

# CUIDADO CRÍTICO: Síndrome de dificultad respiratoria aguda: la nueva definición de Berlín

## *Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition*

Christian Alejandro Colón Peña, MD.<sup>(1)</sup>; Juan Ricardo Lutz Peña, MD.<sup>(2)</sup>

Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):216-220

### REFERENCIA

ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA. 2012; 307: 2526-33.

### PREGUNTA

¿Cuál es la definición más confiable y vigente del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)?

### DISEÑO

Consenso de expertos.

### METODOLOGÍA

Revisión de la literatura en la que se incluyeron estudios con las siguientes características:

1. Cohortes prospectivas multicéntricas aleatorizadas o estudios prospectivos pequeños con datos fisiológicos o radiológicos que incluyeran pacientes con lesión pulmonar aguda o ALI (por su sigla en inglés *Acute Lung Injury*) definida por la Conferencia de Consenso Europeoamericana (AECC del inglés *American-European Consensus Conference*).
2. Los estudios recogían información minuciosa necesaria para aplicar los criterios individuales de la definición preliminar de Berlín y de la AECC.
3. Los autores de estos estudios originales estaban dispuestos a colaborar y compartir los datos.

### VARIABLES ANALIZADAS

- Mortalidad hospitalaria y a los 90 días.
- Días libres del ventilador a los 28 días del diagnóstico de la lesión pulmonar aguda: calculados como medida compuesta de mortalidad y duración de la ventilación mecánica.
- Duración de la ventilación mecánica en supervivientes: marcador indirecto de severidad de la lesión pulmonar.
- Distinción de pacientes con compromiso más extenso en la radiografía de tórax.
- Distensibilidad estática del sistema respiratorio: calculada a partir de la división entre el volumen corriente y la diferencia entre la presión meseta y la presión positiva al final de la espiración ( $\text{distensibilidad} = V_t / (P_p - \text{PEEP})$ ).
- Volumen espirado corregido por minuto: calculado multiplicando la ventilación minuto medida, por el cociente entre la presión arterial parcial de  $\text{CO}_2$  y 40 mm Hg ( $\text{VECORRE} = \text{ventilación minuto} \times \text{PaCO}_2 / 40$ ).
- Peso pulmonar total: estimado por imágenes de tomografía computarizada cuantitativa.

### DURACIÓN

- **Cuatro etapas:**
- 1. Preparación previa al encuentro (mayo a septiembre de 2011).

<sup>(1)</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Dr. Juan Ricardo Lutz Peña. Correo electrónico: jlutz@javeriana.edu.co

**Recibido:** diciembre 10 de 2012. **Aceptado:** diciembre 20 de 2012.

2. Discusiones presenciales (septiembre 30 a octubre 2 de 2011).
3. Evaluación empírica de la definición preliminar (octubre 2011 a enero de 2012).
4. Análisis y seguimiento a las discusiones del consenso.

## PACIENTES

Cuatro estudios multicéntricos para la base de datos clínica y tres estudios fisiológicos de un centro único para la base de datos fisiológica.

### Base de datos clínica

- 4.188 pacientes.
- 518 (12%) no pudieron ser clasificados por la definición preliminar por pérdida de valor de la PEEP o valor menor de 5 cm H<sub>2</sub>O.

### Cumplimiento de los criterios de clasificación

- SDRA leve: 22% (95% IC, 21%-24%).
- SDRA moderado: 50% (95% IC, 48%-51%).
- SDRA severo: 28% (95% IC, 27%-30%).

### Base de datos fisiológica

- 269 pacientes.

### Cumplimiento de los criterios de clasificación

- SDRA leve: 25% (95% IC, 20%-30%).
- SDRA moderado: 59% (95% IC, 54%-66%).
- SDRA severo: 16% (95% IC, 11%-21%).

## INTERVENCIÓN

No aplica.

## DESARROLLO

Se realizó un modelo conceptual del SDRA:

- **Tipo de lesión pulmonar aguda, difusa e inflamatoria** que conlleva aumento de la permeabilidad vascular pulmonar y del peso pulmonar, y pérdida del tejido pulmonar ventilado. Los hallazgos clínicos característicos son hipoxemia y opacidades radiográficas bilaterales, asociadas con mezcla venosa aumentada, incremento del espacio muerto fisiológico

y disminución de la distensibilidad pulmonar. La característica morfológica de la fase aguda es daño alveolar difuso. (edema, inflamación, membranas hialinas o hemorrágicas).

- **Criterios de la definición preliminar:** tres categorías mutuamente excluyentes: leve, moderada y severa.
- **Tiempo:** la mayoría de los pacientes identificable dentro de las primeras 72 horas del reconocimiento de los factores de riesgo subyacente, con identificación de casi la totalidad en los primeros siete días. Para definir un caso el inicio debe ser dentro de la primera semana de la injuria clínica conocida o presentar síntomas respiratorios nuevos o incremento previos.
- **Imágenes de tórax:** las opacidades bilaterales concordantes con edema pulmonar en la radiografía de tórax son criterio definitorio, como también aquellas evidenciables en TAC. Opacidades más extensas (3 ó 4 cuadrantes en radiografía de tórax) forman parte de la variedad severa.
- **Origen del edema:** pueden coexistir falla cardiaca o sobrecarga de líquido. El criterio de presión de cuña de la arteria pulmonar fue retirado de la definición. Los pacientes califican para SDRA si hay falla respiratoria no explicada completamente por falla cardiaca o sobrecarga hídrica a juicio del médico tratante. Si no hay factor de riesgo aparente para SDRA, es necesaria una evaluación objetiva para descartar edema hidrostático.
- **Oxigenación:** eliminación del término "lesión pulmonar aguda" de la AECC. Hay compromiso de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> por la PEEP; sin embargo, se incluyó un nivel mínimo de PEEP (5 cm de H<sub>2</sub>O) en la definición preliminar. La PEEP mínima de 10 cm de H<sub>2</sub>O se propuso y fue evaluada empíricamente para la categoría de SDRA severo.
- **Mediciones fisiológicas adicionales:** la distensibilidad del sistema respiratorio refleja en gran parte el grado de volumen pulmonar perdido. El aumento del espacio muerto es común en el SDRA y se asocia con mayor mortalidad. Por la dificultad en su medición se sustituye por el VECORRE. La definición preliminar requiere distensibilidad el sistema respiratorio disminuida (< 40 mL/cm de H<sub>2</sub>O) o elevación del VECORRE (> 10 L/min) o ambas.
- **Medidas adicionales para aumentar la especificidad:** tomografía computarizada, marcadores inflamatorios o genéticos. Se excluyen finalmente por

escasez de disponibilidad rutinaria, de seguridad de la medición en pacientes críticos, y de una demostrada sensibilidad, especificidad o ambas para su uso como herramientas definitorias de SDRA.

## DESENLACES

### Base de datos clínica:

#### Mortalidad:

- SDRA leve: 27% (95% IC, 24%-30%).
- SDRA moderado: 32% (95% IC, 29-34%).
- SDRA severo: 45% (95% IC, 42%-48%).

#### Media de duración de días libres de ventilador:

- SDRA leve: 20 días (1-25).
- SDRA moderado: 16 días (0-23).
- SDRA severo: 1 día (0-20).

#### Media de duración de ventilación mecánica en sobrevivientes:

- SDRA leve: 5 días (2-11).
- SDRA moderado: 7 días (4-14).
- SDRA severo: 9 días (5-17).

#### Progresión a 7 días:

- SDRA leve a moderado: 29% (95% IC, 26%-32%).
- SDRA leve a severo: 4% (95% IC, 3%-6%).
- SDRA moderado a severo: 13% (95% IC, 11%-14%).
- Las diferencias en desenlaces entre categorías son estadísticamente significativas.
- Mayor valor predictivo de mortalidad en comparación con AECC. AUROC 0,577 (95% IC, 0,561-0,593) vs. 0,536 (95% IC, 0,520-0,553;  $p < 0,001$ ).

### Base de datos fisiológica:

#### Mortalidad: $p=0,001$ .

- SDRA leve 20% (95% IC, 11%-31%).
- SDRA moderado 41% (95% IC, 33%-49%).
- SDRA severo 52% (95% IC, 36%-68%).

#### Media de duración de días libres de ventilador: $p=0,003$ .

- SDRA leve 8,5 días (0-23,5).
- SDRA moderado 0 días (0-16,5).
- SDRA severo 0 días (0-6,5).

#### Duración media de ventilación mecánica en sobrevivientes: $p=0,045$ .

- SDRA leve 6 días (3,3-20,8).
- SDRA moderado 12 días (5-19,3).
- SDRA severo 19 días (9-48).

#### Peso pulmonar por TAC: $p=0,001$ .

- SDRA leve 1.371 mg (95% IC, 1.268-1.473).
- SDRA moderado 1.556 mg (95% IC, 1.474-1.638).
- SDRA severo 1.828 mg (95% IC, 1.573-2.082).

#### Aumento del cortocircuito medio: $p=0,001$ .

- SDRA leve 21% (95% IC, 16%-26%).
- SDRA moderado 29% (95% IC, 26%-32%).
- SDRA severo 40% (95% IC, 31%-48%).

## CONCLUSIÓN

- El desarrollo y la diseminación de definiciones formales de síndromes clínicos en pacientes críticamente enfermos son esenciales para la investigación y la práctica clínica.
- Se desarrolló en consenso una definición preliminar del SDRA con un panel internacional cuyo marco se enfocó en su validez y confiabilidad (tabla).
- Se probó la definición usando datos de desenlaces clínicos, hallazgos radiográficos y mediciones fisiológicas de dos grandes bases de datos. Además, se precisó el valor predictivo de diferentes variables auxiliares y se comparó el valor predictivo de la definición con la previa de la AECC.

## COMENTARIO

En 1967, Asbaugh y colaboradores identificaron una serie de 12 pacientes de una cohorte de 272 casos, con un cuadro caracterizado por un comienzo agudo, infiltrados difusos, hipoxemia y disminución de la distensibilidad pulmonar. A esta entidad que previamente se la había llamado pulmón de ventilador se le pasó a llamar "síndrome de dificultad respiratoria del adulto" (1, 2).

Desde entonces la definición de esta entidad y las características que deben definirla han sido objeto de intensa controversia ya que los factores que la caracterizan no han tenido aceptación universal. Con la creciente utilización de catéteres pulmonares en las UCI, el SDRA fue identificado como edema pulmonar

**Tabla. Definición de Berlín de SDRA.**

<b>Tiempo</b>	En la primera semana de injuria clínica conocida, nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios.
<b>Imágenes del tórax</b>	Opacidades bilaterales, no explicadas completamente por efusiones, colapso lobar/pulmonar o nódulos.
<b>Origen del edema</b>	Falla respiratoria no completamente explicada por falla cardíaca o sobrecarga hídrica. Necesidad de asesoría objetiva para excluir edema hidrostático si no hay factor de riesgo presente.
<b>Oxigenación</b>	
Leve	$200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ con PEEP o CPAP $> 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Moderada	$100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Severa	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mm Hg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ .

no cardiogénico o de permeabilidad, caracterizado por un aumento de la permeabilidad de la membrana alveolocapilar para agua, proteínas y células. Para diferenciarlo del edema pulmonar cardiogénico se incluyó la medida de la presión en cuña como parte de los criterios definitorios.

Fue así como en 1994 se adoptó la definición del consenso Americano-Europeo que definía el SDRA como el desarrollo agudo de hipoxemia (definida como una presión parcial de oxígeno relacionada con la fracción inspirada de oxígeno menor a 200 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) con infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax y ausencia de disfunción auricular izquierda (ya sea por una presión en cuña menor a 18 o por ecocardiografía). En ese mismo consenso se diferenció una segunda entidad como "daño alveolar difuso" con las mismas características del SDRA pero con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor a 300 (3).

Aunque esta definición ayudó al desarrollo de estudios clínicos y a caracterizar clínicamente a los pacientes en el contexto de cuidados intensivos, presentaba varios defectos que fueron discutidos ampliamente en la literatura.

En primer lugar la definición de agudo no tenía criterios claros, hecho que daba lugar a un amplio margen de interpretaciones, dificultaba la definición de criterios de inclusión para los ensayos clínicos y daba un margen de incertidumbre a la hora de clasificar a los pacientes en el contexto clínico (4). Arbitrariamente, en muchas publicaciones se utilizó un tiempo de inicio de 72 horas, pero este no estaba fundamentado en ningún estudio (5).

En segundo lugar la utilización de la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  independientemente del PEEP con el que fue medida, no permitía establecer con claridad el grado de alteración del intercambio.

Otro aspecto cuestionado con frecuencia era la falta de definición de los criterios radiológicos. Los hallazgos radiográficos en el SDRA son variados y dependen del estadio de la enfermedad. Los hallazgos más comunes son infiltrados alveolares bilaterales predominantemente periféricos con broncograma aéreo. A diferencia del edema pulmonar hidrostático, es poco frecuente encontrar engrosamiento de los septos interlobulillares o derrame pleural. Estos hallazgos eran resumidos en la definición de 1997 como presencia de infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax. La concordancia interobservador era pobre y poco adecuada para ser utilizada en estudios clínicos (6).

### ¿QUÉ CAMBIÓ?

La nueva definición se basa en cuatro criterios: tiempo de inicio, radiografía de tórax, origen del edema y oxigenación. Se estableció una clasificación de severidad basada en el grado de alteración de la oxigenación y se eliminó el concepto de injuria pulmonar aguda.

- **Tiempo de inicio:** el inicio del SDRA debe ser agudo, definido con un límite de siete días con un evento desencadenante que puede ser sepsis, neumonía o simplemente que el paciente reconozca el empeoramiento de los síntomas respiratorios. La mayoría de los casos ocurren en las 72 horas siguientes al evento desencadenante. En la definición previa no existía límite de tiempo y el inicio se definía simplemente como agudo (3).
- **Radiografía de tórax:** la nueva definición establece la presencia de opacidades bilaterales que no sean completamente explicadas por la presencia de derrames pleurales, atelectasias lobares o segmentarias ni nódulos pulmonares. Estas deben encontrarse en tomografía computarizada o radiografía de tórax.

- **Origen del edema pulmonar:** se obvia la necesidad de excluir la falla cardíaca, ya que tener presión en cuña mayor a 18 mm Hg o falla cardíaca congestiva no "vacuna" contra el SDRA. Los nuevos criterios establecen sólo que la falla respiratoria no pueda ser explicada completamente por falla cardíaca o sobrecarga hídrica. El consenso recomienda una medición objetiva (no dice explícitamente ecocardiograma, pero queda implícito) si no hay un factor de riesgo claro como trauma o sepsis.
- **Categoriza la severidad del SDRA:** se elimina el término "daño alveolar agudo" (*acute lung injury* o ALI) y en su lugar se estadifica la enfermedad en leve moderada o severa según la severidad del trastorno del intercambio (medido como la relación entre  $PAO_2$  y  $FiO_2$ ); esta clasificación se correlaciona con mortalidad: leve 27%, moderada 32% y severa 45%.

Aunque la definición de Berlín representa un avance en comparación con la definición de 1994, especialmente en la definición del tiempo de inicio, criterios radiológicos y severidad, tiene problemas que deben ser resueltos en un futuro, como los criterios radiológi-

cos (aún ambiguos) y la diferenciación con el edema pulmonar hidrostático o cardiogénico. Más importante que la definición de la enfermedad es desarrollar nuevas técnicas terapéuticas que incidan de manera efectiva en la mortalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-23.
2. Bernard GR. Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 798-806.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: 818-824.
4. Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, et al. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med*. 2004; 30: 1111-16.
5. Dushianthan A, Grocott M P W, Postle A D, Cusack R. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Postgrad Med J*. 2011; 87: 612-622.
6. Mäurer J, Kendzia A, Gerlach H, et al. Morphological changes in chest radiographs of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Intensive Care Med*. 1998; 24: 1152-6.