leve, en cambio un paciente

con una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mm Hg, es considerado como SDRA moderado y una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mm Hg como SDRA grave. La PEEP puede afectar notablemente la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ por tanto, un nivel mínimo de PEEP (5 cm H₂O) en cualquier nivel de gravedad se incluyó en la definición de SDRA. Los autores eliminan definitivamente el concepto de ALI (sigla en inglés de Acute Lung Injury) o lesión pulmonar agudo y es reemplazado por SDRA leve, debido a la percepción de que los médicos estaban haciendo mal uso de este término. En segundo lugar, los tres criterios obligatorios para cualquier nivel de gravedad del SDRA fueron mejor definidos:

1) El tiempo de inicio debe ser agudo y estar dentro de una semana de conocido el daño o de síntomas respiratorios nuevos o que empeoran. Esto se fundamenta en que la mayoría de los pacientes con SDRA se identifican entre las 72 horas de reconocimiento del factor de riesgo subyacente, y a los 7 días casi todos los pacientes con SDRA son identificados.

2) Imagen torácica. El panel mantuvo el criterio de opacidades bilaterales en consonancia con edema pulmonar en la radiografía de tórax como definición de SDRA. Estas opacidades no deben ser explicables por derrame pleural, atelectasia lobar o pulmonar, o nódulos pulmonares. Además, los autores reconocen explícitamente que estos hallazgos se han podido demostrar en la tomografía axial computarizada de tórax en lugar de la radiografía de tórax. Opacidades más extensas (es decir, 3 o 4 cuadrantes en la radiografía de tórax) se proponen como parte de la categoría de SDRA grave, pero finalmente fue excluido como se verá más adelante.

3) El origen del edema. Teniendo en cuenta la disminución del uso de catéteres en la arteria pulmonar y dado que el edema hidrostático en forma de insuficiencia cardíaca o de sobrecarga de líquidos puede coexistir con el SDRA, el criterio de presión-enclavamiento de la arteria pulmonar fue eliminado de la definición.

Los pacientes pueden calificar como SDRA, siempre que tengan insuficiencia respiratoria que no está completamente explicada por una insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. No obstante, si no hay ningún factor de riesgo de SDRA

evidente, se requiere algún tipo de evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para descartar la posibilidad de edema hidrostático. Los autores también evaluaron y validaron la nueva definición de Berlín en una cohorte retrospectiva de 4,188 pacientes con SDRA, la cual fue comparada con la antigua definición de SDRA. Ellos encontraron que, usando la nueva definición de Berlín (82), los estratos de SDRA leve, moderado y severo fueron asociados con incremento en la mortalidad (27%, 32% y 45% respectivamente). Comparado con la definición de la Conferencia de Consenso Americano Europeo la nueva definición de Berlín en 2012 tuvo un aumento del poder predictivo de mortalidad en SDRA, pero este aún sigue siendo bajo, con un área bajo la curva de tan sólo 0,577, frente a los 0,536 de la antigua definición. Finalmente, en el documento inicial de la definición de Berlín, para el SDRA grave se habían considerado cuatro variables auxiliares: 1) Opacidades en tres o cuatro cuadrantes de la radiografía de tórax, 2) PEEP de al menos 10 cm de H₂O, 3) volumen espiratorio por minuto corregido >10 L/min o 4) distensibilidad estática menor de 40 ml/cm H₂O. Pese a lo anterior, esta n nueva definición tampoco propone algún ajuste asociado con la altura para poder adaptar tanto el diagnóstico de SDRA como la graduación de la hipoxemia en pacientes que viven en la altura.

Cabe esperar, pues, que la definición internacional de SDRA basada en el cociente PaO₂/FiO₂ la cumplan con un grado menor de cortocircuito (y de lesión pulmonar) los residentes en la altura que los del nivel del mar. Este problema induce a pensar que se debe utilizar con mayor frecuencia la medición directa del cortocircuito en pacientes con falla respiratoria hipoxémica, lo cual es imprescindible cuando se compara con sujetos que residen a diferente altitud. Así mismo, conviene resaltar que aun en pacientes con un catéter pulmonar, la medición del cortocircuito respirando oxígeno puro ha disminuido debido al tiempo necesario para la medición y porque las unidades alveolares mal ventiladas pueden colapsarse al utilizar fracciones altas de oxígeno, lo que empeora el cortocircuito. Este problema no se observa con la técnica de múltiples gases inertes, que por otro lado no es aplicable en la práctica clínica habitual. El método de Berggren con la FiO₂ utilizada en el paciente ventilado, menor de 1,0, sobreestima el cortocircuito real en pacientes con zonas pulmonares mal ventiladas. Esta circunstancia va desapareciendo al incrementarse la FiO₂, lo que también genera una medición que varía con esta última. A pesar de ello, la medición tradicional del

cortocircuito por el método de Berggren se considera la técnica de referencia al ser accesible, representativa y suficientemente estable.

La definición de Berlín del SDRA recomienda ajuste para la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en altitud (81), pero sin una referencia de cómo se obtuvo esta derivación. En este “ajuste” la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ disminuye con la altitud, lo que perjudica una comparación adecuada de individuos con daño pulmonar similar si residen a diferentes altitudes, dado que no se ha validado o comparado esta ecuación con la medición directa. En razón a lo anterior es relevante poder contar con información que permita establecer si el comportamiento de la oxigenación y corregir la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ por altitud o presión puede tener el mismo poder discriminativo de gravedad en grupos de pacientes específicos.

El uso de criterios para SDRA requiere evaluación si se trata de poblaciones que se encuentran expuestas a diferentes niveles de presión barométrica. Las mesetas Qing-Zang, Yun-Gui y Yellow Land, conocidas como la cresta del mundo, se encuentran en el oeste de China. El área montañosa de más de 3000 msnm ocupa una sexta parte del área terrestre de China y la mitad del área montañosa del mundo. Alrededor de 60 a 80 millones de personas viven en las regiones donde la elevación varía de 1500 m a 4000 m. Estudios preventivos de esta población han intentado evaluar la influencia de factores ambientales, como baja presión de oxígeno, clima, radiación, alta velocidad del viento y súper evaporación (83,84). Se ha generado un importante campo de medicina de altitud. En este sentido se han llevado a cabo investigaciones relacionadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), el SDRA y el síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) y su mecanismo fisiopatológico iniciado por citocinas y mediadores; no obstante, muchas de estas condiciones y problemas clínicos constituyen un reto para los grupos que se encuentran en altura. De acuerdo con información de poblaciones de la China el diagnóstico de SDRA y SDOM en pacientes que se encuentran a más de 1.500 msnm puede tener un significado diferente en comparación con pacientes que se encuentran a nivel del mar (85). En México, Pérez Padilla et al. han llevado a cabo análisis de cálculo aritmético de los valores de oxigenación ajustado por los diferentes niveles de presión barométrica (86,87); por ejemplo, cuando la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ es 300, el límite indicativo de lesión pulmonar aguda al 100% de oxígeno, un cambio de la v del 19% al nivel del mar sería del 11,5%

en la ciudad de México y del 9,5% a 3000 msnm. Esto indicaría que la relación PaO_2/FiO_2 identificaría teóricamente pacientes con lesiones pulmonares menos graves en altitudes mayores al nivel del mar; sin embargo, no existe validación de estos datos o comparación directa con las mediciones de pacientes en condiciones clínicas específicas.

ID.1. Ajuste usual de la oxigenación en altura en pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva, con o sin SDRA

El oxígeno forma parte del gas atmosférico, el cual está compuesto por una mezcla de gases, principalmente oxígeno y nitrógeno. El oxígeno ocupa un volumen 20,93% de la totalidad del aire. En la práctica se considera como valor normal de concentración de oxígeno del 21%, por lo que la fracción inspirada de oxígeno es de 0,21, valor constante a cualquier altitud sobre el nivel del mar (88). El cálculo de la presión parcial de un gas es el producto de la presión atmosférica por la concentración de dicho gas; por tanto, la PO_2 se expresa como:

$$PO_2 \text{ en el aire ambiente} = \text{presión atmosférica} \times 0,21$$

De la expresión anterior se deduce que la PO_2 en el aire es dependiente de la presión atmosférica, ya que su concentración (21%) es constante. El elemento crítico para determinar la disponibilidad ambiental de oxígeno, referido a presión y no al volumen, es la presión total que ejerce la columna de gases ubicada sobre un cuerpo situado en cualquier punto de la superficie terrestre, concepto conocido como presión atmosférica (PB), cuyo valor es dependiente de la altura sobre el nivel del mar; a mayor altura menor presión atmosférica y viceversa (88). Con la inspiración, la vía aérea superior lleva a cabo funciones de limpieza, calentamiento y humidificación de los gases inspirados, y en ella se encuentra vapor de agua, que ocupa un volumen y ejerce una presión cuyo valor aproximado es de 47 mm Hg. Esto ocasiona un desplazamiento de oxígeno de la mezcla gaseosa de la vía aérea superior, generándose una caída de la presión parcial de oxígeno.

El cálculo de la PiO_2 se hace con la siguiente fórmula:

$$PiO_2 = (P \text{ atmosférica} - P \text{ vapor de H}_2\text{O}) \times FiO_2$$

Por ejemplo, para el nivel del mar la PiO_2 sería:

$$PiO_2 = (760 - 47 \text{ mm Hg}) \times 0,21 = 150 \text{ mm Hg}$$

En su recorrido hacia los alvéolos a través del espacio muerto anatómico la presión de oxígeno no experimenta ninguna variación, puesto que a los gases circulantes no se les adiciona ningún otro gas. En el alvéolo aparece un gas diferente en la mezcla el dióxido de carbono (CO_2), el cual sale del capilar para ser eliminado en la fase espiratoria del ciclo ventilatorio. La presión de este gas genera disminución de la PO_2 , produciéndose así un valor nuevo de presión que es la presión alveolar de oxígeno (PAO_2),

El cálculo se hace con la ecuación de gas alveolar:

$$PAO_2 = (P \text{ atmosférica} - P \text{ VH}_2\text{O} \times FiO_2) - PaCO_2/R$$

El valor de la $PACO_2$ es igual al de la $PaCO_2$ debido a las características de difusibilidad y solubilidad de éste. R es la relación entre O_2 y CO_2 difundidos a través de la membrana alveolocapilar. Su valor normal es de 0,8 a 1 (125,126). La expresión en la utilidad clínica para determinar la PAO_2 es:

$$PAO_2 = PiO_2 - PaCO_2/R$$

Por ejemplo, para el nivel del mar la PAO_2

$$\text{Es: PB: } 760 \text{ mm Hg } PVH_2O = 47 \text{ mm Hg } PiO_2: 21\% \text{ PaCO}_2 = 35 \text{ mm Hg } R = 0,8$$

$$(760 - 47 \text{ mm Hg} \times 0,21) - 35 \text{ mm Hg}/0,8 = 149,73 \text{ mm Hg } 149,73 - 43,75 \text{ mm Hg} = 105,9 \text{ mm Hg}$$

$$PAO_2 = 105,98 \text{ mm Hg}$$

Por ejemplo, para el nivel de la ciudad de México la PAO_2

$$\text{Es: PB: } 580 \text{ mm Hg } PVH_2O = 47 \text{ mm Hg } PiO_2: 21\% \text{ PaCO}_2 = 35 \text{ mm Hg } R = 0,8$$

$$(580 - 47 \text{ mm Hg} \times 0,21) - 35 \text{ mm Hg}/0,8 = 111,93 \text{ mm Hg } 111,93 - 43,75 \text{ mm Hg} = 68,2 \text{ mm Hg}$$

$$PAO_2 = 68,2 \text{ mm Hg}$$

La expresión en la utilidad clínica para determinar la PAO_2 es:

$$PAO_2 = PiO_2 - PaCO_2/R$$

$$PAO_2 = (580 - 47 \text{ mm Hg} \times 0,21) - 35/0,8 = 76,9 \text{ mm Hg}$$

Cambios fisiológicos y morfológicos del paciente en ventilación mecánica invasiva.

Esto corresponde al 72,5% de la PAO₂, al compararla con la del nivel del mar, lo que quiere decir que la PAO₂ es 27,4% menor que a nivel del mar. Una de las determinantes de la relación PaO₂/FiO₂ (a veces confundida con el índice de Kirby, el cual es exactamente a la inversa, FiO₂/PaO₂) es la PAO₂, la cual cambia cuando hay diferente presión barométrica, por lo que en realidad la relación PaO₂/FiO₂ en la ciudad de México como criterio de SDRA debería ser, al menos desde el punto de vista teórico:

$$\text{SDRA} = 300 - 27,4\% = 217$$

El estudio ALVEOLI sugiere el ajuste de la relación PaO₂/FiO₂ en ciudades que se encuentran por arriba de 1.000 msnm mediante la siguiente fórmula:

$$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \text{ ajustada} = \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \times (\text{PB}/760)$$

Dicha fórmula fue publicada por West (30) y no ha sido validada clínicamente. Esta fórmula de ajuste supone que, al momento de medir la oxigenación, a las personas que se encuentran a mayor altitud se les debe aumentar la diferencia que existe entre PaO₂/FiO₂ ajustada y la PaO₂/FiO₂ no ajustada, ya que éstas se encuentran aclimatadas y la PaO₂ es menor comparada con otra que vive a nivel del mar.

Por ejemplo, una persona que vive en la ciudad de México con:

$$\text{PaO}_2 = 90 \text{ mm Hg}, \text{ FiO}_2 = 50\%$$

$$\text{tendría una PaO}_2/\text{FiO}_2 \text{ y una PaO}_2/\text{FiO}_2 \text{ ajustada de: } \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \times 100; 90/50 \times 100 = 180$$

$$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \text{ ajustada} = \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \times (580/760 \text{ mm Hg}) = 180 \times 0,76 = 137,3$$

Las personas que se encuentran a altitudes por arriba del nivel del mar están aclimatadas y el nivel de PaO₂ es menor comparado con las personas a nivel del mar (aclimatación ventilatoria), por lo que en lugar de restar habría que aumentar 27,4% de la PaO₂/FiO₂ encontrada, debido a que es la diferencia que existe entre la PAO₂ a nivel de la ciudad de México y la del nivel del mar. Pero no existe literatura que permita determinar que este ajuste propuesto por West sea válido desde el punto de vista clínico y si se puede aplicar linealmente en alturas mayores de 1.000 metros sobre el nivel del mar en las que las presiones barométricas son aún menores

ID.2. Historia del papel de la patología en la definición del SDRA

Como se mencionó en párrafos anteriores, la primera descripción del SDRA fue la de Ashbaugh et al. (78), en una colección de 12 casos de falla respiratoria caracterizada por hipoxemia grave, con disminución de la distensibilidad pulmonar e infiltrados difusos en la radiografía de tórax. En todos los pacientes de la serie, dicho síndrome complicaba algún otro estado nosológico crítico, como trauma, neumonía viral o pancreatitis; ahora sabemos que todos estos son factores de riesgo clínicos que se asocian con el SDRA (89). En siete de los casos se obtuvieron especímenes de autopsia, todos los cuales, excepto uno, revelaban la presencia de membranas hialinas (78). Antes de esta publicación se consideraba que las membranas hialinas eran específicas del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, y esto animó a los autores a llamar a esta entidad síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Los investigadores sugirieron la posibilidad de que existiera un mecanismo común de daño pulmonar, a pesar de la variedad de noxas clínicas.

Katzenstein et al. (90) acuñaron el término daño alveolar difuso (DAD) para describir los cambios histopatológicos que ocurren en el pulmón como consecuencia de diversas noxas, tales como shock hemorrágico, trauma grave, sepsis y otros. Estos cambios incluyen los siguientes hallazgos tempranos: congestión capilar, atelectasia, hemorragia alveolar y edema pulmonar (91). En pacientes que sobrevivían más de 72 horas, después de los cambios tempranos sobrevenían depósitos de membranas hialinas, hiperplasia de células epiteliales y edema intersticial. Se estableció así el vínculo entre el síndrome clínico SDRA y el DAD. Sin embargo, la presencia de DAD no era universal, ni siquiera en la descripción inicial del SDRA (90). Katzenstein et al. concluyeron que “el DAD no es un diagnóstico: es un concepto útil para entender la patogenia de un grupo de lesiones pulmonares semejantes que resultan de la acción de numerosos y distintos agentes.”

ID.3. ¿Es útil la biopsia para detectar el DAD?

Como se mencionó en párrafos anteriores fin de mejorar el reconocimiento clínico del SDRA y contribuir al diseño de estudios clínicos sobre esta entidad, el AECC publicó su definición del SDRA en 1994. Esta definición fue ampliamente acogida como estándar académico y clínico, y estuvo en vigor hasta que se publicó la de Berlín en 2012 (65,81). Es de anotar que ninguna de las dos definiciones incorpora hallazgos patológicos como criterios diagnósticos del SDRA. A fin de evaluar la validez de constructo de la definición del AECC, Esteban et al. (92) compararon esta definición clínica del SDRA con el estándar de referencia de los especímenes de autopsia. En su cohorte, la definición clínica del AECC tuvo una sensibilidad del 74% y una especificidad del 84% en cuanto a los hallazgos patológicos post mórtem de DAD (membranas hialinas más al menos uno de los siguientes: necrosis de células alveolares tipo 1 o de células endoteliales, edema, fibrosis intersticial organizada o proliferación importante de células alveolares tipo 2). Así, en la cohorte de Esteban et al. (92), la definición del AECC tuvo una capacidad apenas moderada de predecir los hallazgos patológicos clásicos del SDRA.

La definición de Berlín 2012 incluyó un modelo conceptual según el cual el sello distintivo de la fase aguda de esta enfermedad es el DAD (esto es, edema, inflamación, membrana hialina o hemorragia), conforme a la descripción de este síndrome suministrada por Katzenstein et al. (90). Sin embargo, utilizando el DAD en especímenes de autopsia como estándar de referencia, Thille et al. (93), determinaron que la sensibilidad y la especificidad de la definición de Berlín eran del 89% y el 63%, respectivamente. De todos los pacientes que reunían los criterios clínicos del SDRA, solamente el 45% tenían DAD, aunque este fue más frecuente en aquellos con SDRA grave o que hubieran tenido SDRA durante al menos 72 horas. Otros hallazgos histopatológicos post mórtem fueron: neumonía (49%), enfisema grave (7%), hemorragia pulmonar (6%) e infiltración cancerosa (5,5%). En 27 pacientes no se hallaron lesiones pulmonares (14%) (93).

Resulta claro, por los estudios post mórtem, que el síndrome clínico del SDRA no es sinónimo del diagnóstico patológico de DAD. Hoy en día no existe ninguna terapia del SDRA que haya probado ser capaz de revertir este patrón de lesión histopatológica pulmonar. Por consiguiente, no recomendamos practicar la BPA con el

solo propósito de establecer el diagnóstico patológico de DAD. En un meta análisis reciente se demuestra como la presencia de DAD se relaciona con un aumento de la mortalidad frente a otros patrones histológicos (94).

ID.4. Experiencias publicadas sobre la BPA en falla respiratoria sin diagnóstico

Aunque nuestro consejo es que no es necesario probar histológicamente el SDRA, puede contemplarse la BPA cuando no es claro el evento incitador del SDRA o cuando se considera un diagnóstico alterno. Varios estudios observacionales publicados antes de la definición de Berlín intentaron clarificar la utilidad de la BPA en pacientes sometidos a ventilación mecánica con falla respiratoria aguda sin diagnóstico (95). Estos estudios demuestran que la biopsia a menudo hace posible el diagnóstico histopatológico. En una de las series de casos, realizada exclusivamente en pacientes que cumplieran la definición de SDRA del AECC (65), las biopsias revelaron un diagnóstico diferente de DAD en el 60% de los pacientes (96). Después del DAD, los diagnósticos más frecuentes fueron los siguientes: infecciones específicas (14%), hemorragia alveolar difusa (8%), neumonía organizada con bronquiolitis obliterante, llamada ahora neumonía organizada criptogénica (8%), y bronquiolitis (5%).

En la mayoría de los pacientes se cambió la terapia en razón de los resultados de la biopsia; en el 60% de los casos se inició una nueva terapia, por lo general con esteroides, mientras que en el 37% se discontinuó la terapia (96). Los autores anotan que solamente se efectuó la biopsia en el 4% de los pacientes con SDRA ingresados en la institución durante el período del estudio, subrayando que estos estudios observacionales no pueden generalizarse a todos los pacientes con SDRA. Los pacientes remitidos a biopsia forman un grupo específico: son aquellos con cuadros atípicos o que no responden a la terapia empírica.

IE. BIOPSIA PULMONAR EN SDRA PERSISTENTE

En 1998, Papazian et al. (97) publicaron una serie de casos a fin de evaluar la seguridad y utilidad de la BPA en pacientes con SDRA. En vista de las publicaciones que sugerían una reducción de la mortalidad luego del tratamiento del SDRA fibroproliferativo con corticosteroides (98–100), estos investigadores buscaron identificar un grupo de pacientes en quienes la terapia con esteroides pudiera estar indicada. Puesto que Papazian et al. (97) practicaban la biopsia rutinariamente si la causa del SDRA no se había identificado al quinto día, este estudio tenía una perspectiva privilegiada para examinar el papel de la BPA en un grupo predeterminado de pacientes con SDRA. Se practicó la BPA a 36 pacientes con SDRA persistente, definido como incapacidad para mejorar en la Puntuación del Daño Pulmonar (*Lung Injury Score*) (60) luego de 5 días y con cultivos bacterianos negativos. Todos los pacientes reunían los criterios de SDRA definidos por el AECC. La biopsia se efectuó a una mediana de 10 días del inicio del SDRA (rango: 5-55 días), con una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mm Hg en la mayoría de los casos. Las biopsias se practicaban con el propósito de excluir infección antes de instaurar la terapia con corticosteroides para el SDRA fibroproliferativo, los autores anotan que 15 pacientes tuvieron hallazgos de fibrosis en el momento de la biopsia. El hallazgo más notable de esta serie fue quizá el de neumonía por CMV (definida por las inclusiones virales típicas) en el 50% de los pacientes. Otros hallazgos fueron: lupus eritematoso sistémico, granulomatosis con poliangeítis, tuberculosis y carcinoma bronquiolo alveolar (cada uno de ellos en un paciente). En la mayoría de los pacientes, la biopsia tuvo como resultado un cambio de manejo; el más común fue iniciar ganciclovir, aunque también se inició corticoterapia en los seis pacientes con fibrosis y sin pruebas de infección activa. Los autores comunican que la tasa de supervivencia fue similar en el grupo en que hubo cambio terapéutico y en el que no lo hubo.

Papazian et al. (101) publicaron años después, un estudio prospectivo en que se incluyeron 100 pacientes sometidos a BPA por SDRA persistente entre 1996 y 2003. En todos los pacientes se practicó lavado broncoalveolar 3 días antes de la BPA, la cual a su vez se practicó a los 7 días del inicio del SDRA. En promedio, los pacientes requirieron asistencia ventilatoria mecánica durante 11 días antes de la biopsia. La

patología reveló fibrosis en más del 50% y detectó infección, ya fuera sola o acompañada de fibrosis, en casi el 60% de los pacientes. Nuevamente, la infección más comúnmente diagnosticada por histología fue el CMV, que se encontró en el 30% de los pacientes. La significación de la infección histológica por CMV es incierta. Limaye et al. (102) comunican que la reactivación del CMV en la sangre ocurre en cerca de la tercera parte de los pacientes críticamente enfermos sin deficiencia inmunitaria, y que se asocia con hospitalizaciones prolongadas. No se sabe si existen relaciones causales entre reactivación del CMV y desenlaces clínicos adversos, como tampoco si es un marcador de alteración de las defensas del huésped o de la gravedad de la enfermedad crítica.

IE.1. El resultado contributivo de la biopsia pulmonar

En su serie de casos de BPA en SDRA persistente, Papazian et al (101) definen un “resultado contributivo” de la biopsia como “aquel que conducía a que se añadiera una nueva droga”. Tomando en cuenta esta definición, 78 de las 100 biopsias dieron resultados contributivos, y la tasa de supervivencia fue mayor en los pacientes con resultado contributivo que en aquellos que no lo tuvieron (67% contra 15%, $P < 0,001$). Esta diferencia de mortalidad lleva a los autores a concluir que una BPA contributiva mejora la supervivencia en SDRA persistente. Un punto de vista alternativo es que los trastornos pulmonares reversibles se asocian con tasas de mortalidad más bajas que los irreversibles, y que todavía no es clara la cuestión de si la biopsia influye en nuestro conocimiento o certidumbre de la potencial reversibilidad. Más aún, es importante anotar que la mayoría de los cambios de medicación en el estudio de Papazian et al. (101) consistieron en añadir ganciclovir en casos de CMV y glucocorticoides en los de SDRA fibroproliferativo; como discutimos más arriba, ambas terapias exigen tomar precauciones. Debemos ser cuidadosos al interpretar la mortalidad como desenlace, puesto que el resultado de la biopsia se usó, casi con certeza, para fundamentar decisiones con respecto a los cuidados de final de la vida. Cuando existe sospecha clínica de que la biopsia pueda revelar una entidad intratable y, por consiguiente, obligar a replantear las metas del cuidado del paciente, recomendamos una discusión exhaustiva de este hallazgo potencial antes de tomar la biopsia.

El concepto de resultado contributivo, tal como fue acuñado por Papazian et al. (100) suministra un marco útil para evaluar los resultados de la biopsia. No consideramos que la presencia o ausencia de DAD sea un resultado contributivo. Papazian argumenta que el diagnóstico de infección por CMV determinó un cambio de manejo de los pacientes en su serie de casos, ya que se añadió el ganciclovir a la terapia.

IE.2. Momento oportuno para realizar la biopsia pulmonar.

No se sabe cuál es el momento óptimo para realizar la BPA en el curso clínico del paciente con SDRA. El deseo de maximizar el rendimiento diagnóstico y de minimizar la exposición a medicamentos innecesarios debe sopesarse contra el deseo de evitar un procedimiento invasivo en un paciente que de otra manera podría responder a la terapia empírica. A fin de abordar esta cuestión, Chuang et al. (103) compararon la BPA de urgencia, realizada en el momento de la hospitalización con la BPA electiva en un subconjunto de pacientes que presentaban infiltrados pulmonares difusos. Solo nueve de los 34 pacientes de dicho estudio requirieron ventilación mecánica, lo cual limita su aplicabilidad a la población de pacientes con SDRA; pero las biopsias de urgencia se asociaron con tasas de complicación más altas, sin cambios en el manejo. Estamos de acuerdo con la conclusión de Chuang et al. (103) de no recomendar la biopsia temprana antes de intentar modalidades diagnósticas no invasivas.

Por otro lado, el rendimiento diagnóstico de la BPA declina a medida que aumenta la duración de la ventilación mecánica. Por ejemplo, el estudio de 2007 de Papazian et al. (101) demostró fibrosis en la mayoría de los pacientes sometidos a biopsia por SDRA persistente. Los pacientes habían recibido ventilación mecánica durante una mediana de 11 días, y todos ellos habían recibido ventilación mecánica durante al menos 6 días antes de la BPA. La elevada proporción de fibrosis puede ser reflejo de la evolución más bien rápida del SDRA; una explicación alterna es que, como algunos de los pacientes del estudio de Papazian et al. (101) fueron reclutados antes de los estudios que destacaban los beneficios de la ventilación con bajo volumen corriente en SDRA (104), la fibrosis puede haber representado el daño pulmonar inducido por el ventilador. Así pues, nuestra capacidad de discernir entre el aporte del daño pulmonar

inducido por el ventilador y la enfermedad subyacente del paciente o alguna noxa secundaria, tal como la neumonía nosocomial, puede verse limitada.

Nuestro abordaje general es realizar pruebas diagnósticas menos invasivas en el período temprano del curso clínico del paciente. Debe contemplarse la BPA si la evaluación diagnóstica inicial (que comprende imágenes diagnósticas, cultivos y análisis del líquido de lavado broncoalveolar con recuento de células) no arroja hallazgos reveladores y si hay alta sospecha clínica de un diagnóstico que no sea SDRA. Si se considera la posibilidad de la biopsia, recomendamos que, de ser posible, se realice antes del séptimo día de ventilación mecánica.

IE.3. Seguridad de la biopsia pulmonar en pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva

En series de casos más recientes (80), que incluyen solamente pacientes sometidos a ventilación mecánica, las tasas de complicaciones variaron entre el 20% y el 59% (96,99). La VATS ha sido incluida en algunos estudios, que han enrolado tanto pacientes hospitalizados como ambulatorios, como procedimiento alternativo a la toracotomía abierta. La principal limitación de la VATS en un paciente críticamente enfermo con hipoxemia es la necesidad de tolerar la ventilación unipulmonar durante el procedimiento (105). Puesto que la VATS es imposible en muchos pacientes, y en vista de que hay mucha más experiencia publicada de BPA mediante mini toracotomía, realizada a veces junto a la cama del paciente, la BPA es más convencional (101). No se han efectuado comparaciones directas entre las tasas de complicaciones quirúrgicas de la BPA y la VATS en una población de pacientes con SDRA. La complicación postoperatoria más común de la BPA es la fuga aérea persistente, cuya incidencia varía según la serie de casos examinada y la definición utilizada (99,101). En una revisión, la asociación más fuerte con la fuga aérea persistente fue la presión inspiratoria máxima preoperatoria más elevada (43 cm H₂O en los casos con fuga aérea persistente contra 32 cm H₂O en los casos sin esta complicación; P=0,0005) (106). Se recomienda minimizar las presiones en la vía aérea inmediatamente antes de la BPA y durante esta para reducir dicho riesgo. Se han comunicado también otras complicaciones, tales como sangrado

asociado al procedimiento (101), hipotensión (99). Aunque el dolor no aparece mencionado explícitamente en ninguna serie de casos de BPA en pacientes sometidos a ventilación mecánica, es difícil imaginar que los tubos de tórax sean indoloros.

Pocos estudios han atribuido la mortalidad al procedimiento en sí mismo, aunque una serie de casos que examinó la BPA únicamente en pacientes sometidos a ventilación mecánica comunicó una mortalidad operatoria estimada del 8,4%, la totalidad de cuyos casos ocurrió en pacientes con dos o más disfunciones de órgano además de la falla respiratoria (107).

IE.4. ¿Cuándo debemos considerar la biopsia pulmonar transbronquial?

La biopsia transbronquial puede considerarse como un método alternativo para la obtención de muestras histológicas pulmonares. La literatura publicada sobre la utilidad y seguridad de este procedimiento en pacientes sometidos a ventilación mecánica es escasa. En la literatura temprana sobre broncoscopia se consideraba que la biopsia transbronquial estaba contraindicada en pacientes sometidos a ventilación mecánica (108). Sin embargo, varias series de casos han comunicado la relativa seguridad de este procedimiento, aunque quizá su rendimiento diagnóstico sea limitado (109). La incidencia de neumotórax fluctuó en un rango amplio, entre el 1% y el 23%, y el sangrado con significación clínica varió entre el 2% y el 20% (109). En una serie de casos, los pacientes con SDRA tardío tuvieron la tasa de complicaciones más alta: cuatro de 11 desarrollaron neumotórax, lo cual llevó a los autores a concluir que el perfil de seguridad era desfavorable en dichos pacientes. Es difícil discernir el resultado contributivo de la biopsia transbronquial, en vista de lo escaso de la información.

IF. PROPÓSITO DE ESTE ESTUDIO

El propósito de esta tesis doctoral es analizar elementos fisiológicos y anatómicos de pacientes en falla respiratoria agudo sometidos de ventilación mecánica invasiva. Desde el punto de vista fisiología sabemos que alrededor de 385 millones de personas residen

a más de 1500 msnm llevando a cabo procesos de adaptación crónica a la hipoxia hipobárica sin embargo, la literatura en relación con los manejos, y pronósticos de estos pacientes cuando son sometidos a ventilación mecánica es muy escasa, uno de los propósitos de este estudio es determinar si hay alguna asociación entre la ventilación mecánica y la mortalidad de pacientes ventilados en altitudes mayores de 1500 msnm en comparación con aquellos con son ventilados a nivel del mar y además evaluar si la fórmula de oxigenación ajustada por presión barométrica tiene para pacientes tratados con ventilación mecánica tiene alguna utilidad en la determinación de la sobrevida al día 28.

Dado que se ha descrito que los pacientes con diagnóstico clínico de SDRA basado en el cuadro clínico, el compromiso radiológico y la severidad de la hipoxemia tienen patrones histológicos diversos con comportamientos indistinguibles al ser evaluado al lado de la cama del paciente, incluyendo muchos diagnósticos etiológicos con tratamientos y pronósticos muy diversos (127). Se pretendió evaluar la utilidad de la biopsia abierta de pulmón practicada en la UCI, sin trasladar al paciente a la sala de cirugía, en el cambio de diagnóstico y manejo farmacológico en pacientes con diagnóstico sindromático de SDRA. Por otro lado dado que la biopsia abierta de pulmón es un procedimiento invasivo que requiere ser practicada por expertos (97) pretendimos establecer la seguridad de este procedimiento y la presencia de complicaciones menores y mayores, así como la probable mortalidad asociada a esta intervención en pacientes con SDRA de etiología no establecida por otros elementos diagnósticos menos invasivos.

Dentro de los patrones histológicos asociados con el diagnóstico clínico de SDRA se encuentra el DAD (118), aparentemente asociado con mayor severidad en la presentación clínica desde el punto de vista de la oxigenación, de la mecánica ventilatoria, de la disfunción orgánica (109) pretendimos evaluar elementos clínicos que puedan predecir en su conjunto la presencia o no de DAD así como el impacto que tiene este patrón histológico en la mortalidad de pacientes con diagnóstico clínico de SDRA a través de una colaboración multinacional.

Cambios fisiológicos y morfológicos del paciente en ventilación mecánica invasiva.

II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

IIA. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS EN ESTUDIO 1

Hipótesis:

Se presume que la altitud sobre el nivel del mar afecta el resultado clínico de los pacientes aclimatados sometidos a ventilación mecánica invasiva.

Objetivos:

- i. Validar la ecuación tradicional para ajustar PaO_2/FiO_2 de acuerdo con la altitud.
- ii. Analizar el efecto de la altitud sobre el nivel del mar en la tasa de mortalidad de pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva.

IIB. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS EN ESTUDIO 2

Hipótesis:

La biopsia abierta de pulmón en pacientes con SDRA puede arrojar diversos patrones histológicos, pero rara vez se indica dados sus efectos colaterales.

Objetivos:

- i. Evaluar la tasa de cambio de tratamiento asociado con el resultado histológico.
- ii. Detectar los efectos secundarios inducidos por la BPA.

IIC. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS EN ESTUDIO 3

Hipótesis:

La presencia de DAD como patrón histológico en pacientes con SDRA puede ser detectada a partir de variables clínicas.

Objetivos:

- i. Identificar las variables clínicas asociadas con el DAD
- ii. Explorar el impacto de la DAD en el riesgo de mortalidad hospitalaria.

III. PACIENTES, MÉTODO Y RESULTADOS

IIIA. PACIENTES, MÉTODO Y RESULTADOS ESTUDIO 1

Mortalidad hospitalaria y efecto de ajustar PaO₂/FiO₂ según la altitud sobre el nivel del mar en pacientes aclimatados sometidos a ventilación mecánica invasiva. Un estudio multicéntrico.

Hospital mortality and effect of adjusting PaO₂/FiO₂ according to altitude above the sea level in acclimatized patients undergoing invasive mechanical ventilation. A multicenter study.

Autores: Manuel Jibaja (a, b), Guillermo Ortiz-Ruiz (c, d), Fernanda García (e), Manuel Garay-Fernández (f, c), Felipe de Jesús Montelongo (g), Jorge Martínez (h), José Antonio Viruez (i), Orville Báez-Pravia (j), Santiago Salazar (k), Francisco Villacorta-Córdova (l), Freddy Morales (m, n), Amílcar Tinoco-Solórzano (o, p), Carlos Ibáñez Guzmán (q), Bruno Valle Pinheiro (r, s), Félix Zubia-Olaskoaga (t, u), Carmelo Dueñas (v, w), Antonio Lara García (c, f), Pablo Cardinal-Fernández (x, y).

(a) Intensive Care Unit, Hospital Eugenio Espejo, Quito, Ecuador, (b) Escuela de Medicina, Universidad Internacional del Ecuador, Quito, Ecuador, (c) Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia, (d) Universidad de Barcelona, Spain, (e) Intensive Care Unit, Hospital Eugenio Espejo, Quito, Ecuador, (f) Intensive Care Unit, Hospital Santa Clara Bogotá, Colombia, (g) Intensive Care Unit, Hospital General de las Américas, Ecatepec, México, (h) Intensive Care Unit, Hospital San Pedro, Pasto, Colombia, (i) Intensive Care Unit, Hospital Norte, El Alto, Bolivia, (j) Intensive Care Unit, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, Spain, (k) Intensive Care Unit, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador, (l) Intensive Care Unit, Hospital General Docente, Riobamba, Ecuador, (m) Intensive Care Unit, Hospital Oncológico Dr. Julio Villacreses Comont, Portoviejo, Ecuador, (n) Intensive Care Unit, Clínica Santa Margarita, Portoviejo, Ecuador, (o) Intensive Care Unit, Hospital Ramiro Prialé EsSalud, Huancayo, Perú, (p) Centro de Investigación de Medicina de la altura, Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú, (q) Intensive Care Unit, Hospital Obrero N° 1, La Paz, Bolivia, (r) Pulmonary Research Laboratory,

Federal University of Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil, (s) Intensive Care Unit, Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil, (t) Intensive Care Department, Donostia University Hospital, San Sebastián, Spain, (u) Departamento de Medicina, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea, Spain, (v) Intensive Care Department, Gestión Salud, Cartagena, Colombia, (w) Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia, (x) Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, Spain y HM Research Foundation, Madrid, Spain.

Publicación: Arch Bronconeumol 2020; 56(4):218-224. Factor de impacto: 4,2. Q: 1

III.A.1. PACIENTES ESTUDIO 1

Se incluyeron pacientes de 18 y 90 años, ingresados en la UCI situada en altitud sobre el nivel del mar, en el que el paciente permaneció al menos durante los 40 días previos a la admisión en la UCI y recibió ventilación mecánica invasiva durante al menos 12 horas. 30 UCI de 7 países Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, México, Perú y España. Mencionar que 2 hospitales (Hospital “Obrero N.º 1” de Bolivia, y Hospital Universitario Donostia de España) recuperaron los datos retrospectivamente. Se tuvo en cuenta criterios de exclusión la oxigenoterapia domiciliaria, cáncer metastásico, embarazo y ausencia de consentimiento informado (véase el anexo 4).

III.A.2. MÉTODO ESTUDIO 1

Tipo de estudio: Estudio prospectivo, observacional, multicéntrico e internacional.

Periodo de estudio: Realizado durante agosto de 2016

Protocolo de estudio: Los coordinadores generales y nacionales reclutaron investigadores locales de UCI elegibles. Con el objetivo de disminuir el sesgo en la práctica, solo los coordinadores de investigación directamente relacionados con el estudio conocían el propósito exacto, el momento del estudio y las variables informadas. Se desarrolló un sitio web para registrar características demográficas (edad, peso y altura), comorbilidades (EPOC, diabetes, insuficiencia cardíaca crónica,

insuficiencia renal crónica, cáncer sólido activo y cáncer hemato-oncológico activo), datos clínicos (presión arterial sistólica y puntuación APACHE II), parámetros del ventilador (volumen corriente, presión máxima, presión de meseta y frecuencia espiratoria y respiratoria positiva final) y analíticos (gases en sangre arterial, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, proteína C reactiva, creatinina y bilirrubina total) de pacientes en el día de inicio de la ventilación mecánica invasiva. Se registró la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y luego, en pacientes tratados a 1000 msnm, se ajustó de acuerdo con la siguiente ecuación (140, 158):

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ajustada: $[\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 * (\text{presión barométrica} / 760)]$

Por tanto, se contemplaron dos $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: no ajustado y ajustado

Según Zubieta-Calleja et al. (111), la aclimatación a una altitud específica se definió si el paciente permaneció permanentemente durante 40 días a la misma altitud sobre el nivel del mar. La altitud se expresó en metros sobre el nivel del mar. La sepsis severa y el choque séptico se definieron de acuerdo con el *American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine* (112), ya que era la definición actual en el momento en que se realizó el estudio. El cáncer hemato-oncológico activo o sólido activo se definió si los pacientes fueron diagnosticados con cáncer (o metástasis), recibieron quimioterapia, radioterapia o terapia biológica durante los 60 días previos a la inscripción. El estudio se registró en el sitio web del ensayo clínico (NCT02871063) y fue aprobado por el comité de ética de la Universidad “El Bosque” (Bogotá – Colombia) y, cuando fue requerido, por las juntas de revisión institucional en los sitios individuales.

Control de calidad: Con el fin de disminuir errores durante la entrada de datos en el sitio web se estableció un rango de variables continuas y codificación para variables cualitativas. Del mismo modo, una vez finalizó el período de reclutamiento, el 10 por ciento de los pacientes fueron seleccionados al azar para una segunda revisión por los coordinadores generales del estudio (MJ, GO, PC). Los registros incompletos no fueron considerados.

Análisis estadístico: Todas las variables clínicas y analíticas corresponden al día de la intubación oral y al inicio de la ventilación mecánica. Las variables continuas se expresaron como la mediana con rango intercuartil y se compararon mediante la prueba de Mann-Whitney. Las variables categóricas se expresaron como la frecuencia absoluta con proporciones y se compararon mediante la prueba de χ^2 . La fuerza de la asociación se expresó como razón de disparidad (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. Con el objetivo de validar la ecuación para ajustar la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ se comparó la correlación ajustada y no ajustada de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y otras variables continuas en pacientes situados por debajo y por encima de los 1500 msnm. En segundo lugar, ambos $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ se estratificaron según los criterios utilizados por Esteban (49) en: <100; 100-149; 150-199; 200-300 y >300 y luego la distribución de la tasa de mortalidad entre <1500 msnm y ≥ 1500 msnm; se comparó mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel. Con miras a identificar la asociación entre altitud y mortalidad se realizó un modelo de regresión logística. El modelo máximo incluyó todas las variables con un valor de $P < 0,1$ en el análisis univariado. Luego, una por una, las variables con el valor P más alto se eliminaron hasta que todas las variables en el modelo tuvieran un valor $P < 0,05$. Se calcularon el AUROC, la sensibilidad, la especificidad y la razón de probabilidad positiva y negativa. El método de Kaplan-Meier se utilizó para estimar la probabilidad de supervivencia de acuerdo con la altitud clasificada en <1500 msnm; $1500 \leq x < 2500$ msnm; $2500 \leq x < 3500$ msnm y > 3500 msnm. Se consideró estadísticamente significativo un valor de P de 2 lados menor a 0,05. Todos los análisis se hicieron con el paquete R23.

III.3. RESULTADOS ESTUDIO 1

Se analizaron treinta UCI médico-quirúrgicas con 249 pacientes de 7 países (Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, México, Perú y España). Los pacientes fueron atendidos en las siguientes altitudes: <1500 msnm $n=55$; $1500 < x \leq 2500$ msnm $n=20$; $2500 < x \leq 3500$ msnm $n=155$; y > 3500 msnm $n=19$. Los motivos de ingreso en la UCI fueron: sepsis pulmonar $n=111$; sepsis extrapulmonar $n=42$; trauma $n=16$; insuficiencia respiratoria aguda $n=14$; accidente cerebrovascular $n=8$; postoperatorio $n=6$; insuficiencia cardíaca aguda $n=4$; quemadura $n=3$, paro cardíaco $n=3$, choque

hemorrágico n=3, pancreatitis n=3 y misceláneo n=36 (Tabla 1). La PaO₂/FiO₂ ajustada y no ajustada se correlacionó con PEEP, presión arterial sistólica arterial y concentración de creatinina por debajo y por encima de los 1.500 msnm. Sin embargo, la frecuencia respiratoria, la presión pico, la presión meseta, el PaCO₂, el pH arterial, el volumen corriente por kilogramo de peso, la duración de la ventilación mecánica, el índice de masa corporal y la concentración de bilirrubina se correlacionaron con PaO₂/FiO₂ solo en pacientes de gran altitud. La concentración de PCR y la puntuación APACHE II se correlacionaron con PaO₂/FiO₂ a nivel del mar, pero no en pacientes de altitud. No se identificaron discordancias entre PaO₂/FiO₂ no ajustada y ajustada (Tabla 1).

Tabla 1. Análisis univariado y multivariado para la mortalidad (expresado en rangos).

	Toda la población (n=249)	Mortalidad (n=79)	Sobrevivientes (n=170)	valor P
Altitud sobre el nivel del mar (metros)	2600 (2250,2800)	2600 (2212,2850)	2600 (2250,2800)	0,31
Edad (años)	60 (43,72)	63 (48,76)	57 (38,70)	0,04
Género Mujer (%)	102 (0,41)	34 (0,43)	68 (0,40)	0,75
Índice de masa corporal (kg/m ²)	25 (23,28)	25 (23,29)	25 (23,28)	0,80
APACHE II	18 (12,26)	23 (17,31)	16 (12,24)	0,00
Duración de la ventilación mecánica (días)	4 (1,8)	5 (2,9)	4 (1,7)	0,13
Duración de la estancia en la UCI (días)	8 (4,14)	7 (3,13)	8 (5,14)	0,06
Duración de la estancia hospitalaria (días)	18 (9,30)	10 (5,20)	21 (13,35)	0,00
Comorbilidades				
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	52 (0,21)	22 (0,28)	30 (0,18)	0,09
Diabetes	41 (0,16)	16 (0,20)	25 (0,15)	0,36
Insuficiencia cardíaca crónica	48 (0,19)	10 (0,13)	38 (0,22)	0,10
Insuficiencia renal crónica	40 (0,16)	19 (0,24)	21 (0,12)	0,03
Cáncer sólido actual	21 (0,08)	10 (0,13)	11 (0,06)	0,16
Cáncer hemato-oncológico actual	10 (0,04)	6 (0,0-8)	4 (0-0,2)	0,08
Variables respiratorias				
Volumen corriente (ml)	480 (420-500)	480 (407-515)	480 (420-500)	0,93

Cambios fisiológicos y morfológicos del paciente en ventilación mecánica invasiva.

Volumen de marea por kilogramo (ml/kg)	7,2	7,2	7,2	0,89
Presión máxima (mmHg)	22 (19-27)	24 (20-29)	22 (19-25)	0,03
Presión de meseta (mmHg)	18 (14-22)	18 (14-22)	18,5 (14-22)	0,92
PEEP (mmHg)	6 (5-8)	7 (5-8)	5 (5-8)	0,00
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	18 (15-20)	18 (15-21)	18 (15-20)	0,39
PaO ₂ /FiO ₂ no ajustado	154 (100-216,67)	122 (80-194)	158 (115-229)	0,00
PaO ₂ /FiO ₂ ajustado	112 (74-175)	91 (58-159)	122 (84-179)	0,00
PaCO ₂ (mmHg)	34 (29-42)	34 (29-43,5)	34 (30-42)	0,99
Variables sistémicas				
Presión sistólica arterial (mmHg)	115 (100-128)	107 (95-120)	120 (107-130)	0,00
PH arterial	7,35 (7,29-7,42)	7,33 (7,27-7,4)	7,36 (7,30-7,43)	0,12
Hemoglobina (g/dl)	11,2 (9,6-13,0)	11,0 (9,5-12,9)	11,3 (9,7-13,2)	0,15
Plaquetas (células 10 ³ /μl)	204 (132-299)	180 (118-267)	218 (140-303)	0,02
Leucocitos (células 10 ³ /μl)	12,4 (8,9-17,0)	12,5 (7,9-16,9)	12,1 (9,1-17,1)	0,57
PCR (mg/l)	17 (6-79)	18 (8-48)	17 (6-80)	0,80
Creatinina (mg/dl)	1,1 (0,8-2,1)	1,4 (0,9-2,5)	1 (0,7-1,6)	0,00
Bilirrubina (g/dl)	1,0 (0,6-2,0)	1,0 (0,7-2,2)	1,0 (0,6-1,7)	0,57

UCI: unidad de cuidados intensivos; PCR: proteína C reactiva; PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; PaO₂/FiO₂: presión arterial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno; PEEP: presión positiva al finalizar la espiración.

El análisis univariado demostró que la edad, la enfermedad hemato-oncológica, la EPOC, la insuficiencia renal crónica, la creatinina, el recuento de plaquetas, la presión arterial sistólica arterial, el APACHE II, la PaO₂/FiO₂ (no ajustada y ajustada), la presión máxima y la PEEP estuvieron asociadas a la mortalidad. Todas estas variables, excepto la PaO₂/FiO₂ (no ajustada) y el APACHE II se incluyeron en el modelo de regresión logística máxima. Finalmente, la PEEP (OR 1,17; IC 95% 1,06; 1,31; P<0,01), la edad (OR 1,02; IC 95% 1,01; 1,04; P<0,01), la presión arterial sistólica (OR 0,98; IC 95% 0,96; 0,99; P<0,01) y el recuento de plaquetas (OR 0,99; IC 95% 0,9999949; 0,9999997, P=0,03) se asociaron independientemente con la mortalidad (Tabla 1).

Tabla 2. Prueba Cochran-Mantel-Haenszel ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y mortalidad estratificada según la altitud sobre el nivel del mar).

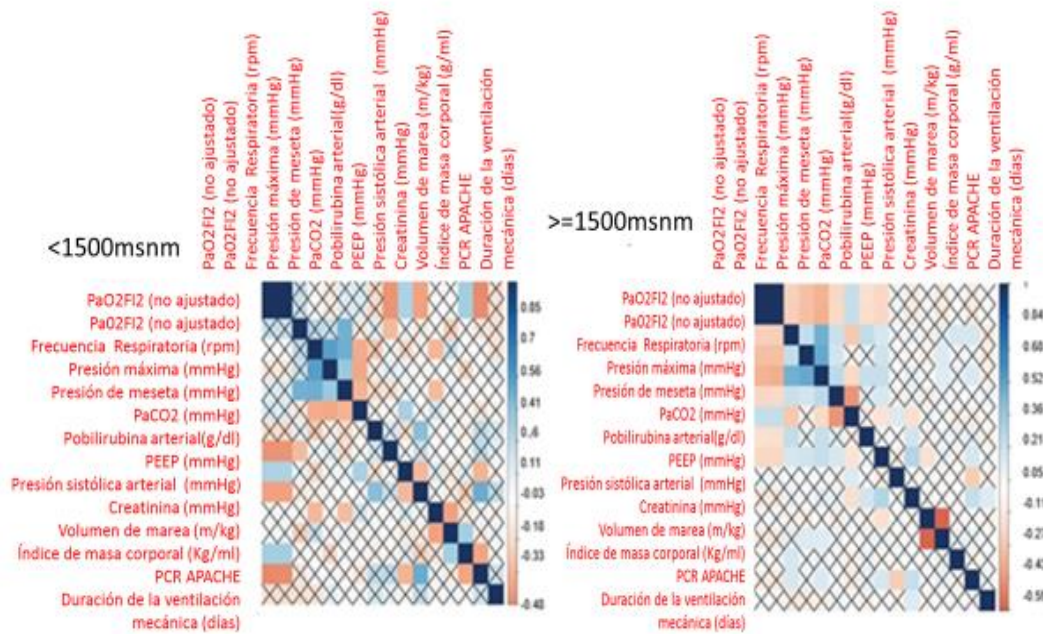
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	Todos los pacientes	≥ 1500 msnm		< 1500 msnm	
		Sobrevivientes	No sobrevivientes	Sobrevivientes	No sobrevivientes
(a) No ajustada					
<100	59	30	24	2	3
100–149	59	31	23	5	0
150–199	52	36	7	6	3
200–300	53	30	6	8	9
>300	26	6	1	16	3
(b) Ajustada					
<100	100	52	43	2	3
100–149	66	48	12	6	0
150–199	40	22	5	7	6
200–300	27	11	0	10	6
>300	16	0	1	12	3

(a) No ajustado $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Cochran–Mantel–Haenszel $M_2= 16.428$, df a 4, P-valor a 0,002495.

(b) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ajustado. Cochran–Mantel–Haenszel $M_2= 19.097$, df a 4, P-valor a 0,0007523.

Durante la estancia en la UCI fallecieron 79 pacientes (32%). La curva de mortalidad no se vio afectada por la altitud sobre el nivel del mar. Sin embargo, cuando la mortalidad se estratificó de acuerdo con la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (no ajustada y ajustada) y la altitud dicotomizada en los dos grupos principales (<1500 msnm y ≥ 1500 msnm), la mortalidad del observador en cada rango de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ fue diferente entre ambas altitudes (Tabla 2). El AUROC del modelo logístico fue 0,72 (IC 95%: 0,65; 0,79), la sensibilidad 0,27 (0,17; 0,38), la especificidad 0,91 (0,85; 0,95), la razón de probabilidad positiva 2,82 (1,56; 5,11) y la razón de probabilidad negativa 0,81 (0,70; 0,93) el modelo de regresión final no cambió cuando $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ no ajustada fue sustituida por $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ajustada. (Figuras 1 y 2).

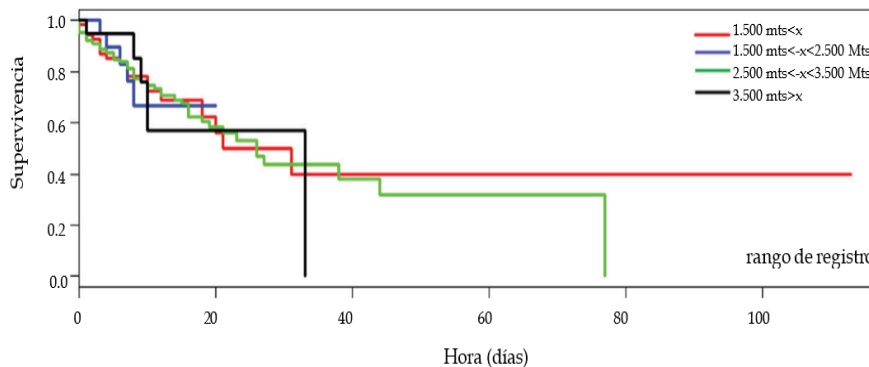
Figura 1. Correlación entre variables continuas a <1500 msnm y ≥1500 msnm.



Muestra la correlación entre todas las variables continuas, incluyendo PaO₂/FiO₂ (no ajustado) y PaO₂/FiO₂ (ajustado).

La PaO₂/FiO₂ ajustado y no ajustado se correlacionó con PEEP, presión arterial sistólica y concentración de creatinina por debajo y por encima de 1500 msnm. Sin embargo, la frecuencia respiratoria, la presión máxima, la presión de la meseta, PaCO₂, el pH arterial, el volumen de marea por kilogramo, la longitud de la ventilación mecánica, el índice de masa corporal y la concentración de bilirrubina se relacionaron con ambos PaO₂/FiO₂ solo en pacientes de gran altitud. La concentración de PCR y la puntuación APACHE II se correlacionaron con PaO₂/FiO₂ a nivel del mar, pero no en pacientes de altitud.

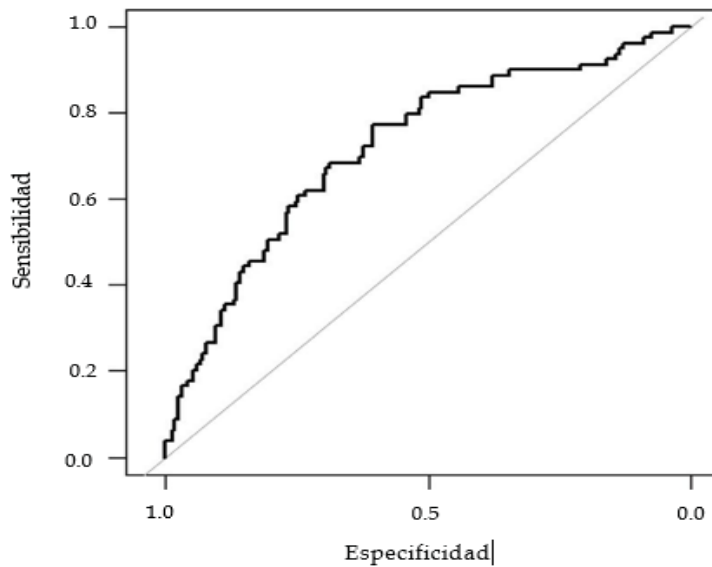
Figura 2. Análisis de supervivencia según la altitud sobre el nivel del mar.



Cambios fisiológicos y morfológicos del paciente en ventilación mecánica invasiva.

El AUROC del modelo logístico fue 0,72 (IC 95%: 0,65; 0,79), la sensibilidad 0,27 (0,17; 0,38), la especificidad 0,91 (0,85; 0,95), la razón de probabilidad positiva 2,82 (1,56; 5,11) y la razón de probabilidad negativa 0,81 (0,70; 0,93) el modelo de regresión final no cambió cuando PaO₂/FiO₂ no ajustada fue sustituida por PaO₂/FiO₂ ajustada. (Figura 2).

Figura 3. Curva característica de mortalidad de funcionamiento del receptor (modelo de regresión logística)



Para identificar los factores asociados a la mortalidad se elaboró un modelo de regresión logística. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad de supervivencia de acuerdo con la altitud. Un valor de $P < 0,05$ en la prueba bilateral se consideró como significativo.



Original Article

Hospital Mortality and Effect of Adjusting PaO₂/FiO₂ According to Altitude Above the Sea Level in Acclimatized Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation. A Multicenter Study



Manuel Jibaja^{a,b,*}, Guillermo Ortiz-Ruiz^{c,d}, Fernanda García^e, Manuel Garay-Fernández^{f,c}, Felipe de Jesús Montelongo^g, Jorge Martínez^h, José Antonio Viruezⁱ, Orville Baez-Pravia^j, Santiago Salazar^k, Francisco Villacorta-Cordova^l, Freddy Morales^{m,n}, Amilcar Tinoco-Solórzano^{o,p}, Carlos Ibañez Guzmán^q, Bruno Valle Pinheiro^{r,s}, Felix Zubia-Olaskoaga^{t,u}, Carmelo Dueñas^{v,w}, Antonio Lara García^{c,f}, Pablo Cardinal-Fernández^{x,y}

- ^a Intensive Care Unit, Hospital Eugenio Espejo, Quito, Ecuador
- ^b Escuela de Medicina, Universidad Internacional del Ecuador, Quito, Ecuador
- ^c Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia
- ^d Universidad de Barcelona, Spain
- ^e Intensive Care Unit, Hospital Eugenio Espejo, Quito, Ecuador
- ^f Intensive Care Unit, Hospital Santa Clara Bogotá, Colombia
- ^g Intensive Care Unit, Hospital General de las Américas, Ecatepec, Mexico
- ^h Intensive Care Unit, Hospital San Pedro, Pasto, Colombia
- ⁱ Intensive Care Unit, Hospital Norte, El Alto, Bolivia
- ^j Intensive Care Unit, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, Spain
- ^k Intensive Care Unit, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador
- ^l Intensive Care Unit, Hospital General Docente, Riobamba, Ecuador
- ^m Intensive Care Unit, Hospital Oncológico Dr. Julio Villacreses Comont, Portoviejo, Ecuador
- ⁿ Intensive Care Unit, Clínica Santa Margarita, Portoviejo, Ecuador
- ^o Intensive Care Unit, Hospital Ramiro Priolé Priolé EsSalud, Huancayo, Peru
- ^p Centro de Investigación de Medicina de la altura, Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Peru
- ^q Intensive Care Unit, Hospital Obrero N° 1, La Paz, Bolivia
- ^r Pulmonary Research Laboratory, Federal University of Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil
- ^s Intensive Care Unit, Hospital Universitario, Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil
- ^t Intensive Care Department, Donostia University Hospital, San Sebastián, Spain
- ^u Departamento de Medicina, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea, Spain
- ^v Intensive Care Department, Gestión Salud, Cartagena, Colombia
- ^w Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia
- ^x Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, Spain
- ^y HM Research Foundation, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Received 26 February 2019
Accepted 28 June 2019
Available online 30 September 2019

Keywords:
Altitude
High altitude
Mortality
Respiratory failure
Mechanical ventilation

ABSTRACT

Objective: (i) Analyze the effect of altitude above the sea level on the mortality rate in patients undergoing invasive mechanical ventilation. (ii) Validate the traditional equation for adjusting PaO₂/FiO₂ according to the altitude.
Design: A prospective, observational, multicenter and international study conducted during August 2016.
Patients: Inclusion criteria: (i) age between 18 and 90 years old, (ii) admitted to intensive care unit (ICU) situated at the same altitude above the sea level (AASL) in which the patients has stayed, at least, during the previous 40 days and (iii) received invasive MV for at least 12 h.
Material and methods: All variables were registered the day of intubation (day 0). Patients were followed until death, ICU discharge or day 28. PaO₂/FiO₂ ratio was adjusted by the AASL according to: PaO₂/FiO₂ * (barometric pressure/760). Categorical variables were compared with χ^2 and Cochran–Mantel–Haenszel test. Continuous variables with Mann–Whitney. Correlation between continuous variables was analyzed graphically and analytically. Logistic regression model was constructed to identify factors associated to mortality. Kaplan–Meier method was used to estimate the probability of survival according to the altitude. A 2-side p value <0.05 was consider significant.

* Corresponding author.
E-mail address: mjibaja79@gmail.com (M. Jibaja).

<https://doi.org/10.1016/j.arbes.2019.06.024>
0300-2896/© 2019 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Results: 249 patients (<1500 m n=55; 1500 to <2500 m n=20; 2500 to <3500 m n=155 and ≥3500 m n=19) were included. Adjusted and non-adjusted PaO₂/FiO₂ were correlated with several respiratory and non respiratory variables. None discordances between non adjusted and adjusted PaO₂/FiO₂ were identified. However, several correlations were appreciated only in patients situated <1500 m or in >1500 m. Seventy-nine patients died during the ICU stayed (32%). The mortality curve was not affected by the altitude above the sea level. Variables independently associated to mortality are: PEEP, age, systolic arterial blood pressure, and platelet count. AUROC: 0.72.

Conclusion: In acclimatized patients undergoing invasive mechanical ventilation, the traditional equation for adjusting PaO₂/FiO₂ according the elevation above the sea level seems to be inaccurate and the altitude above the sea level does not affect the mortality risk.

© 2019 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Mortalidad hospitalaria y efecto de ajustar el cociente PaO₂/FiO₂ de acuerdo con la altitud por encima del nivel del mar en pacientes aclimatados que se someten a ventilación mecánica invasiva. Un estudio multicéntrico

RESUMEN

Palabras clave:
Altitud
Altitud elevada
Mortalidad
Fallo respiratorio
Ventilación mecánica

Objetivo: 1) Analizar el efecto de la altitud por encima del nivel del mar en la tasa de mortalidad de pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva, y 2) Validar la ecuación tradicional de ajuste de PaO₂/FiO₂, de acuerdo con la altitud.

Diseño: Estudio internacional prospectivo, observacional y multicéntrico realizado durante agosto de 2016.

Pacientes: Criterios de inclusión: 1 Edad comprendida entre 18 y 90 años, 2 Haber sido ingresado en una unidad de cuidados intensivos (UCI) situada a la misma altitud por encima del nivel del mar (AASI) en la cual el paciente haya estado durante al menos los 40 días previos al estudio, y 3) Haber recibido ventilación mecánica (VM) durante al menos 12 h.

Materiales y métodos: Todas las variables se registraron el día de la intubación (día 0). El seguimiento se realizó hasta la muerte del paciente, el alta de la UCI o el día 28. El cociente PaO₂/FiO₂ se ajustó según los criterios de la AASI de acuerdo con: PaO₂/FiO₂ * (presión barométrica/760). Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de χ^2 y el test Cochran-Mantel-Haenszel, y las variables continuas con el test de Mann-Whitney. La correlación entre las variables continuas se analizó de forma gráfica y analítica. Para identificar los factores asociados a la mortalidad se elaboró un modelo de regresión logística. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad de supervivencia de acuerdo con la altitud. Un valor de $p < 0,05$ en la prueba bilateral se consideró como significativo.

Resultados: Se incluyeron 249 pacientes (<1.500 m, n=55; 1.500 a <2.500 m, n=20; 2.500 a <3.500 m, n=155 y ≥3.500 m, n=19). El cociente PaO₂/FiO₂ mostró correlación con las variables graves tanto respiratorias como no respiratorias. No se registraron discordancias entre el cociente PaO₂/FiO₂ ajustado y sin ajustar. Únicamente se observaron diversas correlaciones entre los pacientes situados a <1.500 m o a >1.500 m. Setenta y nueve pacientes (32%) murieron durante la estancia en la UCI. La altitud sobre el nivel del mar no afectó a la curva de mortalidad. Las variables asociadas de forma independiente con la mortalidad fueron la presión positiva al final de la espiración (PEEP), la edad, la presión arterial sistólica y el recuento de plaquetas. El área bajo la curva ROC (AUROC) fue de 0,72.

Conclusión: En pacientes aclimatados sometidos a ventilación mecánica invasiva la ecuación tradicional para ajustar el cociente PaO₂/FiO₂, de acuerdo con la elevación sobre el nivel del mar parece inexacta. Por otro lado, la altitud por encima del nivel del mar no afecta al riesgo de mortalidad.

© 2019 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

Geographical areas above the sea level are associated to adverse conditions for the life. For example, although the oxygen concentration remains constant with the troposphere, the barometric pressure falls, which determines a condition called hypobaric hypoxemia. Indeed, the humidity and temperature, factors that may contribute to airway reactivity, insensible water losses, ventilatory changes and alterations in pulmonary hemodynamics,¹ also decrease in these areas. Fast ascent to elevated areas is associated to well known entities such as mountain sickness, High Altitude Pulmonary Edema (HAPE), High Altitude Cerebral Edema (HACE) and cardiovascular collapse.² However, those who stay for a long period of time above the sea level develop mechanisms to compensate this adverse environment; therefore previously mentioned entities are unusual. Acclimatization to altitude is a term used to describe physiological changes that occur over several weeks with the aim

to increase the endurance against the deleterious effect of staying above the sea level.^{3–5}

Invasive mechanical ventilation is the cornerstone intervention for supporting severe respiratory failure. Unfortunately, despite 385 million people permanently residing at elevations above 1500 m⁶ and adverse effects of chronic exposure to high altitude are well demonstrated^{3,5,7}; the knowledge regarding the effect of altitude above the sea level in acclimatized patients under invasive mechanical ventilation is scarce. Furthermore, several worldwide surveys regarding mechanical ventilation have been performed^{8–11} but none of them have considered the effect of altitude above the sea level. It is paramount importance to highlight that mechanical ventilators are non pressurized systems and they function at the same atmospheric pressure as the environment. This means that, despite the patient is under invasive mechanical ventilation, their alveolar pressure and their arterial pressure is lower than at sea level for the same inspiratory pressure.

On the other hand, with the aim to maintain the biological significance of one variable (e.g. diagnostic criteria for a disease or prognosis factor) sometimes it is necessary to adjust their value according to another variable. For example, it is possible to use the partial oxygen pressure (PaO₂) as a surrogate biomarker of the gas exchange if everybody receives the same oxygen inspiratory fraction (FiO₂). However, as it is possible to prescribe different FiO₂, it is common to relativize the PaO₂ value according to the FiO₂ (PaO₂/FiO₂). Partial oxygen pressure is also dramatically influenced by the atmospheric pressure, thus in high altitudes above the sea level the biological significance of a specific PaO₂/FiO₂ could differ than at sea level. A mathematical equation has been proposed to adjust the PaO₂/FiO₂ according to the altitude (PaO₂/FiO₂ * [barometric pressure/760]).^{12,13} However, as far as we know, it is an empiric equation and none have validate it.

Studying the effect of the altitude above the sea level is not merely an academic exercise as, if the outcome of lowlanders differs from highlanders, it may imply that one group are exposed to different risks and require special interventions than the other. Indeed, mechanisms for adaptation to hypobaric hypoxia could be useful in other hypoxemic diseases such as chronic obstructive pulmonary diseases (COPD), myocardial ischemia or ARDS.^{3,12,14–16} On the other hand, validating the equation for adjusting the PaO₂/FiO₂ according to the altitude is also of paramount importance as is the variable used to define, stratify and select the best treatment for patients with ARDS.^{12,17–19} Likewise, due to the fact that PaO₂/FiO₂ is associated to the outcome in general population under invasive mechanical ventilation, predicting their outcome would be inaccurate in patients living in high altitudes.^{10,20}

We hypothesize that altitude above the sea level affects the outcome of acclimatized patients undergoing invasively mechanically ventilated.

The aim of this study is (i) to validate the traditional equation for adjusting PaO₂/FiO₂ according to the altitude and (ii) to analyze the effect of altitude above the sea level on the mortality rate in patients undergoing invasive mechanical ventilation.

Material and method

Design: prospective, observational, multicenter and international study conducted during August 2016.

Inclusion criteria: age between 18 and 90 years old, admitted to intensive care unit (ICU) situated at the same altitude above the sea level in which the patient has stayed, at least, during the previous 40 days before ICU admission and received invasive MV for at least 12 h. The full list of centers can be appreciated in [supplementary material](#). Two hospitals ("Obrero N°1" Hospital, Bolivia and Donostia University Hospital, Spain) retrieved the data retrospectively. **Exclusion criteria include:** home oxygen therapy, metastatic cancer, pregnancy, and absence of informed consent.

Protocol

General and national coordinators recruited local researchers from eligible ICUs. With the aim of decreasing the bias in practice, only research coordinators directly related to the study were aware of the exact purpose, the timing of the study and variables reported.

A website was developed to register demographic characteristics (age, weight and height), comorbidities (COPD, diabetes, chronic heart failure, chronic renal failure, active solid cancer and active hemato-oncologic cancer), clinical data (arterial systolic pressure and APACHE II score), ventilator parameters (tidal volume, peak pressure, plateau pressure, positive end expiratory and respiratory rate) and analytical (arterial blood gases, hemoglobin, leukocytes, platelets, C reactive protein, creatinine

and total bilirubin) of patients on the day of starting invasive mechanical ventilation.

The PaO₂/FiO₂ was recorded and then, in patients treated 1000 m above the sea level, adjusted according to following equation: [PaO₂/FiO₂ * (barometric pressure/760)].^{12,13} Thus, two PaO₂/FiO₂ were contemplated: non-adjusted and adjusted.

According to Zubieta-Calleja et al.,²¹ acclimation to a specific altitude was defined if the patient permanently stayed during 40 days at the same altitude above sea level. Altitude was expressed in meters above the sea level. Severe Sepsis and septic shock were defined according to the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine²² as it was the current definition at the time that the study was performed. Active haemato-oncologic or active solid cancer was defined if the patients were diagnosed with cancer (or metastasis), received chemotherapy, radiotherapy or biological therapy during the 60 days before the enrollment.

The study was registered at the Clinical trial website (NCT02871063), was approved by the ethics committee of the Universidad "El Bosque" – Bogota – Colombia and, when required, by the institutional review boards at the individual sites.

Quality control

With the aim of decreasing errors during data entry on the website, a range of continuous variables and codification for qualitative variables was set up. Likewise, once the recruiting period finished, 10% of the patients were randomly selected for a second review by the general coordinators of the study (MJ, GO, PC). Incomplete records were not considered.

Statistical analysis

All clinical and analytical variables correspond to the day of oral intubation and initiating mechanical ventilation. Continuous variables were expressed as the median with interquartile range and compared using Mann–Whitney test. Categorical variables were expressed as the absolute frequency with proportions and were compared using the χ^2 test. The strength of the association was expressed as the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI).

With the aim to validate the equation for adjusting the PaO₂/FiO₂, the correlation adjusted and non adjusted PaO₂/FiO₂ and other continuous variables were compared in patients situated below and above 1500 m of altitude. Secondly, both PaO₂/FiO₂ were stratified according to criteria used by Esteban et al.¹⁰ in: <100; 100–149; 150–199; 200–300 and >300 and then the mortality rate distribution between <1500 m and ≥1500 m was compared using Cochran–Mantel–Haenszel test.

With the aim to identify the association between altitude and mortality, a logistic regression model was performed. The maximum model included all variables with a *p* value <0.1 in the univariate analysis. Then, one by one the variables with the highest *p* value were removed until all variables in the model had a *p* value <0.05 (backward step procedure). The AUROC, sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratio were calculated. The Kaplan–Meier method was used to estimate the probability of survival according to altitude categorized in <1500; 1500–2500; 2500–3500 and >3500.

A 2-sided *p* value less than 0.05 was considered statistically significant. All the analyses were performed using R package.²³

Results

Thirty medical-surgical ICUs with 249 patients from 7 countries (Bolivia, Brazil, Colombia, Ecuador, Mexico, Peru and Spain) were

Table 1
Univariate and multivariate analysis for mortality.

	All population (n = 249)	Mortality (n = 79)	Survivors (n = 170)	p value
Altitude above sea level (meters)	2600(2250,2800)	2600(2212,2850)	2600(2250,2800)	0.31
Female	102(0.41)	34(0.43)	68(0.40)	0.75
Body mass index (kg/m ²)	25(23,28)	25(23,29)	25(23,28)	0.80
Age (years old)	60(43,72)	63(48,76)	57(38,70)	0.04
APACHE II	18(12,26)	23(17,31)	16(12,24)	0.00
Length of mechanical ventilation (days)	4(1,8)	5(2,9)	4(1,7)	0.13
Length of ICU stay (days)	8(4,14)	7(3,13)	8(5,14)	0.06
Length of hospital stay (days)	18(9,30)	10(5,20)	21(13,35)	0.00
Comorbidities				
Chronic obstructive pulmonary disease	52(0.21)	22(0.28)	30(0.18)	0.09
Diabetes	41(0.16)	16(0.20)	25(0.15)	0.36
Chronic heart failure	48(0.19)	10(0.13)	38(0.22)	0.10
Chronic renal failure	40(0.16)	19(0.24)	21(0.12)	0.03
Current solid cancer	21(0.08)	10(0.13)	11(0.06)	0.16
Current hemato-oncologic cancer	10(0.04)	6(0.08)	4(0.02)	0.08
Respiratory variables				
Tidal volume (ml)	480(420,500)	480(407,515)	480(420,500)	0.93
Tidal volume per kilogram (ml/kg)	7 ± 2	7 ± 2	7 ± 2	0.89
Peak pressure (mmHg)	22(19,27)	24(20,29)	22(19,25)	0.03
Plateau pressure (mmHg)	18(14,22)	18(14,22)	18.5(14,22)	0.92
PEEP (mmHg)	6(5,8)	7(5,8)	5(5,8)	0.00
Respiratory rate (rpm)	18(15,20)	18(15,21)	18(15,20)	0.39
PaO ₂ /FiO ₂ non-adjusted	154(100,216.67)	122(80,194)	158(115,229)	0.00
PaO ₂ /FiO ₂ adjusted	112(74,175)	91(58,159)	122(84,179)	0.00
PaCO ₂ (mmHg)	34(29,42)	34(29,43.5)	34(30,42)	0.99
Systemic variables				
Arterial systolic pressure (mmHg)	115(100,128)	107(95,120)	120(107,130)	0.00
Arterial pH	7.35(7.29,7.42)	7.33(7.27,7.41)	7.36(7.30,7.43)	0.12
Hemoglobin (g/dl)	11.2(9.6,13.0)	11.0(9.5,12.9)	11.3(9.7,13.2)	0.15
Platelets (cells 10 ³ /mm ³)	204(132,299)	180(118,267)	218(140,303)	0.02
Leukocytes (cells 10 ³ /mm ³)	12.4(8.9,17.0)	12.5(7.9,16.9)	12.1(9.1,17.1)	0.57
PCR	17(6,79)	18(8,48)	17(6,80)	0.80
Creatinine (mg/dl)	1.1(0.8,2.1)	1.4(0.9,2.5)	1(0.7,1.6)	0.00
Bilirubin (gr/dl)	1.0(0.6,2.0)	1(0.7,2.2)	1.0(0.6,1.7)	0.57

analyzed (Table S1). Patients were assisted at the following altitudes: <1500 m n = 55; 1500–2500 m n = 20; 2500–3500 m n = 155 and >3500 m n = 19. Reason for ICU admission was: pulmonary sepsis n = 111; extrapulmonary sepsis n = 42; trauma n = 16; acute respiratory failure n = 14; stroke n = 8; post-operative n = 6; acute heart failure n = 4; burned n = 3; cardiac arrest n = 3; hemorrhagic shock n = 3; pancreatitis n = 3 and miscellaneous n = 36. Characteristics of all patients can be appreciated in Table 1. Comparison between highlanders and lowlanders can be appreciated in supplementary Table 1.

Adjusting PaO₂/FiO₂ according to the altitude

The correlation between all continuous variables, including PaO₂/FiO₂ (non adjusted) and PaO₂/FiO₂ (adjusted), is shown in Fig. 1 and supplementary Fig. 1. Adjusted and non-adjusted PaO₂/FiO₂ were correlated with PEEP, arterial systolic blood pressure and creatinine concentration below and above 1500 m. However, respiratory rate, peak pressure, plateau pressure, PaCO₂, arterial pH, tidal volume per kilogram, length of mechanical ventilation, body mass index and bilirubin concentration were correlated with both PaO₂/FiO₂ only in high altitude patients. PCR concentration and APACHE II score were correlated with both PaO₂/FiO₂ at sea level but not in altitude patients. None discordances between non adjusted and adjusted PaO₂/FiO₂ were identified.

Mortality

Seventy-nine patients died during the ICU stayed (32%). The mortality curve was not affected by the altitude above the

sea level (Fig. 2, log-rank 0.986). However, when the mortality is stratified according to the PaO₂/FiO₂ (non adjusted and adjusted) and the altitude dichotomized in the two main groups (<1500 m and >1500 m), the observer mortality in each PaO₂/FiO₂ range was different between both altitudes (Table 2).

The univariate analysis demonstrated that age, haematology disease, COPD, chronic renal failure, creatinine, platelets count, arterial systolic blood pressure, APACHE II, PaO₂/FiO₂ (non-adjusted), PaO₂/FiO₂ (adjusted), peak pressure and PEEP were associated to mortality (Table 1). All these variables except PaO₂/FiO₂ (non-adjusted) and APACHE II were included in the maximum logistic regression model. Finally, PEEP (OR 1.17; 95% CI 1.06; 1.31; p: <0.01), age (OR 1.02; 95% CI 1.01; 1.04; p: <0.01), systolic arterial blood pressure (OR 0.98; 95% CI 0.96; 0.99; p: <0.01) and platelet count (OR 0.9999974; 95% CI 0.9999949; 0.9999997; p: 0.03) were independently associated to mortality (Table 1). The AUROC of the logistic model was 0.72 (95% CI: 0.65; 0.79), the sensibility 0.27 (0.17; 0.38), specificity 0.91 (0.85; 0.95), positive likelihood ratio 2.82 (1.56; 5.11) and negative likelihood ratio 0.81 (0.70; 0.93) (Fig. 3). The final regression model did no change when PaO₂/FiO₂ (non-adjusted) was substituted by PaO₂/FiO₂ (adjusted).

Discussion

Main results of this pioneer study are: (i) the recommended formula for adjusting the PaO₂/FiO₂ ratio according to the altitude above the sea level seems to be inaccurate and (ii) the altitude above the sea level not influence the mortality risk.

According to our results, in term of mortality prediction or correlation with physiological variables, the traditional equation for adjusting the PaO₂/FiO₂ according to the altitude above the sea level

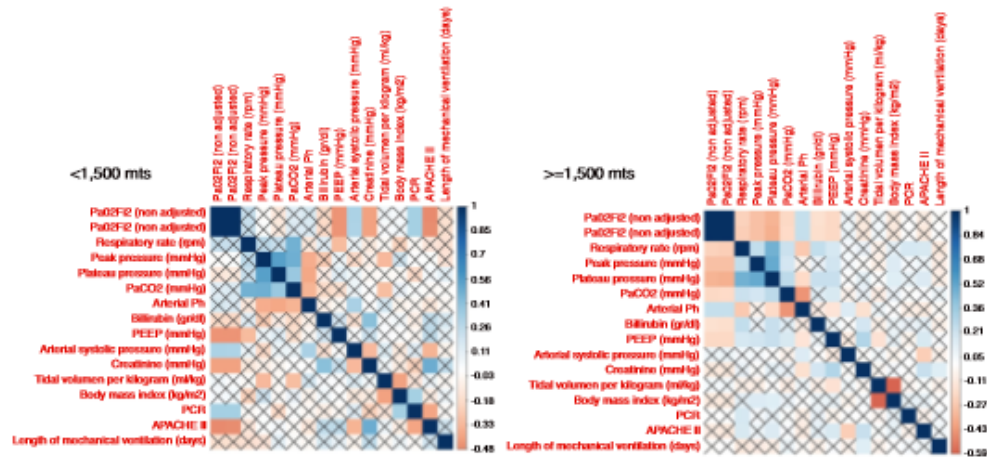


Fig. 1. Correlation between continuous variables at <1500 m and >=1500 m.

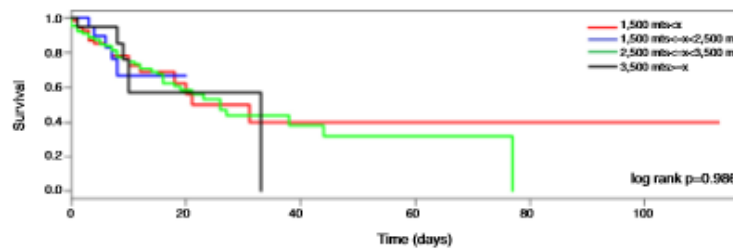


Fig. 2. Survival analysis according to the altitude above the sea level.

Table 2
Cochran–Mantel–Haenszel test (PaO₂/FiO₂ and mortality stratified according to altitude above sea level).

PaO ₂ /FiO ₂	All patients	>=1500 m		<1500 m	
		Survivors	Non survivors	Survivors	Non survivors
(a) Not adjusted					
<100	59	30	24	2	3
100–149	59	31	23	5	0
150–199	52	36	7	6	3
200–300	53	30	6	8	9
>300	26	6	1	16	3
(b) Adjusted					
<100	100	52	43	2	3
100–149	66	48	12	6	0
150–199	40	22	5	7	6
200–300	27	11	0	10	6
>300	16	0	1	12	3

(a) Not adjusted PaO₂/FiO₂
Cochran–Mantel–Haenszel M₂ = 16.428, df = 4, p-value = 0.002495.
(b) Adjusted PaO₂/FiO₂
Cochran–Mantel–Haenszel M₂ = 19.097, df = 4, p-value = 0.0007523.

does not add any advantage over the raw variable. This fact was expected, as the equation that links both variables is lineal. However, it is important to highlight that some correlations identified in patients at <1500 m were not observed in patients at >=1500 m and viceversa. Furthermore, the mortality rate, stratified according to PaO₂/FiO₂, also differ in both groups of patients. We hypothesize

that these finding evidence that it would be necessary to adjust the PaO₂/FiO₂ according to the altitude; but the current equation is not accurate. Future studies with more patients and altitude levels should clarify this issue.

On the other hand, one of the hallmark studies performed in non-specific population under invasive mechanical ventilation was

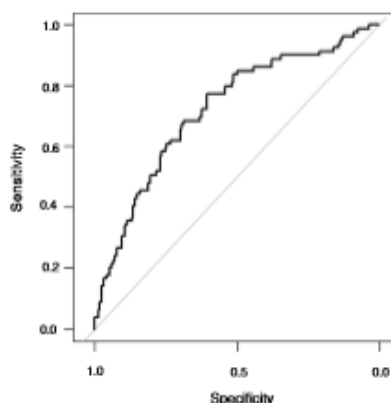


Fig. 3. Receiver operating characteristic curve of mortality (logistic regression model).

conducted by Esteban et al.¹⁰ It include 5183 patients from 361 ICU of Europe, North and Latin America and reported that several variable including $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ are independently associated to mortality.¹⁰ Likewise, Sudarsanam et al.²⁰ analyzed 200 consecutive patients admitted to a medical ICU and reported that type I respiratory failure is also independent predictor of mortality. On line with them, we reported that PEEP, age, systolic blood pressure and platelet count were associated to mortality risk. However, in our study neither in the regression model nor in the survival curve the mortality rate was affected by the altitude above the sea level. This result, that should be validated in future studies, rejected the hypothesis of this study and could reflect the efficacy of acclimatization mechanisms to altitude. Based on this result, we speculate that people acclimatized to high altitude have physiologic mechanisms to compensate the deleterious effect that high altitude bear. Considering this, one natural question arises: "At sea level, is the outcome of patients adapted to high altitude similar to lowlanders?". Exploring the differences between humans exposed and not exposed to hypobaric hypoxia has the potential to identify mechanisms important in critical illness and perhaps to alter our therapeutic focus toward increasing the efficiency of oxygen utilization rather than improving delivery.²⁴

We have to accept that this study has some limitations. Firstly, the number of patients in extreme altitude is very small which may be explained by the low number of ICUs at those geographical areas. This may influence the result because this subgroup of patients and the clinical practice in these ICUs could differ from those at sea level. Likewise, it could be possible that specific subgroups of patients (e.g. ARDS, surgical, etc.) carried specific features that were not identify in this study. Secondly, despite enrolling a large number of ICUs from South America and Spain, our sample does not include all possible altitudes. Thirdly, the study was conducted for one month and may not represent year-round. Fourth, two centers collected the data retrospectively. Although this is an evident protocol deviation, it is very improbable that may influence the results as booth ICUs have an informatics medical records that allow them to include patients and retrieve their data. Fifth, the mechanical ventilation between different hospitals was not standardized. This limitation is common to all observational study. Sixty, recently new variables such as driving pressure and mechanical power have demonstrated a close relation with the outcome. Future studies will have to address the effect altitude above the sea level on these variable. Finally, as this is a pioneer study, the knowledge previously available to interpret

its result could be insufficient or inaccurate. Contrarily, this study has several strengths. Firstly, we used an objectively and previous published definition for considering a patient adapted to a specific altitude.²¹ Unfortunately, analytical or genetic biomarkers for defining adaptation to a specific altitude are not available or are inaccurate. Secondly, the outcome we have address (mortality) is objective. Thirdly, we included several procedures (e.g., website, quality-control, etc.) to reduce the risk of bias. Likewise, the proportion of patient excluded from the final analysis, as their data were incomplete reflect the strict of methodology we applied.

Conclusions

In acclimatized patients undergoing invasive mechanical ventilation, the traditional equation for adjusting $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ according the elevation above the sea level seems to be inaccurate and the altitude above the sea level does not affect the mortality risk.

Funding

This study was partially supported by Escuela de Medicina de la Universidad Internacional del Ecuador (UIDE).

Authors' contributions

PC, GO, MJ, participated in the design of the study and performed the statistical analysis. PC, GO, MJ, MG conceived of the study, and participated in its design and coordination and helped to draft the manuscript. PC, GO, MJ, MG, FG, FM, JM, JV, OB, SS, FV, FM, JT, CI BV, FZ, AL participate in coordination of their centers and critical care units. All authors read and approved the final manuscript.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.arbres.2019.06.024](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.06.024)

References

- Grissom CK, Jones BE. Respiratory health benefits and risks of living at moderate altitude. *High Alt Med Biol.* 2017.
- Luks AM, Swenson ER, Bartsch P. Acute high-altitude sickness. *Eur Respir Rev.* 2017;26.
- Imray C, Booth A, Wright A, Bradwell A. Acute altitude illnesses. *BMJ.* 2011;343:d4943.
- Apte CR. Determinants of acclimatization in high altitude. *Med J Armed Forces India.* 2012;68:197.
- Bartsch P, Gibbs JS. Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation.* 2007;116:2191–202.
- Cohen JE, Small C. Hypsographic demography: the distribution of human population by altitude. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:14009–14.
- West JB. Physiological effects of chronic hypoxia. *N Engl J Med.* 2017;376:1965–71.
- Neto AS, Barbas CSV, Simonis FD, Artigas-Raventós A, Canet J, Detemmann RM, et al. Epidemiological characteristics, practice of ventilation, and clinical outcome in patients at risk of acute respiratory distress syndrome in intensive care units from 16 countries (PProVENT): an international, multicentre, prospective study. *Lancet Respir Med.* 2016;4:882–93.
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA.* 2016;315:788–800.
- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA.* 2002;287:345–55.
- Esteban A, Frutos-Vivar F, Murriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Albraira V, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:220–30.

12. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson B, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526–33.
13. West JB. Oxygen enrichment of room air to relieve the hypoxia of high altitude. *Respir Physiol*. 1995;99:225–32.
14. Cardinal-Fernandez P, Lorente JA, Ballen-Barragan A, Matute-Bello G. Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage new insights on a complex relationship. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:844–50.
15. Rios F, Iscar T, Cardinal-Fernandez P. What every intensivist should know about acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29:354–63.
16. Avellanaz Chavala ML. A journey between high altitude hypoxia and critical patient hypoxia: what can it teach us about compression and the management of critical disease? *Med Intensiva*. 2017.
17. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2159–60.
18. Papazian I, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363:1107–16.
19. Schmidt GA, Girard TD, Kress JP, Morris PE, Ouellette DR, Alhazzani W, et al. Official executive summary of an American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: liberation from mechanical ventilation in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:115–9.
20. Sudarsanam TD, Jeyaseelan I, Thomas K, John G. Predictors of mortality in mechanically ventilated patients. *Postgrad Med J*. 2005;81:780–3.
21. Zubieta-Calleja GR, Paulev PE, Zubieta-Calleja I, Zubieta-Castillo G. Altitude adaptation through hematocrit changes. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58 Suppl. 5 (Pt 2):811–8.
22. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101:1644–55.
23. Zhang Z, Gayle AA, Wang J, Zhang H, Cardinal-Fernandez P. Comparing baseline characteristics between groups: an introduction to the CHCgrps package. *Ann Transl Med*. 2017;5:484.
24. Grocott M, Montgomery H, Vercueil A. High-altitude physiology and pathophysiology: implications and relevance for intensive care medicine. *Crit Care*. 2007;11:203.

IIIB. PACIENTES, METODOS Y RESULTADOS ESTUDIO 2

Impacto y seguridad de la biopsia abierta de pulmón en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo.

Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome.

Autores: G. Ortiz (a, b, c), M. Garay (a, b), D. Mendoza (b), P. Cardinal-Fernández (d, e)

(a) Intensive Care Unit, Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia, (b) Department of Internal Medicine, Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia, (c) Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain, (d) Department of Emergency, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, Spain, (e) Research Foundation HM Hospitales, HM Hospitales, Madrid, Spain.

Publicación: Med Intensiva 2019; 43:139-46; Factor de impacto: 1,9; Q: 3.

IIIB. 1. PACIENTES ESTUDIO 2

Todos los pacientes mayores de 18 años, sometidos a ventilación mecánica invasiva, diagnosticados con SDRA de etiología desconocida con una BPA realizada junto a la cama en nuestra UCI médico-quirúrgica de 32 camas (Hospital Santa Clara, Bogotá - Colombia) entre febrero de 2007 a enero de 2014. El SDRA fue diagnosticado de acuerdo con la definición de Berlín.

IIIB.2. METODO ESTUDIO 2

La autorización para informar los resultados actuales se obtuvo del comité de ética del Hospital Santa Clara (Bogotá – Colombia). Se obtuvo el consentimiento informado para

realizar la BPA. La BPA estaba indicada para la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda persistente con opacidades pulmonares bilaterales después de descartar otras causas de insuficiencia respiratoria (por ejemplo, insuficiencia cardíaca o ausencia de microorganismos en el lavado broncoalveolar). La decisión de realizar biopsias de pulmón abierto requiere el acuerdo previo de los siguientes departamentos: cuidados intensivos, neumología, patología, radiología y cirugía torácica. Según nuestro protocolo, se realizaron biopsias de pulmón abierto al lado de la cama en la UCI. La terapia de anticoagulación se suspendió 12 horas antes del procedimiento. Cada paciente se sometió a un procedimiento único durante el cual se obtuvieron muestras para estudios microbiológicos (cultivos bacterianos, micobacterias, parásitos y hongos) e histopatológicos. Todas las muestras tenían 1 a 2 cm de diámetro se inyectaron inyectando formalina con una jeringa, fijadas en formalina tamponada al 10% durante 24 ha temperatura ambiente y luego incrustadas en un bloque de parafina. Los criterios para el diagnóstico de DAD incluyeron la presencia de membranas hialinas más al menos uno de los siguientes: edema intraalveolar, necrosis de células alveolares de tipo I, proliferación de células alveolares de tipo II (células cuboidales) que cubre progresivamente la membrana alveolo capilar, proliferación intersticial de fibroblastos y miofibroblastos. Se evaluó cualitativamente la presencia de membranas hialinas. Del mismo modo, la neumonía histológica se definió por la presencia de una intensa infiltración neurofílica en el intersticio, en los espacios intraalveolares y alrededor de los bronquiolos terminales. Las enfermedades pulmonares intersticiales se definieron de acuerdo con el *Consenso Multidisciplinario Internacional de la Sociedad Torácica Americana / Sociedad Respiratoria Europea*. Clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas

Análisis de datos y procedimientos estadísticos: Los siguientes datos se registraron al momento de la admisión en la UCI: edad, sexo, diagnóstico, comorbilidades y puntaje simplificado de fisiología aguda. Se registraron los ajustes del ventilador (VT, FiO₂, PEEP, frecuencia respiratoria) en el momento del diagnóstico de SDRA y BPA. Los pacientes fueron seguidos hasta la muerte, la UCI o el alta hospitalaria. Se consideró un cambio en el tratamiento si, según el análisis patológico de la BPA, el personal de la UCI a) prescribió o suspendió un antimicrobiano (no se consideró la modificación de la dosis), b) indicó un nuevo procedimiento, por ejemplo, técnica de imagen, c) indicó una

nueva consulta médica o, d) limitó el esfuerzo terapéutico. Se consideraron los efectos secundarios y la muerte causados por la BPA si ocurrieron dentro de las primeras 48 h del procedimiento y cuando existe una relación plausible entre ambos. La causa de la muerte se determinó de acuerdo con los siguientes criterios: shock refractario si la presión arterial sistólica era <90 mm Hg durante 6 h antes de la muerte; hipoxemia refractaria si la saturación de oxígeno fue persistentemente inferior al 85% durante las 6 h previas a la muerte; shock refractario e hipoxemia si las dos causas definidas antes coexistieron. Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartil; Variables categóricas como recuento y porcentaje. El análisis estadístico se realizó con el software R. Los valores de $P < 0,05$ se consideraron significativos.

IIIB.3. RESULTADOS ESTUDIO 2

Durante el período de estudio se realizaron 32 biopsias de pulmón abierto, 17 fueron descartados ya que no tenían SDRA y 15 fueron considerados para un análisis más detallado. De estos, 9 fueron dados de alta del hospital y los otros fueron declarados muertos. Las razones de la muerte fueron hipoxemia refractaria (pacientes 3 y 12), shock (pacientes 1 y 8) y tanto hipoxemia refractaria como shock (pacientes 2 y 7). La mediana de edad del paciente era de 33 (25- 45) años. Asimismo, la mediana de días entre el ingreso hospitalario y el diagnóstico de SDRA fue de 5 (2 - 9) días, y desde el diagnóstico de SDRA hasta la BPA de 3 (2-8) días (Tabla 3). El resultado de las biopsias pulmonares abiertas nos permitió diagnosticar una entidad histológica específica en todos los pacientes, excepto en uno que presentaba edema pulmonar (Tabla 4). Dentro del grupo de pacientes con una entidad histológica específica, 12 presentaron DAD (4 como patrón aislado y 8 asociados con otra entidad), 1 presentó neumonía organizada por bronquiolitis obliterante 1 presentó una enfermedad de Wegener granulomatosa con hemorragia alveolar. La presencia de DAD no modificó el riesgo de muerte (DAD 1 de 3 y no DAD 5 de 12; $P=0,792$).

Tabla 3. Variables demográficas y clínicas presentes en el día del diagnóstico de SDRA y realización de la BPA.

Paciente	Género	Edad	Días de estancia en la UCI	Días estancia hospitalaria	Desenlace	APACHE	PeeP	SC	PaCO2	Días del diagnóstico de SDRA			Creatinina	VS	PeeP	SC	Día de BPA		WBC	Plaquetas	Creatinina	VS
										PaO2/Fi2	WBC	Plaquetas					PaCO2	PaO2/Fi2				
1	Femenino	82	11	11	Muerto	24	14	20	32	101	14 710	14 100	0,84	NE	16	12	41	59	20010	12 700	0,57	Dob; NE
2	Femenino	45	8	31	Muerto	22	16	22	33	108	15 210	15 900	1,48	Dop	14	20	38	177	11610	160 000	2,02	Dop
			24											Dob								
3	Masculino	25		39	Muerto	18	12	17	31	192	15 480	182 000	4,23	NE	13	19	24	215	7660	33 000	5,09	
4	Femenino	25	26	33	Vivo	23	12	14	42	126	12 820	618 000	1,04		18	14	42	109	11200	780 000	1,12	Dob; NE
5	Femenino	33	18	31	Vivo	25	14	18	47	142	7160	84 000	0,41	NE	14	20	47	142	7160	84 000	1,11	NE
6	Masculino	26	10	24	Vivo	13	16	17	41	64	10 150	361 000	0,11	Dop	16	11	65	73	13400	355 000	0,44	Dob; NE
			15											Dop								
														NE								
7	Masculino	52		32	Muerto	25	14	9	38	92	13 700	115 000	1,38	Vas	15	10	33	104	12130	91 000	1,41	Dop; Dob; NE
8	Masculino	54	23	46	Muerto	21	10	24	37	156	3100	31 000	0,51	NE	14	19	43	135	5520	58v000	0,81	NE
9	Femenino	41	13	19	Vivo	21	14	26	48	65	9900	176 000	0,62	NE	16	30	42	68	14 000	187 000	0,67	
			15																			
10	Femenino	45		28	Vivo	22	12	21	44	110	11 400	138 000	1,03		14	16	40	75	12 300	154 000	1,1	NE
11	Femenino	22	22	30	Vivo	23	12	18	40	105	15 300	135 000	0,5		16	18	38	110	11 500	135 000	0,8	
12	Masculino	33	14	17	Muerto	14	14	26	29	176	18 300	490 000	0,79	NE	14	NA	36	100	13 600	172 000	0,41	
13	Masculino	26	30	56	Vivo	15	12	29	30	86	9900	36 000	1,3		12	29	40	102	9900	36 000	1,3	
14	Masculino	19	37	56	Vivo	23	14	27	32	177	14 600	322 000	1	NE	10	NA	28	129	6600	313 000	3,6	
15	Femenino	22	10	16	Vivo	16	12	29	38	113	19 800	145 000	1,92	NE	10	24	53	175	20 300	136 000	3,48	NE; Vas

Edad: años; Estancia hospitalaria: días; PEEP: cmH₂O; Diagnóstico de SDRA: días; Creatinina: mg/dL; WBC: ; Plaquetas: (cells/ μ L). SC: cumplimiento estático; VS: soporte hemodinámico; NE: noradrenalina; Dob: dobutamina; Dop: dopamina; VaS: vasopresina. WBC: recuento de glóbulos blancos; NA: no disponible.

Los resultados de la BPA determinaron una optimización del tratamiento en 11 pacientes; En la mayoría de los casos, el cambio se relacionó con el tratamiento antituberculoso y esteroideo (Tabla 5). La limitación en el esfuerzo terapéutico o la indicación de un nuevo procedimiento o consulta médica no se realizó en función del resultado de la BPA. Con respecto a los efectos secundarios asociados con la BPA, no se registraron muertes, pero se registraron 3 fugas en las vías respiratorias y 1 hemotórax. Todos los efectos secundarios se resolvieron antes del alta de la UCI. (Figura 4).

Tabla 4. Complicaciones de la BPA y hallazgos patológicos.

Paciente	Sospecha diagnóstica previa a la BPA	Diagnóstico histológico posterior a BPA	Complicaciones asociadas a BPA
1	Tuberculosis pulmonar	DAD	
	Neumocitis jirovec	Cáncer pulmonar	
2	Neumonía bacteriana	DAD	
	Hemorragia alveolar	Neumonía bacteriana	Hemotorax
	Tuberculosis pulmonar		
3	Tuberculosis	DAD	Fuga de aire
4	Neumonía bacteriana	DAD	
	Neumonía bacteriana		
5	Neumonía viral	DAD	
	Hemorragia alveolar		
6	Neumonía bacteriana	DAD	
	Tuberculosis pulmonar	Neumonía bacteriana	Fuga de aire
7		DAD	
	Neumonía bacteriana	Neumonía bacteriana	Fuga de aire
8		Hemorragia alveolar	
	Neumonía bacteriana	DAD	
9	Tuberculosis pulmonar	Granuloma con necrosis de caseación	
	Neumonía bacteriana	DAD	
10	Neumonía viral (H1N1)	Neumonía bacteriana	
	Neumonía bacteriana	DAD	
11	Neumonía bacteriana	Neumonía bacteriana	
	Neumonía viral (H1N1)	DAD	
12	Neumocitis jiroveci	Neumonía bacteriana	
	Tuberculosis pulmonar	BOOP	
13	Neumonía micótica (Histoplasmosis)		
	Tuberculosis pulmonar	DAD	
14		Granulomatosis de Wegener	
	Hemorragia alveolar	Hemorragia alveolar	
15	Neumonía bacteriana		
	Neumocitis jirovecc	Neumonía organizada	
	Tuberculosis pulmonar		
15		Edema alveolar	

Tabla 5. Impacto de la BPA sobre el tratamiento.

Paciente	Cambio en el tratamiento	Antibiótico (antes)	Antibiótico (después)	Anti-TB (antes)	Anti-TB (después)	Antifúngico (antes)	Antifúngico (después)	Antiviral (antes)	Antiviral (después)	Esteroides (antes)	Esteroides (después)
1	Si	TAZ/PIPC	Descontinuado	IZN RFN EMB PZA	Descontinuado	AmphoB	Descontinuado		Hidroco rtisona	Descont inuado	
2	Si	TAZ/PIPC	Meropenem	IZN RFN EMB PZA	Descontinuado	AmphoB	Descontinuado		Metilpr ednisol ona	Descont inuado	
3	Si	TAZ/PIPC	Descontinuado	Descontin uado	AmphoB	Continu ado			Prednis ona	MP	
4	Si	Meropenem	Continuado							Prednis ona	MP
5	Si	TAZ/PIPC Vancomicina	Continuado			Ampho B	Descontinuado	Ganciclov ir	Continu ado		MP
6	Si	AMP/SUM Claritromicina	Continuado	IZN RFN EMB PZA	Descontinua do					MP	
7	No	AMP/SUM Claritromicina	Continuado							Hidroco rtisona	MP
8	Si	Meropenem descontinuado	Vancomicina	IZN RFN EMB PZA	Continuado	Ampho B	Descontinuado		Prednis ona	Descont inuado	
9	Si	AMP/SUM Claritromicina	Continuado	IZN RFN EMB PZA	Continuado			Oseltamiv ir	Descontinuado		MP
10	No	AMP/SUM Claritromicina	Continuado								
11	Si	AMP/SUM Claritromicina	Continuado	IZN RFN EMB PZA	Descontinua do		Oseltamivir	Descontin uado			
12	No	SMZ/TMP	Continuado	IZN RFN EMB PZA	Continuado					Prednis ona	MP
13	Si	SMZ/TMP	Continuado	IZN RFN EMB PZA	Continuado	Ampho B	Continuado			Hidroco rtisona	Descontinuado
14	No	SMZ/TMP	Continuado	IZN RFN EMB PZA						Metilpr ednisol ona	Continuado
15	Si	SMZ/TMP	Continuado	IZN RFN EMB PZA	Continuado		Continuado			Hidroco rtisona	Descontinuado

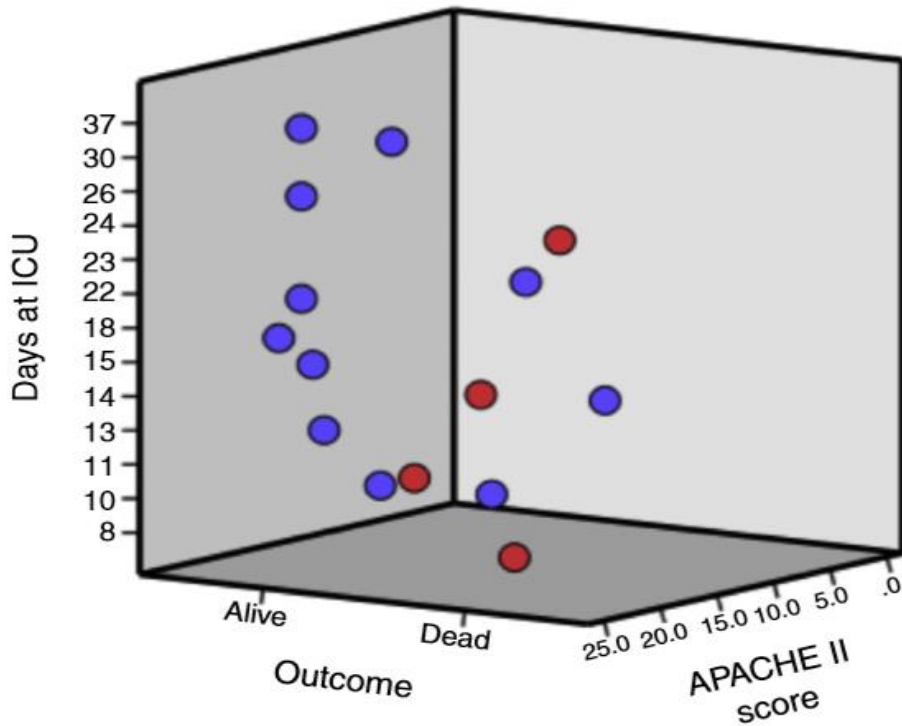
TAZ/PIPC: piperacilina/tazobactam; SMZ-TMP: trimetoprim/sulfametoxazol; AMP/SUM: ampicilina/sulbactam; AmphoB: anfotericina B; MP: metilpredsolona; IZN: isoniazida; RFN: rifampicina; EMB: etambutol, PZA; pirazinamida.

La limitación en el esfuerzo terapéutico o la indicación de un nuevo procedimiento o consulta médica no se realizó en función del resultado de la BPA. Con respecto a los efectos secundarios asociados con la BPA, no se registraron muertes, pero

Cambios fisiológicos y morfológicos del paciente en ventilación mecánica invasiva.

se registraron 3 fugas en las vías respiratorias y 1 hemotórax. Todos los efectos secundarios se resolvieron antes del alta de la UCI. (Figura 4).

Figura 4. Interacción entre longitud en UCI gravedad, fuera y en presencia de lado efecto secundarios asociado a la BPA.



Círculos azules: sin efectos secundarios asociados a la biopsia pulmonar abierta.

Círculos rojos: efectos secundarios asociados a la biopsia pulmonar abierta.

ORIGINAL

Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS)

G. Ortiz^{a,b,c,+}, M. Garay^{a,b}, D. Mendoza^b, P. Cardinal-Fernández^{d,e}

^a Intensive care Unit, Hospital Santa Clara, Bogota, Colombia

^b Department of Internal Medicine, Hospital Santa Clara, Bogota, Colombia

^c Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain

^d Department of Emergency, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, Spain

^e Research Foundation HM Hospitales, HM Hospitales, Madrid, Spain

Received 25 October 2017; accepted 15 January 2018

KEYWORDS

Open lung biopsy;
Acute respiratory
distress syndrome;
Disease mimics

Abstract

Introduction: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an inflammatory lung disorder, and its pathological hallmark is diffuse alveolar damage (DAD). Given that open lung biopsy (OLB) can sometimes result in severe side effects, it is rarely performed in patients with ARDS.

Aim: The aims of this study were to describe: (a) the rate of treatment change associated with the histological result; and (b) the incidence of side effects induced by OLB.

Design and patients: A retrospective, single-center, descriptive observational study was carried out in Hospital Santa Clara (Bogotá, Colombia) from February 2007 to January 2014.

Inclusion criteria: Critically ill patients over 18 years of age, undergoing invasive mechanical ventilation, diagnosed with ARDS of unknown etiology, and with OLB performed at the bedside. ARDS was diagnosed according to the Berlin definition. DAD was defined by the presence of a hyaline membrane plus at least one of the following: intra-alveolar edema, alveolar type I cell necrosis, alveolar type II cell (cuboidal cells) proliferation progressively covering the denuded alveolar-capillary membrane, interstitial proliferation of fibroblasts and myofibroblasts, or organizing interstitial fibrosis. The rate of treatment change (RTC) was established according to whether the OLB pathology report resulted in: a) the prescription or discontinuation of an antimicrobial; b) the indication of new procedures; c) medical interconsultation; or d) limitation of therapeutic effort.

Patients were followed-up until death or hospital discharge. This study was approved by the Ethics Committee.

⁺ Corresponding author.

E-mail address: ortiz.guillermo@hotmail.com (G. Ortiz).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.01.007>

0210-5691/© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Ortiz G, et al. Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Med Intensiva*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.01.007>

Descargado para Anonymous User (n/a) en Universidad El Bosque de ClinicalKey.es por Elsevier en abril 25, 2018.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2018. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Results: A total of 32 OLBs were performed during the study period; 17 were ruled out as they did not involve ARDS, and 15 were considered for further analysis. A histological diagnosis was reached in 14 of the 15 patients (12 DAD, one case of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and one case of Wegener's granulomatosis with alveolar hemorrhage). The RTC rate was 0.73. The most frequent intervention was discontinuation of antimicrobial or corticosteroid treatment.

No deaths but four side effects (3 airway leaks and one hemothorax) were associated with the OLB procedure. All were resolved before ICU discharge.

Conclusion: The information provided by OLB performed at the bedside in ARDS patients of unknown etiology could be relevant, as it may optimize treatment. The risk associated with OLB seems to be acceptable.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

PALABRAS CLAVE

Biopsia abierta pulmonar;
Síndrome de dificultad respiratoria aguda;
Imitadores de enfermedad

Impacto y seguridad de la biopsia abierta de pulmón en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo

Resumen

Introducción: El síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS, acute respiratory distress syndrome) es una enfermedad pulmonar inflamatoria y su característica distintiva patológica es el daño alveolar difuso (DAD, diffuse alveolar damage). Dado que la biopsia pulmonar abierta (OLB, open lung biopsy) a veces puede dar lugar a efectos secundarios graves, rara vez se realiza en pacientes con SDRA.

Objetivos: Los objetivos de este estudio fueron describir: a) la tasa de cambio de tratamiento asociado con el resultado histológico y b) la tasa de efectos secundarios inducidos por la OLB.

Diseño: Estudio observacional, descriptivo, unicéntrico y retrospectivo realizado en el Hospital Santa Clara, Bogotá (Colombia) desde febrero de 2007 a enero de 2014.

Criterios de inclusión: Pacientes críticamente enfermos mayores de 18 años sometidos a ventilación mecánica invasiva, diagnosticados con SDRA de etiología desconocida en quienes se realizó la OLB al lado de la cama. El SDRA fue diagnosticado según la definición de Berlín. El DAD se definió por la presencia de membrana hialina y al menos uno de los siguientes criterios: edema intraalveolar, necrosis de células alveolares tipo I, proliferación de células alveolares tipo II (células cuboidales) con denudación progresiva de la membrana alveolar-capilar, proliferación intersticial de fibroblastos y miofibroblastos o fibrosis intersticial organizada. La tasa de cambio de tratamiento asociada con el resultado de la biopsia pulmonar abierta (RTC) se definió si, basándose en el análisis patológico de la biopsia de pulmón abierto: a) se prescribió o suspendió un antimicrobiano, b) se indicó un nuevo procedimiento, o c) interconsulta médica, o d) limitado el esfuerzo terapéutico. Los pacientes fueron seguidos hasta la muerte o el alta hospitalaria. Este estudio fue aprobado por el comité de ética.

Resultados: Durante el periodo de estudio, se realizaron 32 OLB; 17 pacientes fueron descartados, ya que no tenían ARDS y 15 fueron considerados para análisis. Se llegó a diagnóstico histológico en 14 (12 casos con DAD, un caso con bronquiolitis obliterante con neumonía de organización y un caso con granulomatosis de Wegener asociada a hemorragia alveolar) de los 15 pacientes; RTC: 0,73. La intervención más frecuente fue la interrupción del tratamiento con antimicrobianos o esteroides.

No hubo muertes, pero 4 acontecimientos adversos (3 neumotórax y un hemotórax) se asociaron con el procedimiento de OLB. Todos fueron resueltos antes del alta de la UCI.

Conclusión: La OLB constituye un procedimiento de diagnóstico de alto rendimiento que determina un impacto relevante en el tratamiento de pacientes con SDRA. El riesgo asociado a este procedimiento es aceptable. La información proporcionada por la OLB, realizada junto a la cama en la UCI, en pacientes con SDRA de etiología desconocida es relevante, ya que puede optimizar el tratamiento. El riesgo asociado con la OLB parece ser aceptable.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Please cite this article in press as: Ortiz G, et al. Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Med Intensiva. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.medint.2018.01.007>



ORIGINAL

Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS)

G. Ortiz^{a,b,c,*}, M. Garay^{a,b}, D. Mendoza^b, P. Cardinal-Fernández^{d,e}

^a Intensive care Unit, Hospital Santa Clara, Bogota, Colombia

^b Department of Internal Medicine, Hospital Santa Clara, Bogota, Colombia

^c Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain

^d Department of Emergency, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, Spain

^e Research Foundation HM Hospitales, HM Hospitales, Madrid, Spain

Received 25 October 2017; accepted 15 January 2018

KEYWORDS

Open lung biopsy;
Acute respiratory
distress syndrome;
Disease mimics

Abstract

Introduction: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an inflammatory lung disorder, and its pathological hallmark is diffuse alveolar damage (DAD). Given that open lung biopsy (OLB) can sometimes result in severe side effects, it is rarely performed in patients with ARDS.

Aim: The aims of this study were to describe: (a) the rate of treatment change associated with the histological result; and (b) the incidence of side effects induced by OLB.

Design and patients: A retrospective, single-center, descriptive observational study was carried out in Hospital Santa Clara (Bogotá, Colombia) from February 2007 to January 2014.

Inclusion criteria: Critically ill patients over 18 years of age, undergoing invasive mechanical ventilation, diagnosed with ARDS of unknown etiology, and with OLB performed at the bedside. ARDS was diagnosed according to the Bertin definition. DAD was defined by the presence of a hyaline membrane plus at least one of the following: intra-alveolar edema, alveolar type I cell necrosis, alveolar type II cell (cuboidal cells) proliferation progressively covering the denuded alveolar-capillary membrane, interstitial proliferation of fibroblasts and myofibroblasts, or organizing interstitial fibrosis. The rate of treatment change (RTC) was established according to whether the OLB pathology report resulted in: a) the prescription or discontinuation of an antimicrobial; b) the indication of new procedures; c) medical interconsultation; or d) limitation of therapeutic effort.

Patients were followed-up until death or hospital discharge. This study was approved by the Ethics Committee.

* Corresponding author.

E-mail address: ortiz.guillermo@hotmail.com (G. Ortiz).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.01.007>

0210-5691/© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Ortiz G, et al. Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Med Intensiva. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.01.007>

Descargado para Anonymous User (n/a) en Universidad El Bosque de Clinatek.es por Elsevier en abril 25, 2018.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2018. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Introduction

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) constitutes a cataclysmic respiratory entity described half a century ago by Ashbaugh et al.¹ The Berlin consensus is the most recent ARDS definition² and considers the syndrome based only on clinical variables (hypoxemia, presence of risk factor and bilateral infiltrate in the X-ray). This definition also mentions that diffuse alveolar damage (DAD) is the ARDS histological hallmark, but it was ruled out from the definition given the procedure to diagnose DAD was considered unfeasible in the real world.³ Despite all efforts, many pharmacological treatments currently tried out on patients with ARDS were unable to demonstrate their effectiveness.⁴⁻⁶ A plausible hypothesis to explain these negative results postulates that ARDS is a syndrome that can harbor several different diseases.^{5,7-9} Furthermore, this fact may determine that patients who carry conditions that mimic ARDS (e.g. pulmonary embolism, lung cancer or alveolar hemorrhage)^{9,10} are not diagnosed and thus not specifically treated. Therefore, their outcome could be more prone to deterioration.⁷

Currently, despite several techniques existing to study the histology in patients with diffuse parenchymal lung diseases, open lung biopsy continues to be the gold standard.¹¹ In patients with ARDS, open lung biopsy may be indicated in two situations: (a) early in the course of an ARDS when a curable etiology is highly suspect and less invasive diagnostic procedures are inconclusive and/or toward the end of the first week of evolution in order to diagnose the fibroproliferative phase.^{12,13}

The two primary endpoints of this study are to describe the rate of treatment change associated with the histological result and to describe the rate of side effects associated with open lung biopsy.

Methods

Authorization to report the present results was obtained from the ethics committee of the Hospital Santa Clara, Bogota, Colombia. Informed consent was obtained to perform the open lung biopsy.

Patients

We included all patients over 18 years old, undergoing invasive mechanical ventilation, diagnosed with ARDS of unknown etiology with an open lung biopsy performed at bedside in our 32 bed medical-surgical ICU (Hospital Santa Clara, Bogota, Colombia) between February 2007 to January 2014. ARDS was diagnosed according to the Berlin definition.²

Open lung biopsy

Open lung biopsy was indicated for persistent acute hypoxemic respiratory failure with bilateral lung opacities after other causes of respiratory failure were ruled out (e.g. heart failure or absence of microorganism in the broncho-alveolar lavage). The decision to carry out the open lung biopsies

requires the previous agreement of the following departments: intensive care, pulmonology, pathology, radiology and thoracic surgery.

According to our protocol, open lung biopsies were performed at bedside in the ICU. Anticoagulation therapy was suspended 12 hours before the procedure. Each patient underwent a single procedure during which samples for microbiological (bacterial cultures, mycobacteria, parasites, and fungi) and histopathological study were obtained. A detailed explanation of the surgical procedure can be found in the supplementary material. All specimens were 1–2 cm at the largest diameter and were inflated by injecting formalin with a syringe, fixed in 10% buffered formalin for 24 h at room temperature and then embedded in a paraffin block. Criteria for the diagnosis of DAD included the presence of hyaline membranes plus at least one of the following: intra-alveolar edema, alveolar type I cell necrosis, alveolar type II cell (cuboidal cells) proliferation progressively covering the denuded alveolar-capillary membrane, interstitial proliferation of fibroblasts and myofibroblasts, or organizing interstitial fibrosis.^{14,15} The presence of hyaline membranes was qualitatively assessed. Likewise histological pneumonia was defined by the presence of intense neutrophilic infiltration in the interstitium, in the intra-alveolar spaces and around terminal bronchioles.¹⁴ Interstitial lung diseases were defined according to the American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias.^{16,17}

Data collection and analysis

The following data were recorded at the time of ICU admission: age, gender, diagnosis, comorbidities and Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II.¹⁸ Ventilator settings (tidal volume [VT], FiO₂, PEEP, breathing frequency) were recorded at time of ARDS diagnosis and open lung biopsy.

Patients were followed until death, ICU or hospital discharge.

A change in the treatment was considered if, based on the pathological analysis of the open lung biopsy, the ICU staff (a) prescribed or discontinued an antimicrobial (dose modification was not considered), (b) indicated a new procedure (e.g. imaging technique), (c) indicated a new medical interconsultation or (d) limited the therapeutic effort.

Side effects and death caused by open lung biopsy were considered if they occurred within the first 48 h of the procedure and when a plausible relation exists between both.

The cause of death was determined according to the following criteria: refractory shock if systolic blood pressure was <90 mm Hg during 6 h prior to death; refractory hypoxemia if oxygen saturation was persistently below 85% during 6 h prior to death; refractory shock and hypoxemia if the two causes defined before coexisted.¹⁹

Continuous variables were expressed as median and range interquartile; categorical variables as count and percentage. Statistical analysis was performed using R software. *p* values <0.05 were considered significant.

Please cite this article in press as: Ortiz G, et al. Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Med Intensiva*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.01.007>

Table 1 Demographic and clinical variables present at the day of ADRS diagnosis and open lung biopsy perform.

Patient	Gender	Age	ICU stayed (days)	Hospital stayed (days)	Outcome	APACHE II	Pao ₂ /FiO ₂		P/F		Creatinine VS		Day of ADRS diagnosis		Day of OLB		WBC	Platelets	Creatinine	VS		
							Prep SC	Post SC	Prep SC	Post SC	Prep SC	Post SC	Prep SC	Post SC	Prep SC	Post SC					Prep SC	Post SC
1	Female	62	11	11	Dead	24	14	20	32	501	14710	14150	0.84	NE	16	12	41	59	35010	52700	0.97	Disb; NE
2	Female	45	8	31	Dead	22	16	22	33	508	15310	15950	1.48	Disp	14	20	36	177	11610	160000	3.02	Disp
3	Male	25	26	26	Dead	18	12	17	31	192	15480	182000	4.23	Disb;	13	19	24	215	7660	22000	3.09	Disb; NE
4	Female	33	26	33	Alive	23	12	14	42	126	12630	618000	1.54	NE	18	14	42	109	11300	780000	1.52	NE
5	Female	33	18	31	Alive	25	14	18	47	142	7160	84000	0.41	NE	14	20	47	142	7160	84000	1.11	NE
6	Male	28	10	24	Alive	13	16	17	41	84	10150	361000	0.11	Disp;	16	11	85	73	13450	355000	0.44	Disb; NE
			15											Disp;								
7	Male	52	23	22	Dead	25	14	9	38	92	13700	115000	1.38	NE	15	10	33	104	12130	91000	1.41	Disp; Disb; NE
8	Male	54	23	46	Dead	21	10	24	37	194	3100	31000	0.91	NE	14	19	42	126	9320	58000	0.91	NE
9	Female	41	13	19	Alive	21	14	24	48	65	9600	178000	0.62	NE	16	30	42	68	14000	187000	0.67	NE
10	Female	45	15	26	Alive	22	12	21	44	110	11400	128000	1.03	NE	14	16	40	79	12300	194000	1.1	NE
11	Female	22	22	30	Alive	23	12	18	40	505	19300	125000	0.3	NE	16	18	38	110	11500	125000	0.8	NE
12	Male	33	14	17	Dead	14	14	24	29	178	18300	482000	0.79	NE	14	18	36	100	13600	172000	0.41	NE
13	Male	28	30	36	Alive	18	12	29	30	36	5600	36000	1.3	NE	12	23	40	102	9600	26000	1.3	NE
14	Male	19	37	56	Alive	23	14	27	32	177	14600	322000	1	NE	10	14	28	129	4600	310000	3.8	NE
15	Female	22	10	16	Alive	16	12	29	38	113	12800	145000	1.92	NE	10	24	53	175	20300	126000	3.48	NE

SC: static compliance; VS: hemodynamic support; NE: nonoppressive; Disb: dobutamine; DoB: dobutamine; DoP: dopamine; Vs5: vasooppressive.
WBC: white blood count; NA: not available.

Please cite this article in press as: Ortiz G, et al. Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Med Intensiva. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.medint.2018.01.007>

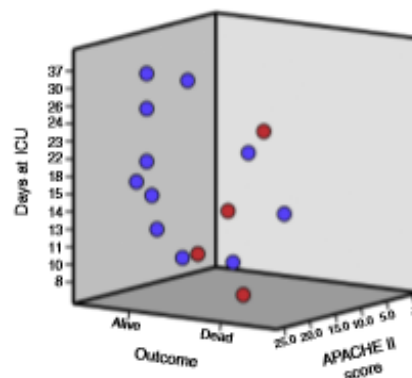
Results

During the study period 32 open lung biopsies were performed; 17 were ruled out as they did not have ARDS and 15 were considered for further analysis. Of these, 9 were discharged from the hospital and the others were pronounced dead. The reasons of death were refractory hypoxemia (patients 3 and 12), shock (patient 1 and 8) and both refractory hypoxemia and shock (patient 2 and 7).

The median age of the patient was 33 (25; 45) years old. Likewise, the median days between hospital admission and ARDS diagnosis was 5 (2; 9) days, and from the ARDS diagnosis to the open lung biopsy 3 (2; 8) days. Clinical and analytical variables of each patient are shown in Table 1 and Fig. 1.

The result of the open lung biopsies allowed us to diagnose a specific histological entity in all the patients except for one that presented lung edema (Table 2). Within the group of patients with a specific histological entity, 12 presented DAD (4 as an isolated pattern and 8 associated with another entity), 1 presented Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia and 1 presented a Wegener granulomatous with alveolar hemorrhage. The presence of DAD did not modify the risk of death (DAD 1 of 3 and non DAD 5 of 12; $p=0.792$).

The open lung biopsy results determined a treatment optimization in 11 patients; in most of the cases the change was related to anti-tuberculous and steroid treatment (Table 3). Limitation in the therapeutic effort or indication of a new procedure or medical interconsultation was not performed based on the open lung biopsy result.



Blue circles: no side-effect associated to open lung biopsy
Red circles: side-effects associated to open lung biopsy

Figure 1 Interaction between length in ICU, severity, outcome and presence of side effect associated to open lung biopsy.

Regarding side effects associated with open lung biopsy, no deaths but 3 airway leaks and 1 hemothorax were registered. All side effect were resolved before ICU discharge.

Discussion

The main result of our study is the high rate of treatment change (0.73) associated with the pathological result of and the acceptable rate of side effects (0.25) of the open lung biopsy. These results, which are in line with reports from

Table 2 Open lung biopsy complications and pathological findings.

Patient	Suspected diagnosis previous to OLB	Histological diagnosis after OLB	Complications associated to OLB
1	Pulmonary tuberculosis, pneumocitis jiroveci	DAD; lung cancer	
2	Bacterial pneumonia, alveolar hemorrhage, pulmonary Tuberculosis	DAD; bacterial pneumonia	Hemothorax
3	Bacterial pneumonia, pneumocitis jiroveci, pulmonary Tuberculosis	DAD	Airway leak
4	Bacterial pneumonia	DAD	
5	Bacterial pneumonia, viral pneumonia, alveolar Hemorrhage	DAD	
6	Bacterial pneumonia, pulmonary tuberculosis	DAD; bacterial pneumonia	Airway leak
7	Bacterial pneumonia	DAD; bacterial pneumonia; alveolar hemorrhage	Airway leak
8	Bacterial pneumonia, pulmonary tuberculosis	DAD; granuloma with caseation necrosis	
9	Bacterial pneumonia, viral pneumonia (H1N1)	DAD; bacterial pneumonia	
10	Bacterial pneumonia	DAD; bacterial pneumonia	
11	Bacterial pneumonia, viral pneumonia (H1N1)	DAD; bacterial pneumonia	
12	Pneumocitis jiroveci, pulmonary tuberculosis	BOOP	
13	Fungal pneumonia (Histoplasmosis), pulmonary Tuberculosis	DAD	
14	Alveolar Hemorrhage	Wegener granulomatosis, Alveolar hemorrhage	
15	Bacterial pneumonia, pneumocitis jiroveci, pulmonary Tuberculosis	Organized pneumonia	
		Alveolar edema	

Please cite this article in press as: Ortiz G, et al. Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Med Intensiva*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.01.007>

Table 3 Impact of open lung biopsy over the treatment.

Patient	Change in the treatment	Antibiotic (before)	Antibiotic (after)	Anti-TB (before)	Anti-TB (after)	Antifungal (before)	Antifungal (after)	Antiviral (before)	Antiviral (after)	Steroid (before)	Steroid (after)
1	Yes	TAZ/PIPC	Discontinued	PZA	Discontinued	AmphoB	Discontinued			Hydrocortisone	Discontinued
2	Yes	TAZ/PIPC	Meropenem	IZN; RFN; EMB; PZA	Discontinued	AmphoB	Discontinued			Methylprednisolone	Discontinued
3	Yes	TAZ/PIPC	Discontinued	IZN; RFN; EMB; PZA	Discontinued	AmphoB	Continued			Prednisone	MP
4	Yes	Meropenem	Continued			AmphoB	Discontinued	Ganciclovir	Continued	Prednisone	MP
5	Yes	TAZ/PIPC;	Continued			AmphoB	Discontinued			Prednisone	MP
6	Yes	vancomidine	Continued	IZN; RFN; EMB; PZA	Discontinued						MP
7	No	AMP/SUM;	Continued							Hydrocortisone	MP
		clarithromycin	Continued								
8	Yes	Meropenem;	Vancomidine	IZN; RFN; EMB; PZA	Continued	AmphoB	Discontinued			Prednisone	Discontinued
9	Yes	Discontinued	Continued	IZN; RFN; EMB; PZA	Continued			Oseltamivir	Discontinued		MP
10	No	AMP/SUM;	Continued								
		clarithromycin	Continued								
11	Yes	AMP/SUM;	Continued	IZN; RFN; EMB; PZA	Discontinued						
		clarithromycin	Continued								
12	No	SMZ/TMP	Continued							Prednisone	MP
13	Yes	SMZ/TMP	Continued	IZN; RFN; EMB; PZA	Continued	AmphoB	Continued			Hydrocortisone	Discontinued
14	No	SMZ/TMP	Continued	IZN; RFN; EMB; PZA	Continued					Methylprednisolone	Continued
15	Yes	SMZ/TMP	Continued	IZN; RFN; EMB; PZA	Continued					Hydrocortisone	Discontinued

TAZ/PIPC: piperacillin/tazobactam; SMZ-TMP: trimethoprim/sulfamethoxazole; AMP/SUM: ampicillin/sulbactam; AmphoB: amphotericin B; MP: methylprednisolone; IZN: isoniazid; RFN: rifampicin; EMB: ethambutol; PZA: pyrazinamide.

Please cite this article in press as: Ortiz G, et al. Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Med Intensiva*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.01.007>

other authors,²⁰⁻²² confirm the useful information that open lung biopsies provide in patients with ARDS of unknown etiology.

The treatment was changed in roughly 3 of 4 patients based on the open lung biopsy results. The most frequent intervention was to discontinue antimicrobial (antibiotics 3/14; antituberculosis 5/10; antifungal 4/6 and antiviral 1/3) or steroid (5/10) treatment. In only one of the cases the antibiotics were changed, and in 3 of the cases steroid therapy was started after the open lung biopsy results. This is highly relevant because this means that without the information provided by the open lung biopsy, most of the patients would be exposed to an unnecessary risk sourced from the side effects of each drug. In addition, it is well known that drugs can exert their benefit only if the population in which they are tested present their target.²⁹ Most of the preclinical ARDS models used for discovering and testing new drugs exhibit the DAD pattern,³⁰ but only half of ARDS patients present DAD.^{20,31} This low clinical and pathological correlation may be responsible for the lack of effective pharmacological treatments in ARDS patients.^{6,15} In our cohort, we found that ARDS with DAD constituted 0.80 of the population, which was a higher proportion than what was reported in a recent meta-analysis (meta proportion of DAD 0.48, 95CI, 0.42-0.53).²⁰ We speculate that this difference could be related to the fact that we only use this procedure in cases of completely unknown ARDS, after the patient has been evaluated by a multidisciplinary team and has undergone an exhaustive work-up diagnosis. Given the small sample, we could not exclude that this discrepancy was explained coincidentally. On the other hand, diagnosing pathological patterns different from DAD is also relevant because most of them constitute entities with specific treatments and outcomes.^{10,20,7-28} For example, patient 15 had a high clinical suspicion of bilateral pulmonary pneumonia but the pathology analysis found alveolar edema, which could be associated with a better outcome. On the contrary, the unexpected discovery of lung cancer in patient 1 undoubtedly darkens her outcome.

In reference to procedure safety, we found that roughly 0.25 of patients presented one side effect but none of these complications resulted in death (the cause of death in the two patients with an air leak was refractory hypoxemia with shock; the other death was from refractory hypoxemia). This proportion is similar to that observed in a recent meta-analysis (metaproportion 0.23, 95CI 0.16; 0.31).²³ Furthermore, the main complication (air leak) in our cohort was also the most frequent complication in the meta-analysis mentioned before.²³ This result should be considered cautiously because it is clear that open lung biopsy is an invasive and complex procedure associated with severe side effects.

Another important feature of our study is the fact that all open lung biopsies were performed by a senior thoracic surgeon at bedside without transferring the patient to the operating theater. Similar to the cohort reported on by Charbonney et al.,²⁴ this procedure was not associated with any side effect and could avoid some risks associated with patients' transference such as transitory disconnection of mechanical ventilation, mobilization in an unstable condition or intravenous access loss.^{25,26}

This study has several limitations, firstly it is a retrospective study that includes a wide period of time (seven years) during which several treatments have changed. Indeed, some clinical parameters that we currently recognize as relevant (e.g. driving pressure, plateau pressure or prone position) were not recorded. This limitation, which is also shared by similar studies (Guerin et al.²¹: 1998-2013; Kao et al.²²: 1999-2014 and Charbonney et al.²⁴: 1993-2005), reflects the difficulty for conducting this type of study. Secondly, it has been carried out in a single center. Thirdly, there is an evident selection bias (e.g. non-resolving ARDS, different time lapsed between ARDS diagnosis and open lung biopsy, non-consecutive patients, etc.). Finally, the size of the cohort is relatively small.

This study also presents several strengths: (a) the review of the lung samples was double blind and (b) all the patients were evaluated by an interdisciplinary group of physicians with well demonstrated experience in ARDS.

To conclude, the information provided from the pathological result of the open lung biopsy performed at bedside in ARDS patients with unknown etiology could be relevant as it may optimize the treatment and outcome. Likewise, this invasive procedure seems to be associated with an acceptable risk. However, a natural question for future studies might be "Are side effects of treatment and procedures that are empirically applied to ARDS patients worse or more dangerous than side effects of open lung biopsy?"

Authors contribution

Review concept, design and writing the manuscript: GO, MG, DM, PC

Conflict of interest

On behalf of all authors, the corresponding author declares that we have no conflicts of interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.medin.2018.01.007](https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.01.007).

References

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TLLB. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2:319-23.
2. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307:2526-33.
3. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38:1573-82.
4. Tonelli AR, Zein J, Adams J, Ioannidis JPA. Effects of interventions on survival in acute respiratory distress syndrome: an umbrella review of 159 published randomized trials and 29 meta-analyses. *Intensive Care Med*. 2014;40:769-87.
5. Cardinal-Fernández P, Pey C, Kao K-C. ARDS: Time to "separate the wheat from the chaff". *J Crit Care*. 2016;34:31-2.

Please cite this article in press as: Ortíz G, et al. Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Med Intensiva*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.01.007>

6. Rios F, Iscar T, Cardinal-Fernández P. What every intensivist should know about acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29:354–63.
7. Cardinal-Fernández P, Correger E, Villanueva J, Rios F. Acute respiratory distress: from syndrome to disease. *Med Intensiva (English Ed)*. 2016;40:169–675.
8. Cardinal-Fernández P, Esteban A, Thompson BT, Lorente JA. ARDS: lessons learned from the heart. *Chest J*. 2015;147:7–8.
9. Guérin C, Thompson T, Brower R. The ten diseases that look like ARDS. *Intensive Care Med*. 2015;41:1099–102.
10. Aublanc M, Perinet S, Guérin C. Acute respiratory distress syndrome mimics: the role of lung biopsy. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23:24–9.
11. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Picucchi S, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration*. 2016;91:215–27.
12. Palakshappa JA, Meyer NJ. Which patients with ARDS benefit from lung biopsy? *Chest J*. 2015;148:1073–82.
13. Papazian L, Calfee CS, Chiumello D, Luyt C-E, Meyer NJ, Sekiguchi H, et al. Diagnostic workup for ARDS patients. *Intensive Care Med*. 2016;42:674–85.
14. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Nájera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med*. 2004;141:440–5.
15. Cardinal-Fernández P, Lorente JA, Ballén-Barragán A, Matute-Bello G. Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage, new insights on a complex relationship. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:844–50.
16. Society AT. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:277–304.
17. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the International multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:733–48.
18. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saurinier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270:2957–63.
19. Lorente JA, Cardinal-Fernández P, Muñoz D, Frutos-Vivar F, Thille AW, Jaramillo C, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with and without diffuse alveolar damage: an autopsy study. *Intensive Care Med*. 2015;41:1921–30.
20. Cardinal-Fernández P, Bajwa EK, Dominguez-Calvo A, Menéndez JM, Papazian L, Thompson BT. The presence of diffuse alveolar damage on open lung biopsy is associated with mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Chest J*. 2016;149:1155–64.
21. Guérin C, Bayle F, Leray V, Debord S, Stolian A, Yonis H, et al. Open lung biopsy in nonresolving ARDS frequently identifies diffuse alveolar damage regardless of the severity stage and may have implications for patient management. *Intensive Care Med*. 2015;41:222–30.
22. Kao K-C, Hu H-C, Chang C-H, Hung C-Y, Chiu L-C, Li S-H, et al. Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy. *Crit Care*. 2015;19:228.
23. Libby LJ, Gelbman BD, Altorki NK, Christos PJ, Libby DM. Surgical lung biopsy in adult respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:1254–60.
24. Charbonney E, Robert J, Pache J-C, Chevrolet J-C, Eggimann P. Impact of bedside open lung biopsies on the management of mechanically ventilated immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome of unknown etiology. *J Crit Care*. 2009;24:122–8.
25. Harish MM, Janarthanan S, Siddiqui SS, Chaudhary HK, Prabu NR, Divatia JV, et al. Complications and benefits of intrahospital transport of adult Intensive Care Unit patients. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20:448.
26. Wright I, Rogers PN, Ridley S. Risks in intrahospital transport. *Ann Intern Med*. 1988;108:638.
27. Sarmiento X, Guardiola JJ, Almirall J, Mesalles E, Mate JL, Soler M, et al. Discrepancy between clinical criteria for diagnosing acute respiratory distress syndrome secondary to community acquired pneumonia with autopsy findings of diffuse alveolar damage. *Respir Med*. 2011;105:1170–5.
28. Sarmiento X, Almirall J, Guardiola JJ, Mesalles E, Labarta L, Mate JL, et al. Study on the clinicopathological correlation in the secondary acute respiratory distress syndrome. *Med Intensiva (English Ed)*. 2011;35:22–7.
29. Prescott HC, Calfee CS, Thompson BT, Angus DC, Liu VX. Toward smarter lumping and smarter splitting: rethinking strategies for sepsis and acute respiratory distress syndrome clinical trial design. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:147–55.
30. Matute-Bello G, Downey G, Moore BB, Groshong SD, Matthay MA, Slutsky AS, et al. An official American Thoracic Society Workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44:725–38.
31. Cardinal-Fernandez P. Translational research in acute respiratory distress syndrome. *Med Intensiva*. 2017;41:133–4.

Please cite this article in press as: Ortiz G, et al. Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Med Intensiva*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.medint.2018.01.007>

IIIC. PACIENTES, METODOS Y RESULTADOS ESTUDIO 3

Predicción del impacto del daño alveolar difuso mediante biopsia pulmonar abierta en el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Estudio PREDATOR.

Predicting the impact of diffuse alveolar damage through open lung biopsy in acute respiratory distress syndrome. The PREDATOR Study.

Autores: Pablo Cardinal-Fernández (1, 2), Guillermo Ortiz (3, 4), Chih-Hao Chang (5), Kuo-Chin Kao (5), Emmanuelle Bertreau (6), Carole Philipponnet (7), Víctor Manuel Casero-Alonso (8), Bertrand Souweine (7), Emmanuel Charbonney (9), Claude Guérin (6,10,11,12)

(1) Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, Spain, (2) Fundación HM, Madrid, Spain, (3) Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia, (4) Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain, (5) Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwán, (6) Réanimation Médicale Hôpital de la Croix Rouse, Lyon, France, (7) Réanimation Médicale, Clermont-Ferrand, France, (8) Statistic Área, Universidad de Castilla, Ciudad Real, Spain, (9) Centre de Recherche Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Gouin Ouest, Montréal, (10) Lyon East Faculty of Medicine, University of Lyon, Lyon, France
11 INSERM, Créteil, France, (12) Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Publicación: Journal of Clinical Medicine. 2019 Jun; 8(6):829. Factor de impacto: 5,6. Q1

IIIC.1. PACIENTES ESTUDIO 3

Se incluyeron pacientes si cumplían con todos los criterios siguientes: a) 18 años o más de edad, b) diagnóstico de SDRA según la definición de Berlín (2) y, c) BPA se realizó durante su estancia en la UCI. Los pacientes no fueron incluidos si no cumplían con los criterios de SDRA de acuerdo con la definición de Berlín o si la histología pulmonar se obtuvo por otros medios.

III.2. MÉTODO ESTUDIO 3

Método: Se abordó a los centros que realizaban BPA en pacientes con SDRA. Entre ellos, cinco acordaron participar. Luego, se organizó una reunión en línea con el objetivo de definir: a) Criterios de inclusión y exclusión, b) variables a recuperar, c) tiempo para medición de las variables y, d) definiciones patológicas. Parte de los datos utilizados para el propósito del presente estudio han sido reportados previamente. Se estableció un formulario de registro de caso específico e incluyó una serie de variables registradas en el momento del diagnóstico de SDRA y de BPA para cada paciente inscrito. La definición de DAD utilizada en el presente estudio es la utilizada en los informes anteriores correspondientes: la presencia de edema, membranas hialinas que recubren los alvéolos e inflamación aguda intersticial. Otros patrones histológicos fueron considerados como no DAD.

Análisis de datos: Los valores se expresaron como mediana (cuartiles del primer tercio) y recuento (porcentaje), a menos que se indique lo contrario. Las comparaciones entre los grupos se realizaron mediante pruebas no paramétricas (prueba de Mann-Whitney o prueba de Chi-cuadrado) según sea necesario. El desenlace primario fue DAD en BPA. El desenlace secundario fue la mortalidad hospitalaria. El análisis estadístico específico se llevó a cabo utilizando, en primer lugar, para validar cada modelo, toda la base de datos se dividió aleatoriamente en dos cohortes independientes: una cohorte de entrenamiento que representó el 75% de todos los pacientes y una cohorte de validación que incluyó el 25% restante. En segundo lugar, para mantener el poder del estudio y reducir el sesgo de selección derivado de la exclusión de pacientes con datos faltantes (NA), realizamos un procedimiento de imputación multivariada por ecuaciones encadenadas (MICE). MICE es un procedimiento bien aceptado que estima el valor más probable para los datos faltantes en función de los datos observados. Del mismo modo, este procedimiento nos permite establecer un punto de partida ("semilla"), en este estudio, el número 2690 para garantizar que cada vez que se ejecuta el algoritmo de imputación produzca la misma base de datos. Como cualquier valor faltante no puede conocerse con una precisión del 100%, MICE genera varios conjuntos de datos (en este manuscrito cinco conjuntos de datos por cada valor faltante) que representan la incertidumbre del valor original. Cada conjunto de datos difería solo para los valores de

NA y se analizó de forma independiente para cada. MICE incluye tres pasos: imputaciones múltiples, análisis y agrupación. En tercer lugar, se utilizó un modelo de regresión logística por separado para el DAD y la predicción de mortalidad hospitalaria. Para eso, las variables incluidas en el modelo se agruparon automáticamente.

Conjuntos de datos: Este procedimiento resultó en un PLRM (modelo de regresión logística agrupado) único que considera todos los datos significativos de todos los conjuntos de datos. A medida que creamos cinco conjuntos de datos, incluimos en el denominado PLRM máximo todas esas variables, que, en al menos uno de los cinco conjuntos de datos exhibieron un valor $P < 0,1$. Para ayudar al lector a manejar mejor el manuscrito, solo los resultados de la primera base de datos se incluyeron en el texto principal. Las variables con el valor p más alto se eliminaron una por una del modelo hasta que todas las variables en el modelo tuvieran un valor $P < 0,05$ (procedimiento de retroceso). La odds ratio (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% se utilizaron para cuantificar la fuerza de la asociación entre covariables y variables dependientes. Cuarto, calculamos el área bajo la curva de características operativas del receptor (AUROC), la precisión, la sensibilidad y la especificidad, y la probabilidad positiva y negativa en cada conjunto de datos. Se calculó el rendimiento de los cinco conjuntos de datos para cada resultado. Finalmente, también probamos nuestra cohorte de validación con el modelo de autopsia de Lorente et al. Para predecir DAD y el modelo de Kao et al. para predecir mortalidad hospitalaria. El análisis estadístico se realizó con el software R (R: un lenguaje y entorno para la computación estadística. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL <http://www.R-project.org>) y CBCgrps y MICE bibliotecas.

III.3. RESULTADOS ESTUDIO 3

Los 258 pacientes con SDRA (31 leves, 125 moderados, 102 graves) se dividieron aleatoriamente en una cohorte de entrenamiento ($n = 193$) y validación ($n = 65$). BPA se realizó 6 (2–12) días después de la admisión en la UCI. La proporción de NA entre la cohorte de entrenamiento y validación fue similar. Se observó DAD en 143 de 258 pacientes (55%) sin diferencias entre las cohortes de entrenamiento y validación (56%

frente a 52%, respectivamente, $P = 0,68$). Se observó mortalidad hospitalaria en 158 de 258 pacientes (61%) sin diferencias entre el entrenamiento y las cohortes de validación (61% vs. 63%, $P = 0,84$) (Tablas 6 y 7).

Tabla 6. Comorbilidades y características basales de 258 pacientes con SDRA en las cohortes de entrenamiento y validación.

Comorbilidades	Todos los pacientes (n=258)	Entrenamiento (n=193)	Validación (n=65)	Valor <i>p</i> entre entrenamiento y validación
Fumar en activo	42 (16)	37 (19)	5 (8)	0,048
Neoplasias sólidas activas	48 (19)	37 (19)	11 (17)	0,827
Neoplasia activa de hemato-oncología	39 (15)	32 (17)	7 (11)	0,352
Quimioterapia en los últimos 3 meses	29 (11)	22 (11)	7 (11)	1,000
Trasplante de órganos	8 (3)	7 (4)	1 (2)	0,684
Síndrome de inmunodeficiencia aguda/humano*virus de la inmunodeficiencia	10 (4)	7 (4)	3 (5)	0,716
Hipertensión arterial	71 (28)	55 (28)	16 (25)	0,656
Isquemia coronaria	28 (11)	22 (11)	6 (9)	0,798
Insuficiencia cardíaca crónica (NYHA III o IV)	29 (11)	22 (11)	7 (11)	1,000
Lesión renal crónica	13 (5)	11 (6)	2 (3)	0,527
Diabetes mellitus	46 (18)	35 (18)	11 (17)	0,973
Diabetes mellitus que requiere insulina	8 (3)	8 (4)	0 (0)	0,208
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	48 (19)	35 (18)	13 (20)	0,881
Oxigenoterapia domiciliaria	10 (4)	8 (4)	2 (3)	1,000
Agonista inhalado 2	6 (2)	6 (3)	0 (0)	0,342
Esteroides inhalados	11 (4)	11 (6)	0 (0)	0,071
Esteroides sistémicos	27 (10)	26 (13)	1 (2)	0,013
Característica de línea de base				
Género femenino	89 (34)	66 (34)	23 (35)	0,981
Edad (años)	62 (46; 71)	61 (46; 70)	64 (48; 74)	0,372
Peso (Kg)	65 (57; 76)	65 (57; 75)	69 (60; 77)	0,343

Cambios fisiológicos y morfológicos del paciente en ventilación mecánica invasiva.

DAD	109 (55,4)	109 (56,6)	34 (52,3)	0,656
Días de SDRA a BPA	6 (2; 12)	6 (2; 12)	6 (2; 14)	0,819
Días desde el ingreso hospitalario a SDRA	3 (1; 9)	3 (0; 90)	4 (1; 80)	0,790
Duración de la estancia hospitalaria (días)	39 (21; 63)	39 (21; 62)	40 (21; 67)	0,977
Duración de la estancia en la UCI (días)	29,5(16; 47)	29 (16; 47)	34 (17; 48)	0,396
Días de VMI	18,5(11; 37)	20 (11; 41)	17 (11; 32)	0,631

N (%); • mediana (primero; tercer cuartil); UCI: unidad de cuidados intensivos; BPA: biopsia pulmonar abierta; VMI: ventilación mecánica invasiva; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; NYHA: Asociación del Corazón de Nueva York.

Tabla 7. Datos en el momento del diagnóstico de SDRA y de BPA en 258 pacientes con SDRA en las cohortes de capacitación y validación.

	Día de Diagnóstico SDRA				Día de BPA			
	Todos los pacientes (n = 258)	Entrenamiento (n = 193)	Validación (n = 65)	Valor p	Todos los pacientes (n = 258)	Entrenamiento (n = 193)	Validación (n = 65)	Valor p
FiO ₂	0,8 (0,6; 1,0)	0,8 (0,6; 1,0)	0,8 (0,6; 1,0)	0,418	0,6 (0,5; 0,8)	0,6 (0,5; 0,8)	0,6 (0,5; 0,7)	0,042
PaO ₂ (mmHg)	80 (65; 106)	78 (63; 105)	86 (68; 109)	0,342	75 (63; 89)	74 (64; 90)	76 (63; 87)	0,486
PaO ₂ /FiO ₂	115 (81; 160)	114 (76; 162)	124 (86; 158)	0,517	135 (93; 178)	136 (91; 178)	129 (98; 173)	0,751
PaCO ₂ (mmHg)	41 (34; 51)	41 (35; 51)	41 (33; 52)	0,882	47 (39; 57)	47 (39; 57)	46 (39; 57)	0,814
Volumen de marea (mL)	410 (360; 455)	420 (361; 460)	400 (350; 450)	0,178	420 (359; 500)	420 (359; 500)	400 (350; 500)	0,36
Volumen de marea por kg (ml/kg)	6 (5; 8)	6 (5; 8)	6 (5; 7)	0,075	6 (5; 8)	6 (5; 8)	6 (5; 7)	0,187
Presión de meseta (cmH ₂ O)	24 (21; 28)	24 (21; 28)	24 (22; 28)	0,123	30 (26; 35)	30 (25; 33)	33 (27; 36)	0,003
PEEP (cmH ₂ O)	10 (8; 12)	10 (8; 12)	10 (8; 12)	0,044	10 (6; 12)	10 (5; 13)	10 (8; 12)	0,726
Presión de conducción (cmH ₂ O)	15 (12; 19)	15 (12; 19)	14 (12; 19)	0,351	19 (16; 24)	19 (16; 24)	22 (15; 25)	0,104
Cumplimiento estático (ml/cmH ₂ O)	27 (22; 32)	28 (23; 34)	27 (19; 29)	0,012	22 (15; 27)	23 (17; 28)	16 (12; 27)	0,002
PH arterial	7,38 (7,29; 7,44)	7,37 (7,29; 7,43)	7,38 (7,29; 7,44)	0,369	7,39 (7,33; 7,45)	7,38 (7,32; 7,43)	7,41 (7,35; 7,46)	0,038
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	25 (20; 30)	25 (20; 30)	25 (19; 30)	0,782	25 (20; 30)	25 (20; 30)	24 (21; 30)	0,922
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	103 (90; 120)	100 (89; 120)	111 (92; 120)	0,092	99 ± 20	98 ± 20	102 ± 21	0,172
PAS (mmHg)	114 (100; 133)	117 (100; 134)	106 (98; 128)	0,238				0,294
Temperatura(C)	37,2 (36,5; 38,2)	37,2 (36,5; 38,0)	37,6 (36,8; 38,2)	0,210	37,0 (36,4; 37,8)	37,0 (36,4; 37,8)	37,0 (36,8; 37,6)	0,993
Posición propensa a la posición de la posición de la posición	2 (1)	2 (1)	0 (0)	1,000	13 (5)	9 (5)	4 (6)	0,743
Hemoglobina (g/dL)	10,6 (8,8; 12,2)	10,5 (8,6; 12,3)	10,7 (9,5; 12,2)	0,198	9,5 (8,6; 10,5)	9,5 (8,5; 10,5)	9,7 (8,8; 10,7)	0,163
Leucocitos (cells/ μ L)	11,801 (8800; 16,300)	12,000 (8900; 15,400)	11,300 (8800; 17,600)	0,982	11,500 (8500; 17,000)	11,600 (8600; 15,800)	10,100 (6900; 18,200)	0,512
Plaquetas (cells/ μ L)	182,001	173,000	189,000	0,228	173,000	178,000	169,000	0,961

Cambios fisiológicos y morfológicos del paciente en ventilación mecánica invasiva.

	(117,000; 282,000)	(111,000; 285,000)	(150,000; 261,000)		(111,000; 259,000)	(104,000; 263,000)	(120,000; 239,000)	
Creatinina (mg/dL)	0,88 (0,66; 1,30)	0,90 (0,70; 1,31)	0,74 (0,60;1,30)	0,046	0,88 (0,59; 1,34)	0,94 (0,62; 1,49)	0,80 (0,51; 1,13)	0,048
INR	1,20 (0,90; 1,0)	1,20 (0,90; 1,40)	1,20 (0,90; 1,40)	0,883	1,20 (1,10; 1,30)	1,20 (1,10; 1,40)	1,20 (1,10;1,30)	0,806
Bilirrubina total (mg/dL)	0,58 (0,30; 1,06)	0,59 (0,30; 1,06)	0,50 (0,30; 0,77)	0,429	0,47 (0,24,0,90)	0,47 (0,24; 0,90)	0,40 (0,20; 0,90)	0,581
Norepinefrina (mcg/kg/min)	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,1)	0,731	0,0 (0,0;0,1)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,08)	0,584
Antibióticos	180 (70)	132 (68)	48 (74)	0,502	89 (34)	71 (37)	18 (28)	0,237
Antimicóticos	30 (12)	24 (12)	6 (9)	0,636	21 (8)	16 (8)	5 (8)	1,000
Antiviral	29 (11)	23 (12)	6 (9)	0,714	14 (5)	10 (5)	4 (6)	0,756
Esteroides inhalados	11 (4)	11 (6)	0 (0)	0,071	5 (2)	5 (3)	0 (0)	0,335
Esteroides intravenoso	31 (12)	23 (12)	8 (12)	1,000	116 (45)	82 (42)	34 (52)	0,218

N (%); • mediana (primer-tercer cuartil). FiO₂: Fracción de oxígeno inspirado; PaO₂: oxígeno a presión parcial arterial; PaCO₂: presión parcial arterial de dióxido de carbono; PEEP: presión espiratoria final positiva; PAS: presión arterial sistólica; INR: relación internacional normalizada.

Tabla 8. Análisis bivariado de comorbilidades y características basales para la mortalidad hospitalaria y de DAD.

Comorbilidades	Todos los pacientes (n= 193)	No DAD (n= 84)	DAD (n=109)	Valor p entre DAD y no-DAD	Sobrevivientes (n=76)	No sobrevivientes (n=117)	Valor entre sobrevivientes y No Sobrevivientes
Fumar en activo	37 (19)	17 (20)	20 (18)	0,884	18 (24)	19 (16)	0,273
Neoplasias sólidas activas	37 (19)	12 (14)	25 (23)	0,184	13 (17)	24 (21)	0,689
Neoplasia hemato- oncología activa	32 (17)	15 (18)	17 (16)	0,823	8 (11)	24 (21)	0,104
Quimioterapia en los últimos 3 meses	22 (11)	9 (11)	13 (12)	0,973	9 (12)	13 (11)	1,000
Trasplante de órganos	7 (4)	3 (4)	4 (4)	1,000	2 (3)	5 (4)	0,706
Síndrome de inmunodeficiencia aguda/humano*virus de la inmunodeficiencia	7 (4)	3 (4)	4 (4)	1,000	4 (5)	3 (3)	0,437
Hipertensión arterial	55 (28)	25 (30)	30 (28)	0,857	20 (26)	35 (30)	0,705
Isquemia coronaria	22 (11)	3 (4)	19 (17)	0,006	9 (12)	13 (11)	1,000

Cambios fisiológicos y morfológicos del paciente en ventilación mecánica invasiva.

Insuficiencia cardíaca crónica (NYHA III o IV)	22 (11)	8 (10)	14 (13)	0,623	11 (14)	11 (9)	0,394
Lesión renal crónica	11 (6)	5 (6)	6 (6)	1,000	3 (4)	8 (7)	0,532
Diabetes mellitus	35 (18)	17 (2)	18 (17)	0,633	16 (21)	19 (16)	0,511
Diabetes mellitus que requiere insulina	8 (4)	4 (5)	4 (4)	0,730	7 (9)	1 (1)	0,007
Oxigenoterapia domiciliaria	8 (4)	6 (7)	2 (2)	0,080	3 (4)	5 (4)	1,000
Agonista inhalado 2	6 (3)	2 (2)	4 (4)	0,699	4 (5)	2 (2)	0,214
Esteroides inhalados	11 (6)	6 (7)	5 (5)	0,537	5 (7)	6 (5)	0,755
Esteroides sistémicos	26 (13)	13 (15)	13 (12)	0,615	10 (13)	16 (14)	1,000
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	35 (18)	12 (14)	23 (21)	0,303	16 (21)	19 (16)	0,511
Características de la línea de base							
Género femenino	66 (34)	30 (36)	36(33)	0,813	27 (36)	39 (33)	0,874
Edad (años)	61 (47)	61 (46; 69)	62 (47; 70)	0,590	56 (45; 66)	64 (49; 72)	0,010
Peso (kg)	65 (57; 75)	64 (54; 75)	65 (58;75)	0,321	65 (56; 85)	65 (57; 74)	0,813
Mortalidad hospitalaria	117(61)	43 (51)	74 (68)	0,027	35 (46)	74 (63)	0,227
Días de SDRA a BPA	6 (2; 12)	7 (2; 13)	6 (3; 11)	0,324	6,5 (2; 11)	6 (3, 12)	0,540
Días desde el ingreso hospitalario a SDRA	3 (0; 9)	3 (1; 8)	3 (0; 11)	0,897	2 (0; 9)	3 (1; 9)	0,700
Duración de la estancia hospitalaria (días)	39 (21; 62)	39 (22; 57)	40 (21; 63)	0,652	47 (33; 82)	34 (17; 53)	0,000
Duración de la estancia en la UCI (días)	29 (16; 47)	29 (16; 44)	29 (16; 47)	0,751	33 (21; 57)	26 (14; 38)	0,001
Días de ventilación mecánica invasiva	20 (11; 41)	15 (11; 31)	23 (11; 43)	0,433	17 (11; 35)	21 (11; 41)	0,472

Tabla 9. Análisis bivariado para DAD el día de SDRA y el día de BPA.

	Día de Diagnóstico SDRA				Todos los pacientes Cohorte de entrenamiento (n=193)	Día de BPA		
	Todos los pacientes (n=193)	No DAD (n=84)	DAD (n=109)	Valor p entre DAD y no-DAD		No DAD (n=84)	DAD (n=109)	Valor p entre DAD y no-DAD
FiO ₂	0,8 (0,6; 1,0)	0,8 (0,6; 1,0)	0,8 (0,6;1,0)	0,809	0,6 (0,5; 0,8)	0,6 (0,4; 0,8)	0,6 (0,5; 0,8)	0,095
PaO ₂ (mmHg)	78 (63; 105)	75 (62; 91)	84 (65; 115)	0,053	74 (64; 90)	74 (65; 86)	74 (63; 99)	0,770
PaO ₂ FiO ₂ tarifa	114 (76; 162)	107 (76; 150)	122 (78; 178)	0,188	134 (91; 178)	142 (98; 185)	132 (88; 170)	0,265
PaCO ₂ (mmHg)	41 (35; 51)	42 (35; 50)	40 (35; 51)	0,803	47 (39; 57)	46 (38; 55)	49 (39; 58)	0,268
Volumen de marea (mL)	420 (359; 500)	420 (350; 500)	440 (360; 500)	0,368	420 (361; 460)	420 (360; 460)	402 (362; 450)	0,498
Volumen de marea por kg (ml/kg)	6 (5; 8)	6 (5; 8)	6 (5; 8)	0,564	6 (5; 8)	6 (5; 8)	6 (5; 7)	0,493
Presión de meseta (cmH ₂ O)	24 (21; 28)	23 (20; 27)	25 (22; 29)	0,050	30 (25; 33)	28 (22; 32)	30 (27; 33)	0,007
PEEP (cmH ₂ O)	10 (8; 12)	10 (7; 12)	10 (8; 12)	0,292	10 (5; 13)	8 (5; 11)	10 (6; 14)	0,003
Presión de conducción (cmH ₂ O)	15 (12; 19)	14 (12; 18)	17 (13; 19)	0,244	19 (16; 24)	18 (16; 23)	20 (16; 24)	0,469
Cumplimiento estático (ml/cmH ₂ O)	28 (23; 34)	28 (23; 34)	25 (21; 33)	0,244	23 (17; 28)	24 (17; 31)	23 (17; 27)	0,431
PH arterial	7,37 (7,29; 7,43)	7,38 (7,31; 7,43)	7,37 (7,28; 7,42)	0,509	7,38 (7,32; 7,43)	7,38 (7,34; 7,45)	7,38 (7,31; 7,43)	0,275
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	25 (20; 30)	26 (21; 33)	24 (19; 30)	0,027	25 (20; 30)	25 (20; 30)	25 (19; 30)	0,505
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	100 (89; 120)	99 (86; 119)	102 (92; 121)	0,220	97,77 á 20,05	96,76 a 20,87	98,55 a 19,46	0,544
PAS (mmHg)	117 (100; 134)	116 (98; 132)	120 (101; 138)	0,520	118 (106; 134)	115 (106; 133)	121 (109; 135)	0,272
Temperatura (C)	37,2 (36,5; 38,0)	37,5 (36,6; 38,23)	37,1 (36,5; 37,9)	0,182	37,14±1,02	37,08±1,02	37,08±1,02	0,341
Posición propensa a la posición de la posición de la posición	2 (1)	0 (0)	2 (2)	0,506	9 (5)	4 (5)	5 (5)	1,000
Hemoglobina (g/dL)	10,5 (8,6; 12,3)	10,4 (8,6; 12,3)	10,6 (8,8; 12,3)	0,902	9,5 (8,5; 10,5)	9,4 (8,17; 10,1) 9,6 (8,6; 10,5)	9,6 (8,6; 10,5) 0,147	0,144
Leucocitos (células/L)	12	12,24	11,96	0,942	11,61	12,4	11,5	0,343

Cambios fisiológicos y morfológicos del paciente en ventilación mecánica invasiva.

	(8900; 15,400)	(9197; 15,300)	(8500; 15,590)	(8600; 15,800)		(8900; 16,625)	(8500; 15,400)	
Plaquetas (células/L)	(111,000; 285,000)	(96,000; 268,500)	(111,000; 294,000)	0,937	(104,000; 263,000)	(102,000; 277,250)	(105,000; 243,000)	0,560
Creatinina (mg/dL)	0,90 (0,70; 1,31)	0,94 (0,72; 1,38)	0,90 (0,70; 1,27)	0,675	0,94 (0,62; 1,49)	0,95 (0,63; 1,3)	0,9 (0,62; 1,71)	0,782
INR	1,2 (0,9; 1,4)	1,2 (1,0; 1,5)	1,1 (0,8; 1,3)	0,026	1,2 (1,1; 1,4)	1,2 (1,07; 1,3)	1,2 (1,1; 1,4)	0,466
Bilirrubina total (mg/dL)	0,59 (0,30; 1,06)	0,59 (0,29; 0,97)	0,60 (0,35; 1,10)	0,498	0,47 (0,24; 0,90)	0,47 (0,24; 0,90)	0,50 (0,24; 0,80)	0,931
Norepinefrina(mcg/kg/min)	0 (0,009)	0 (0,001)	0 (0,01)	0,151	0 (0,005)	0 (0,0)	0 (0,007)	0,582
Antibióticos	132 (68)	55 (65)	77 (71)	0,542	71 (37)	32 (38)	39 (36)	0,857
Medicamentos antimicóticos	24 (12)	8 (1)	16 (15)	0,392	16 (8)	7 (8)	9 (8)	1000
Medicamentos antivirales	23 (12)	8 (1)	15 (14)	0,499	10 (5)	3 (4)	7 (6)	0,518
Esteroides inhalados	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	5 (3)	0 (0)	5 (5)	0,070
Esteroides intravenosos	23 (12)	9 (11)	14 (13)	0,819	82 (42)	37 (44)	45 (41)	0,812

(%); • mediana (primer tercer cuartil). FiO₂: Fracción de oxígeno inspirado; PaO₂: oxígeno a presión parcial arterial; PaCO₂: presión parcial arterial de dióxido de carbono; PEEP: presión espiratoria final positiva; PAS: presión arterial sistólica; INR: relación internacional normalizada.

En análisis PLRM del día del diagnóstico de SDRA identificó frecuencia respiratoria OR 0,95; IC 95% 0,918–0,995; P=0,029) e isquemia coronaria (OR 5,974; IC 95% 1,668–21,339; P<0,001) como covariables independientes asociadas con DAD (Tabla 10). En el día de la BPA se el análisis PLRM identificó PEEP (OR 1,131; CI 95% 1,051–1,218; P<0,001) e isquemia coronaria (OR 6,820; CI95% 1,856–25,061; P<0,001) como covariables independientes asociadas con DAD (Tabla 10). El análisis del AUROC, precisión, sensibilidad, especificidad y razones de probabilidad de los modelos predictivos DAD y del modelo de autopsia desarrollado por Lorente et al. (109). Se muestran en la (Tabla 11 y Figura 5).

Cambios fisiológicos y morfológicos del paciente en ventilación mecánica invasiva.

Tabla 10. Análisis de regresión logística agrupado para predecir el uso de daños alveolares y la mortalidad hospitalaria.

	En el momento de SDRA		En el momento de BPA	
	Probabilidades-Relación (CI 95%)	P	Probabilidades-Relación (CI 95%)	P
DAD				
Frecuencia respiratoria (respiración por minuto)	0,956 (0,918–0,995)	0,029	-	-
Isquémica coronaria crónica (la referencia es ausencia)	5,974 (1,668–21,339)	0,006	6,820 (1,856–25,061)	<0,001
PEEP (cmH ₂ O)	-	-	1,131 (1,051–1,218)	<0,001
Mortalidad hospitalaria				
DAD (la referencia es ausencia)	2,296 (1,228–4,294)	<0,001	2,081 (1,053–4,114)	0,035
Diabetes mellitus que requiere insulina (la referencia es ausencia)	0,08 (0,009–0,710)	<0,023	0,093 (0,009–0,956)	0,046
Frecuencia respiratoria (respiración por minuto)	1,045 (1,001–1,091)	0,046	-	-
PaCO ₂ (mmHg)	-	-	1,051 (1,019–1,084)	0,002
Plaquetas (células/L)	-	-	0,999 (0,999–0,999)	0,001

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; BPA: biopsia pulmonar abierta; PEEP: presión positiva del final del espiratorio.

Tabla 11. Resumen del rendimiento del modelo para predecir DAD y mortalidad hospitalaria.

	AUROC *	Precisión *	Sensibilidad *	Especificidad	Relación de probabilidad positiva	Relación de probabilidad negativa
<i>Día de SDRA</i>						
DAD (Tc)	0,660 (0,585; 0,735)	0,59 (0,52; 0,66)	0,70 (0,60; 0,78)	0,45 (0,34; 0,56)	1,28 (1,02; 1,61)	0,66 (0,46; 0,96)
DAD (Vc)	0,562 (0,417; 0,706)	0,55 (0,43; 0,68)	0,72 (0,54; 0,86)	0,41 (0,24; 0,60)	1,23 (0,85; 1,76)	0,69 (0,35; 1,36)
Mortalidad (Tc)	0,659 (0,583; 0,737)	0,63 (0,56; 0,70)	0,87 (0,80; 0,92)	0,26 (0,17; 0,38)	1,18 (1,02; 1,37)	0,49 (0,27; 0,90)
Mortalidad (Vc)	0,513 (0,361; 0,664)	0,59 (0,46; 0,71)	0,81 (0,66; 0,91)	0,21 (0,07; 0,42)	1,03 (0,80; 1,32)	0,91 (0,34; 2,48)
DAD (modelo de Lorente aplicado al Vc)	0,580 (0,440; 0,720)	0,48 (0,36; 0,61)	0,28 (0,14; 0,45)	0,70 (0,51; 0,85)	0,97 (0,44; 2,13)	1,03 (0,76; 1,41)
<i>Día de BPA</i>						
DAD (Tc)	0,696 (0,621; 0,769)	0,51 (0,38; 0,63)	0,66 (0,47; 0,81)	0,35 (0,19; 0,55)	1,01 (0,71; 1,45)	0,97 (0,51; 1,90)
DAD (Vc)	0,534 (0,391; 0,678)	0,51 (0,38; 0,63)	0,66 (0,47; 0,81)	0,35 (0,19; 0,55)	1,01 (0,71; 1,45)	0,97 (0,51; 1,90)
Mortalidad (Tc)	0,778 (0,710; 0,843)	0,72 (0,65; 0,78)	0,82 (0,74; 0,88)	0,57 (0,45; 0,68)	1,92 (1,46; 2,53)	0,32 (0,21; 0,49)
Mortalidad (Vc)	0,634 (0,481; 0,787)	0,70 (0,58; 0,81)	0,89 (0,76; 0,96)	0,38 (0,19; 0,59)	1,43 (1,03; 1,98)	0,29 (0,10; 0,79)
Mortalidad (modelo de Kao Kum aplicado al Vc)	0,579 (0,428; 0,730)	0,65 (0,52; 0,76)	0,96 (0,84; 0,99)	0,12 (0,03; 0,32)	1,09 (0,93; 1,29)	0,35 (0,07; 2,33)

AUROC: área bajo curva del operador del receptor; * Valor medio de los 5 conjuntos de datos; Tc: cohorte de formación; Vc: cohorte de validación.

Tabla 12. Análisis bivariado de la mortalidad el día del diagnóstico de SDRA y el día de la BPA.

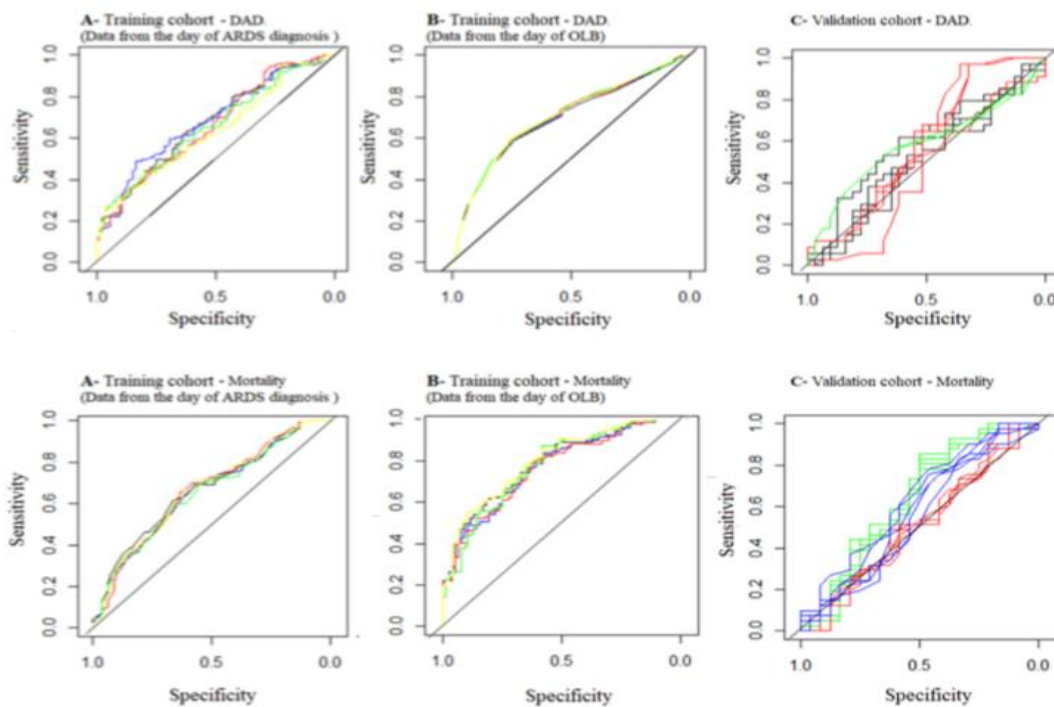
	Día de diagnóstico del SDRA				Día de la biopsia pulmonar abierta			
	Todos los pacientes (n= 193)	Sobrevivientes (n=76)	No sobrevivientes (n=117)	Valor entre sobrevivientes y No Sobrevivientes	Todos los pacientes (n= 193)	Sobrevivientes (n=76)	No sobrevivientes (n=117)	Valor entre sobrevivientes y No Sobrevivientes
FiO ₂	0,8 (0,6; 1,0)	0,8 (0,6; 0,9)	0,8 (0,6; 1,0)	0,131	0,6 (0,5; 0,8)	0,6 (0,4; 0,7)	0,6 (0,5; 0,8)	0,093
PaO ₂ (mmHg)	78 (63; 105)	75 (60; 92)	84 (65; 118)	0,018	74 (64; 90)	74 (64; 86)	74 (64; 93)	0,784
PaO ₂ /FiO ₂	114 (76; 162)	104 (76; 141)	118 (83; 174)	0,131	134 (91; 178)	141 (98; 179)	132 (67; 175)	0,288
PaCO ₂ (mmHg)	41,4 (35; 51)	41 (34; 51)	42 (35; 51)	0,458	47 (39; 57)	43 (35; 51)	52 (41; 61)	0,000
Volumen de marea (mL)	420 (359; 500)	420 (367; 500)	430 (350; 500)	0,830	420 (361; 460)	420 (379; 472)	400 (358; 450)	0,117
Volumen de marea por kg (ml/kg)	6 (5; 8)	6 (5; 8)	6 (5; 8)	0,994	6 (5; 8)	6 (5; 8)	6 (5; 7)	0,375
Presión de meseta (cmH ₂ O)	24 (21; 28)	23 (20; 27)	25 (22; 29)	0,010	30 (25; 33)	27 (22; 32)	31 (27; 35)	0,000
PEEP (cmH ₂ O)	10 (8; 12)	10 (8; 12)	10 (7; 10)	0,067	10 (5; 13)	10 (5; 13)	10 (5; 12)	0,739
Presión diferencial (cmH ₂ O)	15 (12; 19)	13 (12; 17)	17 (13; 19)	0,000	19 (16; 24)	18 (14; 22)	20 (17; 25)	0,008
Cumplimiento estático (ml/cmH ₂ O)	28 (23; 34)	30 (23; 35)	25 (21; 30)	0,009	23 (17; 28)	24 (20; 34)	21 (17; 27)	0,003
PH arterial	7,37 (7,29; 7,43)	7,37 (7,29; 7,42)	7,37 (7,29; 7,43)	0,890	7,38 (7,32; 7,43)	7,4 (7,35; 7,46)	7,36 (7,30; 7,42)	0,000
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	25 (20; 30)	24 (18; 30)	25 (20; 30)	0,096	25 (20; 30)	23 (20; 30)	25 (20; 30)	0,117
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	100 (89; 120)	99 (89; 112)	103 (89; 123)	0,271	97 (77; 20,05)	96,26; 18,22	98,75; 21,17	0,386
PAS (mmHg)	117 (100,134)	117,5 (102,130)	117 (99,138)	0,935	118 (106,134)	114 (105,75; 134)	119 (109,135)	0,636
Temperatura(C)	37,2 (36,5; 38,0)	37,5 (36,58; 38,32)	37,1 (36,5; 37,8)	0,234	37,14; 1,02	37,28; 1,12	37,05; 0,93	0,130

Posición propensa a la posición de la posición de la posición	2 (1)	2 (3)	0 (0)	0,154	9 (5)	5 (7)	4 (3)	0,320
Hemoglobina (g/dL)	10,5 (8,6; 12,3)	10,4 (8,67; 12,33)	10,6 (8,6; 12,2)	0,908	9,5 (8,5; 10,5)	9,61 (8,67; 10,5)	9,2 (8,5; 10,3)	0,174
Leucocitos (celulas/ μ L) ‡	12,000 (8900; 15,400)	11,400 (8075; 15,232)	12,500 (9200; 17,500)	0,29	11,610 (8600; 15,800)	11,400 (8795; 15,445)	12,300 (8500; 16,000)	0,820
Plaquetas (células/L) -	(111,000; 285,000) 199,000	199,000	164,000	0,291	178,000	213,000	160,000	
Creatinina (mg/dL)	0,90 (0,70; 1,31)	0,93 (0,72; 1,14)	0,89 (0,70; 1,42)	0,684	0,94 (0,62; 1,49)	0,80 (0,60; 1,18)	1,00 (0,65; 1,82)	0,021
INR	1,2 (0,9; 1,4)	1,2 (0,7; 1,4)	1,2 (1,0; 1,4)	0,743	1,2 (1,1; 1,4)	1,2 (1,1; 1,4)	1,2 (1,1; 1,3)	0,969
Bilirrubina total (mg /dL)	0,59 (0,30; 1,06)	0,70 (0,35; 1,14)	0,53 (0,29; 0,94)	0,109	0,47 (0,24; 0,90)	0,50 (0,24; 1,00)	0,47 (0,24; 0,80)	0,149
Norepinefrina(mcg/kg/min)	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,1)	0,739 0,0	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0 (0,0; 0,0)	0,921
Antibióticos	132 (68)	55 (72)	77 (66)	0,424 71	71 (37)	30 (39)	41 (35)	0,638
Medicamentos antifúngicos	24 (12)	9 (12)	15 (13)	1,000	16 (8)	6 (8)	10 (9)	1,000
Medicamentos antivirales	23 (12)	8 (11)	15 (13)	0,8 (10)	(5) 1	1 (1)	9 (8)	0,092
Esteroides inhalados					5 (3)	3 (4)	2 (2)	0,384
Esteroides intravenosos	23 (12)	12 (16)	11 (9)	0,267	82 (42)	35 (46)	47 (4)	0,510

Predicción de mortalidad: En la cohorte de entrenamiento, la presencia de DAD en el BPA y diabetes mellitus que requieren insulina, edad, cumplimiento estático, presión meseta, PEEP, tasa de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, presión de conducción, frecuencia respiratoria, temperatura, número de cuadrantes involucrados en la RX de tórax, frecuencia cardíaca y plaquetas en el momento del diagnóstico de SDRA fueron diferentes entre los sobrevivientes (n=76) y los no sobrevivientes (n=117), véase (Tablas 8 y 12). Las variables correspondientes fueron DAD en BPA y diabetes mellitus que requieren

insulina, edad, volumen corriente, cumplimiento estático, presión de conducción, presión de meseta, PaCO₂, pH arterial, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, bilirrubina total, creatinina, temperatura corporal y administración de medicamentos antivirales a el tiempo de BPA (Tablas 8 y 12). El DAD se asoció con aumento de la mortalidad (OR 2,296).

Figura 5. Curvas de funcionamiento del receptor (ROC) para predecir DAD.



La línea superior DAD. (A) Cohorte de formación. Datos del día del diagnóstico de SDRA (negro: dataset 1; azul: dataset 2; rojo: dataset 3, verde: dataset 4 y amarillo: dataset 5). (B) Cohorte de formación. Datos del día de OLB (negro: dataset 1; azul: dataset 2; rojo: dataset 3, verde: dataset 4 y amarillo: dataset 5). (C) Cohorte de validación. Los cinco conjuntos de datos de cada modelo están pintados con el mismo color (negro: el modelo de Lorente, rojo: día de SDRA, verde: día de OLB). Mortalidad en línea baja. (A) Cohorte de formación. Datos del día del diagnóstico de SDRA (negro: conjunto de datos 1; azul: conjunto de datos 2; rojo: dataset 3, verde: dataset 4 y amarillo: dataset 5). (B) Cohorte de formación. Datos del día de OLB (negro: dataset 1; azul: dataset 2; rojo: dataset 3, verde: dataset 4 y amarillo: dataset 5). (C) Cohorte de validación. Los cinco conjuntos de datos de cada modelo se pintan con el mismo color (rojo: día de SDRA, verde: día de OLB, azul; Kao et al. modelo).

Predicting the Impact of Diffuse Alveolar Damage through Open Lung Biopsy in Acute Respiratory Distress Syndrome—The PREDATOR Study

Pablo Cardinal-Fernandez ^{1,2}, Guillermo Ortiz ^{3,4}, Chih-Hao Chang ⁵, Kuo-Chin Kao ⁵, Emmanuelle Bertreau ⁶, Carole Philipponnet ⁷, Víctor Manuel Casero-Alonso ⁸, Bertrand Souweine ⁷, Emmanuel Charbonney ⁹ and Claude Guérin ^{6,10,11,12,*}

¹ Hospital Universitario HM Sanchinarro, 28050 Madrid, Spain; pablocardinal@hotmail.com

² Fundación HM, 28050 Madrid, Spain

³ Universidad del Bosque, Bogotá #131a2, Colombia; ortiz_guillermo@hotmail.com

⁴ Universidad de Barcelona, 08007 Barcelona, Spain

⁵ Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan 33005, Taiwan; ma7384@cgmh.org.tw (C.-H.C.); kck0502@cgmh.org.tw (K.-C.K.)

⁶ Réanimation Médicale Hôpital de la Croix Rousse, 69004 Lyon, France; emmanuelle.bertreau@chu-lyon.fr

⁷ Réanimation Médicale, F63000 Clermont-Ferrand, France; cphilipponnet@chu-clermontferrand.fr (C.P.); bsouweine@chu-clermontferrand.fr (B.S.)

⁸ Statistic Area, Universidad de Castilla-La Mancha, 13071 Ciudad Real, Spain; VictorManuel.Casero@uclm.es

⁹ Centre de Recherche Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM), 5400 boul. Gouin Ouest, Montréal, QC H4J 1C5, Canada; emmanuel.charbonney@umontreal.ca

¹⁰ Lyon East Faculty of Medicine, University of Lyon, 69100 Lyon, France

¹¹ INSERM, 955 Créteil, France

¹² Hospices Civils de Lyon, 69003 Lyon, France

* Correspondence: claude.guerin@chu-lyon.fr; Tel.: +33-426-109-418; Fax: +33-472-071-774

Received: 30 April 2019; Accepted: 31 May 2019; Published: 11 June 2019



Abstract: The aim of this retrospective and international study is to identify those clinical variables associated with diffuse alveolar damage (DAD), and to explore the impact of DAD on hospital mortality risk. Inclusion criteria were: adult patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) undergoing open lung biopsy (OLB) during their intensive care unit (ICU) management. The main end-points were: DAD and hospital mortality. In the training ($n = 193$) and validation cohorts ($n = 65$), the respiratory rate (odd ratio (OR) 0.956; confidence interval (CI) 95% 0.918; 0.995) and coronary ischemia (OR 5.974; CI95% 1.668; 21.399) on the day of ARDS had an average area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) of 0.660 (CI95% 0.585; 0.736) and 0.562 (0.417; 0.706), respectively. PEEP (OR 1.131; CI95% 1.051; 1.218) and coronary ischemia (OR 6.820; CI95% 1.856; 25.061) on the day of OLB had an average AUROC of 0.696 (CI95% 0.621; 0.769) and 0.534 (CI95% 0.391; 0.678), respectively, to predict DAD. DAD (OR 2.296; CI95% 1.228; 4.294), diabetes mellitus requiring insulin (OR 0.081; CI95% 0.009; 0.710) and the respiratory rate (OR 1.045; CI95% 1.001; 1.091) on the day of ARDS had an average AUROC of 0.659 (CI95% 0.583; 0.737) and 0.513 (CI95% 0.361; 0.664) to predict hospital mortality and DAD (OR 2.081; CI95% 1.053; 4.114), diabetes mellitus requiring insulin (OR 0.093; CI95% 0.009; 0.956), PaCO₂ (OR 1.051; CI95% 1.019; 1.084), and platelets count (OR 0.999; CI95% 0.999; 0.999) the day of OLB had an average AUROC of 0.778 (CI95% 0.710; 0.843) and 0.634 (CI95% 0.481; 0.787) to predict hospital mortality in the training and validation cohorts, respectively. In conclusion, DAD could not to be predicted clinically and was significantly associated with hospital mortality.

Keywords: acute respiratory distress syndrome; diffuse alveolar damage; acute respiratory failure

1. Introduction

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) remains a challenge for intensivists given its incidence (almost 10% of all intensive care unit (ICU) admissions) and high mortality rate [1]. The Berlin ARDS definition has acknowledged diffuse alveolar damage (DAD) as the pathological hallmark in the acute phase [2]. However, several studies on patients [3–5] or autopsies [6] have reported that only half of the subjects with ARDS actually had DAD. Thus, exploring the correlation between clinical and pathological diagnosis is important because: (a) ARDS outcome has been shown to be dependent on the presence or absence of DAD [3–5,7]; (b) the prevalence of DAD may explain why the beneficial effects of most pharmacological treatments in animal models [8] have not been observed in clinical practice [9–11]; and (c) several non-DAD pathological patterns correspond to diseases with specific treatments [7,10,12].

Tissue sampling is required to make the diagnosis of DAD. This can only be done with open lung biopsy (OLB). However, given the risks of the procedure [13,14], its indications are very restrictive [15,16] and only skilled practitioners and proper facilities can provide a reasonable benefit-to-risk ratio [4,5,11,17–19]. Biomarkers are an alternative to OLB. For example, procollagen III performed well to predict the fibro-proliferative stage of OLB in a cohort of 32 patients with persistent ARDS [20]. Currently, only one predictive model for DAD has been reported [6], but it is limited as it is based on autopsy data. On the other hand, the effect of DAD on mortality has been suggested in several studies [5,17,21,22] and in a meta-analysis [3]. However, the confounding variables were taken into account in only one of these studies [4]. This study proposed a predictive model of mortality, unfortunately, the discriminatory capability of this model was not reported and it was not validated in an independent cohort. Finally, steroid-sensitive histological patterns of OLB could have a better outcome than steroid-resistant histological patterns, including DAD [7]. All of the above data were obtained from small series of patients, and hence, there is a need to develop a model to predict DAD, as well as to define its impact on ARDS outcome.

With this rationale in mind, we undertook the present study. Our primary hypothesis was to explore whether DAD could be better predicted from data recorded at the time of ARDS or at the time of OLB. We based this reasoning on the fact that ARDS with DAD constitutes a clinical-pathological entity different from ARDS without DAD [2,4–6]. Our secondary hypothesis was that DAD is associated with an increased risk of ARDS mortality. This hypothesis is in line with the results of previous studies [4,5]. However, the external validation of this result is low because the studies were single-center or not based on patient data [3–5].

2. Methods

The protocol was approved by an ethics committee (Comité Consultatif de Protection des personnes Sud-Est II) of the Lyon University Hospital, Lyon, France on 10 October 2016 (IRB number 00009118). Informed consent from the patients or their next of kin was waived.

First of all, centers that performed OLB in patients with ARDS were approached. Among them, five agreed to participate. Then, an online meeting was organized with the aim to define: (a) inclusion and exclusion criteria; (b) variables to be retrieved; (c) time-point for variables; and (d) pathological definitions. Part of the data used for the purpose of the present study has been previously reported [4,5,17,18].

Patients were included if they met all the following criteria: (a) 18 years or more in age; (b) diagnosis of ARDS according to the Berlin definition [2]; and (c) OLB was performed during their ICU stay. Patients were not included if they did not meet ARDS criteria according to the Berlin definition or if lung histology was obtained by other means. A specific case record form was set out and included a series of variables recorded at the time of ARDS diagnosis and of the OLB (Table S1) for each enrolled patient. The DAD definition used in the present study is that used in the corresponding previous reports: the presence of edema, hyaline membranes lining alveoli, and interstitial acute inflammation [4,5]. Other histological patterns were considered as non-DAD.

3. Data Analysis

Values were expressed as median (first-third quartiles) and count (percentage), unless otherwise stated. Comparisons between groups were performed using nonparametric tests (Mann-Whitney test or Chi-squared Test) as required.

The primary end-point was DAD on OLB. The secondary end-point was hospital mortality.

The specific statistical analysis was carried out using the following steps (Figure S1).

First, to validate each model, the whole database was randomly divided into two independent cohorts: a training cohort that accounted for 75% of all the patients and a validation cohort that included the remaining 25%.

Second, to maintain the power of the study and to reduce the selection bias sourced from excluding patients with missing data (NA), we conducted a multivariate imputation by chained equations (MICE) procedure [23,24]. MICE is a well-accepted procedure that estimates the most probable value for missing data based on the observed data. Likewise, this procedure allows us to set a starting point ("seed"), in this study the number 2690, to ensure that every time the imputation algorithm is running it produces the same database. As any missing value cannot be known with a 100% accuracy, MICE generates several datasets (in this manuscript five datasets per each missing value) that represent the uncertainty of the original value. Each data set differed only for NAs values and was analyzed independently for each [25]. MICE includes three steps: multiple imputations, analysis and pooling.

Third, a pooled logistic regression model (PLRM) was used separately for DAD and hospital mortality prediction. For that, the variables included in the model were automatically pooled over all the data sets. This procedure resulted in a unique PLRM that considers all significant data from all datasets [26]. As we created five data sets, we included in the so-called maximum PLRM all those variables, which, in at least one of five data sets exhibited a p value <0.1 . To help the reader to better handle the manuscript, only the results from the first data base were included in the main text. The other results (databases 2 to 5) are shown in the online material. This strategy explains why some not statistically significant variables were included in the PLRM. Then, the variables with the highest p value were removed one by one from the model until all the variables in the model had a p value <0.05 (backward step procedure) (Figure S1). The odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) were used to quantify the strength of the association between covariates and dependent variable.

Fourth, we calculated the area under receiver operating characteristic curve (AUROC), the accuracy, sensitivity, and specificity, and the positive and negative likelihood for the PLRM in each dataset. The performance of the five datasets for each result was calculated. Finally, we also tested our validation cohort with both Lorente et al.'s autopsy model [6] to predict DAD and Kao et al.'s model [4] to predict hospital mortality.

The statistical analysis was performed using R software (R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL <http://www.R-project.org>) and the CBCgrps [27] and MICE [26] libraries.

4. Results

The 258 patients with ARDS (31 mild, 125 moderate, 102 severe) were randomly divided into a training ($n = 193$) and a validation ($n = 65$) cohort. OLB was performed 6 (2–12) days after admission into the ICU. No NA was found in the categorical variables, but several continuous variables were incomplete. The proportion of NAs between the training and validation cohort was similar (Table S2). After imputation, both cohorts were similar (see Tables 1 and 2 for dataset 1 and Table S3 for the datasets 2 to 5). Results pertaining to dataset 1 are shown in the main text, datasets 2–5 are available in the Supplementary Materials.

DAD was observed in 143 of 258 patients (55%) with no difference between the training and the validation cohorts (56% vs. 52%, respectively, $p = 0.68$). Hospital mortality was observed in 158 of 258 patients (61%) with no difference between the training and the validation cohorts (61% vs. 63%, $p = 0.84$).

Table 1. Comorbidities and baseline characteristics of 258 patients with ARDS in the training and validation cohorts.

Comorbidities	All Patients (n = 258)	Training (n = 193)	Validation (n = 65)	p Value between Training and Validation
Active smoking †	42 (16)	37 (19)	5 (8)	0.048
Active solid neoplasms †	48 (19)	37 (19)	11 (17)	0.827
Active hemato-oncology neoplasm †	39 (15)	32 (17)	7 (11)	0.352
Chemotherapy within the last 3 months †	29 (11)	22 (11)	7 (11)	1.000
Organ transplant †	8 (3)	7 (4)	1 (2)	0.684
Acute immunodeficiency syndrome/human immunodeficiency virus †	10 (4)	7 (4)	3 (5)	0.716
Arterial hypertension †	71 (28)	55 (28)	16 (25)	0.656
Coronary ischemia †	28 (11)	22 (11)	6 (9)	0.798
Chronic cardiac failure (NYHA III or IV) †	29 (11)	22 (11)	7 (11)	1.000
Chronic kidney injury †	13 (5)	11 (6)	2 (3)	0.527
Diabetes mellitus †	46 (18)	35 (18)	11 (17)	0.973
Diabetes mellitus requiring insulin †	8 (3)	8 (4)	0 (0)	0.208
Chronic obstructive pulmonary disease †	48 (19)	35 (18)	13 (20)	0.881
Domiciliary oxygen therapy †	10 (4)	8 (4)	2 (3)	1.000
Inhaled β2 agonist †	6 (2)	6 (3)	0 (0)	0.342
Inhaled steroids †	11 (4)	11 (6)	0 (0)	0.071
Systemic steroids †	27 (10)	26 (13)	1 (2)	0.013
Baseline Characteristic				
Female gender †	89 (34)	66 (34)	23 (35)	0.981
Age (years) ‡	62 (46; 71)	61 (46; 70)	64 (48; 74)	0.372
Weight (Kg) ‡	65 (57; 76)	65 (57; 75)	69 (60; 77)	0.343
Diffuse Alveolar Damage †	109 (55.4)	109 (56.6)	34 (52.3)	0.656
Days from ARDS to OLB ‡	6 (2; 12)	6 (2; 12)	6 (2; 14)	0.819
Days from hospital admission to ARDS ‡	3 (1; 9)	3 (0; 90)	4 (1; 80)	0.790
Length of hospital stay (days) ‡	39 (21; 63)	39 (21; 62)	40 (21; 67)	0.977
Length of ICU stay (days) ‡	29.5 (16; 47)	29 (16; 47)	34 (17; 48)	0.396
Days on invasive mechanical ventilation ‡	18.5 (11; 37)	20 (11; 41)	17 (11; 32)	0.631

† n (%); ‡ median (first; third quartiles); ICU: intensive care unit; OLB: open lung biopsy; ARDS: acute respiratory distress syndrome; NYHA: New York Heart Association. Only Data set 1 is shown here; data sets 2–5 are reported in Table S3.

4.1. Diffuse Alveolar Damage Prediction

In the training cohort, coronary ischemic disease, home oxygen supplementation, plateau pressure, positive end-expiratory pressure (PEEP), PaO₂/FiO₂ ratio, respiratory rate, temperature, Index Normalized Ratio and dobutamine dose were significantly different between patients with (n = 84) and without DAD (n = 109) at the time of ARDS diagnosis (Tables 3 and 4, and Table S4). At the time of OLB, the corresponding variables were coronary ischemic disease, home oxygen supplementation, chronic use of inhaled steroids, plateau pressure, PEEP and number of affected quadrants in the chest X-ray (Tables 3 and 4, and Table S4).

The PLRM using the data from the day of the ARDS diagnosis identified respiratory rate OR 0.95; CI95% 0.918–0.995; p = 0.029) and coronary ischemia (OR 5.974; CI95% 1.668–21.339; p < 0.001) as independent covariates associated with DAD (Table 5). The PLRM using data from the day of the OLB identified PEEP (OR 1.131; CI95% 1.051–1.218; p < 0.001) and coronary ischemia (OR 6.820; CI95% 1.856–25.061; p < 0.001) as independent covariates associated with DAD (Table 5). AUROC, accuracy, sensitivity, specificity and likelihood ratios from the DAD predictive models and from the autopsy model developed by Lorente et al. [6] are shown in Table 6 (Figure 1).

Table 2. Data at the time of ARDS diagnosis and of OLB in 258 ARDS patients in the training and validation cohorts.

	Day of Acute Respiratory Distress Syndrome Diagnosis				Day of Open Lung Biopsy			
	All Patients (n = 258)	Training (n = 193)	Validation (n = 65)	p Value	All Patients (n = 258)	Training (n = 193)	Validation (n = 65)	p Value
FiO ₂ †	0.8 (0.6; 1.0)	0.8 (0.6; 1.0)	0.8 (0.6; 1.0)	0.418	0.6 (0.5; 0.8)	0.6 (0.5; 0.8)	0.6 (0.5; 0.7)	0.042
PaO ₂ (mmHg) †	80 (65; 106)	78 (63; 105)	86 (68; 109)	0.342	75 (63; 89)	74 (64; 90)	76 (63; 87)	0.486
PaO ₂ /FiO ₂ rate †	115 (81; 160)	114 (76; 162)	124 (86; 158)	0.517	135 (93; 178)	136 (91; 178)	129 (98; 173)	0.751
PaCO ₂ (mmHg) †	41 (34; 51)	41 (35; 51)	41 (33; 52)	0.882	47 (39; 57)	47 (39; 57)	46 (39; 57)	0.814
Tidal volume (mL) †	410 (360; 455)	420 (361; 460)	400 (350; 450)	0.178	420 (359; 500)	420 (359; 500)	400 (350; 500)	0.36
Tidal volume per kg (mL/kg) †	6 (5; 8)	6 (5; 8)	6 (5; 7)	0.075	6 (5; 8)	6 (5; 8)	6 (5; 7)	0.187
Plateau pressure (cmH ₂ O) †	24 (21; 28)	24 (21; 28)	24 (22; 28)	0.123	30 (26; 35)	30 (25; 33)	33 (27; 36)	0.003
PEEP (cmH ₂ O) †	10 (8; 12)	10 (8; 12)	10 (8; 12)	0.044	10 (6; 12)	10 (5; 13)	10 (8; 12)	0.726
Driving pressure (cmH ₂ O) †	15 (12; 19)	15 (12; 19)	14 (12; 19)	0.351	19 (16; 24)	19 (16; 24)	22 (15; 25)	0.104
Static compliance (mL/cmH ₂ O) †	27 (22; 32)	28 (23; 34)	27 (19; 29)	0.012	22 (15; 27)	23 (17; 28)	16 (12; 27)	0.002
Arterial pH †	7.38 (7.29; 7.44)	7.37 (7.29; 7.43)	7.38 (7.29; 7.44)	0.369	7.39 (7.33; 7.45)	7.38 (7.32; 7.43)	7.41 (7.35; 7.46)	0.038
Respiratory rate † (breaths per minute) †	25 (20; 30)	25 (20; 30)	25 (19; 30)	0.782	25 (20; 30)	25 (20; 30)	24 (21; 30)	0.922
Heart rate (beats per minute) †	103 (90; 120)	100 (89; 120)	111 (92; 120)	0.092	99 ± 20	98 ± 20	102 ± 21	0.172
SAP (mmHg) †	114 (100; 133)	117 (100; 134)	106 (98; 128)	0.238	119 (108; 135)	118 (106; 134)	121 (109; 140)	0.294
Temperature (°C) †	37.2 (36.5; 38.2)	37.2 (36.5; 38.0)	37.6 (36.8; 38.2)	0.210	37.0 (36.4; 37.8)	37.0 (36.4; 37.8)	37.0 (36.8; 37.6)	0.993
Prone position †	2 (1)	2 (1)	0 (0)	1.000	13 (5)	9 (5)	4 (6)	0.743
Hemoglobin (gr/dL) †	10.6 (8.8; 12.2)	10.5 (8.6; 12.3)	10.7 (9.5; 12.2)	0.198	9.5 (8.6; 10.5)	9.5 (8.5; 10.5)	9.7 (8.8; 10.7)	0.163
Leukocytes (cells/μL) †	11,800 (8800; 16,300)	12,000 (8900; 15,400)	11,300 (8800; 17,600)	0.982	11,500 (8500; 17,000)	11,600 (8600; 15,800)	10,100 (6900; 18,200)	0.507
Platelets (cells/μL) †	182,000 (117,000; 282,000)	173,000 (111,000; 285,000)	189,000 (150,000; 261,000)	0.228	173,000 (111,000; 259,000)	178,000 (104,000; 263,000)	169,000 (120,000; 239,000)	0.956
Creatinine (mg/dL) †	0.88 (0.66; 1.30)	0.90 (0.70; 1.31)	0.74 (0.60; 1.30)	0.046	0.88 (0.59; 1.34)	0.94 (0.62; 1.49)	0.80 (0.51; 1.13)	0.048
INR †	1.20 (0.90; 1.40)	1.20 (0.90; 1.40)	1.20 (0.90; 1.40)	0.883	1.20 (1.10; 1.30)	1.20 (1.10; 1.40)	1.20 (1.10; 1.30)	0.806
Total bilirubin (mg/dL) †	0.58 (0.30; 1.06)	0.59 (0.30; 1.06)	0.50 (0.30; 0.77)	0.429	0.47 (0.24; 0.90)	0.47 (0.24; 0.90)	0.40 (0.20; 0.90)	0.581
Norepinephrine (mcg/kg/min) †	0.0 (0.0; 0.1)	0.0 (0.0; 0.1)	0.0 (0.0; 0.1)	0.731	0.0 (0.0; 0.1)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.08)	0.584
Antibiotics †	180 (70)	132 (68)	48 (74)	0.502	89 (34)	71 (37)	18 (28)	0.237
Antifungal †	30 (12)	24 (12)	6 (9)	0.636	21 (8)	16 (8)	5 (8)	1.000
Antiviral †	29 (11)	23 (12)	6 (9)	0.714	14 (5)	10 (5)	4 (6)	0.756
Inhaled steroids †	11 (4)	11 (6)	0 (0)	0.071	5 (2)	5 (3)	0 (0)	0.335
Intravenous steroids †	31 (12)	23 (12)	8 (12)	1.000	116 (45)	82 (42)	34 (52)	0.218

† n (%); ‡ median (first-third quartiles). Only data set 1 is shown here; data sets 2-5 are reported in Table S3. FiO₂: Fraction of inspired oxygen; PaO₂: arterial partial pressure oxygen; PaCO₂: arterial partial pressure of carbon dioxide; PEEP: positive end expiratory pressure; SAP: systolic arterial pressure; INR: international normalized ratio.

Table 3. Bivariate analysis of comorbidities and baseline characteristics for DAD and hospital mortality.

Comorbidities	All Patients (n = 193)	Non DAD (n = 84)	DAD (n = 109)	p Value between DAD and Non-DAD	Survivors (n = 76)	Non Survivors (n = 117)	p Value between Survivors and Non Survivors
Active smoking †	37 (19)	17 (20)	20 (18)	0.884	18 (24)	19 (16)	0.273
Active solid neoplasms †	37 (19)	12 (14)	25 (23)	0.184	13 (17)	24 (21)	0.689
Active hemato-oncology neoplasm †	32 (17)	15 (18)	17 (16)	0.823	8 (11)	24 (21)	0.104
Chemotherapy within the last 3 months †	22 (11)	9 (11)	13 (12)	0.973	9 (12)	13 (11)	1.000
Organ transplant †	7 (4)	3 (4)	4 (4)	1.000	2 (3)	5 (4)	0.706
Acute immunodeficiency syndrome/human immunodeficiency virus †	7 (4)	3 (4)	4 (4)	1.000	4 (5)	3 (3)	0.437
Arterial hypertension †	55 (28)	25 (30)	30 (28)	0.857	20 (26)	35 (30)	0.705
Coronary ischemia †	22 (11)	3 (4)	19 (17)	0.006	9 (12)	13 (11)	1.000
Chronic cardiac failure (NYHA III or IV) †	22 (11)	8 (10)	14 (13)	0.623	11 (14)	11 (9)	0.394
Chronic kidney injury †	11 (6)	5 (6)	6 (6)	1.000	3 (4)	8 (7)	0.532
Diabetes mellitus †	35 (18)	17 (2)	18 (17)	0.633	16 (21)	19 (16)	0.511
Diabetes mellitus requiring insulin †	8 (4)	4 (5)	4 (4)	0.730	7 (9)	1 (1)	0.007
Domiciliary oxygen therapy †	8 (4)	6 (7)	2 (2)	0.080	3 (4)	5 (4)	1.000
Inhaled β2 agonist †	6 (3)	2 (2)	4 (4)	0.699	4 (5)	2 (2)	0.214
Inhaled steroids †	11 (6)	6 (7)	5 (5)	0.537	5 (7)	6 (5)	0.755
Systemic steroids †	26 (13)	13 (15)	13 (12)	0.615	10 (13)	16 (14)	1.000
Chronic obstructive pulmonary disease	35 (18)	12 (14)	23 (21)	0.303	16 (21)	19 (16)	0.511
Baseline Characteristics							
Female gender †	66 (34)	30 (36)	36(33)	0.813	27 (36)	39 (33)	0.874
Age (years) †	61 (47)	61 (46; 69)	62 (47; 70)	0.590	56 (45; 66)	64 (49; 72)	0.010
Weight (kg) †	65 (57; 75)	64 (54; 75)	65 (58; 75)	0.321	65 (56; 85)	65 (57; 74)	0.813
Hospital mortality	117(61)	43 (51)	74 (68)	0.027	35 (46)	74 (63)	0.227
Days from ARDS to OLB †	6 (2; 12)	7 (2; 13)	6 (3; 11)	0.324	6.5 (2; 11)	6 (3; 12)	0.540
Days from hospital admission to ARDS †	3 (0; 9)	3 (1; 8)	3 (0; 11)	0.897	2 (0; 9)	3 (1; 9)	0.700
Length of hospital stay (days) †	39 (21; 62)	39 (22; 57)	40 (21; 63)	0.652	47 (33; 82)	34 (17; 53)	0.000
Length of ICU stay (days) †	29 (16; 47)	29 (16; 44)	29 (16; 47)	0.751	33 (21; 57)	26 (14; 38)	0.001
Days on invasive mechanical ventilation †	20 (11; 41)	15 (11; 31)	23 (11; 43)	0.433	17 (11; 35)	21 (11; 41)	0.472

† n (%); ‡ median (first-third quartiles); ICU: intensive care unit; OLB: open lung biopsy; ARDS: acute respiratory distress syndrome; NYHA: New York Heart Association. Only dataset 1 is shown here; datasets 2-5 are reported in Tables S4 and S5.

Table 4. Bivariate analysis for DAD on the day of ARDS and the day of OLB.

	Day of Acute Respiratory Distress Syndrome Diagnosis				Day of Open Lung Biopsy			
	All Patients (n = 193)	Non DAD (n = 84)	DAD (n = 109)	p Value between DAD and Non DAD	All Patients Training Cohort (n = 193)	Non DAD (n = 84)	DAD (n = 109)	p Value between DAD and Non DAD
FiO ₂ †	0.8 (0.6; 1.0)	0.8 (0.6; 1.0)	0.8 (0.6; 1.0)	0.809	0.6 (0.5; 0.8)	0.6 (0.4; 0.8)	0.6 (0.5; 0.8)	0.095
PaO ₂ (mmHg) †	78 (63; 105)	75 (62; 91)	84 (65; 115)	0.053	74 (64; 90)	74 (65; 86)	74 (63; 99)	0.770
PaO ₂ /FiO ₂ rate †	114 (76; 162)	107 (76; 150)	122 (78; 178)	0.188	134 (91; 178)	142 (98; 185)	132 (88; 170)	0.265
PaCO ₂ (mmHg) †	41 (35; 51)	42 (35; 50)	40 (35; 51)	0.803	47 (39; 57)	46 (38; 55)	49 (39; 58)	0.268
Tidal volume (mL) †	420 (359; 500)	420 (350; 500)	440 (360; 500)	0.368	420 (361; 460)	420 (360; 460)	402 (362; 450)	0.498
Tidal volume per kg (mL/kg) †	6 (5; 8)	6 (5; 8)	6 (5; 8)	0.564	6 (5; 8)	6 (5; 8)	6 (5; 7)	0.493
Plateau pressure (cmH ₂ O) †	24 (21; 28)	23 (20; 27)	25 (22; 29)	0.050	30 (25; 33)	28 (22; 32)	30 (27; 33)	0.007
PEEP (cmH ₂ O) †	10 (8; 12)	10 (7; 12)	10 (8; 12)	0.292	10 (5; 13)	8 (5; 11)	10 (6; 14)	0.003
Driving pressure (cmH ₂ O) †	15 (12; 19)	14 (12; 18)	17 (13; 19)	0.244	19 (16; 24)	18 (16; 23)	20 (16; 24)	0.469
Static compliance (mL/cmH ₂ O) †	28 (23; 34)	28 (23; 34)	25 (21; 33)	0.244	23 (17; 28)	24 (17; 31)	23 (17; 27)	0.431
Arterial pH †	7.37 (7.29; 7.43)	7.38 (7.31; 7.43)	7.37 (7.28; 7.42)	0.509	7.38 (7.32; 7.43)	7.38 (7.34; 7.45)	7.38 (7.31; 7.43)	0.275
Respiratory rate † (breaths per minute) †	25 (20; 30)	26 (21; 33)	24 (19; 30)	0.027	25 (20; 30)	25 (20; 30)	25 (19; 30)	0.505
Heart rate (beats per minute) †	100 (89; 120)	99 (86; 119)	102 (92; 121)	0.220	97.77 ± 20.05	96.76 ± 20.87	98.55 ± 19.46	0.544
SAP (mmHg) †	117 (100; 134)	116 (98; 132)	120 (101; 138)	0.520	118 (106; 134)	115 (106; 133)	121 (109; 135)	0.272
Temperature (°C) †	37.2 (36.5; 38.0)	37.5 (36.6; 38.23)	37.1 (36.5; 37.9)	0.182	37.14 ± 1.02	37.22 ± 1.02	37.08 ± 1.02	0.341
Prone position †	2 (1)	0 (0)	2 (2)	0.506	9 (5)	4 (5)	5 (5)	1.000
Hemoglobin (g/dL) †	10.5 (8.6; 12.3)	10.4 (8.6; 12.3)	10.6 (8.8; 12.3)	0.902	9.5 (8.5; 10.5)	9.4 (8.17; 10.1)	9.6 (8.6; 10.5)	0.144
Leukocytes (cells/μL) †	12,000 (8900; 15,400)	12,240 (9197; 15,300)	11,960 (8500; 15,590)	0.942	11,610 (8600; 15,800)	12,400 (8900; 16,625)	11,500 (8500; 15,400)	0.343
Platelets (cells/μL) †	173,000 (111,000; 285,000)	176,000 (96,000; 268,500)	173,000 (111,000; 294,000)	0.937	178,000 (104,000; 263,000)	172,000 (102,000; 277,250)	178,000 (105,000; 243,000)	0.560
Creatinine (mg/dL) †	0.90 (0.70; 1.31)	0.94 (0.72; 1.38)	0.90 (0.70; 1.27)	0.675	0.94 (0.62; 1.49)	0.95 (0.63; 1.3)	0.9 (0.62; 1.71)	0.782
INR †	1.2 (0.9; 1.4)	1.2 (1.0; 1.5)	1.1 (0.8; 1.3)	0.026	1.2 (1.1; 1.4)	1.2 (1.07; 1.3)	1.2 (1.1; 1.4)	0.466
Total bilirubin (mg/dL) †	0.59 (0.30; 1.06)	0.59 (0.29; 0.97)	0.60 (0.35; 1.10)	0.498	0.47 (0.24; 0.90)	0.47 (0.24; 0.90)	0.50 (0.24; 0.80)	0.931
Norepinephrine (mcg/kg/min) †	0 (0.0; 0.09)	0 (0.0; 0.01)	0 (0.0; 0.1)	0.151	0 (0.0; 0.05)	0 (0.0; 0)	0 (0.0; 0.07)	0.582
Antibiotics †	132 (68)	55 (65)	77 (71)	0.542	71 (37)	32 (38)	39 (36)	0.857
Antifungal drug †	24 (12)	8 (1)	16 (15)	0.392	16 (8)	7 (8)	9 (8)	1.000
Antiviral drug †	23 (12)	8 (1)	15 (14)	0.499	10 (5)	3 (4)	7 (6)	0.518
Inhaled steroids †	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	5 (3)	0 (0)	5 (5)	0.070
Intravenous steroids †	23 (12)	9 (11)	14 (13)	0.819	82 (42)	37 (44)	45 (41)	0.812

† n (%); ‡ median (first-third quartiles). Only dataset 1 is shown here; datasets 2 to 5 are reported in Table S4. FiO₂: Fraction of inspired oxygen; PaO₂: arterial partial pressure oxygen; PaCO₂: arterial partial pressure of carbon dioxide; PEEP: positive end expiratory pressure; SAP: systolic arterial pressure; INR: international normalized ratio.

Table 5. Pooled logistic regression analysis to predict diffuse alveolar damage and hospital mortality.

Diffuse Alveolar Damage	At the Time of ARDS		At the Time of OLB	
	Odds-Ratio (CI95%)	p	Odds-Ratio (CI95%)	p
Respiratory rate (breaths per minute)	0.956 (0.918–0.995)	0.029	-	-
Chronic coronary ischemic (reference is absence)	5.974 (1.668–21.339)	0.006	6.820 (1.856–25.061)	<0.001
PEEP (cmH ₂ O)	-	-	1.131 (1.051–1.218)	<0.001
Hospital Mortality				
Diffuse alveolar damage (reference is absence)	2.296 (1.228–4.294)	<0.001	2.081 (1.053–4.114)	0.035
Diabetes mellitus requiring insulin (reference is absence)	0.08 (0.009–0.710)	<0.023	0.093 (0.009–0.956)	0.046
Respiratory rate (breath per minute)	1.045 (1.001–1.091)	0.046	-	-
PaCO ₂ (mmHg)	-	-	1.051 (1.019–1.084)	0.002
Platelets (cells/μL)	-	-	0.999 (0.999–0.999)	0.001

ARDS: acute respiratory distress syndrome, OLB: open lung biopsy, PEEP: positive end-expiratory pressure.

Table 6. Summary of model's performance for predicting Diffuse Alveolar Damage and hospital mortality.

	AUROC *	Accuracy *	Sensitivity *	Specificity *	Positive Likelihood Ratio *	Negative Likelihood Ratio *
Day of ARDS						
DAD (Tc)	0.660 (0.585; 0.735)	0.59 (0.52; 0.66)	0.70 (0.60; 0.78)	0.45 (0.34; 0.56)	1.28 (1.02; 1.61)	0.66 (0.46; 0.96)
DAD (Vc)	0.562 (0.417; 0.706)	0.55 (0.43; 0.68)	0.72 (0.54; 0.86)	0.41 (0.24; 0.60)	1.23 (0.85; 1.76)	0.69 (0.35; 1.36)
Mortality (Tc)	0.659 (0.583; 0.737)	0.63 (0.56; 0.70)	0.87 (0.80; 0.92)	0.26 (0.17; 0.38)	1.18 (1.02; 1.37)	0.49 (0.27; 0.90)
Mortality (Vc)	0.513 (0.361; 0.664)	0.59 (0.46; 0.71)	0.81 (0.66; 0.91)	0.21 (0.07; 0.42)	1.03 (0.80; 1.32)	0.91 (0.34; 2.48)
DAD (Lorente's model applied to the Vc)	0.580 (0.440; 0.720)	0.48 (0.36; 0.61)	0.28 (0.14; 0.45)	0.70 (0.51; 0.85)	0.97 (0.44; 2.13)	1.03 (0.76; 1.41)
Day of OLB						
DAD (Tc)	0.696 (0.621; 0.769)	0.51 (0.38; 0.63)	0.66 (0.47; 0.81)	0.35 (0.19; 0.55)	1.01 (0.71; 1.45)	0.97 (0.51; 1.90)
DAD (Vc)	0.534 (0.391; 0.678)	0.51 (0.38; 0.63)	0.66 (0.47; 0.81)	0.35 (0.19; 0.55)	1.01 (0.71; 1.45)	0.97 (0.51; 1.90)
Mortality (Tc)	0.778 (0.710; 0.843)	0.72 (0.65; 0.78)	0.82 (0.74; 0.88)	0.57 (0.45; 0.68)	1.92 (1.46; 2.53)	0.32 (0.21; 0.49)
Mortality (Vc)	0.634 (0.481; 0.787)	0.70 (0.58; 0.81)	0.89 (0.76; 0.96)	0.38 (0.19; 0.59)	1.43 (1.03; 1.98)	0.29 (0.10; 0.79)
Mortality (Kao Kum's model applied to the Vc)	0.579 (0.428; 0.730)	0.65 (0.52; 0.76)	0.96 (0.84; 0.99)	0.12 (0.03; 0.32)	1.09 (0.93; 1.29)	0.35 (0.07; 2.33)

AUROC: area under receiver operator curve; * Average value of the 5 datasets. Tc: training cohort; Vc: validation cohort.

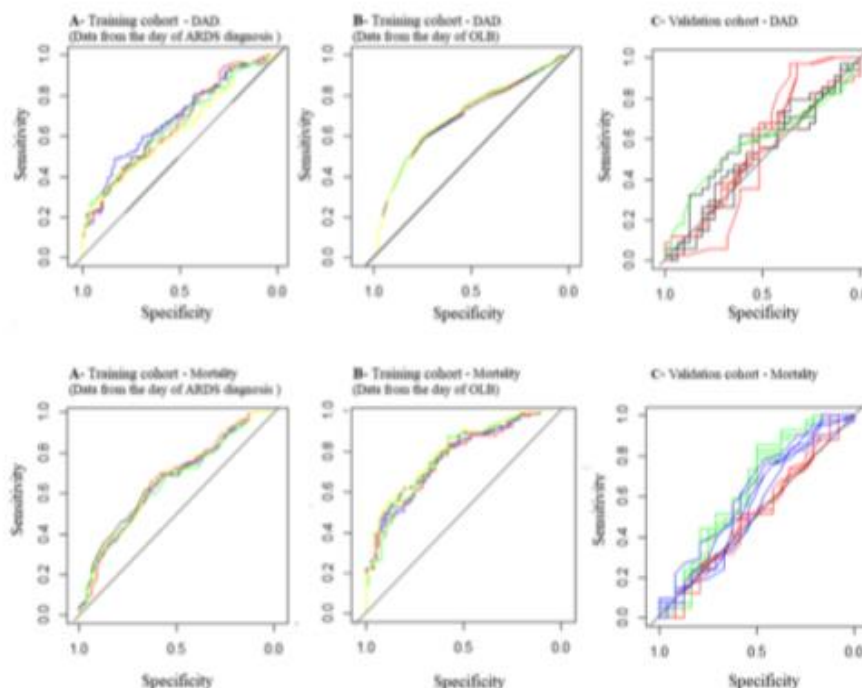


Figure 1. Receiver operating curves (ROC) for predicting diffuse alveolar damage. Upper line diffuse alveolar damage. (A) Training cohort. Data from the day of ARDS diagnosis (black: dataset 1; blue: dataset 2; red: dataset 3, green: dataset 4 and yellow: dataset 5). (B) Training cohort. Data from the day of OLB (black: dataset 1; blue: dataset 2; red: dataset 3, green: dataset 4 and yellow: dataset 5). (C) Validation cohort. The five data sets from each model are painted with the same color (black: Lorente’s model, red: day of ARDS, green: day of OLB). Lower line mortality. (A) Training cohort. Data from the day of ARDS diagnosis (black: dataset 1; blue: dataset 2; red: dataset 3, green: dataset 4 and yellow: dataset 5). (B) Training cohort. Data from the day of OLB (black: dataset 1; blue: dataset 2; red: dataset 3, green: dataset 4 and yellow: dataset 5). (C) Validation cohort. The five dataset from each model are painted with the same color (red: day of ARDS, green: day of OLB, blue; Kao et al. model).

4.2. Mortality Prediction

In the training cohort, the presence of DAD at the OLB and diabetes mellitus requiring insulin, age, static compliance, plateau pressure, PEEP, PaO₂/FiO₂ rate, driving pressure, respiratory rate, temperature, number of quadrants involved in the chest X-ray, heart rate and platelet counts at the time of ARDS diagnosis, were different between survivors ($n = 76$) and non survivors ($n = 117$) at the time of hospital discharge (Tables 3 and 7, and Table S5). The corresponding variables were DAD on OLB and diabetes mellitus requiring insulin, age, tidal volume, static compliance, driving pressure, plateau pressure, PaCO₂, arterial pH, hemoglobin, leukocytes, platelets, total bilirubin, creatinine, body temperature and antiviral drugs administration at the time of OLB (Tables 3 and 6, and Table S5).

The PLRM using data from the day of ARDS diagnosis found that DAD (OR 2.296 [1.228–4.294]; $p < 0.001$), diabetes mellitus requiring insulin (OR 0.081 [0.009–0.710]; $p = 0.023$) and respiratory rate (OR 1.045 [1.001–1.091]; $p = 0.046$) were independently associated with mortality (Table 5). The PLRM using data from the day of OLB, found that presence of DAD (OR 2.081 [1.053–4.114]; $p = 0.035$), diabetes mellitus requiring insulin (OR 0.093 [0.009–0.956]; $p = 0.046$), PaCO₂ (OR 1.051 [1.019–1.084]; $p < 0.01$) and platelets count (OR 0.999 [0.999–0.999]; $p < 0.001$) were independently associated with mortality. AUROC, accuracy, sensitivity, specificity and likelihood ratios from mortality predictive models and from the mortality model developed by Kao Kum et al. are showed in Table 6 (Figure 1).

Table 7. Bivariate analysis for mortality on the day of ARDS diagnosis and the day of OLB.

	Day of Acute Respiratory Distress Syndrome diagnosis				Day of Open Lung Biopsy			
	All Patients (n = 193)	Survivors (n = 76)	Non Survivors (n = 117)	p Value between Survivors and Non Survivors	All Patients (n = 193)	Survivors (n = 76)	Non Survivors (n = 117)	p Value between Survivors and Non Survivors
FiO ₂ †	0.8 (0.6; 1.0)	0.8 (0.6; 0.9)	0.8 (0.6; 1.0)	0.131	0.6 (0.5; 0.8)	0.6 (0.4; 0.7)	0.6 (0.5; 0.8)	0.093
PaO ₂ (mmHg) †	78 (63; 105)	75 (60; 92)	84 (65; 118)	0.018	74 (64; 90)	74 (64; 86)	74 (64; 93)	0.784
PaO ₂ /FiO ₂ rate †	114 (76; 162)	104 (76; 141)	118 (83; 174)	0.131	134 (91; 178)	141 (98; 179)	132 (67; 175)	0.288
PaCO ₂ (mmHg) †	41.4 (35; 51)	41 (34; 51)	42 (35; 51)	0.458	47 (39; 57)	43 (35; 51)	52 (41; 61)	0.000
Tidal volume (mL) †	420 (359; 500)	420 (367; 500)	430 (350; 500)	0.830	420 (361; 460)	420 (379; 472)	400 (358; 450)	0.117
Tidal volume per kg (mL/kg) †	6 (5; 8)	6 (5; 8)	6 (5; 8)	0.994	6 (5; 8)	6 (5; 8)	6 (5; 7)	0.375
Plateau pressure (cmH ₂ O) †	24 (21; 28)	23 (20; 27)	25 (22; 29)	0.010	30 (25; 33)	27 (22; 32)	31 (27; 35)	0.000
PEEP (cmH ₂ O) †	10 (8; 12)	10 (8; 12)	10 (7; 10)	0.067	10 (5; 13)	10 (5; 13)	10 (5; 12)	0.739
Driving pressure (cmH ₂ O) †	15 (12; 19)	13 (12; 17)	17 (13; 19)	0.000	19 (16; 24)	18 (14; 22)	20 (17; 25)	0.008
Static compliance (mL/cmH ₂ O) †	28 (23; 34)	30 (23; 35)	25 (21; 30)	0.009	23 (17; 28)	24 (20; 34)	21 (17; 27)	0.003
Arterial pH †	7.37 (7.29; 7.43)	7.37 (7.29; 7.42)	7.37 (7.29; 7.43)	0.890	7.38 (7.32; 7.43)	7.4 (7.35; 7.46)	7.36 (7.30; 7.42)	0.000
Respiratory rate † (breaths per minute) †	25 (20; 30)	24 (18; 30)	25 (20; 30)	0.096	25 (20; 30)	23 (20; 30)	25 (20; 30)	0.117
Heart rate (beats per minute) †	100 (89; 120)	99 (89; 112)	103 (89; 123)	0.271	97.77 ± 20.05	96.26 ± 18.22	98.75 ± 21.17	0.386
SAP (mmHg) †	117 (100; 134)	117.5 (102; 130)	117 (99; 138)	0.935	118 (106; 134)	114 (105; 134)	119 (109; 135)	0.636
Temperature (°C) †	37.2 (36.5; 38.0)	37.5 (36.58; 38.32)	37.1 (36.5; 37.8)	0.234	37.14 ± 1.02	37.28 ± 1.12	37.05 ± 0.93	0.130
Prone position †	2 (1)	2 (3)	0 (0)	0.154	9 (5)	5 (7)	4 (3)	0.320
Hemoglobin (g/dL) †	10.5 (8.6; 12.3)	10.4 (8.67; 12.33)	10.6 (8.6; 12.2)	0.908	9.5 (8.5; 10.5)	9.61 (8.67; 10.5)	9.2 (8.5; 10.3)	0.174
Leukocytes (cells/μL) †	12,000 (8900; 15,400)	11,400 (8075; 15,232.5)	12,500 (9200; 17,500)	0.291	11,610 (8600; 15,800)	11,400 (8795; 15,445)	12,300 (8500; 16,000)	0.820
Platelets (cells/μL) †	173,000 (111,000; 285,000)	199,000 (117,250; 281,250)	164,000 (93,000; 285,000)	0.278	178,000 (104,000; 263,000)	213,000 (152,500; 321,250)	160,000 (80,000; 222,000)	0.000
Creatinine (mg/dL) †	0.90 (0.70; 1.31)	0.93 (0.72; 1.14)	0.89 (0.70; 1.42)	0.684	0.94 (0.62; 1.49)	0.80 (0.60; 1.18)	1.00 (0.65; 1.82)	0.014
INR †	1.2 (0.9; 1.4)	1.2 (0.7; 1.4)	1.2 (1.0; 1.4)	0.743	1.2 (1.1; 1.4)	1.2 (1.1; 1.4)	1.2 (1.1; 1.3)	0.962
Total bilirubin (mg/dL) †	0.59 (0.30; 1.06)	0.70 (0.35; 1.14)	0.53 (0.29; 0.94)	0.109	0.47 (0.24; 0.90)	0.50 (0.24; 1.00)	0.47 (0.24; 0.80)	0.142
Norepinephrine (mcg/kg/min) †	0.0 (0.0; 0.1)	0.0 (0.0; 0.1)	0.0 (0.0; 0.1)	0.739	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0 (0.0; 0.0)	0.914
Antibiotics †	132 (68)	55 (72)	77 (66)	0.424	71 (37)	30 (39)	41 (35)	0.638
Antifungal drug †	24 (12)	9 (12)	15 (13)	1.000	16 (8)	6 (8)	10 (9)	1.000
Antiviral drug †	23 (12)	8 (11)	15 (13)	0.8	10 (5)	1 (1)	9 (8)	0.092
Inhaled steroids †	-	-	-	-	5 (3)	3 (4)	2 (2)	0.384
Intravenous steroids †	23 (12)	12 (16)	11 (9)	0.267	82 (42)	35 (46)	47 (4)	0.510

† n (%); ‡ median (first-third quartiles). Only dataset 1 is shown here; datasets 2-5 are reported in Table S5. FiO₂: Fraction of inspired oxygen; PaO₂: arterial partial pressure oxygen; PaCO₂: arterial partial pressure of carbon dioxide; PEEP: positive end expiratory pressure; SAP: systolic arterial pressure; INR: international normalized ratio.

5. Discussion

The main findings of the present study were that DAD could not be predicted clinically (only the AUROCs using the trainee cohort are better than chance) and was significantly associated with hospital mortality (DAD was associated with an increased risk of death in PLRM at the time of both the ARDS and the OLB days).

Before discussing the present results, a critique of our methodology is required. We designed a multicenter, international, retrospective, observational study of a niche population. These qualifiers obviously explain some of the limitations of our study, in particular the issues related to missing data, whose statistical management is discussed below, and the generalizability of the findings.

According to Depuydt et al. [28], defining a disease requires clinical findings that should be linked, and associated to a specific histological pattern. In other words, the syndrome and the histological patterns could be found in different scenarios, but, when both are present simultaneously this defines a disease. The statistically significant association between DAD and hospital mortality after adjustment for confounding factors is in line with other reports [3,4], and constitutes a strong reason to consider the association of ARDS to DAD as a unique clinical-pathological entity that could be named “real” ARDS. The clinical picture of ARDS without DAD should be considered as an imitator [11,12,29]. However, the fact that DAD could not be predicted clinically rises a question: is it possible to define a disease when the histology cannot be easily diagnosed? From our point of view, the answer would be affirmative as this is what happens with almost all diseases (e.g., electrocardiogram findings or troponins have been reported dozens of years after the first description of the myocardial infarct), and reflects the lack of availability of a diagnostic tool. Furthermore, including the pathological pattern in the definition of ARDS would increase the accuracy of the outcome prediction, and modify the management of patients with ARDS [5,18,22,30]. For example, Gerard et al. [7] demonstrated that ARDS patients with a pathological pattern resistant to steroids (e.g., DAD) had a worst outcome as compared to those with a steroid-sensitive pattern (e.g., cryptogenic organizing pneumonia and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, acute eosinophilic pneumonia and alveolar hemorrhage). The key point is that most of the sensitive-steroid patterns cannot be clinically distinguished from steroid-resistant patterns, which prevents clinicians from using specific treatments. Unfortunately, we could not replicate Gerard et al.'s [7] approach because we only summarized the OLB histology as DAD and non-DAD. Finally, several physio-pathological mechanisms and treatments have been successfully tried in animal models of ARDS but their translation to humans has failed. This may be explained by the fact that derangement in molecular pathways determines the pathology, and the pathology is a requirement in most of the ARDS animal models but not in human patients [11,31,32]. Indeed, in ARDS patients, entities like DAD, pneumonia with DAD, pneumonia, pulmonary fibrosis, normal lungs, as examples, [3–6], cannot be clearly identified as such without histological results.

In line with Park et al. [33] and previous studies [4,5,17,18], our present findings confirm that DAD could not be predicted using clinical variables. It is well known that ARDS susceptibility and prognosis are associated with well-known risks and protective factors [34–36]. However, we have identified factors associated with either a harmful (coronary ischemia and PEEP) or a protective (respiratory rate) effect regarding DAD in living patients with ARDS. Our results are different from those of Thille et al. [37], who reported that a duration of evolution of ARDS of more than 3 days, severe hypoxemia, increased dynamic driving pressure, and diffuse opacities involving the four quadrants on chest radiographs are associated to DAD in autopsies. Based on autopsy data, the prediction model for DAD by Lorente et al. [6] was similar to chance, as in our study. Taken together, these discrepant results may stem from the differences in design, i.e., autopsy studies vs. OLB performed during patient management. The significant association between coronary ischemia and DAD has never been reported before. It could represent either an underlying mechanism, as yet unknown, which should be further investigated, or a confounding factor (the real risk factor is the one associated to both the presence of coronary ischemia and DAD). We cannot exclude the random effect.

We found that diabetes reduced and hypercapnia increased the risk of hospital mortality. Diabetes has been reported as a protective factor for ARDS [38]. Regarding hypercapnia, our results are in line with a recent report that reinforced the association of increased PaCO₂ and ARDS mortality [39].

Unexpectedly, the driving pressure, the stronger predictor of ARDS mortality in recent studies [40,41] and shown as a risk factor for DAD in autopsied patients [37], was neither associated with DAD nor with mortality in our cohort. We speculate that this result may be related to the selection bias of the present study, which included the most severe ARDS patients with a baseline high driving pressure (Table S3). However, we found that the respiratory rate was associated with mortality but not with DAD. This result is important because it may have a connection to mechanical power. This is a new concept for explaining ventilator-induced lung injury [42,43]. It quantifies the relative weight of different components that may affect the lung during mechanical ventilation. Our results suggest that the expected increase in mechanical power from higher respiratory rate was not associated with DAD, but with mortality.

The impact of DAD on ARDS outcome and the fact that DAD cannot be predicted, either using an autopsy model [6] or with our data, highlight the need for further research based on other means that can be performed at large scale. There are different ways including biomarkers, lung imaging or genetic traits [34,35]. Based on our results, a study based on patients with ARDS and with an available histology is required. To the best of our knowledge, the only biomarker developed using lung histology from patients with ARDS is the alveolar procollagen III [20]. Novel, minimally invasive methods that use distal sampling of the airspace could be an avenue [44]. Pathology findings coupled with this could lead to personalized ARDS treatments [31,35]. The latter reinforces the pressing need to identify a specific biomarker for DAD [29,31,44]. Finally, it is worth highlighting that several recent studies have reported that ARDS includes two different endophenotypes distinguished by their inflammatory profile (the hyper-inflammatory is characterized by high plasma levels of interleukin (IL)-6, IL-8, soluble tumor necrosis factor (TNF) receptor 1 and low protein C, and high prevalence of shock and metabolic acidosis, and the hypo-inflammatory subphenotype is characterized by lower levels of the inflammatory biomarkers, less acidosis and less vasopressor-dependent shock) and treatment response (PEEP, fluid management and simvastatin therapy [45]), which may reflect the effect of a variable that cannot be directly identified (a latent variable) [46,47]. Although the latent variable could be any feature or process (e.g., a physio-pathological pathway, a genetic trait, a molecular pattern, etc.), based on our results the main candidate for a latent significant variable should be DAD. We could not address the relation between endophenotypes and DAD as the former are mainly based on serum biomarkers (vide supra), which were not measured in our study.

Our study has several limitations. First, as for any retrospective study, the presence of missing values may have biased or reduced the power of the results. In this study, we have applied a validated strategy to reduce the impact of this limitation. As the proportion of a missing variable that can be imputed is unknown, we a priori decided to impute all variables. Therefore, the effect of imputed data on the final results should be small as the proportion of NA variables independently associated to DAD or mortality are less than 12%. Second, there is an obvious selection bias since OLBs were only performed in non-resolving and severe ARDS at different time points. Selection bias is a frequent limitation in non-randomized studies and is associated with reduced representation of the sample as well as uncommon results, such as the high mortality rate found in our study. Third, the criteria for performing OLB may differ between centers (the specific reason for performing the OLB in each patient was not available). This heterogeneity may explain the time lag between ARDS diagnosis and OLB. Fourth, as DAD was recorded as a dichotomous variable, the effect of other histologic patterns was lacking. Likewise, we could not investigate the DAD phases (acute, fibroproliferative and fibrosis). It should be mentioned that according to the definition of DAD we used, the early acute phase of DAD was likely sampled. Fifth, 25% of the OLBs were performed within the first two days after ARDS diagnosis. This short time period may be not enough for DAD to develop and predictive variables may differ in a short-term OLB compared with an OLB done later. Sixth, we have analyzed the total

respiratory rate (sum of spontaneous and assisted breath). Likewise, its discrepant effect on DAD and mortality may be either true or a false positive result (e.g., low power of the study, presence of a confounding variable or random effect). Finally, technical details for OLB were not recorded and may vary between centers. However, our study have several strengths. First, it analyzed at the patient's level, the largest cohort of ARDS who underwent an OLB during their ICU stay. Second, the multicenter origin of the data from three different continents strengthen the validity of our analysis. Third, we used the same ARDS and DAD definition for all the patients. Fourth, we have compared our model with previously reported models. Our two predictive models (one at the time of ARDS diagnosis and the other at the time of OLB) showed an acceptable discriminatory ability and are better than the previous model described by Kao et al. [4].

6. Conclusions

In conclusion, this study confirms that histological DAD cannot be predicted based on clinical parameters, and that DAD is associated with a two-times higher risk of hospital mortality. Given the complexity and risks of OLB as a routine procedure, it is essential to develop alternate methods for diagnosing DAD, such as biomarkers or lung imaging techniques.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2077-0383/8/6/829/s1>. Figure S1: Flowchart of the imputation process. Table S1: Variables recorded in the case record form; Table S2: Missing data in training and validation cohorts; Table S3: Data at the time of ARDS diagnosis and of OLB in 258 ARDS patients in the training and validation cohorts (datasets 2 to 5); Table S4: Bivariate analysis of comorbidities and baseline characteristics for DAD (datasets 2 to 5); Table S5: Bivariate analysis of comorbidities and baseline characteristics for mortality (datasets 2 to 5).

Author Contributions: P.C.-F., E.C. and C.G.: idea, design and results interpretation; G.O., C.-H.C., K.-C.K., E.B., C.P., B.S., E.C., C.G.: patients recruitment; P.C.-F., V.M.C.-A., E.C. and C.G.: statistical analysis; P.C.-F., G.O., C.-H.C., K.-C.K., E.B., C.P., V.M.C.-A., B.S., E.C., C.G.: results interpretation and manuscript writing.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
DAD	Diffuse Alveolar Damage
ICU	Intensive Care Unit
OLB	open lung biopsy
DMIR	diabetes mellitus requiring insulin
AUROC	area under receiver operating characteristic curve
NA	missing data
MICE	multivariate imputation by chained equations
PLRM	pooled logistic regression model
PEEP	positive end expiratory pressure

References

1. Bellani, G.; Laffey, J.G.; Pham, T.; Fan, E.; Brochard, L.; Esteban, A.; Gattinoni, L.; van Haren, F.; Larsson, A.; McAuley, D.F.; et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* **2016**, *315*, 788–800. [[CrossRef](#)]
2. Force, A.D.T.; Ranieri, V.M.; Rubenfeld, G.D.; Thompson, B.T.; Ferguson, N.D.; Caldwell, E.; Fan, E.; Camporota, L.; Slutsky, A.S. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* **2012**, *307*, 2526–2533.
3. Cardinal-Fernandez, P.; Bajwa, E.K.; Dominguez-Calvo, A.; Menendez, J.M.; Papazian, L.; Thompson, B.T. The Presence of Diffuse Alveolar Damage on Open Lung Biopsy Is Associated With Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* **2016**, *149*, 1155–1164. [[CrossRef](#)]

4. Kao, K.C.; Hu, H.C.; Chang, C.H.; Hung, C.Y.; Chiu, L.C.; Li, S.H.; Lin, S.W.; Chuang, L.P.; Wang, C.W.; Li, L.F.; et al. Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy. *Crit. Care* **2015**, *19*, 228. [[CrossRef](#)]
5. Guerin, C.; Bayle, F.; Leray, V.; Debord, S.; Stoian, A.; Yonis, H.; Roudaut, J.B.; Bourdin, G.; Devouassoux-Shisheboran, M.; Bucher, E.; et al. Open lung biopsy in nonresolving ARDS frequently identifies diffuse alveolar damage regardless of the severity stage and may have implications for patient management. *Intensive Care Med.* **2015**, *41*, 222–230. [[CrossRef](#)]
6. Lorente, J.A.; Cardinal-Fernandez, P.; Munoz, D.; Frutos-Vivar, F.; Thille, A.W.; Jaramillo, C.; Ballen-Barragan, A.; Rodriguez, J.M.; Penuelas, O.; Ortiz, G.; et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with and without diffuse alveolar damage: An autopsy study. *Intensive Care Med.* **2015**, *41*, 1921–1930. [[CrossRef](#)]
7. Gerard, L.; Bidoul, T.; Castanares-Zapatero, D.; Wittebole, X.; Lacroix, V.; Froidure, A.; Hoton, D.; Laterre, P.F. Open Lung Biopsy in Nonresolving Acute Respiratory Distress Syndrome Commonly Identifies Corticosteroid-Sensitive Pathologies, Associated With Better Outcome. *Crit. Care Med.* **2018**, *46*, 907–914. [[CrossRef](#)]
8. Matute-Bello, G.; Downey, G.; Moore, B.B.; Groshong, S.D.; Matthay, M.A.; Slutsky, A.S.; Kuebler, W.M.; Acute Lung Injury in Animals Study, G. An official American Thoracic Society workshop report: Features and measurements of experimental acute lung injury in animals. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **2011**, *44*, 725–738. [[CrossRef](#)]
9. Tonelli, A.R.; Zein, J.; Adams, J.; Ioannidis, J.P. Effects of interventions on survival in acute respiratory distress syndrome: An umbrella review of 159 published randomized trials and 29 meta-analyses. *Intensive Care Med.* **2014**, *40*, 769–787. [[CrossRef](#)]
10. Rios, F.; Iscar, T.; Cardinal-Fernandez, P. What every intensivist should know about acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. *Rev. Bras. Ter. Intensiva* **2017**, *29*, 354–363. [[CrossRef](#)]
11. Cardinal-Fernandez, P.; Esteban, A.; Thompson, B.T.; Lorente, J.A. ARDS: Lessons learned from the heart. *Chest* **2015**, *147*, 7–8. [[CrossRef](#)]
12. Aublanc, M.; Perinel, S.; Guerin, C. Acute respiratory distress syndrome mimics: The role of lung biopsy. *Curr. Opin. Crit. Care* **2017**, *23*, 24–29. [[CrossRef](#)]
13. Wong, A.K.; Walkey, A.J. Open Lung Biopsy Among Critically Ill, Mechanically Ventilated Patients. A Metaanalysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2015**, *12*, 1226–1230.
14. Libby, L.J.; Gelbman, B.D.; Altorki, N.K.; Christos, P.J.; Libby, D.M. Surgical lung biopsy in adult respiratory distress syndrome: A meta-analysis. *Ann. Thorac. Surg.* **2014**, *98*, 1254–1260. [[CrossRef](#)]
15. Palakshappa, J.A.; Meyer, N.J. Which patients with ARDS benefit from lung biopsy? *Chest* **2015**, *148*, 1073–1082. [[CrossRef](#)]
16. Papazian, L.; Calfee, C.S.; Chiumello, D.; Luyt, C.E.; Meyer, N.J.; Sekiguchi, H.; Matthay, M.A.; Meduri, G.U. Diagnostic workup for ARDS patients. *Intensive Care Med.* **2016**, *42*, 674–685. [[CrossRef](#)]
17. Charbonney, E.; Robert, J.; Pache, J.C.; Chevrolet, J.C.; Eggimann, P. Impact of bedside open lung biopsies on the management of mechanically ventilated immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome of unknown etiology. *J. Crit. Care* **2009**, *24*, 122–128. [[CrossRef](#)]
18. Ortiz, G.; Garay, M.; Mendoza, D.; Cardinal-Fernandez, P. Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Med. Intensiva* **2018**, *43*, 139–146. [[CrossRef](#)]
19. Ortiz, G.; Garay, M.; Capelozzi, V.; Cardinal-Fernandez, P. Airway Pathological Alterations Selectively Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Diffuse Alveolar Damage—Narrative Review. *Arch. Bronconeumol.* **2018**, *55*, 31–37.
20. Forel, J.M.; Guervilly, C.; Hraiech, S.; Voillet, F.; Thomas, G.; Somma, C.; Secq, V.; Farnarier, C.; Payan, M.J.; Donati, S.Y.; et al. Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation. *Intensive Care Med.* **2015**, *41*, 1–11. [[CrossRef](#)]
21. Baumann, H.J.; Kluge, S.; Balke, L.; Yekebas, E.; Izbicki, J.R.; Amthor, M.; Kreymann, G.; Meyer, A. Yield and safety of bedside open lung biopsy in mechanically ventilated patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Surgery* **2008**, *143*, 426–433. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Papazian, L.; Thomas, P.; Bregeon, F.; Garbe, L.; Zandotti, C.; Saux, P.; Gaillat, F.; Drancourt, M.; Auffray, J.P.; Gouin, F. Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* **1998**, *88*, 935–944. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

23. White, I.R.; Royston, P.; Wood, A.M. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat. Med.* **2011**, *30*, 377–399. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Zhang, Z. Multiple imputation with multivariate imputation by chained equation (MICE) package. *Ann. Trans. Med.* **2016**, *4*, 30. [[CrossRef](#)]
25. Dong, Y.; Peng, C.Y. Principled missing data methods for researchers. *SpringerPlus* **2013**, *2*, 222. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. van Buuren, S.; Groothuis-Oudshoorn, K. Mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J. Stat. Softw.* **2011**, *45*, 1–67. [[CrossRef](#)]
27. Zhang, Z.; Gayle, A.A.; Wang, J.; Zhang, H.; Cardinal-Fernandez, P. Comparing baseline characteristics between groups: An introduction to the CBCgrps package. *Ann. Trans. Med.* **2017**, *5*, 484. [[CrossRef](#)]
28. Depuydt, P.O.; Kress, J.P.; Salluh, J.I.F. The ten "diseases" that are not true diseases. *Intensive Care Med.* **2016**, *42*, 411–414. [[CrossRef](#)]
29. Cardinal-Fernandez, P.; Lorente, J.A.; Ballen-Barragan, A.; Matute-Bello, G. Acute Respiratory Distress Syndrome and Diffuse Alveolar Damage. New Insights on a Complex Relationship. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2017**, *14*, 844–850. [[CrossRef](#)]
30. Philipponnet, C.; Cassagnes, L.; Pereira, B.; Kemeny, J.L.; Devouassoux-Shisheboran, M.; Lautrette, A.; Guerin, C.; Souweine, B. Diagnostic yield and therapeutic impact of open lung biopsy in the critically ill patient. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0196795. [[CrossRef](#)]
31. Cardinal-Fernandez, P.; Pey, C.; Kao, K.C. ARDS: Time to "separate the wheat from the chaff". *J. Crit. Care* **2016**, *34*, 31–32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. D'Alessio, F.R. Mouse Models of Acute Lung Injury and ARDS. *Methods Mol. Biol.* **2018**, *1809*, 341–350. [[PubMed](#)]
33. Park, J.; Lee, Y.J.; Lee, J.; Park, S.S.; Cho, Y.J.; Lee, S.M.; Kim, Y.W.; Han, S.K.; Yoo, C.G. Histopathologic heterogeneity of acute respiratory distress syndrome revealed by surgical lung biopsy and its clinical implications. *Korean J. Intern. Med.* **2018**, *33*, 532–540. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Cardinal-Fernandez, P.; Ferruelo, A.; El-Assar, M.; Santiago, C.; Gomez-Gallego, F.; Martin-Pellicer, A.; Frutos-Vivar, F.; Penuelas, O.; Nin, N.; Esteban, A.; et al. Genetic predisposition to acute respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis. *Shock* **2013**, *39*, 255–260. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Cardinal-Fernandez, P.; Ferruelo, A.; Esteban, A.; Lorente, J.A. Characteristics of microRNAs and their potential relevance for the diagnosis and therapy of the acute respiratory distress syndrome: From bench to bedside. *Trans. Res. J. Lab. Clin. Med.* **2016**, *169*, 102–111. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Izquierdo-Garcia, J.L.; Nin, N.; Cardinal-Fernandez, P.; Ruiz-Cabello, J.; Lorente, J.A. Metabolomic profile of acute respiratory distress syndrome of different etiologies. *Intensive Care Med.* **2019**, 1–3. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Thille, A.W.; Penuelas, O.; Lorente, J.A.; Fernandez-Segoviano, P.; Rodriguez, J.M.; Aramburu, J.A.; Panizo, J.; Esteban, A.; Frutos-Vivar, F. Predictors of diffuse alveolar damage in patients with acute respiratory distress syndrome: A retrospective analysis of clinical autopsies. *Crit. Care* **2017**, *21*, 254. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Gu, W.J.; Wan, Y.D.; Tie, H.T.; Kan, Q.C.; Sun, T.W. Risk of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in critically ill adult patients with pre-existing diabetes: A meta-analysis. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e90426. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Nin, N.; Muriel, A.; Penuelas, O.; Brochard, L.; Lorente, J.A.; Ferguson, N.D.; Raymondos, K.; Rios, F.; Violi, D.A.; Thille, A.W.; et al. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* **2017**, *43*, 200–208. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Larsson, A.; Guerin, C. Monitoring of lung function in acute respiratory distress syndrome. *Ann. Trans. Med.* **2017**, *5*, 284. [[CrossRef](#)]
41. Amato, M.B.; Meade, M.O.; Slutsky, A.S.; Brochard, L.; Costa, E.L.; Schoenfeld, D.A.; Stewart, T.E.; Briel, M.; Talmor, D.; Mercat, A.; et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 747–755. [[CrossRef](#)]
42. Gattinoni, L.; Tonetti, T.; Cressoni, M.; Cadringer, P.; Herrmann, P.; Moerer, O.; Protti, A.; Gotti, M.; Chiurazzi, C.; Carlesso, E.; et al. Ventilator-related causes of lung injury: The mechanical power. *Intensive Care Med.* **2016**, *42*, 1567–1575. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

43. Marini, J.J.; Jaber, S. Dynamic predictors of VILI risk: Beyond the driving pressure. *Intensive Care Med.* **2016**, *42*, 1597–1600. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. McNeil, J.B.; Shaver, C.M.; Kerchberger, V.E.; Russell, D.W.; Grove, B.S.; Warren, M.A.; Wickersham, N.E.; Ware, L.B.; McDonald, W.H.; Bastarache, J.A. Novel Method for Noninvasive Sampling of the Distal Airspace in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2018**, *197*, 1027–1035. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Calfee, C.S.; Delucchi, K.L.; Sinha, P.; Matthay, M.A.; Hackett, J.; Shankar-Hari, M.; McDowell, C.; Laffey, J.G.; O’Kane, C.M.; McAuley, D.F.; et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: Secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet. Respir. Med.* **2018**, *6*, 691–698. [[CrossRef](#)]
46. Delucchi, K.; Famous, K.R.; Ware, L.B.; Parsons, P.E.; Thompson, B.T.; Calfee, C.S.; Network, A. Stability of ARDS subphenotypes over time in two randomised controlled trials. *Thorax* **2018**, *73*, 439–445. [[CrossRef](#)]
47. Famous, K.R.; Delucchi, K.; Ware, L.B.; Kangelaris, K.N.; Liu, K.D.; Thompson, B.T.; Calfee, C.S.; Network, A. Acute Respiratory Distress Syndrome Subphenotypes Respond Differently to Randomized Fluid Management Strategy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *195*, 331–338. [[CrossRef](#)]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

IV. DISCUSIÓN

El comportamiento de los pacientes situados a gran altitud, tratados con ventilación mecánica invasiva con síndrome de distrés respiratorio agudo, está influido por variables fisiológicas y anatómicas o estructurales. Desde el punto de vista funcional la altura juega un papel fundamental dado que a medida que aumenta la altitud sobre el nivel del mar la presión barométrica disminuye mientras que la proporción atmosférica de oxígeno se mantiene constante al 21%. En consecuencia, la presión parcial de oxígeno disminuye a gran altura, generándose hipoxia hipobárica. Para los humanos que ascienden a la altura la presión parcial más baja del oxígeno inspirado conduce a una reducción en el contenido de oxígeno en la sangre arterial (hipoxemia sistémica) y desde allí a la hipoxia tisular (disminución de la disponibilidad de oxígeno celular / mitocondrial) (6), las implicaciones de estos cambios a nivel de los tejidos y de la disfunciones de los órganos en paciente críticamente enfermo no han sido descritas, por otro lado la fórmula para ajustar los índices de oxigenación en altitudes que superan los 1000 metros sobre el nivel del mar no ha sido validada (131). A través de este estudio pionero titulado **“Mortalidad hospitalaria y efecto de ajustar PaO₂/FiO₂ según la altitud sobre el nivel del mar en pacientes aclimatados sometidos a ventilación mecánica invasiva. Un estudio multicéntrico”**, encontrando que la fórmula recomendada para ajustar la relación PaO₂/FiO₂ de acuerdo con la altitud sobre el nivel del mar parece ser inexacta y que la altitud sobre el nivel del mar no influyó en el riesgo de mortalidad.

En pacientes con falla respiratoria aguda en ventilación mecánica el comportamiento puede estar influido por diferencias estructurales e histológicas, la manera de clasificar estos pacientes dentro del diagnóstico de SDRA es a través de los recientemente descritos criterios de Berlín 2012, los cuales las variables seleccionadas fueron tiempo de inicio, grado de hipoxemia (según PaO₂/FiO₂ y nivel de PEEP), origen del edema y anormalidades radiológicas (130). Sin embargo una gran cantidad de entidades nosológicas con manejos diferentes y con mortalidades atribuibles muy variadas podrían llenar estos criterios clínicos es así como la evaluación histológica podría tener un role en aquellos pacientes con diagnóstico sindrómico de SDRA pero con una etiología desconocida en los cuales el lavado broncoalveolar está

contraindicado o es negativo y otros marcadores serológicos tampoco han arrojados luces en relación con la etiología en nuestro segundo estudio **“Impacto y seguridad de la biopsia abierta de pulmón en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo”** encontramos un cambio en el diagnóstico etiológico de más de las dos terceras partes de los pacientes con diagnóstico de SDRA de etiología desconocida con cambios en los tratamientos en más de la mitad de ellos asociado esto con muy bajas complicaciones. Dentro de los patrones histológicos del paciente con SDRA clásicamente se ha descrito la presencia de DAD como el patrón histológico clásico (8) En un metanálisis reciente se demuestra como la presencia de DAD se relaciona con un aumento de la mortalidad frente a otros patrones histológicos (12) y no se han podido encontrar combinaciones clínicas ni variaciones fisiológicas que permitan de manera no invasiva predecir la presencia de este patrón histológico en nuestro trabajo **“Predicción del impacto del daño alveolar difuso mediante biopsia pulmonar abierta en el síndrome de dificultad respiratoria aguda: estudio PREDATOR”** encontramos como principales hallazgos que el DAD no se podía predecir clínicamente y se asoció significativamente con la mortalidad hospitalaria.

IVA. DISCUSIÓN ESTUDIO 1

A través de este estudio pionero se pudo concluir que la fórmula recomendada para ajustar la relación PaO_2/FiO_2 de acuerdo con la altitud sobre el nivel del mar parece ser inexacta y que la altitud sobre el nivel del mar no influye en el riesgo de mortalidad. Según estos resultados, en términos de predicción de mortalidad o correlación con variables fisiológicas, la ecuación tradicional para ajustar la PaO_2/FiO_2 de acuerdo con la altitud sobre el nivel del mar no agrega ninguna ventaja sobre la variable cruda. Este hecho era de esperarse ya que la ecuación que vincula ambas variables es lineal. Sin embargo, se resalta que algunas correlaciones identificadas en pacientes a <1500 msnm no se observaron en pacientes a ≥ 1500 msnm y viceversa. Además, la tasa de mortalidad, estratificada según PaO_2/FiO_2 , también difiere en ambos grupos. Se presume que estos hallazgos evidencian que sería necesario ajustar la PaO_2/FiO_2 de acuerdo con la altitud, pero la ecuación actual no es precisa. Los estudios futuros con

más pacientes y niveles de altitud deberían aclarar este problema y establecer los factores de riesgo asociados con peores desenlaces en pacientes en ventilación mecánica según el nivel de altitud sobre el nivel del mar.

Uno de los estudios distintivos realizados en población no específica bajo ventilación mecánica invasiva fue realizado por Esteban et al. (49). El trabajo incluye 5183 pacientes de 361 UCI de Europa, América del Norte y América Latina, y en este se encontró que la supervivencia en pacientes con insuficiencia respiratoria que requirieron ventilación mecánica durante más de 12 horas fue del 69% y dependió no solo de los factores presentes al iniciar la ventilación mecánica, sino principalmente del desarrollo de complicaciones, cambios en las variables monitorizadas y manejo del paciente. Varios estudios han abordado el resultado de pacientes que reciben ventilación mecánica (48,49), pero la mayoría de ellos han analizado pacientes con una condición médica particular, como SDRA (162,166) o exacerbación aguda de la EPOC (121).

Tres estudios multicéntricos de cohortes que evalúan a pacientes que requieren ventilación mecánica debido a IRA de diferente etiología han informado mortalidad hospitalaria entre el 30% al 40% (113). Un total de 25 estudios publicados informaron el efecto de la edad sobre la mortalidad de los pacientes con VMI, pero solo 8 eran prospectivos, 12 se basaban en poblaciones con más de 100 pacientes de edad avanzada y 9 tenían análisis multivariados. Hay 6 estudios de cohorte prospectivos que evalúan si la edad tiene un efecto independiente en el resultado de los pacientes tratados con ventilación mecánica después de la admisión a la UCI (48,49,162,168,170) y 5 encontraron que la edad se asoció independientemente con la mortalidad hospitalaria (48,49,162,169,170). Ely et al. (122) estudiaron 300 pacientes ventilados mecánicamente que ingresaron a servicios médicos y coronarios UCI y encontraron que la mortalidad hospitalaria fue del 38,1% entre aquellos mayores de 75 años y del 38,8% entre los más jóvenes. El análisis de riesgos proporcionales de Cox confirmó que la supervivencia no difirió entre ambos grupos (riesgo relativo para pacientes mayores, 0,82; IC del 95%, 0,52 a 1,29). La población de estudio, sin embargo, era pequeña (67 pacientes > 75 años) y representaba un grupo seleccionado inscrito en un ensayo clínico. Como se informó en otros estudios (49,171,172), los hombres representan más de la mitad de los pacientes (61% hombres) que reciben ventilación mecánica en la

UCI. En un estudio que combina pacientes quirúrgicos y médicos, Kollef et al. (123), a través de un análisis multivariado, mostraron que la tasa de mortalidad hospitalaria fue mayor para las mujeres en comparación con las hombres, a pesar de la gravedad similar de la enfermedad y la cantidad de trastornos del sistema orgánico al comienzo de la ventilación mecánica. En 580 pacientes médicos, Epstein y Vuong (127) mostraron que el sexo no se asociaba independientemente con la mortalidad hospitalaria después de controlar los factores presentes al comienzo de la ventilación mecánica y el desarrollo de insuficiencia hepática aguda e insuficiencia renal aguda durante el curso de la ventilación. El estudio de Luhr et al. (114), con 1231 pacientes con IRA y SDRA, también demostró que el sexo no se asociaba independientemente con la mortalidad. En la presente investigación se tuvieron en cuenta muchos factores basales y dependientes del tiempo asociados con la mortalidad en un análisis multivariado y los resultados muestran que la mortalidad no está asociada de forma independiente con el sexo del paciente.

De otro lado, los médicos pueden tener dificultades con la decisión de iniciar la ventilación mecánica invasiva en pacientes con EPOC debido a la preocupación por el pronóstico incierto y la ventilación mecánica prolongada. Dos estudios retrospectivos en los que participaron más de 150 pacientes con EPOC que requirieron ventilación mecánica informaron tasas similares de mortalidad hospitalaria de 32 y 28% entre pacientes con o sin diagnóstico de EPOC (121,128). Los principales factores de riesgo de mortalidad hospitalaria son el desarrollo y la gravedad de disfunción orgánica no respiratoria y enfermedad aguda, mientras que la gravedad de la función respiratoria subyacente influye sustancialmente en la mortalidad después del alta hospitalaria (167, 174). El análisis univariado en el presente estudio mostró que los pacientes que recibieron ventilación mecánica debido a una descompensación aguda de EPOC habían tenido mortalidad significativamente menor que los pacientes que reciben ventilación mecánica debido a la IRA de otra etiología. Sin embargo, cuando la mortalidad se ajustó por el efecto de las fallas del sistema de órganos y las variables relacionadas, tanto con la gravedad aguda de la enfermedad, como con el manejo del paciente, la tasa de mortalidad de aquellos con EPOC no fue diferente de los aquellos con ventilación mecánica debido a otras etiologías de IRA. Los pacientes con EPOC y ventilación mecánica no solo tuvieron un mejor curso clínico que otros pacientes con ventilación

mecánica, sino que la duración del soporte ventilatorio, al igual que la del destete y la de la estadía en la UCI no fueron mayores en pacientes con EPOC con ventilación mecánica en comparación con pacientes ventilados debido a otras causas de IRA. Así mismo, Ely et al. (129) informaron que la duración de la ventilación mecánica de los pacientes con EPOC fue similar a la de otros pacientes ventilados (5,5 frente a 5 días).

Los ensayos aleatorios que evalúan la influencia de diferentes estrategias de ventilación en el resultado de pacientes con SDRA y lesión pulmonar aguda, o ambas, han revelado hallazgos contradictorios (53,54,66,67,176). La supervivencia de los pacientes de los grupos control ha oscilado entre 30% y 62%, mientras que la de los pacientes en los estudios descriptivos es aproximadamente del 40% (162,163,165,177). Los investigadores han demostrado que la insuficiencia orgánica no pulmonar disminuye notablemente la supervivencia en SDRA (178,180). Los criterios de inclusión que excluyen a los pacientes con insuficiencia orgánica pueden explicar en parte la mayor supervivencia en los ensayos clínicos que en los estudios observacionales. La mortalidad también puede diferir según el tipo de insuficiencia orgánica. La mayoría de los estudios han utilizado un índice de disfunción del sistema orgánico que calificó cada falla orgánica de manera similar. Las diferencias en las tasas de supervivencia entre los ensayos aleatorios y los estudios observacionales pueden explicarse por los desequilibrios resultantes de la falla orgánica particular. Otro factor que puede contribuir a las diferencias en los resultados informados es el momento en el curso de la hospitalización en el que un paciente desarrolla SDRA. Croce et al. (138) describen dos entidades clínicas distintas de SDRA en pacientes con trauma: una que se instaura en las primeras 48 horas después al ingreso hospitalario y está asociada con choque hemorrágico profundo, y otra ocurre más tarde y se asocia con disfunción orgánica múltiple y neumonía. A pesar de estas diferencias, la mortalidad general entre pacientes con SDRA precoz y pacientes con SDRA tardío fue similar. En consecuencia, puede ser importante tener en cuenta la aparición de SDRA al asignar pacientes en un ensayo clínico.

La razón para el inicio de la ventilación mecánica influye en el resultado de los pacientes ventilados. Epstein y Vuong (127) informaron que, tanto la lesión pulmonar aguda, como la sepsis, que conducen al inicio de la ventilación mecánica, se asociaron

independientemente con mayor tasa de mortalidad hospitalaria. Kollef et al. (123) descubrieron que la presencia de SDRA se asociaba independientemente con la mortalidad hospitalaria y que el postoperatorio como indicación de ventilación mecánica se asoció con una disminución de la mortalidad en el análisis univariado pero no en el análisis multivariado. No se cuenta con información acerca de si los pacientes incluidos en la categoría de postoperatorio tuvieron cirugía urgente o electiva, pero el hallazgo de que la mortalidad disminuye significativamente en los pacientes postquirúrgicos parece indicar que la mayoría tuvo cirugía electiva. Los datos de ensayos aleatorizados de bajos volúmenes corrientes en pacientes con SDRA han demostrado que el aumento de la supervivencia con volúmenes corrientes más bajos se puede detectar solo cuando los pacientes que reciben volúmenes corrientes tradicionales tenían presiones meseta medias de más de 32 cm H₂O (139). Por su parte, Vasilyev et al. (113) informaron que un pico inspiratorio en la presión de más de 50 cm H₂O se asoció con una tasa de supervivencia de menos del 20%, mientras que la presión inspiratoria máxima de menos de 30 cm H₂O se relacionó con una tasa de supervivencia del 60%. Una descripción retrospectiva de todos los pacientes con SDRA tratados en un hospital de Finlandia desde 1993 hasta 1995 informó que, tanto la presión inspiratoria final estática, como la mortalidad disminuyeron durante el período de estudio, de 33 cm H₂O y 50%, respectivamente, en 1993, a 28 cm H₂O y 42% en 1994, y 26 cm H₂O y 32% en 1995.

Si bien en el trabajo de Esteban et al. (49), el desarrollo de fallas orgánicas no pulmonares aumentó el riesgo de mortalidad, el desarrollo de insuficiencia pulmonar, que resultó en una proporción de PaO₂/FiO₂ menor de 100, conllevaba un riesgo aún mayor. Sin embargo, no se estratificó el grado de insuficiencia funcional renal o hepática en pacientes que desarrollaron disfunción renal o hepática en el transcurso de la ventilación mecánica, de ahí que sea posible que la insuficiencia renal o hepática grave conlleve un riesgo similar de mortalidad que una proporción de PaO₂/FiO₂ inferior a 100. La relación entre la insuficiencia pulmonar y la mortalidad se ha evaluado ampliamente en estudios que involucran a pacientes que reciben ventilación mecánica con SDRA, pero los resultados muestran una discrepancia considerable (48,93,161,179,183,185). Doyle et al. (120) no encontraron ninguna diferencia significativa en la mortalidad hospitalaria entre pacientes con una relación PaO₂/FiO₂ de

menos de 150 en el momento de la entrada en la UCI. Krafft et al. (143) evaluaron 101 estudios publicados que investigan 3264 pacientes con SDRA y encontraron que no existía correlación entre $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y las tasas de mortalidad, hallazgos que fueron similares a los encontrados en el presente trabajo. Navarro et al. (144) encontraron que la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al tercer día después del inicio del SDRA se asoció independientemente con una mayor mortalidad. Vasileye et al. (113) informaron que la alteración de la oxigenación como se manifiesta por una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de menos de 200 no se asoció significativamente con la mortalidad en pacientes con IRA; sin embargo, en el grupo de pacientes con SDRA se podría mostrar una asociación independiente entre una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior a 100 y la mortalidad. En nuestro estudio se evalúa el efecto de la severidad de la falla pulmonar en el resultado de pacientes que reciben ventilación mecánica en altura después de controlar el efecto de un gran número de otros factores fuertemente asociados con la mortalidad, y también estratifica la gravedad de la insuficiencia pulmonar según el riesgo de mortalidad.

En un estudio observacional prospectivo (145), con caracterización de pacientes consecutivos, ventilados mecánicamente en sala general, quienes no ingresaron a UCI, se evaluó mortalidad a los 28 días, supervivencia al alta y 3 meses después del alta. Se determinó que la insuficiencia respiratoria debida a infección fue la razón principal de la ventilación mecánica (58%). El puntaje de Charlson (puntaje que evalúa la carga de la comorbilidad en los desenlaces clínicos) y con el APS promediaron $4 \pm ,2$ y $91,8 \pm 26,7$, respectivamente. La mortalidad a los 28 días fue del 71%, mientras que la mortalidad hospitalaria fue del 74% y la mortalidad a los 3 meses después del alta fue del 79%. Los sobrevivientes fueron significativamente más jóvenes respecto a los no sobrevivientes ($74,4 \pm 8,5$ años frente a $80,4 \pm 8,6$ años, $P < 0,01$), tenían más probabilidades de ser ventilados por causas cardíacas (41% frente a 11%, $p 0,04$), tuvieron una presión arterial media inicial significativamente mayor ($79,4$ mm Hg vs. $58,2$ mm Hg, $P 0,02$) y tuvieron niveles de albúmina en sangre más altos ($29,8$ g/L vs. $25,7$ g/L, $P 0,05$). La mortalidad en este grupo evaluada en pacientes ventilados fuera de la UCI fue alta, especialmente en el subgrupo de pacientes con un puntaje de APS mayor de 90, lo cual puede brindar información acerca de la necesidad de evaluar escalas predictivas en pacientes, incluso fuera de la UCI y puede enfocar los esfuerzos terapéuticos en pacientes con mejores posibilidades de supervivencia.

Un estudio publicado por Hersch et al. (146), buscaba comparar los desenlaces y el manejo ventilatorio de pacientes médicos en las salas generales vs. en la UCI mediante un estudio prospectivo, observacional, no intervencionista durante un período de 6 meses en la UCI de un hospital comunitario de 500 camas. Se incluyeron 99 pacientes médicos con ventilación mecánica en la UCI o en las salas generales debido a escasez de camas en la primera. Se evaluaron las características basales de los pacientes ventilados en la UCI (grupo 1) y en las salas médicas (grupo 2). La tasa de supervivencia hospitalaria en el grupo 1 fue del 38% frente al 20% en el grupo 2 ($P < 0,05$). El 20% de los pacientes en el grupo 1 tuvo eventos involuntarios relacionados con el tubo endotraqueal en comparación con el 62% de los pacientes del grupo 2 ($P < 0,05$). En general, los pacientes médicos que requieren ventilación mecánica tienen una tasa de supervivencia hospitalaria más alta en pacientes ventilados en UCI vs. pacientes ventilados manejados en salas generales. Además, la UCI proporciona una mejor monitorización asociada con menos complicaciones relacionadas con el tubo endotraqueal y manejo ventilatorio más activo.

En un estudio descriptivo en pacientes que fueron ventilados por más de un día (247 pacientes) se registraron diferentes variables clínicas y de laboratorio en el momento del ingreso, se siguieron hasta el alta hospitalaria y se compararon entre los sobrevivientes (146 pacientes) y los no sobrevivientes (101 pacientes). Se incluyeron 247 pacientes, con edad media de $57,6 \pm 13,3$ años. Los hombres representaron el 65,6% de la cohorte del estudio. La mortalidad hospitalaria fue del 40,9%. En el análisis multivariado los factores de riesgo de mortalidad hospitalaria fueron los siguientes: pacientes con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades pulmonares intersticiales y embolia pulmonar complicaciones hospitalarias reintubación uso de sedantes durante 24 horas o más y carga de comorbilidad. Los factores de riesgo independientes para mortalidad hospitalaria se relacionaron con el tipo de pacientes: aquellos diagnosticados con síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades pulmonares intersticiales y embolia pulmonar. Además, los pacientes que sufrían más comorbilidades o complicaciones hospitalarias y aquellos que requerían un uso prolongado de la sedación (≥ 24 h) debieron ser monitorizados de cerca en la UCI debido a su alto riesgo de no supervivencia en el hospital (170). Asimismo, Sudarsanam et al. (147) analizaron 200

pacientes comparando prospectivamente tres sistemas de puntuación para predecir el resultado clínico: la disfunción aguda la evaluación de salud crónica a través del (APACHE) II y las puntuaciones APACHE III junto con otras variables que posiblemente podrían tener una relación con el resultado en pacientes que requieren ventilación mecánica en la UCI médicos en un centro de atención terciaria en India. El estudio se realizó en un hospital universitario terciario en el sur de la India entre marzo de 1997 y marzo de 1998. Se reclutaron doscientos pacientes consecutivos ingresados en la MICU que requerían ventilación mecánica. Los pacientes con insuficiencia respiratoria tipo I (hipoxémica) tuvieron mayor mortalidad (40%) en comparación con el 17% con insuficiencia tipo II (hipercápnica). Se encontró también que los tres sistemas de puntuación predecían el resultado. El puntaje APACHE II como se ve en el análisis de regresión logística es el mejor de los tres sistemas en este sentido. Hubo un aumento de cinco puntos en la puntuación APACHE II asociado con un incremento de 1,8 veces en la mortalidad. En el estudio de Nevins y Epstein (128) también se demostró que las comorbilidades asociadas al APACHE II predijeron un peor resultado para los pacientes con EPOC que requieren ventilación mecánica. Los puntajes APACHE II son mucho más fáciles de calcular y aplicar que los puntajes APACHE III. La razón para comparar ambos fue que si ambos se encontraran equivalentes o APACHE II fuera mejor que APACHE III (como fue el caso), entonces este sistema de puntuación más fácil de calcular (APACHE II) se adaptaría para su uso. El puntaje APACHE II de 22 se puede usar como puntaje de corte en la UCI para predecir la mortalidad. El análisis muestra que este puntaje tiene una razón de probabilidad de 2,00, un valor predictivo positivo del 83% y un valor predictivo negativo del 52%. Por lo tanto, puede usarse para "gobernar" en una mortalidad más alta. En el contexto de la UCI, este puntaje, que tiene una sensibilidad comparativamente alta para predecir la mortalidad, será útil para guiar al médico en el pronóstico de las decisiones. En concordancia con lo anterior, la PEEP, la edad, la presión arterial sistólica y el recuento de plaquetas se asociaron con la mortalidad.

Otro elemento que parece influir en el pronóstico de pacientes sometidos a ventilación mecánica es el relacionado con la estrategia ventilatoria, la práctica de la ventilación invasiva ha evolucionado con el tiempo, con un uso más extenso de los parámetros del ventilador que ha demostrado su utilidad para prevenir la llamada lesión

inducida por ventilador. En términos generales se podría considerar que prevenir el SDRA puede ser una estrategia más efectiva que tratar el trastorno, en cuanto a mejorar los resultados de los pacientes críticos. Un obstáculo importante para los estudios preventivos es la incapacidad de predecir qué pacientes tienen probabilidad de desarrollar SDRA. Los datos epidemiológicos sugieren que este síndrome rara vez se presenta al ingreso, pero se desarrolla durante un período de horas a días en un subconjunto de pacientes con riesgo de SDRA, con efectos negativos considerables en los resultados clínicos (148). En términos generales, se desconoce cómo se maneja en la actualidad la ventilación en estos pacientes o si el manejo difiere en pacientes que no están en riesgo de SDRA. El reciente estudio Large observational study to understand the global impact of severe acute respiratory failure (LUNG SAFE) mostró que hasta ahora dos de cada tres pacientes con SDRA reciben ventilación con protección pulmonar (47). Resultados del PROVENT (“PRactice of VENTilation in critically ill patients without SDRA at onset of ventilation study”) están en línea con los del LUNG SAFE, que muestra que uno de cada dos pacientes sin SDRA en la UCI no recibe ventilación con parámetros de protección pulmonar (48). En este estudio se pretendió establecer las características epidemiológicas y los resultados clínicos de los pacientes con riesgo de SDRA, para describir y comparar el manejo de la ventilación en pacientes con riesgo de SDRA vs. los pacientes que no están en riesgo, y para determinar si la ventilación con VT más altos se asoció con mayor prevalencia de SDRA. Entre los hallazgos más relevantes de este estudio se encontró que alrededor de un tercio de los pacientes sometidos a VMI tenían riesgo de SDRA. Aproximadamente la mitad de las personas sin SDRA recibieron un VT superior a 8 ml/kg de PBW y el VT no difirió entre los pacientes con riesgo de SDRA y los que no lo estaban; además, el VT fue notablemente similar al administrado a pacientes con SDRA al inicio de la ventilación. La PEEP fue mayor en pacientes con riesgo de SDRA en comparación con aquellos que no estaban en riesgo; sin embargo, la PEEP fue menor que en pacientes con SDRA al inicio de la ventilación. Las complicaciones pulmonares fueron frecuentes en pacientes con riesgo de SDRA, y los resultados clínicos asociados fueron peores.

Se observa una variación geográfica considerable en la proporción de pacientes con riesgo de SDRA, que va del 18 al 43%. Es incierto si esta discrepancia es un reflejo de las diferencias estacionales en el riesgo de SDRA, o si es una verdadera diferencia

independiente de los factores de riesgo por ejemplo, la influenza. Es más probable que se deba a variaciones en las mezclas de casos atribuibles a factores, como las políticas de admisión o la disponibilidad de camas en la UCI.

Los resultados de PRoVENT confirman los de investigaciones previas, en las cuales se informó que el VT ha sido tan bajo como 7 ml/kg PBW y tan alto como 10 ml/kg PBW, pero con tendencias decrecientes en los últimos años (148). Los hallazgos de los VT sugieren que hay poca o ninguna titulación en función del peso corporal predicho. De hecho, la mediana de la VT absoluta fue típicamente de 500 ml, con una gran variación cuando se expresó en ml/kg de PBW, lo cual sugiere una individualización escasa. A pesar de que el VT fue inferior al reportado previamente en pacientes en la UCI (148), el VT registrado aún podría considerarse demasiado grande en muchos pacientes, ya que más de la mitad recibió una VT mayor a 8 ml/kg de PBW. El VT fue similar en todos los pacientes del estudio, independientemente del riesgo de SDRA. El 46% de los pacientes en el estudio recibieron PEEP mayor de 5 cm H₂O y solo el 5% recibió PEEP mayor de 10 cm H₂O. El efecto de la PEEP en pacientes sin SDRA es discutible. Los ensayos controlados aleatorios hasta ahora han sido demasiado pequeños, con dificultades en la interpretación de los resultados dado el tamaño de la muestra (149). Notablemente, en un ensayo controlado aleatorio de PEEP se sugirió que una PEEP más alta (8 cm H₂O frente a 0 cm H₂O) prevenía la neumonía, pero este ensayo tenía poco poder para evaluar este desenlace. En el PRoVENT la mayoría de los pacientes recibió ventilación a una presión de meseta baja y frecuencia respiratoria alta. Se espera una presión de meseta baja en una población de pacientes con pulmones no lesionados, en quienes la distensibilidad del sistema respiratorio es alta, lo que conlleva baja presión en las vías respiratorias independientemente del VT. El hallazgo de que los pacientes recibieron principalmente volúmenes bajos a una frecuencia respiratoria alta es importante porque algunos datos sugieren que el uso de volúmenes corrientes bajos podría beneficiar incluso a pacientes sin SDRA (150).

Varias investigaciones han demostrado una asociación entre la alta presión de conducción (presión meseta-PEEP) y la mortalidad en pacientes con SDRA (151). En un estudio en pacientes sometidos a ventilación intraoperatoria bajo anestesia general se observó una asociación entre la presión de conducción y el desarrollo de complicaciones

pulmonares postoperatorias (152). En nuestro estudio no se hallaron diferencias en la presión de conducción entre los pacientes con riesgo de SDRA y los que no lo están ni se observó una asociación entre una mayor presión de conducción y mortalidad. Los estudios PRoVENT y LUNG SAFE juntos brindan una visión única de la práctica mundial de ventilación en pacientes en la UCI con y sin SDRA. Vale la pena señalar que la mayoría de nuestros pacientes que reciben ventilación mecánica en la UCI no tenían SDRA. A diferencia con nuestro trabajo ninguno de estos grandes estudios aporta información sobre las características clínicas o los desenlaces de pacientes con o sin SDRA que son sometidos a ventilación mecánica en alturas superiores a los 1.500 metros sobre el nivel del mar. Hay varias razones para considerar diferencias importantes respecto a la práctica de ventilación entre entornos con altos ingresos, en comparación con países con recursos limitados. La disparidad en los recursos puede limitar la disponibilidad, así como la seguridad de ciertos ajustes del ventilador (153). La conciencia del impacto de la ventilación invasiva en el tejido pulmonar y el beneficio del uso de ajustes de ventilación con protección pulmonar podrían verse severamente limitados (154). El VT y la PEEP pueden estar mal titulados debido a la falta de personal y la ausencia de monitorización de gases en sangre arterial, oximetría de pulso o capnografía (155). Otras razones para no implementar el uso de VT bajo y los niveles suficientes de PEEP incluyen supuestos efectos secundarios asociados con su uso, como la necesidad de frecuencias respiratorias más altas, mayores requisitos de sedación e incluso la presencia de la asincronía paciente-ventilador. Como la ventilación invasiva con una PEEP más alta puede causar inestabilidad hemodinámica, el acceso limitado a líquidos y fármacos vasoactivos puede dificultar su uso. Finalmente, ya que las UCI con pocos recursos suelen estar situadas en países tropicales, su mezcla de casos y las indicaciones de ventilación invasiva son sorprendentemente diferentes (156) la mayor parte de las UCI incluidas en nuestro trabajo se encuentran en sur América en países de medio y bajo ingreso por lo cual extrapolar los resultados obtenidos en otros países de alto ingreso no es factible. Para obtener una mejor comprensión de la práctica de ventilación, los resultados y las características epidemiológicas de los pacientes de la UCI que reciben ventilación invasiva en entornos de recursos limitados se llevó a cabo el PRoVENT-iMIC ('Estudio de práctica de ventilación en países de ingresos medios') (46), observacional, de cohorte prospectivo en UCI, realizado en Asia, que permite estar

más cerca de los hallazgos del presente estudio dado que la mayor parte de las UCI evaluadas en nuestro trabajo se encuentran en países con ingresos bajos o medios.

El PRoVENT-iMIC fue diseñado para caracterizar la epidemiología, el manejo del ventilador, la aparición de complicaciones pulmonares y los resultados en pacientes con ventilación invasiva en un estimado de 60 UCI en 11 países asiáticos. Los resultados de PRoVENT-iMIC ayudaron a comprender la práctica de ventilación actual en el sur y sureste de Asia, particularmente con respecto a la variabilidad en la configuración del ventilador entre pacientes sin riesgo, en riesgo o con SDRA establecido. El PRoVENT-iMIC tiene varias fortalezas. Primero, su diseño prospectivo permitió una mayor precisión en la captura de datos respecto a exposiciones, factores de confusión y puntos finales en comparación con los estudios que usaron un diseño retrospectivo. Si bien un diseño prospectivo puede generar fuentes de sesgo y no establecer efectos causales, minimiza la posibilidad de confusión residual por variables no medidas, una limitación común con un diseño retrospectivo, como se ha utilizado con frecuencia en estudios epidemiológicos de ventilación mecánica. En relación con la presente investigación, que fue transversal y de prevalencia, la inclusión de los datos fue prospectiva en la mayor parte de las UCI. En el estudio PRoVENT-iMIC el tamaño de la muestra fue suficientemente grande como para obtener estimaciones precisas de complicaciones pulmonares y mortalidad en la UCI y para examinar posibles asociaciones entre la práctica de ventilación y los resultados del paciente. En segundo lugar, la muestra del estudio no se limita a ciertas categorías de diagnóstico del paciente. Tercero, la atención en la práctica de ventilación proporcionará datos sólidos sobre este dominio específico, mientras que el seguimiento de siete días permitirá un registro preciso de las complicaciones pulmonares y, por último, la amplia representación de los países asiáticos permitirá inferencias acerca de las diferencias geoeconómicas en epidemiología, gestión y resultados de la ventilación mecánica en todo el subcontinente. En nuestro trabajo la muestra fue menor en comparación con el PRoVENT-iMIC, especialmente en categorías que superaban los 4000 metros sobre el nivel del mar.

El enfoque en el sur y el sudeste de Asia sigue nuestro escaso conocimiento sobre las prácticas clínicas y las estrategias de ventilación utilizadas en pacientes críticos en este y otros entornos con recursos limitados (155). La carga de enfermedad

crítica en los países de bajos y medianos ingresos es más alta de lo que se percibe generalmente y se espera que aumente con el envejecimiento de la población (157). Además, las UCI se están instalando cada vez más en la región, especialmente en entornos urbanos ocupados. Una encuesta reciente destacó una variación considerable en la estructura, la organización y la prestación de cuidados críticos en las UCI asiáticas, pero no arrojó luz sobre el manejo de la ventilación y los resultados asociados a la ventilación centrada en el paciente (158). Sin embargo, esta información es crucial para futuros ensayos de ventilación en la UCI en pacientes en estos entornos, ya que se precisa saber si los pacientes críticos en Asia se benefician igualmente de la ventilación con protección pulmonar, como los de los países occidentales. Además, para cálculos de potencia adecuados se necesita información respecto a los puntos finales primarios potenciales, como la incidencia de desarrollo de SDRA, la duración de la ventilación o la muerte.

PRoVENT-iMIC es el primer estudio observacional que pueda proporcionar esta información para entornos en el sur de Asia. Los resultados restringidos a entornos individuales también podrían ser valiosos para los médicos locales que buscan mejorar su práctica local, planificar la capacitación e identificar las prioridades locales para la optimización de la calidad dentro de sus departamentos. Ahora existe un fuerte respaldo basado en la evidencia para diversas intervenciones basadas en el proceso de la UCI, como la ventilación con protección pulmonar (104), estrategias conservadoras de manejo de líquidos (159) y protocolos de destete (160). Si bien las prácticas o restricciones de recursos, específicas de cada centro o país, son desafíos potenciales que afectan la implementación de todas estas intervenciones, nos enfocamos en el manejo de la ventilación y especialmente en el empleo de ventilación con protección pulmonar, en cuyo caso la factibilidad puede representar un problema específico para entornos con recursos limitados. El estudio PRoVENT-iMIC proporciona datos importantes en cuanto a los resultados después de la ventilación invasiva, incluida una amplia gama de complicaciones pulmonares clínicamente importantes; sin embargo, no ofrece información en relación con las características y resultados de pacientes sometidos a ventilación mecánica a gran altitud sobre el nivel del mar. Estudios históricos de entornos de bajos recursos documentaron tasas de mortalidad superiores al 70% (147). Sin embargo, datos más recientes de América del Sur e India han documentado tasas de

mortalidad de ~40%, similar a la de los países de altos ingresos (161). Esto sugiere que la mortalidad en pacientes ventilados tiene el potencial de mejorar en entornos de bajos recursos. Aunque muchos factores pueden influir en la mortalidad, varios factores subestimados relacionados con la ventilación invasiva pueden haber contribuido, incluida la menor necesidad de ventilación invasiva por sí misma, mejoras en la seguridad de ventilación invasiva y en liberación de ventilación invasiva.

PRoVENT-iMIC tiene algunas deficiencias notables. La definición de país de "ingresos medios" es bastante artificial ya que el nivel de gasto en salud, los recursos locales y otros factores geo culturales pueden afectar los procesos de atención en mayor medida que la clasificación del ingreso nacional. A pesar de la inclusión de UCI de 11 países, lo que mejora la generalización del estudio, se necesita precaución al aplicar los resultados a entornos supuestamente similares, puestos que existen variaciones sustanciales intranacionales y transnacionales en los recursos, el personal y la organización de la UCI. En segundo lugar, el documento para la recolección de datos utilizado en PRoVENT-iMIC fue diseñado para no inducir una carga de trabajo excesiva para los centros participantes. Por tanto, se decidió no recopilar datos sobre las complicaciones extrapulmonares y los resultados del alta hospitalaria ni la cantidad de sedación utilizada y los niveles de sedación. La limitación concebible en el análisis de gases en sangre y los exámenes de radiología puede limitar la documentación de empeoramiento del SDRA y otras complicaciones pulmonares. Como en los pacientes en modos de control de presión el flujo puede no alcanzar cero durante la inspiración, P_{max} podría sobreestimar la presión alveolar, y, por ende, la presión de conducción. Una oclusión inspiratoria final podría resolver este problema, pero rara vez se realiza en muchos centros. En vista de que este estudio solo utiliza datos que se recopilan como parte de la atención estándar, todos los análisis con relación a la presión de conducción se realizarán por separado para los pacientes en modos de control de presión y modos de control de volumen. Finalmente, no se puede excluir que la configuración del ventilador aplicada por los médicos tratantes pueda estar sesgada por la participación en el estudio. También la participación en estudios internacionales como PRoVENT-iMIC siempre conlleva el riesgo de sesgo a aquellos centros que no representan total o confiablemente la atención de la UCI en general en los países participantes, características que son compartidas en nuestro trabajo dado el carácter observacional del mismo.

Los resultados de nuestro estudio nos permiten especular si las personas aclimatadas a gran altitud tienen mecanismos fisiológicos para compensar el efecto nocivo que soportan las grandes altitudes. Considerando esto, surge una pregunta natural: "A nivel del mar, ¿el resultado de los pacientes adaptados a la altura es similar al de las tierras bajas?" Explorar las diferencias entre los humanos expuestos y no expuestos a la hipoxia hipobárica tiene el potencial de identificar mecanismos importantes en enfermedades críticas y quizás alterar nuestro enfoque terapéutico para aumentar la eficiencia de la utilización de oxígeno en lugar de mejorar el suministro. La hipoxemia es una consecuencia común de una enfermedad crítica. En una enfermedad crítica la hipoxemia puede ser causada por hipoventilación, desajuste de ventilación/perfusión, derivación de derecha a izquierda o limitación de la difusión a través de la membrana alveolar-capilar. También puede ocurrir como resultado de respirar una baja presión inspiratoria de oxígeno, por ejemplo, en altitud. La hipoxia tisular (caracterizada por reducción celular o mitocondrial de la disponibilidad de oxígeno) puede surgir como consecuencia de hipoxemia o como resultado de un suministro reducido de oxígeno debido a la disminución del gasto cardíaco o de la concentración de glóbulos rojos (anemia). La hipoxia tisular también puede ocurrir en asociación con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Esto puede deberse a la disminución en el suministro de oxígeno a los tejidos asociado con disfunción micro circulatoria, o puede ocurrir a través de alteraciones en vías de energía celular y función mitocondrial, resultante en una capacidad disminuida para utilizar el oxígeno disponible: un fenómeno denominado disoxia celular (162). Las respuestas a la hipoxemia continua y la hipoxia tisular pueden resultar perjudiciales a largo plazo. Por ejemplo, la enfermedad de Monge (enfermedad de montaña crónica) que ocurre en nativos o residentes que viven por encima de los 2500 metros, una excesiva eritrocitosis junto con la vasoconstricción pulmonar hipóxica puede provocar presiones arteriales pulmonares elevadas y cor pulmonale, que conducen a insuficiencia cardíaca congestiva (163). Sin embargo, al tiempo también puede darse procesos adaptativos beneficiosos que permiten que un individuo sobreviva a una hipoxia tisular grave en niveles que, encontrados más agudamente, podrían resultar fatales.

Los mecanismos a través de los cuales se produce la adaptación hipóxica son poco conocidos. Además, explorar estos mecanismos en el contexto de una enfermedad

crítica es difícil. Los pacientes críticos forman un grupo heterogéneo; las características del paciente antes del ingreso (por ejemplo, edad, estado físico, comorbilidades) y enfermedades precipitantes (por ejemplo, trauma, infección, evento isquémico) varían considerablemente. Además, muchos procesos patológicos y fisiológicos ocurren simultáneamente, y separar la causa y el efecto de una sola característica de la enfermedad (hipoxia tisular) puede resultar extremadamente difícil. No obstante, es probable que los procesos adaptativos hipóxicos sean comunes a la hipoxia tisular, sea cual sea la causa, y el estudio de individuos sanos expuestos progresivamente a la hipoxia a través del ascenso a gran altitud puede informar la naturaleza de los procesos adaptativos hipóxicos que ocurren en pacientes críticos. En otras palabras, podría ser posible llevar el conocimiento "de la montaña a la cama". Este enfoque ofrece las ventajas de un estudio de población relativamente homogéneo y un desafío ambiental, en contraste con los observados en las UCI, así como la disponibilidad de información relacionada con comorbilidad y niveles de disfunción orgánica. Finalmente, el enfoque también ofrece una alternativa ética a la experimentación con hipoxia en pacientes; todas las personas involucradas son participantes dispuestos en empresas de escalada o *trekking*, como consecuencia de lo cual se exponen a un entorno hipóxico.

La fisiología a gran altitud se puede dividir en el estudio de los cambios a corto plazo que ocurren con la exposición a la hipoxia hipobárica (la respuesta aguda a la hipoxia) y los estudios de aclimatación y adaptación a largo plazo. La exposición aguda a la atmósfera ambiental a una altitud extrema (por ejemplo, superior a 8.000 metros) es rápidamente fatal (164). La aclimatación es el conjunto de procesos beneficiosos mediante los cuales los humanos de las tierras bajas responden a una presión parcial de oxígeno inspirado reducida. Estos cambios tienden a reducir el gradiente de presión parcial de oxígeno del aire ambiente a los tejidos (cascada de oxígeno clásica) y son distintos de los cambios patológicos que conducen a la enfermedad de altitud. La adaptación a la altitud describe los cambios que se han producido a lo largo de varias generaciones como resultado de la selección natural en un entorno hipobárico hipóxico, y esto se puede observar en algunos grupos de residentes a gran altitud. En este trabajo se tomaron individuos que habían vivido por lo menos 40 días en altura tratando de asegurar que estos pacientes ya habían sido objeto de mecanismos de adaptación a la altura a la cual estaban viviendo y no pudimos documentar que vivir en gran altitud se

podiera asociar con una mayor mortalidad en aquellos paciente sometidos a ventilación mecánica invasiva es probable que la adaptación a la altura incluso genere mecanismos homeostáticos que protejan los pacientes durante una enfermedad crítica en la cual la hipoxemia sea una complicación.

Existen paralelos entre el patrón de respuestas visto después de la exposición aguda en comparación con la exposición subaguda a la hipoxia hipobárica y aquellas respuestas que ocurren durante las diferentes fases de la enfermedad crítica. La respuesta fisiológica a la hipoxia hipobárica aguda sirve para aumentar el suministro de oxígeno a los tejidos: la ventilación, el gasto cardíaco y las concentraciones de hemoglobina aumentan (la concentración de hemoglobina aumenta inicialmente por la hemoconcentración y luego como resultado del aumento de la eritropoyesis). Del mismo modo, el paradigma de aclimatación de los libros de texto a la hipoxia hipobárica enfatiza el desarrollo de mecanismos para aumentar el flujo de oxígeno (aumento de la ventilación, gasto cardíaco, transporte de oxígeno y capilaridad) (164).

Sin embargo, estas observaciones no explican adecuadamente las diferencias observadas entre los individuos en su tolerancia a los ambientes hipóxicos hipobáricos, ni el rendimiento cardiorrespiratorio basal (consumo máximo de oxígeno) ni los cambios en la respuesta a la hipoxia crónica explican las diferencias entre los individuos en la aclimatación a la hipoxia prolongada o el rendimiento en altitud. El consumo máximo de oxígeno, la frecuencia cardíaca máxima y el volumen sistólico se reducen después de la aclimatación a pesar de la normalización del contenido de oxígeno en la sangre a los valores del nivel del mar (por un aumento en la concentración de hemoglobina). Además, la respiración de oxígeno puro por parte de individuos aclimatados (que da como resultado un contenido de oxígeno mayor que el del nivel del mar) no devuelve el consumo máximo de oxígeno a los valores del nivel del mar (165). Estos sorprendentes hallazgos sugieren que el transporte de oxígeno no es un factor limitante para el consumo máximo de oxígeno en altitud. Esto podría ser consistente con la limitación del sistema nervioso central de la capacidad máxima de ejercicio, con la limitación del flujo de oxígeno dentro de los tejidos, o con una regulación negativa del metabolismo celular.

Un modelo alternativo respaldado por evidencia empírica sugiere que los mecanismos no relacionados con el suministro de oxígeno pueden desempeñar un papel aún mayor: este modelo alternativo propone que la aclimatación se logra no solo aumentando el flujo de oxígeno, sino también disminuyendo la utilización. Por tanto, la aclimatación puede estar mediada, en parte, por alteraciones en el suministro de oxígeno, pero también por reducciones en la demanda de oxígeno celular, quizás a través de vías de hibernación/aturdimiento o preacondicionamiento, o por mejoras en la eficiencia del uso de sustratos metabólicos. De hecho, los sistemas tolerantes a la hipoxia raramente activan el metabolismo anaeróbico, pero tienden a favorecer un estado de renovación de energía reducido y a disminuir las actividades celulares costosas, como el bombeo de iones y la renovación de proteínas (31). A este respecto, es interesante observar que otras especies tolerantes a la hipoxia tienden a adaptarse a la hipoxia reduciendo la demanda (hibernación, tasa metabólica reducida) en lugar de aumentar la oferta (31).

¿Podrían estos mecanismos ser paralelos en enfermedades críticas? Los datos empíricos disponibles sugieren que esto podría ser así. Temprano en la enfermedad crítica (por ejemplo, sepsis severa, entorno perioperatorio inmediato o trauma mayor), cuando la actividad mitocondrial y metabólica es alta (166), aumentando el suministro de oxígeno (o manteniendo el suministro normal de oxígeno) disminuye la mortalidad posterior. Por el contrario, en una enfermedad crítica establecida, aumentar el suministro de oxígeno es, en el mejor de los casos, no beneficioso e incluso puede aumentar la mortalidad. En la enfermedad crítica establecida, la actividad mitocondrial y la fosforilación oxidativa se reducen (166); así como estos efectos pueden ser beneficiosos para la aclimatación a la hipoxia hipobárica, Singer et al. han propuesto que dicha "reducción de la demanda metabólica" puede ofrecer protección contra la hipoxia celular de enfermedades críticas (33). Tanto en la enfermedad crítica como durante la exposición a la hipoxia en altitud, la respuesta aguda parece ser superar la hipoxia tisular al compensar con un mayor suministro de oxígeno (consistente con una respuesta de lucha), mientras que la respuesta a largo plazo parece centrarse en reducir la utilización, tal vez a través de la hibernación/aturdimiento, mediante fenómenos de "preacondicionamiento" (9) o mediante una mayor eficiencia en la utilización de oxígeno.

Explorar estas diferencias al estudiar a los humanos expuestos a la hipoxia de gran altitud tiene el potencial de identificar mecanismos importantes en enfermedades críticas establecidas y quizás alterar nuestro enfoque terapéutico para aumentar la eficiencia de la utilización de oxígeno en lugar de mejorar el suministro. De acuerdo con este modelo se sugiere que el rendimiento mejorado en la altitud asociado con el genotipo II del polimorfismo de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) puede estar relacionado con alteraciones en la eficiencia de la utilización de oxígeno (167). Al igual que en el resultado de una enfermedad crítica, existe una amplia variación entre los individuos con respecto al rendimiento a gran altitud y la susceptibilidad a la enfermedad de gran altitud. Esta variación fenotípica ocurre como resultado de la variación genética, y la selección de "variantes genéticas ventajosas" puede apuntalar diferencias fundamentales en la fisiología de los habitantes de las tierras altas a largo plazo en comparación con las poblaciones de las tierras bajas. Las poblaciones nativas tibetanas han residido a gran altitud durante cientos de generaciones, mientras que los residentes chinos han emigrado de las tierras bajas durante los últimos sesenta años. En comparación con los chinos, los tibetanos nativos tienen mayor absorción máxima de oxígeno y capacidades vitales, gradiente reducido de oxígeno alveolar-arterial, mayor saturación de oxígeno arterial al nacer y durante los primeros cuatro meses de vida y aumento del flujo sanguíneo de la arteria uterina, que conduce a una reducción en la incidencia de la tasa de crecimiento intrauterino y de los bebés con bajo peso al nacer (168). Algunos de estos cambios también se han observado en los nativos andinos de América del Sur en comparación con los residentes de tierras bajas (169).

Se ha encontrado que los polimorfismos del gen de la óxido nítrico sintasa asociados con una menor actividad del óxido nítrico tenían una frecuencia aumentada en los sherpas nepaleses en comparación con los residentes de las tierras bajas no sherpa (170,171). Las interacciones con otros sistemas de genes probablemente serán responsables del efecto de contraste del alelo de inserción del gen ECA (enzima convertidora de angiotensina) y los alelos del gen de óxido nítrico sintasa observados en diferentes grupos. Si el paradigma propuesto tiene validez, entonces se esperaría que los genes que confieren beneficios para el rendimiento a gran altitud puedan estar relacionados con mejores resultados en enfermedades críticas. De acuerdo con esta hipótesis, el alelo de inserción del gen ECA se asocia no solo con mejor rendimiento a

gran altitud, sino con menor mortalidad por síndrome de dificultad respiratoria aguda (172) y mejores resultados en la septicemia meningocócica infantil (173).

IVB. DISCUSIÓN ESTUDIO 2

El resultado principal de nuestro estudio es una alta tasa de cambio de tratamiento de (0,73) asociada con el resultado patológico y la tasa aceptable de efectos secundarios (0,25) de la BPA en pacientes con SDRA de etiología desconocida. Estos resultados, que están en línea con los informes de otros autores (94,174,175) que confirman la información útil que proporcionan las biopsias abiertas de pulmón en pacientes con SDRA de etiología desconocida. En nuestro trabajo el tratamiento se cambió en aproximadamente 3 de cada 4 pacientes según los resultados de la BPA. La intervención más frecuente fue suspender el tratamiento antimicrobiano (antibióticos 3/14; antituberculoso 5/10; antimicótico 4/6 y antiviral 1/3) o esteroide (5/10). En solo uno de los casos se cambiaron los antibióticos, y en 3 de los casos se inició la terapia con esteroides después de los resultados de la BPA. Esto es muy relevante porque significa que, sin la información proporcionada por la BPA, la mayoría de los pacientes estarían expuestos a un riesgo innecesario derivado de los efectos secundarios de cada medicamento. Además, es bien sabido que los medicamentos pueden ejercer su beneficio solo si en la población tratada el manejo se da orientado al diagnóstico específico (176).

La mayoría de los modelos preclínicos de SDRA utilizados para descubrir y probar nuevos medicamentos exhiben el patrón DAD (177), pero solo la mitad de los pacientes con SDRA presentan DAD (94,178). Esta baja correlación clínica y patológica puede ser responsable de la falta de tratamientos farmacológicos efectivos en pacientes con SDRA (179,180). En nuestra cohorte, encontramos que el SDRA con DAD constituía el 0,80 de la población, que fue una proporción más alta de lo que se informó en un meta-análisis reciente (meta proporción de DAD 0,48, 95CI, 0,42, 0,53) (94). Consideramos que esta diferencia podría estar relacionada con el hecho de que solo usamos este procedimiento en casos de SDRA completamente desconocido, después de que el paciente haya sido evaluado por un equipo multidisciplinario y haya

sido sometido a un diagnóstico exhaustivo. Dada la pequeña muestra, no podríamos excluir que esta discrepancia se explicara de manera coincidente. Por otro lado, el diagnóstico de patrones patológicos diferentes del DAD también es relevante porque la mayoría de ellos constituyen entidades con tratamientos y resultados específicos (180–182). Por ejemplo, el paciente 15 tenía una alta sospecha clínica de neumonía, pero el análisis de patología encontró edema alveolar, diagnóstico clínico que podría asociarse con un mejor resultado. Por el contrario, el hallazgo inesperado de cáncer de pulmón en el paciente 1 indudablemente oscurece su resultado y el pronóstico.

En referencia a la seguridad del procedimiento, encontramos que aproximadamente 0,25 de los pacientes presentaron un efecto secundario, pero ninguna de estas complicaciones resultó en la muerte (la causa de la muerte en los dos pacientes con una fuga de aire fue hipoxemia refractaria con shock; la otra muerte fue por hipoxemia refractaria). Esta proporción es similar a la observada en un meta-análisis reciente (meta proporción 0,23, 95CI 0,16; 0,31) (183). Además, la complicación principal (fuga de aire) en nuestra cohorte también fue la complicación más frecuente en el meta-análisis mencionado. Este resultado debe considerarse con precaución porque está claro que la BPA es un procedimiento invasivo y complejo asociado con efectos secundarios graves. Otra característica importante de nuestro estudio es el hecho de que todas las biopsias de pulmón abierto fueron realizadas por un cirujano torácico experto al lado de la cama sin transferir al paciente al quirófano. Similar a la cohorte informada por Charbonney et al. (184), este procedimiento no se asoció con ningún efecto secundario y podría evitar algunos riesgos asociados con la transferencia de pacientes, como la desconexión transitoria de la ventilación mecánica, la movilización en una condición inestable o pérdida de acceso intravenoso (185,186). La definición de Berlín, mencionada previamente, incluyó un modelo conceptual según el cual el sello distintivo de la fase aguda de esta enfermedad es el DAD (edema, inflamación, membrana hialina o hemorragia), conforme a la descripción de este síndrome suministrada por Katzenstein et al. (90). Sin embargo, utilizando el DAD en especímenes de autopsia como estándar de referencia, Thille et al. (93), determinaron que la sensibilidad y la especificidad de la definición de Berlín eran del 89% y el 63%, respectivamente. De todos los pacientes que reunían los criterios clínicos del SDRA, solamente el 45% tenían DAD, aunque este fue más frecuente en aquellos con SDRA grave o que hubieran tenido SDRA durante al

menos 72 horas. Otros hallazgos histopatológicos post mórtem fueron: neumonía (49%), enfisema grave (7%), hemorragia pulmonar (6%) e infiltración cancerosa (5.5%). En 27 pacientes no se encontraron lesiones pulmonares (14%) (93).

En 1998, Papazian et al. (97) publicaron una serie de casos a fin de evaluar la seguridad y utilidad de la BPA en pacientes con SDRA. En vista de las publicaciones que sugerían una reducción de la mortalidad luego del tratamiento del SDRA fibroproliferativo con corticosteroides (98–100), estos investigadores buscaron identificar un grupo de pacientes en quienes la terapia con esteroides pudiera estar indicada. Puesto que Papazian et al. (97) practicaban la biopsia rutinariamente si la causa del SDRA no se había identificado al quinto día, este estudio tenía una perspectiva privilegiada para examinar el papel de la BPA en un grupo predeterminado de pacientes con SDRA. Se practicó la BPA a 36 pacientes con SDRA persistente, definido como incapacidad para mejorar en la Puntuación del Daño Pulmonar *Lung Injury Score* (60) luego de 5 días y con cultivos bacterianos negativos. Todos los pacientes reunían los criterios de SDRA definidos por el Consenso Americano Europeo (AECC). La biopsia se efectuó a una mediana de 10 días del inicio del SDRA (rango: 5-55 días), con una $PO_2/FiO_2 < 50$ mm Hg en la mayoría de los casos. Las biopsias se practicaban con el propósito de excluir infección antes de instaurar la terapia con corticosteroides para el SDRA fibroproliferativo, los autores anotan que 15 pacientes tuvieron hallazgos de fibrosis en el momento de la biopsia. El hallazgo más notable de esta serie fue quizá el de neumonía por CMV (citomegalovirus definida por las inclusiones virales típicas) en el 50% de los pacientes. Otros hallazgos fueron: lupus eritematoso sistémico, granulomatosis con poliangeítis, tuberculosis y carcinoma broquioloalveolar (cada uno de ellos en un paciente). En la mayoría de los pacientes, la biopsia tuvo como resultado un cambio de manejo; el más común fue iniciar ganciclovir, aunque también se inició corticoterapia en los seis pacientes con fibrosis y sin pruebas de infección activa. Los autores comunican que la tasa de supervivencia fue similar en el grupo en que hubo cambio terapéutico y en el que no lo hubo. Papazian et al. (101) publicaron años después, un estudio prospectivo en que se incluyeron 100 pacientes sometidos a BPA por SDRA persistente entre 1996 y 2003. En todos los pacientes se practicó lavado broncoalveolar 3 días antes de la BPA, la cual a su vez se practicó a los 7 días del inicio del SDRA. En promedio, los pacientes requirieron

asistencia ventilatoria mecánica durante 11 días antes de la biopsia. La patología reveló fibrosis en más del 50% y detectó infección, ya fuera sola o acompañada de fibrosis, en casi el 60% de los pacientes. Nuevamente, la infección más comúnmente diagnosticada por histología fue el CMV, que se encontró en el 30% de los pacientes. La significación de la infección histológica por CMV es incierta. Limaye et al. (102) comunican que la reactivación del CMV en la sangre ocurre en cerca de la tercera parte de los pacientes críticamente enfermos sin deficiencia inmunitaria, y que se asocia con hospitalizaciones prolongadas. No se sabe si existen relaciones causales entre reactivación del CMV y desenlaces clínicos adversos, como tampoco si es un marcador de alteración de las defensas del huésped o de la gravedad de la enfermedad crítica.

El “resultado contributivo” en su serie de casos de BPA en SDRA persistente, Papazian et al. (101) definen un “resultado contributivo” de la biopsia como “aquel que conducía a que se añadiera una nueva droga”. Tomando en cuenta esta definición, 78 de las 100 biopsias dieron resultados contributivos, y la tasa de supervivencia fue mayor en los pacientes con resultado contributivo que en aquellos que no lo tuvieron (67% contra 15%, $P < .001$). Esta diferencia de mortalidad lleva a los autores a concluir que una BPA contributiva mejora la supervivencia en SDRA persistente. Un punto de vista alterno es que los trastornos pulmonares reversibles se asocian con tasas de mortalidad más bajas que los irreversibles, y que todavía no es clara la cuestión de si la biopsia influye en nuestro conocimiento o certidumbre de la potencial reversibilidad. Más aún, es importante anotar que la mayoría de los cambios de medicación en el estudio de Papazian (101) consistieron en añadir ganciclovir en casos de CMV y glucocorticoides en los de SDRA fibroproliferativo; como discutimos más arriba, ambas terapias exigen tomar precauciones. Debemos ser cuidadosos al interpretar la mortalidad como desenlace, puesto que el resultado de la biopsia se usó, casi con certeza, para fundamentar decisiones con respecto a los cuidados de final de la vida. Cuando existe sospecha clínica de que la biopsia pueda revelar una entidad intratable y, por consiguiente, obligar a replantear las metas del cuidado del paciente, recomendamos una discusión exhaustiva de este hallazgo potencial antes de tomar la biopsia. El concepto de resultado contributivo, tal como fue acuñado por Papazian et al, suministra un marco útil para evaluar los resultados de la biopsia. Nuestro grupo considera que la presencia o ausencia de DAD sea un resultado contributivo, dado que a partir de este

diagnóstico no se genera ningún manejo específico. Papazian argumenta que el diagnóstico de infección por CMV determinó un cambio de manejo de los pacientes en su serie de casos, ya que se añadió el ganciclovir a la terapia.

Nuestro abordaje general es realizar pruebas diagnósticas menos invasivas en el período temprano del curso clínico del paciente. Debe contemplarse la BPA si la evaluación diagnóstica inicial (que comprende imágenes diagnósticas, cultivos y análisis del líquido de lavado broncoalveolar con recuento de células) no arroja hallazgos reveladores y si hay alta sospecha clínica de un diagnóstico que no sea SDRA. En series de casos más recientes (80), que incluyen solamente pacientes sometidos a ventilación mecánica, las tasas de complicaciones asociadas a la práctica de BPA variaron entre el 20% y el 59% (96,99). La VATS ha sido incluida en algunos estudios, que han enrolado tanto pacientes hospitalizados como ambulatorios, como procedimiento alternativo a la toracotomía abierta. La principal limitación de la VATS en un paciente críticamente enfermo con hipoxemia es la necesidad de tolerar la ventilación unipulmonar durante el procedimiento (105). Puesto que la VATS es imposible en muchos pacientes, y en vista de que hay mucha más experiencia publicada de BPA mediante mini toracotomía, realizada a veces junto a la cama del paciente, la BPA es más convencional (101). No se han efectuado comparaciones directas entre las tasas de complicaciones quirúrgicas de la BPA y la VATS en una población de pacientes con SDRA. La complicación postoperatoria más común de la BPA es la fuga aérea persistente, cuya incidencia varía según la serie de casos examinada y la definición utilizada (99,101). En una revisión, la asociación más fuerte con la fuga aérea persistente fue la de una presión pico en la vía aérea (Ppk) preoperatoria más elevada (43 cm H₂O en los casos con fuga aérea persistente contra 32 cm H₂O en los casos sin esta complicación; P =0,0005) (106). Se recomienda minimizar las presiones en la vía aérea inmediatamente antes de la BPA y durante esta para reducir dicho riesgo. Se han comunicado también otras complicaciones, tales como sangrado asociado al procedimiento (101), hipotensión (99). Aunque el dolor no aparece mencionado explícitamente en ninguna serie de casos de BPA en pacientes sometidos a ventilación mecánica, es difícil imaginar que los tubos de tórax sean indoloros. Pocos estudios han atribuido la mortalidad al procedimiento en sí mismo, aunque una serie de casos que examinó la BPA únicamente en pacientes sometidos a ventilación mecánica comunicó

una mortalidad operatoria estimada del 8,4%, la totalidad de cuyos casos ocurrió en pacientes con dos o más disfunciones de órgano además de la falla respiratoria (107).

Otra pregunta que surge es el role que pueda jugar la biopsia transbronquial en pacientes con SDRA de etiología no clara. La biopsia transbronquial puede considerarse como un método alternativo para la obtención de muestras histológicas pulmonares. La literatura publicada sobre la utilidad y seguridad de este procedimiento en pacientes sometidos a ventilación mecánica es escasa. En la literatura temprana sobre broncoscopia se consideraba que la biopsia transbronquial estaba contraindicada en pacientes sometidos a ventilación mecánica (108). Sin embargo, varias series de casos han comunicado la relativa seguridad de este procedimiento, aunque quizá su rendimiento diagnóstico sea limitado (109). La incidencia de neumotórax fluctuó en un rango amplio, entre el 1% y el 23%, y el sangrado con significación clínica varió entre el 2% y el 20% (109). En una serie de casos, los pacientes con SDRA tardío tuvieron la tasa de complicaciones más alta: cuatro de 11 desarrollaron neumotórax, lo cual llevó a los autores a concluir que el perfil de seguridad era desfavorable en dichos pacientes. Es difícil discernir el resultado contributivo de la biopsia transbronquial, en vista de lo escaso de la información.

IVC. DISCUSIÓN ESTUDIO 3

Los principales hallazgos del presente estudio fueron que el DAD no se podía predecir clínicamente (solo los AUROC que usan la cohorte de entrenamiento son mejores que el azar) y la presencia de DAD se asoció significativamente con la mortalidad hospitalaria. Antes de discutir los resultados actuales, se requiere una crítica de nuestra metodología. Diseñamos un estudio multicéntrico, internacional, retrospectivo, observacional de una población de nicho. Estas características explican algunas de las limitaciones de nuestro estudio, en particular los problemas relacionados con los datos faltantes, cuyo manejo estadístico se analiza a continuación, y en la generalización de los hallazgos.

En la primera descripción del SDRA por Ashbaugh et al. (78), en siete de los casos se obtuvieron especímenes de autopsia, todos los cuales, excepto uno, revelaban

la presencia de membranas hialinas (78). Antes de esta publicación se consideraba que las membranas hialinas eran específicas del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, y esto animó a los autores a llamar a esta entidad síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Los investigadores sugirieron la posibilidad de que existiera un mecanismo común de daño pulmonar, a pesar de la variedad de noxas clínicas. Katzenstein et al. (90) acuñaron el término daño alveolar difuso (DAD) para describir los cambios histopatológicos que ocurren en el pulmón como consecuencia de diversas noxas, tales como shock hemorrágico, trauma grave, sepsis y otros. Estos cambios incluyen los siguientes hallazgos tempranos: congestión capilar, atelectasia, hemorragia alveolar y edema pulmonar (91). En pacientes que sobrevivían más de 72 horas, después de los cambios tempranos sobrevenían depósitos de membranas hialinas, hiperplasia de células epiteliales y edema intersticial. Se estableció así el vínculo entre el síndrome clínico SDRA y el DAD. Sin embargo, la presencia de DAD no era universal, ni siquiera en la descripción inicial del SDRA (90). Katzenstein et al. concluyeron que “el DAD no es un diagnóstico: es un concepto útil para entender la patogenia de un grupo de lesiones pulmonares semejantes que resultan de la acción de numerosos y distintos agentes”. A fin de mejorar el reconocimiento clínico del SDRA y contribuir al diseño de estudios clínicos sobre esta entidad, el AECC publicó su definición del SDRA en 1994. Esta definición fue ampliamente acogida como estándar académico y clínico, y estuvo en vigor hasta que se publicó la de Berlín en 2012 (65,81). Es de anotar que ninguna de las dos definiciones incorpora hallazgos patológicos como criterios diagnósticos del SDRA. A fin de evaluar la validez de constructo de la definición del AECC, Esteban et al. (92) compararon esta definición clínica del SDRA con el estándar de referencia de los especímenes de autopsia. En su cohorte, la definición clínica del AECC tuvo una sensibilidad del 74% y una especificidad del 84% en cuanto a los hallazgos patológicos post mórtem de DAD (membranas hialinas más al menos uno de los siguientes: necrosis de células alveolares tipo 1 o de células endoteliales, edema, fibrosis intersticial organizada o proliferación importante de células alveolares tipo 2). Así, en la cohorte de Esteban et al. (92), la definición del AECC tuvo una capacidad apenas moderada de predecir los hallazgos patológicos clásicos del SDRA.

La definición de Berlín incluyó un modelo conceptual según el cual el sello distintivo de la fase aguda de esta enfermedad es el DAD (esto es, edema, inflamación,

membrana hialina o hemorragia), conforme a la descripción de este síndrome suministrada por Katzenstein et al. (90). Sin embargo, utilizando el DAD en especímenes de autopsia como estándar de referencia, Thille et al. (93), determinaron que la sensibilidad y la especificidad de la definición de Berlín eran del 89% y el 63%, respectivamente. De todos los pacientes que reunían los criterios clínicos del SDRA, solamente el 45% tenían DAD, aunque este fue más frecuente en aquellos con SDRA grave o que hubieran tenido SDRA durante al menos 72 horas. Otros hallazgos histopatológicos post mórtem fueron: neumonía (49%), enfisema grave (7%), hemorragia pulmonar (6%) e infiltración cancerosa (5.5%). En 27 pacientes no se hallaron lesiones pulmonares (14%) (93). Resulta claro, por los estudios post mórtem, que el síndrome clínico del SDRA no es sinónimo del diagnóstico patológico de DAD. Hoy en día no existe ninguna terapia del SDRA que haya probado ser capaz de revertir este patrón de lesión histopatológica pulmonar. Por consiguiente, no recomendamos practicar la BPA con el solo propósito de establecer el diagnóstico patológico de DAD. En un meta-análisis reciente se demuestra como la presencia de DAD se relaciona con un aumento de la mortalidad frente a otros patrones histológicos (94).

De acuerdo con Depuydt et al. (187), definir una enfermedad requiere hallazgos clínicos que deben estar vinculados y asociados a un patrón histológico específico. En otras palabras, el síndrome y los patrones histológicos se pueden encontrar en diferentes escenarios, pero cuando ambos están presentes simultáneamente, esto define una enfermedad. La asociación estadísticamente significativa entre el DAD y la mortalidad hospitalaria después del ajuste por factores de confusión está en línea con otros informes (94,175), y constituye una razón sólida para considerar la asociación del SDRA con el DAD como una entidad clínica-patológica única que podría denominarse SDRA "real". El cuadro clínico de SDRA sin DAD podría considerarse como un imitador (180,181,188). Sin embargo, el hecho de que el DAD no pueda predecirse clínicamente plantea una pregunta: ¿Es posible definir una enfermedad cuando la histología no se puede diagnosticar fácilmente? Desde nuestro punto de vista, la respuesta sería afirmativa, ya que esto es lo que sucede con casi todas las enfermedades (por ejemplo, se han informado hallazgos de electrocardiogramas o troponinas docenas de años después de la primera descripción del infarto de miocardio), y refleja la falta de disponibilidad de una herramienta de diagnóstico. Además, incluir el

patrón patológico en la definición de SDRA aumentaría la precisión de la predicción de resultados y modificaría el tratamiento de los pacientes con SDRA (80,97,174,189). Por ejemplo, Gerard et al. (190) demostraron que los pacientes con SDRA con un patrón patológico resistente a los esteroides (p. Ej., DAD) tuvieron un peor resultado en comparación con aquellos con un patrón sensible a los esteroides (por ejemplo Neumonía organizada criptogénica y bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, neumonía eosinofílica aguda y hemorragia alveolar). El punto clave es que la mayoría de los patrones sensibles a los esteroides no pueden distinguirse clínicamente de los patrones resistentes a los esteroides, lo que impide que los médicos utilicen tratamientos específicos. Desafortunadamente, no pudimos replicar el enfoque de Gerard et al. (190) porque solo resumimos la histología BPA como DAD y no DAD. Finalmente, se han probado con éxito varios mecanismos y tratamientos fisiopatológicos en modelos animales de SDRA, pero su traducción a humanos ha fallado. Esto puede explicarse por el hecho de que el trastorno en las vías moleculares determina la patología, y la patología es un requisito en la mayoría de los casos en modelos animales con SDRA pero no en pacientes humanos (188,191,192). De hecho, en pacientes con SDRA, entidades como DAD, neumonía con DAD, neumonía, fibrosis pulmonar, pulmones normales, como ejemplos (94,174,175,193), no pueden identificarse claramente como tales sin resultados histológicos.

Aunque nuestro consejo es que no es necesario probar histológicamente el SDRA, puede contemplarse la BPA cuando no es claro el evento incitador del SDRA o cuando se considera un diagnóstico alterno. Varios estudios observacionales publicados antes de la definición de Berlín intentaron clarificar la utilidad de la BPA en pacientes sometidos a ventilación mecánica con falla respiratoria aguda sin diagnóstico (95). Estos estudios demuestran que la biopsia a menudo hace posible el diagnóstico histopatológico.

En una de las series de casos, realizada exclusivamente en pacientes que cumplieran la definición de SDRA del AECC (65), las biopsias revelaron un diagnóstico diferente de DAD en el 60% de los pacientes (96). Después del DAD, los diagnósticos más frecuentes fueron los siguientes: infecciones específicas (14%),

hemorragia alveolar difusa (8%), neumonía organizada con bronquiolitis obliterante, llamada ahora neumonía organizada criptogénica (8%), y bronquiolitis (5%).

En la mayoría de los pacientes se cambió la terapia en razón de los resultados de la biopsia; en el 60% de los casos se inició una nueva terapia, por lo general con esteroides, mientras que en el 37% se discontinuó la terapia (96). Los autores anotan que solamente se efectuó la biopsia en el 4% de los pacientes con SDRA ingresados en la institución durante el período del estudio, subrayando que estos estudios observacionales no pueden generalizarse a todos los pacientes con SDRA. Los pacientes remitidos a biopsia forman un grupo específico: son aquellos con cuadros atípicos o que no responden a la terapia empírica. No se sabe cuál es el momento óptimo para realizar la BPA en el curso clínico del paciente con SDRA. El deseo de maximizar el rendimiento diagnóstico y de minimizar la exposición a medicamentos innecesarios debe sopesarse contra el deseo de evitar un procedimiento invasivo en un paciente que de otra manera podría responder a la terapia empírica. A fin de abordar esta cuestión, Chuang et al. (103) compararon la BPA de urgencia, realizada en el momento de la hospitalización, con la BPA electiva en un subconjunto de pacientes que presentaban infiltrados pulmonares difusos. Solo nueve de los 34 pacientes de dicho estudio requirieron ventilación mecánica, lo cual limita su aplicabilidad a la población de pacientes con SDRA; pero las biopsias de urgencia se asociaron con tasas de complicación más altas, sin cambios en el manejo. Estamos de acuerdo con la conclusión de Chuang et al. (103) de no recomendar la biopsia temprana antes de intentar modalidades diagnósticas no invasivas.

Por otro lado, el rendimiento diagnóstico de la BPA declina a medida que aumenta la duración de la ventilación mecánica. Por ejemplo, el estudio de 2007 de Papazian et al. (101) demostró fibrosis en la mayoría de los pacientes sometidos a biopsia por SDRA persistente. Los pacientes habían recibido ventilación mecánica durante una mediana de 11 días, y todos ellos habían recibido ventilación mecánica durante al menos 6 días antes de la BPA. La elevada proporción de fibrosis puede ser reflejo de la evolución más bien rápida del SDRA; una explicación alterna es que, como algunos de los pacientes del estudio de Papazian et al. (101) fueron reclutados antes de los estudios que destacaban los beneficios de la ventilación con bajo volumen corriente

en SDRA (104), la fibrosis puede haber representado el daño pulmonar inducido por el ventilador. Así pues, nuestra capacidad de discernir entre el aporte del daño pulmonar inducido por el ventilador y la enfermedad subyacente del paciente o alguna noxa secundaria, tal como la neumonía nosocomial, puede verse limitada. Nuestro abordaje general es realizar pruebas diagnósticas menos invasivas en el período temprano del curso clínico del paciente. Debe contemplarse la BPA si la evaluación diagnóstica inicial (que comprende imágenes diagnósticas, cultivos y análisis del líquido de lavado broncoalveolar con recuento de células) no arroja hallazgos reveladores y si hay alta sospecha clínica de un diagnóstico que no sea SDRA. En línea con Park et al. (194) y estudios previos (80,174,175,184), nuestros hallazgos confirman que el DAD no puede predecirse utilizando variables clínicas. Es bien sabido que la susceptibilidad y el pronóstico del SDRA están asociados con riesgos bien conocidos y factores protectores (195–197). Sin embargo, hemos identificado factores asociados con un efecto nocivo (isquemia coronaria y PEEP) o un efecto protector (frecuencia respiratoria) con respecto al DAD en pacientes vivos con SDRA. Nuestros resultados son diferentes de los de Thille et al. (198), quienes informaron que una duración de la evolución del SDRA de más de 3 días, hipoxemia severa, aumento de la presión dinámica de conducción y opacidades difusas que involucran a los cuatro cuadrantes en las radiografías de tórax están asociadas al DAD en las autopsias. Según los datos de la autopsia, el modelo de predicción para DAD de Lorente et al. (193) fue similar al azar, como en nuestro estudio. Tomados en conjunto, estos resultados discrepantes pueden provenir de las diferencias en el diseño, es decir, estudios de autopsia versus BPA realizados durante el manejo del paciente. La asociación significativa entre isquemia coronaria y DAD nunca se ha informado antes. Podría representar un mecanismo subyacente, aún desconocido, que debería investigarse más a fondo, o un factor de confusión (el factor de riesgo real es el asociado tanto a la presencia de isquemia coronaria como a DAD). No podemos excluir el efecto aleatorio. Encontramos que la diabetes reduce y la hipercapnia aumenta el riesgo de mortalidad hospitalaria. Se ha informado que la diabetes es un factor protector para el SDRA (199). Con respecto a la hipercapnia, nuestros resultados están en línea con un informe reciente que reforzó la asociación del aumento de la mortalidad por PaCO₂ y SDRA (200). Inesperadamente, la presión de conducción, el predictor más fuerte de mortalidad por SDRA en estudios recientes (201) y mostrada como un factor de riesgo de DAD en pacientes autopsiados (198), no estuvo asociada con DAD ni con mortalidad en nuestra

cohorte. Especulamos que este resultado puede estar relacionado con el sesgo de selección del presente estudio, que incluyó a los pacientes con SDRA más graves con una presión de conducción alta basal. Sin embargo, encontramos que la frecuencia respiratoria se asoció con mortalidad pero no con DAD. Este resultado es importante porque puede tener una conexión a la potencia mecánica. Este es un nuevo concepto para explicar la lesión pulmonar inducida por el ventilador (202). La potencia mecánica cuantifica el peso relativo de los diferentes componentes que pueden afectar el pulmón durante la ventilación mecánica. Nuestros resultados sugieren que el aumento esperado en la potencia mecánica de la frecuencia respiratoria más alta no se asoció con DAD, sino con mortalidad.

El impacto de DAD en el resultado de SDRA y el hecho de que DAD no se puede predecir, ya sea utilizando un modelo de autopsia (193) o con nuestros datos, resaltan la necesidad de una mayor investigación basada en otros medios que se pueden realizar a gran escala. Hay diferentes formas, incluidos los biomarcadores, las imágenes pulmonares o los rasgos genéticos (196). Según nuestros resultados, se requiere un estudio basado en pacientes con SDRA y con una histología disponible. Hasta donde sabemos, el único biomarcador desarrollado con histología pulmonar de pacientes con SDRA es el procolágeno alveolar III (203) [20]. Los nuevos métodos mínimamente invasivos que utilizan el muestreo distal del espacio aéreo podrían ser una vía (204). Los resultados de la patología junto con esto podrían conducir a tratamientos personalizados para el SDRA (221). Este último refuerza la presión necesaria para identificar un biomarcador específico para DAD (180,191).

Finalmente, vale la pena destacar que varios estudios recientes han informado que el SDRA incluye dos endofenotipos diferentes que se distinguen por su perfil inflamatorio a) el hiperinflamatorio se caracteriza por altos niveles plasmáticos de interleucina (IL)-6, IL-8, factor de necrosis tumoral soluble (TNF) receptor 1 y baja proteína C, y alta prevalencia de choque y acidosis metabólica, y b) el subfenotipo hipoinflamatorio se caracteriza por niveles más bajos de biomarcadores inflamatorios, menos acidosis y menos choque dependiente de vasopresores) y respuesta al tratamiento (PEEP, manejo de líquidos y terapia con simvastatina (205), que puede reflejar el efecto de una variable que no puede identificarse directamente (una variable latente) (206). Aunque la variable latente podría ser cualquier característica o proceso (por ejemplo, una vía fisiopatológica, un rasgo genético, un patrón molecular, etc.), según nuestros resultados, el principal

candidato para una variable significativa latente debería ser DAD. No pudimos abordar la relación entre los endofenotipos y el DAD, ya que los primeros se basan principalmente en biomarcadores séricos (vide supra), que no se midieron en nuestro estudio.

V. LIMITACIONES

VA. LIMITACIONES ESTUDIO 1

El número de pacientes en altitud extrema es muy pequeño, lo que puede explicarse por el bajo número de UCI en esas áreas geográficas, y puede influir en el resultado porque este subgrupo de pacientes y la práctica clínica en estas UCI podrían diferir de los del nivel del mar. De igual manera, podría ser posible que subgrupos específicos de pacientes, por ejemplo, SDRA, quirúrgico etc., llevarán características específicas que no se identificaron en este estudio. Así mismo, a pesar de inscribir una gran cantidad de UCI de América del Sur y España, la muestra no incluye todas las altitudes posibles. De otro lado, el estudio se realizó durante un mes y puede no representar todo el año. Dos centros recolectaron los datos de manera retrospectiva. Aunque esta es una desviación evidente del protocolo, es muy improbable que pueda influir en los resultados ya que las UCI tienen registros médicos informáticos que permiten incluir pacientes y recuperar sus datos. La ventilación mecánica entre diferentes hospitales no estaba estandarizada; esta limitación es común a todos los estudios observacionales. Recientemente, nuevas variables como la presión de conducción y la potencia mecánica han demostrado una estrecha relación con el resultado. Los estudios futuros tendrán que abordar el efecto altitud sobre el nivel del mar en estas variables. Finalmente, como este es un estudio pionero, el conocimiento previamente disponible para interpretar su resultado podría ser insuficiente o inexacto. Por el contrario, este estudio tiene varias fortalezas. En primer lugar, se utilizó una definición publicada objetivamente y anterior para considerar a un paciente adaptado a una altitud específica (81). Infortunadamente, los biomarcadores analíticos o genéticos para definir la adaptación a una altitud específica no están disponibles o son inexactos. En segundo lugar, el resultado que abordado (mortalidad) es objetivo. En tercer lugar, se incluyeron varios procedimientos, por ejemplo, sitio web, control de calidad etc, para reducir el riesgo de sesgo. Del mismo modo, la

proporción de pacientes excluidos del análisis final a causa de datos incompletos refleja la estricta metodología que se aplicó.

VB. LIMITACIONES ESTUDIO 2

Este estudio tiene varias limitaciones, en primer lugar, es un estudio retrospectivo que incluye un amplio período de tiempo (siete años) durante el cual varios tratamientos han cambiado. De hecho, algunos parámetros clínicos que actualmente reconocemos como relevantes (por ejemplo, presión de conducción, presión de meseta o posición prona) no se registraron. Esta limitación, que también es compartida por estudios similares (174,175,184). En segundo lugar, se ha llevado a cabo en un solo centro. En tercer lugar, existe un sesgo de selección evidente (por ejemplo, SDRA sin resolución, tiempo diferente transcurrido entre el diagnóstico de SDRA y la biopsia pulmonar abierto, pacientes no consecutivos, etc.). Finalmente, el tamaño de la cohorte es relativamente pequeño.

VC. LIMITACIONES ESTUDIO 3

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Primero, como en cualquier estudio retrospectivo, la presencia de valores faltantes puede haber sesgado o reducido el poder de los resultados. En este estudio, hemos aplicado una estrategia validada para reducir el impacto de esta limitación. Primero, como se desconoce la proporción de una variable faltante que puede ser imputada, a priori decidimos imputar todas las variables. Por lo tanto, el efecto de los datos imputados en los resultados finales debe ser pequeño, ya que la proporción de variables asociadas independientemente al DAD o la mortalidad es inferior al 12%. Segundo, hay un sesgo de selección obvio ya que los BPA solo se realizaron en SDRA no resolutivos y severos en diferentes puntos de tiempo. El sesgo de selección es una limitación frecuente en los estudios no aleatorios y se asocia con una representación reducida de la muestra, así como con resultados poco comunes, como la alta tasa de mortalidad encontrada en nuestro estudio. Tercero, los criterios para realizar la BPA

pueden diferir entre los centros (la razón específica para realizar la BPA en cada paciente no estaba disponible). Esta heterogeneidad puede explicar el lapso de tiempo entre el diagnóstico de SDRA y BPA. Cuarto, como el DAD se registró como una variable dicotómica, el efecto de otros patrones histológicos fue deficiente. Del mismo modo, no pudimos investigar las fases DAD (aguda, fibroproliferativa y fibrosis). Cabe mencionar que de acuerdo con la definición de DAD que usamos, la fase aguda temprana de DAD probablemente fue muestreada. Quinto, el 25% de los BPA se realizaron dentro de los primeros dos días después del diagnóstico de SDRA. Este corto período de tiempo puede no ser suficiente para que el DAD se desarrolle y las variables predictivas pueden diferir en un BPA a corto plazo en comparación con un procedimiento hecho más tarde. Sexto, hemos analizado el total de la frecuencia respiratoria (suma de respiración espontánea y asistida). Del mismo modo, su efecto discrepante sobre la DAD y la mortalidad puede ser un resultado positivo verdadero o falso (p. Ej., Baja potencia del estudio, presencia de una variable de confusión o efecto aleatorio). Finalmente, los detalles técnicos de BPA no se registraron y pueden variar entre centros.

Sin embargo, nuestro estudio tiene varias fortalezas. Primero, analizó la cohorte más grande de SDRA que se sometió a una BPA durante su estadía en la UCI. Segundo, el origen multicéntrico de los datos de tres continentes diferentes fortalece la validez de nuestro análisis. Tercero, utilizamos la misma definición de SDRA y DAD para todos los pacientes. Cuarto, hemos comparado nuestro modelo con modelos reportados previamente. Nuestros dos modelos predictivos (uno en el momento del diagnóstico de SDRA y el otro en el momento de BPA) mostraron una capacidad discriminatoria aceptable y son mejores que el modelo anterior descrito por Kao et al. (175).

VI. CONCLUSIONES

1. En pacientes aclimatados a la gran altura sometidos a ventilación mecánica invasiva la ecuación tradicional para ajustar PaO_2/FiO_2 según la elevación sobre el nivel del mar parece ser inexacta y no discrimina desenlaces clínicos.
2. La altitud sobre el nivel del mar no afecta el riesgo de mortalidad en pacientes aclimatados sometidos a ventilación mecánica invasiva.
3. La información proporcionada por el resultado patológico de la BPA realizada al lado de la cama en pacientes con SDRA con etiología desconocida podría ser relevante, ya que puede optimizar el tratamiento y el resultado.
4. Del mismo modo, este procedimiento invasivo parece estar asociado con un riesgo aceptable. Sin embargo, una pregunta natural para futuros estudios podría ser ¿Los efectos secundarios del tratamiento y los procedimientos que se aplican empíricamente a los pacientes con SDRA son peores o más peligrosos que los efectos secundarios de la BPA.
5. El DAD histológico no se puede predecir con base en parámetros clínicos, y que el DAD está asociado con un riesgo dos veces mayor de mortalidad hospitalaria.
6. Dada la complejidad y los riesgos de BPA como procedimiento de rutina, es esencial desarrollar métodos alternativos para diagnosticar DAD, como biomarcadores o técnicas de imagen pulmonar.

VII. APLICABILIDAD

VIIA. APLICABILIDAD ESTUDIO 1

Desde nuestro conocimiento este es el primer trabajo realizado en pacientes adaptados a la altura y sometidos a ventilación mecánica invasiva donde en primer lugar encontramos que la altura sobre el nivel del mar en diferentes niveles no afecta la mortalidad, esto podría implicar que en un futuro la inclusión de pacientes para diferentes intervenciones terapéuticas no considere la altura como una variable de confusión cuando se pretenda demostrar su valor terapéutico, dado que incluimos pacientes hasta 4000 msnm sobre el nivel del mar esto ampliara el número de posibilidades de reclutamiento. Otro hallazgo de nuestro trabajo es que la fórmula de ajuste de la PaO_2/FiO_2 es inexacta, esto hace que por lo pronto no se tenga una fórmula que se utilice regularmente en el ajuste de la oxigenación para estos pacientes y se tomen decisiones terapéuticas con las categorías de oxigenación descritas en pacientes a nivel del mar.

VIIIB. APLICABILIDAD ESTUDIO 2

No se sabe cuál es el momento óptimo para realizar la BPA en el curso clínico del paciente con SDRA. El deseo de maximizar el rendimiento diagnóstico y de minimizar la exposición a medicamentos innecesarios debe sopesarse contra el deseo de evitar un procedimiento invasivo en un paciente que de otra manera podría responder a la terapia empírica. Por otro lado el rendimiento diagnóstico de la BPA declina a medida que aumenta la duración de la ventilación mecánica. Así pues, nuestra capacidad de discernir entre el aporte del daño pulmonar inducido por el ventilador y la enfermedad subyacente del paciente o alguna noxa secundaria, tal como la neumonía nosocomial, puede verse limitada. Nuestro abordaje general es realizar pruebas diagnósticas menos invasivas en el período temprano del curso clínico del paciente. Debe contemplarse la BPA si la evaluación diagnóstica inicial (que comprende imágenes diagnósticas, cultivos y análisis del líquido

de lavado broncoalveolar con recuento de células) no arroja hallazgos reveladores y si hay alta sospecha clínica de un diagnóstico que no sea SDRA.

VIIC. APLICABILIDAD ESTUDIO 3

Pensamos que de manera ruinaria no se debería recomendar la biopsia pulmonar para demostrar la presencia o ausencia de DAD, podríamos considerar la biopsia abierta de pulmón si existe elevada sospecha clínica de un resultado contributivo y el riesgo de la terapia empírica sea demasiado alto, o cuando la terapia empírica haya fracasado. En caso de pensar que el beneficio de la practica de la biopsia abierta de pulmón supera los posibles riesgo pensamos que se debe considerar la practica de la biopsia abierta en la primera semana de evolución del SDRA, despues que metodos diagnosticos no invasivos hayan sido no concluyentes.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. Vol. 6, High Altitude Medicine and Biology. 2005. p. 147–57.
2. Alkorta-Aranburu G, Beall CM, Witonsky DB, Gebremedhin A, Pritchard JK, Di Rienzo A. The Genetic Architecture of Adaptations to High Altitude in Ethiopia. Malik HS, editor. PLoS Genet [Internet]. 2012 Dec 6;8(12):e1003110. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1003110>
3. Scheinfeldt LB, Soi S, Thompson S, Ranciaro A, Woldemeskel D, Beggs W, et al. Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands. Genome Biol [Internet]. 2012;13(1):R1. Available from: <http://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/gb-2012-13-1-r1>
4. Bigham A, Bauchet M, Pinto D, Mao X, Akey JM, Mei R, et al. Identifying signatures of natural selection in Tibetan and Andean populations using dense genome scan data. PLoS Genet. 2010;6(9).
5. Stobdan T, Akbari A, Azad P, Zhou D, Poulsen O, Appenzeller O, et al. New insights into the genetic basis of monge's disease and adaptation to high-altitude. Mol Biol Evol. 2017;34(12):3154–68.
6. Grocott M, Montgomery H, Vercueil A. High-altitude physiology and pathophysiology: Implications and relevance for intensive care medicine. Vol. 11, Critical Care. 2007. p. 203.
7. Kubo K, Hanaoka M, Hayano T, Miyahara T, Hachiya T, Hayasaka M, et al. Inflammatory cytokines in BAL fluid and pulmonary hemodynamics in high-altitude pulmonary edema. Respir Physiol [Internet]. 1998 Mar;111(3):301–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034568798000061>

8. Peacock AJ. ABC of oxygen: Oxygen at high altitude. *BMJ* [Internet]. 1998 Oct 17;317(7165):1063–6. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.317.7165.1063>
9. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: From cellular physiology to clinical cardiology. Vol. 83, *Physiological Reviews*. 2003. p. 1113–51.
10. West JB. Physiological effects of chronic hypoxia. Vol. 376, *New England Journal of Medicine*. 2017. p. 1965–71.
11. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. Vol. 148, *Cell*. 2012. p. 399–408.
12. Peacock A. ABC of oxygen. Oxygen at high altitude. Vol. 317, *British Medical Journal*. 1998. p. 1063–6.
13. Strassmann JE, Queller DC. Insect societies as divided organisms: The complexities of purpose and cross-purpose. In: *In the Light of Evolution*. 2007. p. 145–63.
14. Beall CM, Laskowski D, Strohl KP, Soria R, Villena M, Vargas E, et al. Pulmonary nitric oxide in mountain dwellers. *Nature*. 2001;414(6862):411–2.
15. Busch T, Bärtsch P, Pappert D, Grünig E, Hildebrandt W, Elser H, et al. Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):368–73.
16. Erzurum SC, Ghosh S, Janocha AJ, Xu W, Bauer S, Bryan NS, et al. Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(45):17593–8.
17. Ashmore T, Fernandez BO, Evans CE, Huang Y, Branco-Price C, Griffin JL, et al. Suppression of erythropoiesis by dietary nitrate. *FASEB J*. 2015;29(3):1102–

- 12.
18. Gilbert-Kawai E, Coppel J, Court J, Van Der Kaaij J, Vercueil A, Feelisch M, et al. Sublingual microcirculatory blood flow and vessel density in sherpas at high altitude. *J Appl Physiol*. 2017;122(4):1011–8.
19. Gelfi C, De Palma S, Ripamonti M, Eberini I, Wait R, Bajracharya A, et al. New aspects of altitude adaptation in Tibetans: a proteomic approach. *FASEB J*. 2004;18(3):612–4.
20. Horscroft JA, Murray AJ. Skeletal muscle energy metabolism in environmental hypoxia: climbing towards consensus. *Extrem Physiol Med* [Internet]. 2014 Dec 28;3(1):19. Available from: <https://extremephysiolmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-7648-3-19>
21. Holloway CJ, Montgomery HE, Murray AJ, Cochlin LE, Codreanu I, Hopwood N, et al. Cardiac response to hypobaric hypoxia: Persistent changes in cardiac mass, function, and energy metabolism after a trek to Mt. Everest Base Camp. *FASEB J*. 2011;25(2):792–6.
22. Kayser B, Hoppeler H, Claassen H, Cerretelli P. Muscle structure and performance capacity of Himalayan Sherpas. *J Appl Physiol*. 1991;70(5):1938–42.
23. Green HJ, Sutton JR, Cymerman A, Young PM, Houston CS. Operation Everest II: Adaptations in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 1989;66(5):2454–61.
24. Lorenzo FR, Huff C, Myllymäki M, Olenchock B, Swierczek S, Tashi T, et al. A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation. *Nat Genet*. 2014;46(9):951–6.
25. Horscroft JA, Kotwica AO, Laner V, West JA, Hennis PJ, Levett DZH, et al. Metabolic basis to sherpa altitude adaptation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(24):6382–7.

26. Koves TR, Ussher JR, Noland RC, Slentz D, Mosedale M, Ilkayeva O, et al. Mitochondrial Overload and Incomplete Fatty Acid Oxidation Contribute to Skeletal Muscle Insulin Resistance. *Cell Metab.* 2008;7(1):45–56.
27. Foll M, Gaggiotti OE, Daub JT, Vatsiou A, Excoffier L. Widespread signals of convergent adaptation to high altitude in Asia and America. *Am J Hum Genet.* 2014;95(4):394–407.
28. Semenza GL, Roth PH, Fang HM, Wang GL. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem.* 1994;269(38):23757–63.
29. Holden JE, Stone CK, Clark CM, Brown WD, Nickles RJ, Stanley C, et al. Enhanced cardiac metabolism of plasma glucose in high-altitude natives: Adaptation against chronic hypoxia. *J Appl Physiol.* 1995;79(1):222–8.
30. Ormazabal A, Casado M, Molero-Luis M, Montoya J, Rahman S, Aylett SB, et al. Can folic acid have a role in mitochondrial disorders? Vol. 20, *Drug Discovery Today.* 2015. p. 1349–54.
31. Hochachka PW, Buck LT, Doll CJ, Land SC. Unifying theory of hypoxia tolerance: Molecular/metabolic defense and rescue mechanisms for surviving oxygen lack. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(18):9493–8.
32. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. Vol. 115, *Journal of Clinical Investigation.* 2005. p. 500–8.
33. Singer PM, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. Vol. 364, *Lancet.* 2004. p. 545–8.
34. Martin DS, Grocott MPW. Oxygen therapy in critical illness: Precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Crit Care Med.* 2013;41(2):423–32.

35. Schoene RB, Swenson ER, Pizzo CJ, Hackett PH, Roach RC, Mills WJ, et al. The lung at high altitude: Bronchoalveolar lavage in acute mountain sickness and pulmonary edema. *J Appl Physiol*. 1988;64(6):2605–13.
36. Sutton JR, Reeves JT, Wagner PD, Groves BM, Cymerman A, Malconian MK, et al. Operation Everest II: Oxygen transport during exercise at extreme simulated altitude. *J Appl Physiol*. 1988;64(4):1309–21.
37. Helmerhorst HJF, Schultz MJ, van der Voort PHJ, Bosman RJ, Juffermans NP, de Jonge E, et al. Self-reported attitudes versus actual practice of oxygen therapy by ICU physicians and nurses. *Ann Intensive Care*. 2014;4(1):1–9.
38. Martin DS, Khosravi M, Grocott MPW, Mythen MG. Concepts in hypoxia reborn. *Crit Care* [Internet]. 2010;14(4):315. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc9078>
39. Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE, Dellinger RP, Milcarek B, Hunter K, et al. Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Circulation*. 2011;123(23):2717–22.
40. Cohen JE, Small C. Hypsographic demography: The distribution of human population by altitude. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(24):14009–14.
41. Sartori C, Allemann Y, Scherrer U. Pathogenesis of pulmonary edema: Learning from high-altitude pulmonary edema. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;159(3):338–49.
42. Scherrer U, Rexhaj E, Jayet PY, Allemann Y, Sartori C. New insights in the pathogenesis of high-altitude pulmonary edema. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(6):485–92.
43. Bigham AW, Wilson MJ, Julian CG, Kiyamu M, Vargas E, Leon-Velarde F, et al. Andean and Tibetan patterns of adaptation to high altitude. *Am J Hum Biol*. 2013;25(2):190–7.

44. Beall CM. Tibetan and Andean contrasts in adaptation to high-altitude hypoxia. *Adv Exp Med Biol.* 2000;475:63–74.
45. Simonson TS, Yang Y, Huff CD, Yun H, Qin G, Witherspoon DJ, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science* (80-). 2010;329(5987):72–5.
46. Pisani L, Algera AG, Serpa Neto A, Ahsan A, Beane A, Chittawatanarat K, et al. PRactice of VENTilation in Middle-Income Countries (PRoVENT-iMIC): rationale and protocol for a prospective international multicentre observational study in intensive care units in Asia. *BMJ Open* [Internet]. 2018 Apr 28;8(4):e020841.
47. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2016;315(8):788–800.
48. Neto AS, Barbas CSV, Simonis FD, Artigas-Raventós A, Canet J, Determann RM, et al. Epidemiological characteristics, practice of ventilation, and clinical outcome in patients at risk of acute respiratory distress syndrome in intensive care units from 16 countries (PRoVENT): an international, multicentre, prospective study. *Lancet Respir Med.* 2016;4(11):882–93.
49. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: A 28-day international study. *J Am Med Assoc.* 2002;287(3):345–55.
50. Lawless N, Tobias S, Mayorga MA. F102 and positive end-expiratory pressure as compensation for altitude-induced hypoxemia in an acute respiratory distress syndrome model: Implications for air transportation of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2001;29(11):2149–55.
51. Sackur. Weiteres zur Lehre vom Pneumothorax. *Arch für Pathol Anat und*

- Physiol und für Klin Med. 1897;150(1):151–60.
52. HEDLEY-WHYTE J, LAVER MB, BENDIXEN HH. Effect of Changes in Tidal Ventilation on Physiologic Shunting. *Am J Physiol*. 1964 Apr;206:891–7.
 53. Mlcak RP, Suman OE, Sousse LE, Herndon DN. Respiratory care. In: *Total Burn Care: Fifth Edition*. 2018. p. 195-204.e2.
 54. FARHI LE, RAHN H. A theoretical analysis of the alveolar-arterial O₂ difference with special reference to the distribution effect. *J Appl Physiol*. 1955;7(6):699–703.
 55. RAHN H, SADOUL P, FARHI LE, SHAPIRO J. Distribution of ventilation and perfusion in the lobes of the dog's lung in the supine and erect position. *J Appl Physiol*. 1956;8(4):417–26.
 56. WEST JB. Regional Differences in Gas Exchange in the Lung of Erect Man. *Techn Docum Rep Amrl-Tdr-63-103 (I)*. AMRL TR. 1963;120–5.
 57. Petros AJ, Doré CJ, Nunn JF. Modification of the iso-shunt lines for low inspired oxygen concentrations. *Br J Anaesth*. 1994;72(5):515–22.
 58. Lyons JH, Lee C-J, Aguiño C, Moore FD. Biochemical patterns in septic shock: The role of hypoxic acidosis. *Septic Shock*. 1965;223.
 59. Carrico CJ. Pulmonary response to injury. *Bull New York Acad Med J Urban Heal*. 1979;55(2):174–87.
 60. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):720–3.
 61. Covelli HD, Nesson VJ, Tuttle WK. Oxygen derived variables in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1983;11(8):646–9.

62. Cotev S, Perel A, Katzenelson R, Eimerl D. The effect of PEEP on oxygenating capacity in acute respiratory failure with sepsis. *Crit Care Med.* 1976 Aug;4(4):186–92.
63. Martyn JA, Aikawa N, Wilson RS, Szyfelbein SK, Burke JF. Extrapulmonary factors influencing the ratio of arterial oxygen tension to inspired oxygen concentration in burn patients. *Crit Care Med.* 1979;7(11):492–6.
64. Gilbert R, Keighley JF. The arterial/alveolar oxygen tension ratio. An index of gas exchange applicable to varying inspired oxygen concentrations. *AmerRevRespDis.* 1974;109(1):142–5.
65. 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(3 I):818–24.
66. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, et al. Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. Vol. 33, *Critical Care Medicine.* 2005. p. 721–6.
67. Weill D. Donor criteria in lung transplantation: An issue revisited. *Chest.* 2002;121(6):2029–31.
68. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: Definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2005;24(10):1454–9.
69. Gowda MS, Klocke RA. Variability of indices of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1997;25(1):41–5.
70. Karbing DS, Kjærgaard S, Smith BW, Espersen K, Allerød C, Andreassen S, et al. Variation in the PaO₂/FiO₂ ratio with FiO₂: mathematical and experimental

- description, and clinical relevance. *Crit Care* [Internet]. 2007;11(6):R118.
Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc6174>
71. Aboab J, Louis B, Jonson B, Brochard L. Relation between PaO₂/FIO₂ ratio and FIO₂: a mathematical description. In: *Applied Physiology in Intensive Care Medicine 1: Physiological Notes - Technical Notes - Seminal Studies in Intensive Care, Third Edition*. 2012. p. 63–6.
 72. Aboab J, Jonson B, Kouatchet A, Taille S, Niklason L, Brochard L. Effect of inspired oxygen fraction on alveolar derecruitment in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* [Internet]. 2006 Nov 27;32(12):1979–86.
Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-006-0382-4>
 73. Nunn JF. The lung as a black box. *Can Anaesth Soc J*. 1966;13(2):81–97.
 74. Benatar SR, Hewlett AM, Nunn JF. The use of iso-shunt lines for control of oxygen therapy. *Br J Anaesth*. 1973;45(7):711–8.
 75. Moore SB. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): clinical presentation, treatment, and prognosis. *Crit Care Med* [Internet]. 2006;34(5 Suppl):S114-7.
Available from:
<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/efetch.fcgi?dbfrom=pubmed&id=16617254&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/doi/10.1097/01.CCM.0000214312.20718.3E>
 76. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Bishop MH, Abraham E. Sequence of physiologic patterns in surgical septic shock. *Crit Care Med*. 1993;21(12):1876–89.
 77. Hahn CEW. KISS and indices of pulmonary oxygen transfer. *British Journal of Anaesthesia*. 2001;86(4):465–7.
 78. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL LB. Acute respiratory distress in adults. Vol. 2, *Lancet*. 1967. p. 319–23.

79. Marshall RP, Bellingan G, Webb S, Puddicombe A, Goldsack N, McAnulty RJ, et al. Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(5):1783–8.
80. Ortiz G, Garay M, Mendoza D, Cardinal-Fernández P. Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Med Intensiva*. 2019;43(3):139–46.
81. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA [Internet]*. 2012;307(23):2526–33.
82. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: An expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573–82.
83. Zhang S, Lin S, Gao W, Liu H, Liu Y, Zhang D, et al. Report of the consensus conference on diagnostic criteria of ALI/ARDS at high altitudes in Western China. *Intensive Care Med*. 2001;27(9):1539–46.
84. Huang L. High altitude medicine in China in the 21st century: opportunities and challenges. *Mil Med Res [Internet]*. 2014;1(1):17. Available from: <http://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2054-9369-1-17>
85. Zhang S fan, Zhang D hai, Liu H ping, Gao W, Luo X hong, Wu J ying, et al. Criteria suitable for diagnosis of acute respiratory distress syndrome/multiple organ dysfunction syndrome at moderately high altitude area. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2005 Apr;17(4):217–22.
86. Pérez-Padilla JR. Altitude, the Ratio of PaO₂ to Fraction of Inspired Oxygen, and Shunt: Impact on the Assessment of Acute Lung Injury. *Arch Bronconeumol* ((English Ed. 2004;40(10):459–62.
87. Pérez-Padilla R. Population distribution residing at different altitudes:

- Implications for hypoxemia. *Arch Med Res.* 2002;33(2):162–6.
88. Murdoch DR. Book: *High Life: A History of High Altitude Physiology and Medicine.* *BMJ [Internet].* 1999 Jun 12;318(7198):1631–1631. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.318.7198.1631>
 89. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(2 Pt 1):293–301.
 90. Katzenstein ALA, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage: the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol.* 1976;85(1):210–28.
 91. Aublanc M, Perinel S, Guérin C. Acute respiratory distress syndrome mimics: the role of lung biopsy. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(1):24–9.
 92. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Nájera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):440–5.
 93. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez JM, Aramburu JA, Peñuelas O, et al. Comparison of the berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):761–7.
 94. Cardinal-Fernández P, Bajwa EK, Dominguez-Calvo A, Menéndez JM, Papazian L, Thompson BT. The presence of diffuse alveolar damage on open lung biopsy is associated with mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CHEST J.* 2016;149(5):1155–64.
 95. Kao KC, Tsai YH, Wu YK, Chen NH, Hsieh MJ, Huang SF, et al. Open lung biopsy in early-stage acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2006;10(4):R106.
 96. Patel SR, Karpaliotis D, Ayas NT, Mark EJ, Wain J, Thompson BT, et al. The

- Role of Open-Lung Biopsy in ARDS. *Chest*. 2004;125(1):197–202.
97. Papazian L, Thomas P, Bregeon F, Garbe L, Zandotti C, Saux P, et al. Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1998;88(4):935–44.
 98. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, Wunderink RG, El Toriky M, Leeper K V. Fibroproliferative phase of ARDS; Clinical findings and effects of corticosteroids. In: *Chest*. 1991. p. 943–52.
 99. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 1998;280(2):159–65.
 100. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper K V., Wunderink RG, Tolley E, Winer-Muram HT, et al. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS: Patterns of response and predictors of outcome. *Chest*. 1994;105(5):1516–27.
 101. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 2007;35(3):755–62.
 102. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2008;300(4):413–22.
 103. Chuang ML, Lin IF, Tsai YH, Vintch JRE, Pang LC. The utility of open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates as related to respiratory distress, its impact on decision making by urgent intervention, and the diagnostic accuracy based on the biopsy location. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2003 Jan 30;18(1):21–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0885066602239121>

104. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. 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* [Internet]. 2000;342(18):1301–8.
105. Bensard DD, McIntyre RC, Waring BJ, Simon JS. Comparison of video thoroscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest*. 1993;103(3):765–70.
106. Cho MH, Malhotra A, Donahue DM, Wain JC, Harris RS, Karpaliotis D, et al. Mechanical Ventilation and Air Leaks After Lung Biopsy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(1):261–6.
107. Flabouris A, Myburgh J. The utility of open lung biopsy in patients requiring mechanical ventilation. *Chest*. 1999;115(3):811–7.
108. Paffenbarger RS, Hyde R, Wing AL, Hsieh CC. Physical Activity, All-Cause Mortality, and Longevity of College Alumni. *N Engl J Med*. 1986;314(10):605–13.
109. Bulpa PA, Dive AM, Mertens L, Delos MA, Jamart J, Evrard PA, et al. Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: Safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J*. 2003;21(3):489–94.
110. West JB. Oxygen enrichment of room air to relieve the hypoxia of high altitude. *Respir Physiol*. 1995;99(2):225–32.
111. Zubieta-Calleja GR, Paulev PE, Zubieta-Calleja L, Zubieta-Castillo G. Altitude adaptation through hematocrit changes. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58(SUPPL. 5):811–8.
112. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. In: *Chest*. 1992. p. 1644–55.

113. Vasilyev S, Schaap RN, Mortensen JD. Hospital survival rates of patients with acute respiratory failure in modern respiratory intensive care units: An international, multicenter, prospective survey. *Chest*. 1995;107(4):1083–8.
114. 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(6):1849–61.
115. Behrendt CE. Acute respiratory failure in the United States: Incidence and 31-day survival. *Chest*. 2000;118(4):1100–5.
116. Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU - Comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 PART I):1159–64.
117. Roupie E, Lepage E, Wysocki M, Fagon JY, Chastre J, Dreyfuss D, et al. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. *Intensive Care Med*. 1999;25(9):920–9.
118. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(1):8–13.
119. Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, Orme JF, Weaver LK. The adult respiratory distress syndrome; A report of survival and modifying factors. *Chest*. 1992;101(4):1074–9.
120. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury: Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(6 I):1818–24.
121. Seneff MG, Zimmerman JE, Wagner DP, Knaus WA, Wagner RP. Hospital and 1-Year Survival of Patients Admitted to Intensive Care Units With Acute

- Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA J Am Med Assoc.* 1995;274(23):1852–7.
122. Ely EW, Evans GW, Haponik EF. Mechanical ventilation in a cohort of elderly patients admitted to an intensive care unit. *Ann Intern Med.* 1999;131(2):96–104.
 123. Kollef MH, O'Brien JD, Silver P. The impact of gender on outcome from mechanical ventilation. *Chest.* 1997;111(2):434–41.
 124. Steiner T, Mendoza G, De Georgia M, Schellinger P, Holle R, Hacke W. Prognosis of stroke patients requiring mechanical ventilation in a neurological critical care unit. *Stroke.* 1997;28(4):711–5.
 125. Esteban A, Anzueto A, Alía I, Gordo F, Apezteguía C, Pálizas F, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1450–8.
 126. Esteban A, Alia I, Ibanez J, Benito S, Tobin MJ, Alvarez B, et al. Modes of mechanical ventilation and weaning: A national survey of Spanish hospitals. *Chest.* 1994;106(4):1188–93.
 127. Epstein SK, Vuong V. Lack of influence of gender on outcomes of mechanically ventilated medical ICU patients. *Chest.* 1999;116(3):732–9.
 128. Nevins ML, Epstein SK. Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. *Chest.* 2001;119(6):1840–9.
 129. Ely EW, Baker AM, Evans GW, Haponik EF. The distribution of costs of care in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med.* 2000;28(2):408–13.
 130. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med [Internet].* 1998;338(6):347–54.

131. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder R V, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a Ventilation Strategy to Prevent Barotrauma in Patients at High Risk for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 1998;338(6):355–61.
132. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1998;158(6):1831–8.
133. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Wiener CM, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 1999;27(8):1492–8.
134. Levitt JE, Bedi H, Calfee CS, Gould MK, Matthay MA. Identification of early acute lung injury at initial evaluation in an acute care setting prior to the onset of respiratory failure. *Chest*. 2009;135(4):936–43.
135. Chiumello D, Cressoni M, Colombo A, Babini G, Brioni M, Crimella F, et al. The assessment of transpulmonary pressure in mechanically ventilated ARDS patients. *Intensive Care Med*. 2014;40(11):1670–8.
136. Derdak S. Acute respiratory distress syndrome in trauma patients. *J Trauma - Inj Infect Crit Care* [Internet]. 2007 Jun;62(6 SUPPL.):S58. Available from: <http://journals.lww.com/00005373-200706001-00044>
137. Ferring M, Vincent JL. Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure? *Eur Respir J*. 1997;10(6):1297–300.
138. Croce MA, Fabian TC, Davis KA, Gavin TJ. Early and late acute respiratory distress syndrome: Two distinct clinical entities. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 1999;46(3):361–8.

139. Tobin MJ. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(18):1360–1.
140. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. Vol. 122, *Journal of Clinical Investigation*. 2012. p. 2731–40.
141. Sloane PJ, Gee MH, Gottlieb JE, Albertine KH, Peters SP, Burns JR, et al. A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome: Physiology and outcome. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(2):419–26.
142. Knaus WA, Sun X, Hakim RB, Wagner DP. Evaluation of definitions for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(2):311–7.
143. Krafft P, Fridrich P, Pernerstorfer T, Fitzgerald RD, Koc D, Schneider B, et al. The acute respiratory distress syndrome: Definitions, severity and clinical outcome: An analysis of 101 clinical investigations. *Intensive Care Med*. 1996;22(6):519–29.
144. Navarrete-Navarro P, Ruiz-Bailén M, Rivera-Fernández R, Guerrero-López F, Pola-Gallego-de-Guzmán MD, Vázquez-Mata G. Acute respiratory distress syndrome in trauma patients: ICU mortality and prediction factors. *Intensive Care Med*. 2000;26(11):1624–9.
145. Hersch M, Izbicki G, Dahan D, Breuer GS, Neshet G, Einav S. Predictors of mortality of mechanically ventilated patients in internal medicine wards. *J Crit Care*. 2012;27(6):694–701.
146. Hersch M, Sonnenblick M, Karlic A, Einav S, Sprung CL, Izbicki G. Mechanical ventilation of patients hospitalized in medical wards vs the intensive care unit-an observational, comparative study. *J Crit Care*. 2007 Mar;22(1):13–7.
147. Sudarsanam TD, Jeyaseelan L, Thomas K, John G. Predictors of mortality in mechanically ventilated patients. *Postgrad Med J*. 2005;81(962):780–3.

148. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: Evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):462–70.
149. Manzano F, Fernández-Mondéjar E, Colmenero M, Poyatos ME, Rivera R, MacHado J, et al. Positive-end expiratory pressure reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in nonhypoxemic patients. *Crit Care Med.* 2008;36(8):2225–31.
150. Ferguson ND. Low tidal volumes for all? *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2012;308(16):1689–90.
151. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015;372(8):747–55.
152. Neto AS, Hemmes SNT, Barbas CSV, Beiderlinden M, Fernandez-Bustamante A, Futier E, et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):272–80.
153. Serpa Neto A, Schultz MJ, Festic E. Ventilatory support of patients with sepsis or septic shock in resource-limited settings. *Intensive Care Med.* 2016;42(1):100–3.
154. Haniffa R, Lubell Y, Cooper BS, Mohanty S, Alam S, Karki A, et al. Impact of a structured ICU training programme in resource-limited settings in Asia. *PLoS One.* 2017;12(3).
155. Dünser MW, Baelani I, Ganbold L. A review and analysis of intensive care medicine in the least developed countries. Vol. 34, *Critical Care Medicine.* 2006. p. 1234–42.

156. Karthikeyan B, Kadiravan T, Deepanjali S, Swaminathan RP. Case-Mix, Care Processes, and Outcomes in Medically-Ill Patients Receiving Mechanical Ventilation in a Low-Resource Setting from Southern India: A Prospective Clinical Case Series. Lazzeri C, editor. PLoS One [Internet]. 2015 Aug 11;10(8):e0135336.
157. Adhikari NKJ, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. Vol. 376, The Lancet. 2010. p. 1339–46.
158. Arabi YM, Phua J, Koh Y, Du B, Faruq MO, Nishimura M, et al. Structure, Organization, and Delivery of Critical Care in Asian ICUs. Crit Care Med. 2016;44(10):e940–8.
159. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, DeBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med [Internet]. 2006;354(24):2564–75. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa062200>
160. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2008;371(9607):126–34.
161. Azevedo LCP, Park M, Salluh JIF, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P, et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. Crit Care [Internet]. 2013 Apr 4;17(2):R63. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc12594>
162. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. Lancet. 2002;360(9328):219–23.
163. Ergueta J, Spielvogel H, Cudkowicz L. Cardio-respiratory studies in chronic

- mountain sickness (Monge's syndrome). *Respiration*. 1971;28(6):485–517.
164. Zafren K. High Altitude Medicine and Physiology. *Wilderness Environ Med*. 2007;18(3):232–232.
165. Cerretelli P. Limiting factors to oxygen transport on Mount Everest. *J Appl Physiol*. 1976;40(5):658–67.
166. Azevedo LCP. Mitochondrial dysfunction during sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets [Internet]*. 2010;10(3):214–23.
167. Montgomery H, Clarkson P, Barnard M, Bell J, Brynes A, Dollery C, et al. Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet*. 1999;353(9152):541–5.
168. Moore LG, Young D, McCullough RE, Droma T, Zamudio S. Tibetan protection from intrauterine growth restriction (IUGR) and reproductive loss at high altitude. *Am J Hum Biol*. 2001;13(5):635–44.
169. Haas JD, Baker PT, Hunt EE. The effects of high altitude on body size and composition of the newborn infant in southern Peru. *Hum Biol*. 1977;49(4):611–28.
170. Droma Y, Hanaoka M, Basnyat B, Arjyal A, Neupane P, Pandit A, et al. Genetic contribution of the endothelial nitric oxide synthase gene to high altitude adaptation in Sherpas. *High Alt Med Biol*. 2006;7(3):209–20.
171. Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, Montgomery HE, Chaudhari B, McAnulty RJ, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):646–50.
172. Jerng JS, Yu CJ, Wang HC, Chen KY, Cheng SL, Yang PC. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene affects the outcome of acute respiratory

- distress syndrome. *Crit Care Med*. 2006;34(4):1001–6.
173. Harding D, Baines PB, Brull D, Vassiliou V, Ellis I, Hart A, et al. Severity of meningococcal disease in children and the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(8):1103–6.
 174. Guerin C, Bayle F, Leray V, Debord S, Stoian A, Yonis H, et al. Open lung biopsy in nonresolving ARDS frequently identifies diffuse alveolar damage regardless of the severity stage and may have implications for patient management. *Intensive Care Med*. 2015;41(2):222–30.
 175. Kao KC, Hu HC, Chang CH, Hung CY, Chiu LC, Li SH, et al. Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy. *Crit Care [Internet]*. 2015 Dec 15;19(1):228.
 176. Prescott HC, Calfee CS, Thompson BT, Angus DC, Liu VX. Toward smarter lumping and smarter splitting: rethinking strategies for sepsis and acute respiratory distress syndrome clinical trial design. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(2):147–55.
 177. Matute-Bello G, Downey G, Moore BB, Groshong SD, Matthay MA, Slutsky AS, et al. An official American Thoracic Society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(5):725–38.
 178. Cardinal-Fernandez P. Translational research in acute respiratory distress syndrome. *Med intensiva*. 2017;41(3):133–4.
 179. Rios F, Iscar T, Cardinal-Fernández P. What every intensivist should know about acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(3):354–63.
 180. Cardinal-Fernandez P, Lorente JA, Ballen-Barragan A, Matute-Bello G. Acute

- respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage new insights on a complex relationship. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(6):844–50.
181. Aublanc M, Perinel S, Guérin C. Acute respiratory distress syndrome mimics: The role of lung biopsy. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(1):24–9.
 182. Sarmiento X, Almirall J, Guardiola JJ, Mesalles E, Labarta L, Mate JL, et al. Study on the clinicopathological correlation in the secondary acute respiratory distress syndrome. *Med Intensiva (English Ed)*. 2011;35(1):22–7.
 183. Libby LJ, Gelbman BD, Altorki NK, Christos PJ, Libby DM. Surgical lung biopsy in adult respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(4):1254–60.
 184. Charbonney E, Robert J, Pache J-C, Chevrolet J-C, Eggimann P. Impact of bedside open lung biopsies on the management of mechanically ventilated immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome of unknown etiology. *J Crit Care*. 2009;24(1):122–8.
 185. Harish MM, Janarthanan S, Siddiqui SS, Chaudhary HK, Prabu NR, Divatia J V, et al. Complications and benefits of intrahospital transport of adult Intensive Care Unit patients. *Indian J Crit care Med peer-reviewed, Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 2016;20(8):448.
 186. Wright I, Rogers PN, Ridley S. Risks in intrahospital transport. *Ann Intern Med*. 1988;108(4):638.
 187. Depuydt PO, Kress JP, Salluh JIF. The ten “diseases” that are not true diseases. *Intensive Care Med*. 2016;42(3):411–4.
 188. Cardinal-Fernández P, Esteban A, Thompson BT, Lorente JA. ARDS: lessons learned from the heart. *CHEST J*. 2015;147(1):7–8.
 189. Philipponnet C, Cassagnes L, Pereira B, Kemeny J-L, Devouassoux-Shisheboran

- M, Lautrette A, et al. Diagnostic yield and therapeutic impact of open lung biopsy in the critically ill patient. Palaniyar N, editor. PLoS One [Internet]. 2018 May 25;13(5):e0196795.
190. Gerard L, Bidoul T, Castanares-Zapatero D, Wittebole X, Lacroix V, Froidure A, et al. Open lung biopsy in nonresolving acute respiratory distress syndrome commonly identifies corticosteroid-sensitive pathologies, associated with better outcome. *Crit Care Med*. 2018;46(6):907–14.
 191. Cardinal-Fernández P, Pey C, Kao K-C. ARDS: Time to “separate the wheat from the chaff.” *J Crit Care*. 2016;34:31–2.
 192. D’Alessio FR. Mouse models of acute lung injury and ARDS. In: *Methods in Molecular Biology*. 2018. p. 341–50.
 193. Lorente JA, Cardinal-Fernández P, Muñoz D, Frutos-Vivar F, Thille AW, Jaramillo C, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with and without diffuse alveolar damage: an autopsy study. *Intensive Care Med*. 2015;41(11):1921–30.
 194. Park J, Lee YJ, Lee J, Park SS, Cho YJ, Lee SM, et al. Histopathologic heterogeneity of acute respiratory distress syndrome revealed by surgical lung biopsy and its clinical implications. *Korean J Intern Med*. 2018;33(3):532–40.
 195. Cardinal-Fernández P, Ferruelo A, El-Assar M, Santiago C, Gómez-Gallego F, Martín-Pellicer A, et al. Genetic predisposition to acute respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis. *Shock*. 2013;39(3):255–60.
 196. Cardinal-Fernández P, Ferruelo A, Esteban A, Lorente JA. Characteristics of microRNAs and their potential relevance for the diagnosis and therapy of the acute respiratory distress syndrome: From bench to bedside. Vol. 169, *Translational Research*. 2016. p. 102–11.
 197. Izquierdo-García JL, Nin N, Cardinal-Fernandez P, Ruiz-Cabello J, Lorente JÁ.


- Metabolomic profile of acute respiratory distress syndrome of different etiologies. Vol. 45, *Intensive Care Medicine*. 2019. p. 1318–20.
198. Thille AW, Peñuelas O, Lorente JA, Fernández-Segoviano P, Rodríguez J-M, Aramburu J-A, et al. Predictors of diffuse alveolar damage in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective analysis of clinical autopsies. *Crit Care* [Internet]. 2017 Dec 20;21(1):254.
 199. Gu W-J, Wan Y-D, Tie H-T, Kan Q-C, Sun T-W. Risk of Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome in Critically Ill Adult Patients with Pre-Existing Diabetes: A Meta-Analysis. Su X, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Feb 27;9(2):e90426.
 200. Nin N, Muriel A, Peñuelas O, Brochard L, Lorente JA, Ferguson ND, et al. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2017;43(2):200–8.
 201. Larsson A, Guerin C. Monitoring of lung function in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med* [Internet]. 2017 Jul;5(14):284–284.
 202. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1567–75.
 203. Forel JM, Guervilly C, Hraiech S, Voillet F, Thomas G, Somma C, et al. Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation. *Intensive Care Med*. 2015;41(1):1–11.
 204. McNeil JB, Shaver CM, Kerchberger VE, Russell DW, Grove BS, Warren MA, et al. Novel method for noninvasive sampling of the distal airspace in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(8):1027–35.
 205. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, Matthay MA, Hackett J, Shankar-Hari M, et al.

Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(9):691–8.

206. Delucchi K, Famous KR, Ware LB, Parsons PE, Thompson BT, Calfee CS. Stability of ARDS subphenotypes over time in two randomised controlled trials. *Thorax.* 2018;73(5):439–45.

IX. ANEXOS

Anexo 1. Aprobación del comité de ética del estudio 1. Mortalidad hospitalaria y efecto de ajustar PaO₂/FiO₂ según la altitud sobre el nivel del mar en pacientes aclimatados sometidos a ventilación mecánica invasiva.

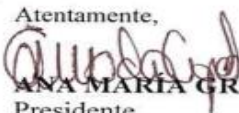

**ALCALDÍA MAYOR
DE BOGOTÁ D.C.**
SALUD
Subred Centro Oriente E.S.E.
Unidad de Servicios de Salud Santa Clara

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
Certificado en Buenas Prácticas Clínicas-INVIMA - Resolución No. 2017039136 del 21 de septiembre de 2017
Bogotá D.C., diciembre 10 de 2019
CEL. 127/19

Doctor
GUILLERMO ORTIZ RUIZ
Investigador
SUBRED CENTRO ORIENTE E.S.E.
Ciudad.

Ref.: Notificación de cambio en título proyecto de investigación

Reciba un cordial saludo. En atención su comunicación donde informa el cambio en el título del proyecto: **“Efectos de la altura en la evolución del Síndrome de distrés respiratorio agudo”**, sin afectación en el protocolo. Me permito informarle que el Comité de Ética en Investigación avala la modificación en el título del proyecto el cual queda de la siguiente manera: **“Hospital Mortality and Effect of Adjusting PaO₂/FiO₂ According to Altitude Above the Sea Level in Acclimatized Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation. A Multicenter Study”**

Atentamente,

ANA MARÍA GRANADA COPETE
Presidente
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Elaboró: Yenny Elizabeth Catamo C - Apoyo Administrativo
Revisó: Álvaro Valbuena Barrera - Secretario CEI

Cra. 14B N° 1-45 Sur
Tel.: 3282828
www.esesantaclara.gov.co

**BOGOTÁ
MEJOR
PARA TODOS**

Fuente de información: gestión documental del comité de ética en investigación de la Subred Centro Oriente - Hospital Santa Clara. (10 de diciembre 2019).

Anexo 2. Aprobación del comité de ética del estudio 2. Impacto y seguridad de la biopsia abierta de pulmón en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo.



Bogotá D.C., diciembre 10 de 2019

Doctor
GUILLERMO ORTIZ
Investigador
Unidad de Servicios de Salud Santa Clara
Subred Centro Oriente E.S.E.
La Ciudad

Respetado Doctor Ortiz:

Cordial saludo,

Me permito comunicarle que el protocolo llamado *Impact and safety of open lung biopsy in Patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) (Impacto y seguridad de la biopsia abierta de pulmón en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)*, ha sido evaluado y aprobado por el centro de Investigaciones de la oficina de División de Posgrados y Formación Avanzada.

Sin otro particular,



JOSE DELGADO B.
Asesor de Investigaciones
UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Por una cultura de la vida, su calidad y su sentido
Carrera 7b Bis 132 - 11 - Teléfonos (1)648 90 00 - 01 8000 11 30 33
www.uelbosque.edu.co - atencionalusuario@unbosque.edu.co - Bogotá D.C. - Colombia, Sur América.

Fuente de información: gestión documental del centro de investigaciones de la oficina de División de postgrados y formación avanzada (10 de diciembre 2019).

Anexo 3. Aprobación del comité de ética del estudio 3. Predicción del impacto del daño alveolar difuso mediante biopsia pulmonar abierta en el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Estudio PREDATOR.

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD-EST II HOPITAL EDOUARD HERRIOT Bâtiment 12 - 1 ^{er} étage 5, Place d'Arsonval 69437 LYON CEDEX 03 Tél : 04.78.42.94.48 Fax : 04.78.42.94.69 Email : contact@cppsudest2.com Site internet : http://www.cppsudest2.com	Lyon, le 10 Octobre 2013
	Monsieur le Professeur GUERIN Service de Réanimation Médicale HOPITAL DE LA CROIX-ROUSSE
Réf : CAL n° 2013-041	
Monsieur,	
Le Comité de Protection des Personnes SUD-EST II, lors de la séance du 9 Octobre 2013, a pris connaissance de votre courrier, en date du 24 septembre 2013 relatif à une étude sur la performance diagnostique de la définition du SDRA (Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë de l'Adulte) pour prédire l'existence d'un dommage alvéolaire diffus sur la biopsie pulmonaire chirurgicale.	
A l'issue de la délibération et au regard des éléments que vous apportez dans votre courrier, le Comité a considéré que <i>cette étude n'entre pas dans le champ d'application de la Loi du 9 août 2004</i> , dans la mesure où il s'agit d'une étude de recueil de données.	
Cet avis tient lieu d'avis éthique.	
Recevez, Monsieur, nos salutations les meilleures.	
	
Pour le CPP SUD-EST II Le Président – Professeur B. KASSAI-KOUPAI	
<u>Membres ayant participé à la séance :</u> BIENVENU Jacques (Recherche Biomédicale) - CROZIER Etienne (Médecin Généraliste) - De SANDOL ROY Brice (Représentant Association Malades et Usagers) - GIMENEZ-GEAY Isabelle (Infirmière) - GONZALEZ Louis (Médecin gériatre) - POIROT Isabelle (Recherche Biomédicale) - KASSAI-KOUPAI Behrouz (Recherche Biomédicale méthodologie) - PAULIGNAN Yves (Recherche Biomédicale) - PELEGRIN Serge (Représentant Association Malades et Usagers) - ROHFRICTSCH Mathilde (Recherche Biomédicale) - ROUSSET Guillaume (Domaine Juridique) - SANN Léon (Domaine éthique).	

Fuente de información: gestión documental Hospital de la Croix-Rousse (10 de octubre 2013).