

Efecto de la aspirina en la mortalidad del síndrome de distrés respiratorio agudo en pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México

Adolfo Israel Vásquez Cuellar,* Orlando Pérez Nieto,* Pamela Pozos Cortez,* Ivonne Hinojosa Espinoza,* Sergio Edgar Zamora Gómez*

RESUMEN

Objetivo: Determinar el efecto en la morbimortalidad del uso de la aspirina después de 28 días en pacientes con SDRA.

Material y métodos: Se realizó un ensayo clínico experimental, prospectivo aleatorizado simple durante el período comprendido del 01 diciembre de 2015 al 30 de junio de 2016 en la UCI del Hospital Juárez de México. Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron a la UCI durante el período de estudio con diagnóstico de SDRA y se dividieron en dos grupos de manera aleatoria. Al grupo A se le administraron 100 mg de aspirina además del tratamiento estándar para SDRA y el grupo B sólo recibió tratamiento médico estándar para SDRA. Se cuantificaron los cambios en los valores de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, los valores de DA-aO₂ y de Cstat, días de ventilación mecánica, así como la asociación de los valores del score APACHE II y su relación con la morbimortalidad en ambos grupos. Se utilizó la prueba estadística T de Student para variables independientes.

Resultados: La mortalidad en el grupo A fue de 60% versus 80% en el grupo B. No se evidenció diferencia entre ambos grupos en la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p = 0.097$). En el grupo A se observó una media de días de ventilación mecánica de 15.8 días versus 16.8 en el grupo B ($p = 0.860$, IC 95%), respecto a los días de estancia en la UCI y estancia intrahospitalaria no hubo diferencia estadísticamente significativa.

Conclusiones: El uso de aspirina en pacientes con SDRA establecido, independientemente de su gravedad, no disminuye la mortalidad, ni acorta los días de estancia en la UCI o de estancia hospitalaria, como tampoco reduce los días de ventilación mecánica, ni mejora la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, la DAaO₂ o la Cstat.

Palabras clave: SDRA, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, C_{estat} , DAaO₂, VM, UCI.

SUMMARY

Objective: To determine the effect on morbidity and mortality at 28 days with the use of aspirin in patients with ARDS.

Material and methods: An experimental, prospective randomized clinical trial simply was conducted during the period from December 1, 2015 to June 30, 2016 in the ICU of Hospital Juarez of Mexico. all patients admitted to the ICU during the study period with a diagnosis of ARDS and were divided into two groups randomly included. Group A received 100 mg of aspirin in addition to standard treatment for ARDS, group B received only standard medical treatment for ARDS. changes in the values of $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, the values of the DA-aO₂ and CESTAT, days of mechanical ventilation, as well as the association of the values of APACHE II score and its relationship with morbidity and mortality in both groups were quantified. Statistical T Student test was used for independent variables.

Results: Mortality in group A was 60% versus 80% in group B. No difference was observed in both groups in the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p = 0.097$). In group A, an average of days of mechanical ventilation of 15.8 days versus 16.8 in group B ($p = 0.860$, 95%) compared to the days of stay in the ICU and hospital stay was found no statistically significant difference was observed.

Conclusions: The use of aspirin in patients with ARDS established, regardless of severity; it does not decrease mortality, days of stay in the ICU or Hospital, nor diminish the days of mechanical ventilation, or improve $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, the DAaO₂, and CESTAT.

Key words: ARDS, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, C_{estat} , DAaO₂, VM, ICU.

RESUMO

Objetivo: Para determinar o efeito sobre a morbimortalidade aos 28 dias com o uso da aspirina em pacientes com SARA.

Material e métodos: Realizou-se um ensaio clínico experimental, prospectivo randomizado simples, durante o período compreendido de 01 de dezembro de 2015 a 30 de junho de 2016 na UTI do Hospital Juárez do México. Foram incluídos todos os pacientes admitidos na UTI durante o período do estudo com um diagnóstico de SARA e foram divididos em dois grupos aleatoriamente. O Grupo A recebeu 100 mg de aspirina ademais do tratamento padrão para a SARA, o grupo B recebeu apenas o tratamento médico padrão para a SARA. Foram quantificados as alterações nos valores da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, valores DA-aO₂ e C_{estat} , dias de ventilação mecânica, associação dos valores da pontuação APACHE II e a sua relação com a morbimortalidade em ambos os grupos. Se utilizou a prova estatística teste T Student para variáveis independentes.

Resultados: A mortalidade no grupo A foi de 60% versus 80% no grupo B. Não se evidenciou diferença em ambos grupos na $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p = 0.097$). No Grupo A encontramos uma média de dias de ventilação mecânica de 15.8 dias versus 16.8 no grupo B ($p = 0.860$, IC 95%), com respeito aos dias de permanência na UTI e estadia hospitalar não observamos nenhuma diferença estatisticamente significativa.

Conclusões: O uso da aspirina em pacientes com SARA estabelecido, independentemente da gravidade, não diminui a mortalidade, os dias de estadia na UTI e a estância hospitalar, assim como não diminui os dias de ventilação mecânica e não melhora a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, a DAaO₂, e a C_{estat} .

Palavras-chave: SDRA, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, C_{estat} , DAaO₂, VM, UTI.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) es una enfermedad caracterizada por la presencia de alteraciones a nivel del endotelio y epitelio alveolares, secundarios a la respuesta inflamatoria sistémica, que a este nivel se produce por la activación neutrofílica a través de la activación plaquetaria, además de la activación y producción de mediadores de la inflamación como el FNT, MMP8, MMP9, moléculas de adhesión, activación del factor nuclear Kappa Beta, entre otros. Es así, que a través de la acetilación de la ciclooxygenasa producida por la aspirina se ha demostrado disminuir la producción de estos mediadores a nivel pulmonar, disminuyendo de esta forma el proceso inflamatorio llamado Lesión Pulmonar Aguda, que posteriormente se convierte en SDRA.

Los resultados obtenidos en diferentes estudios no han sido estadísticamente significativos, sin embargo aún están en proceso otros protocolos de investigación en diversos países para determinar el papel que juega la aspirina en la Sepsis y el SDRA.

El presente estudio trató de intervenir en este proceso fisiopatológico utilizando la aspirina como tratamiento coadyuvante al tratamiento estándar del SDRA, en donde a través de un consentimiento informado se inició el tratamiento por vía oral a través de una sonda orogástrica por el lapso de 10 días con una dosis de 100 mg/día, tratando de evidenciar si realmente existe mejoría en los pacientes con un SDRA establecido, ya

* Hospital Juárez de México.

Abreviaturas: SDRA = Síndrome de distrés respiratorio agudo. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ = Relación entre presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno. Cstat = Distensibilidad estática. DAaO₂ = Diferencia alveolo-arterial de oxígeno. VM = Ventilación mecánica. UCI = Unidad de Cuidados Intensivos. ARDS = Acute respiratory distress syndrome. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ = Relationship between arterial oxygen pressure and inspired oxygen fraction. C_{estat} = Static compliance. DAaO₂ = Alveolar-arterial oxygen difference. VM = Mechanical ventilation. ICU = Intensive Care Unit. SDRA: síndrome de afunção respiratória aguda. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: Relação entre pressão arterial de oxigénio e fração inspirada em oxigénio. C_{estat} : distensibilidade estática. DAaO₂: diferença de oxigénio alveolar-arterial. VM: ventilação mecânica. UTI: Unidade de Cuidados Intensivos.

Recepción: 15/09/2016. Aceptación: 14/06/2017

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicgraphic.com/medicinacritica>

que en estudios previos se logró demostrar la utilidad de la aspirina como profilaxis para evitar la aparición del SDRA en pacientes internados por sepsis y neumonías.

MATERIAL Y MÉTODOS

Enfoque cuantitativo

Tipo de estudio: Ensayo clínico experimental, prospectivo aleatorizado simple, realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos durante el periodo comprendido del 01 diciembre de 2015 al 30 de junio de 2016.

Metodología

Se incluyeron los pacientes que ingresaron en la UCI y que reunían los criterios para diagnóstico de SDRA independientemente de la severidad, según los criterios de Berlín. Se dividieron en dos grupos de manera aleatoria. Al grupo **aspirina** se le administraron 100 mg de ácido acetilsalicílico durante un lapso de 10 días, además del tratamiento estándar para SDRA y el grupo **sin aspirina** no recibió ácido acetilsalicílico, sólo tratamiento estándar para SDRA.

Muestra:

$$n = \frac{t^2 \times P (1-P)}{m^2}$$

t = Fiabilidad a 95% (1.96)

P = La prevalencia estimada de la patología es de 25%

m = Margen de error de 0.5%

n = 277

Grupo A: 138 pacientes

Grupo B: 138 pacientes

Grupo A: **con aspirina.** Recibió tratamiento con aspirina 100 mg vía enteral por un lapso de 10 días, además del tratamiento estándar para SDRA.

Grupo B: **sin aspirina.** No se le administró aspirina, pero sí recibió tratamiento estándar para SDRA.

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años de edad independientemente del género. Pacientes con diagnóstico de SDRA leve, moderado y grave según los criterios de Berlín. Pacientes bajo ventilación mecánica invasiva. Pacientes que firmaron consentimiento informado.

Criterios de no inclusión: Pacientes embarazadas. Pacientes en tratamiento con estatinas u otro antiagregante plaquetario durante las últimas cuatro semanas.

Criterios de exclusión: Pacientes fallecidos durante el periodo de estudio. Pacientes que retiren consentimiento informado. Pacientes con recuento plaquetario menor de 50,000 plaquetas. Pacientes con signos clínicos evidentes de sangrado. Pacientes con úlcera gástrica activa o sangrado digestivo. Pacientes con antecedente de alergia a la aspirina o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo inhibidor de prostaglandinas. Pacientes con historia de asma bronquial en tratamiento. Pacientes con historia de alteraciones hematológicas conocidas como hemofilia o cualquier otro desorden hemorrágico. Pacientes sin vía enteral expedita (por ejemplo, obstrucción intestinal).

Variables

Variable independiente:

| Tipo de variable | Definición | Medición |
|----------------------------------|--------------|---------------------|
| Aspirina: ácido acetilsalicílico | Cuantitativa | Dosis en miligramos |

Variable dependiente:

| Tipo de variable | Definición | Medición |
|--|--------------|--------------------------------------|
| Morbimortalidad: presencia y efectos de alguna enfermedad en una población | Cualitativa | Curva de Kaplan Meyer |
| Día de ventilación mecánica: días de duración conectado al ventilador mecánico | Cuantitativa | Días |
| Diferencia alvéolo-arterial de oxígeno: relación de PO_2 arterial y gas alveolar | Cuantitativa | Relación $\text{PAO}_2/\text{PaO}_2$ |
| Valores de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: Relación entre PaO_2 arterial y fracción inspirada de O_2 | Cuantitativa | Relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ |
| Distensibilidad pulmonar: relación entre el volumen tidal y la diferencia de presiones (meseta-PEEP) | Cuantitativa | Fórmulas de distensibilidad pulmonar |
| Score APACHE II: score para medir la gravedad de una enfermedad de pacientes en la UCI | Cuantitativa | Escala APACHE II |

El análisis estadístico se realizó mediante la comparación de medias independientes usando t de Student a través del programa estadístico SPSS 22.

Tabla de aleatorización:

| Primer ingreso | Segundo ingreso |
|----------------|-----------------|
| Grupo A | Grupo B |

El primer ingreso con el diagnóstico de SDRA fue asignado al grupo A, el segundo ingreso al grupo B y así sucesivamente se asignaron a los pacientes ingresados con diagnóstico de SDRA.

RESULTADOS

Grupo aspirina. Los pacientes tenían edades de 34, 37, 43, 44 y 48 años (media = 41.2). La mortalidad fue de 60% (n = 3) y todos fueron del sexo masculino.

Grupo sin aspirina. Las edades de los pacientes fueron 39, 40, 41, 45 y 60 años (media = 45). La mortalidad fue de 80% (n = 4). Respecto al sexo, uno era femenino y cuatro masculinos.

En el cuadro I se muestran los estadísticos descriptivos de las variables involucradas para el grupo aspirina y en el cuadro II los correspondientes al grupo sin aspirina.

Se realizó el análisis a través de la prueba t de Student para variables independientes (*Cuadros III y IV*), analizando la homogeneidad de la varianza por medio de la prueba de Levene con valor $p > 0.05$, por lo cual se consideran todas las variables con homogeneidad de varianzas, con 8 grados de libertad. No se evidencia significancia estadística entre el uso de aspirina y el grupo control para mejorar la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (valor $p = 0.097$ al día cinco de tratamiento; y una $p = 0.474$ al día 10, con IC 95%), DAaO_2 (valor $p = 0.449$ al día cinco de tratamiento; y un valor $p = 0.869$ al día 10, con IC 95%), distensibilidad (Cstat) (valor $p = 0.425$ al día uno de tratamiento; valor $p = 0.477$ al día cinco de tratamiento; valor $p =$

Cuadro I. Estadísticos descriptivos grupo aspirina.

| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desviación estándar | Varianza |
|-------------------------------------|---|--------|--------|----------|---------------------|-----------|
| $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Día 1 | 5 | 73.00 | 187.00 | 128.4000 | 44.42747 | 1973.800 |
| $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Día 5 | 5 | 128.00 | 216.00 | 179.6000 | 32.80701 | 1076.300 |
| $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Día 10 | 5 | 69.00 | 217.00 | 158.4000 | 56.73447 | 3218.800 |
| DAaO_2 -Día 1 | 5 | 103.00 | 408.00 | 189.6000 | 127.47274 | 16249.300 |
| DAaO_2 -Día 5 | 5 | 107.00 | 399.00 | 186.6000 | 121.57426 | 14780.300 |
| DAaO_2 -Día 10 | 5 | 98.00 | 429.00 | 181.8000 | 140.75049 | 19810.700 |
| Distensibilidad_Día 1 | 5 | 20.00 | 43.00 | 25.8000 | 9.67988 | 93.700 |
| Distensibilidad_Día 5 | 5 | 11.00 | 48.00 | 31.0000 | 15.13275 | 229.000 |
| Distensibilidad_Día 10 | 5 | 18.00 | 52.00 | 33.0000 | 14.71394 | 216.500 |
| APACHE_II_Día 1 | 5 | 9.00 | 24.00 | 17.4000 | 5.68331 | 32.300 |
| APACHE_II_Día 5 | 5 | 10.00 | 34.00 | 21.4000 | 9.68504 | 93.800 |
| APACHE_II_Día 10 | 5 | 6.00 | 37.00 | 19.4000 | 11.73882 | 137.800 |
| Grupo | 5 | 1.00 | 1.00 | 1.0000 | 0.00000 | 0.000 |
| Días_VM en total | 5 | 9.00 | 26.00 | 15.8000 | 6.30079 | 39.700 |
| Días_UCI | 5 | 9.00 | 26.00 | 16.4000 | 6.10737 | 37.300 |
| Días_hospit en total | 5 | 9.00 | 26.00 | 19.8000 | 7.19027 | 51.700 |
| Edad | 5 | 34.00 | 48.00 | 41.2000 | 5.63028 | 31.700 |
| Mortalidad | 5 | 1.00 | 2.00 | 1.4000 | 0.54772 | 0.300 |
| Sexo | 5 | 2.00 | 2.00 | 2.0000 | 0.00000 | 0.000 |
| N válido (por lista) | 5 | | | | | |

Cuadro II. Estadísticos descriptivos grupo sin aspirina.

| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desviación estándar | Varianza |
|-------------------------------------|---|--------|--------|----------|---------------------|-----------|
| $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Día 1 | 5 | 22.00 | 83.00 | 58.4000 | 25.20516 | 635.300 |
| $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Día 5 | 5 | 69.00 | 179.00 | 132.4000 | 45.47307 | 2067.800 |
| $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Día 10 | 5 | 58.00 | 185.00 | 132.4000 | 52.59563 | 2766.300 |
| DAaO_2 -Día 1 | 5 | 228.00 | 471.00 | 399.8000 | 98.12339 | 9628.200 |
| DAaO_2 -Día 5 | 5 | 88.00 | 280.00 | 134.4000 | 81.73310 | 6680.300 |
| DAaO_2 -Día 10 | 5 | 102.00 | 433.00 | 197.0000 | 141.90314 | 20136.500 |
| Distensibilidad_Día 1 | 5 | 16.00 | 43.00 | 31.6000 | 12.03329 | 144.800 |
| Distensibilidad_Día 5 | 5 | 12.00 | 33.00 | 25.2000 | 8.58487 | 73.700 |
| Distensibilidad_Día 10 | 5 | 12.00 | 37.00 | 30.8000 | 10.56882 | 111.700 |
| APACHE_II_Día 1 | 5 | 15.00 | 28.00 | 23.2000 | 5.54076 | 30.700 |
| APACHE_II_Día 5 | 5 | 15.00 | 31.00 | 24.4000 | 6.98570 | 48.800 |
| APACHE_II_Día 10 | 5 | 16.00 | 46.00 | 26.2000 | 12.47798 | 155.700 |
| Grupo | 5 | 2.00 | 2.00 | 2.0000 | 0.00000 | 0.000 |
| Días_VM en total | 5 | 7.00 | 34.00 | 16.8000 | 10.52141 | 110.700 |
| Días_UCI | 5 | 7.00 | 34.00 | 17.0000 | 10.41633 | 108.500 |
| Días_hospit en total | 5 | 7.00 | 34.00 | 19.2000 | 10.52141 | 110.700 |
| Edad | 5 | 39.00 | 60.00 | 45.0000 | 8.68907 | 75.500 |
| Mortalidad | 5 | 1.00 | 2.00 | 1.2000 | 0.44721 | 0.200 |
| Sexo | 5 | 1.00 | 2.00 | 1.8000 | 0.44721 | 0.200 |
| N válido (por lista) | 5 | | | | | |

0.793 al día 10, con IC 95%) y su relación con el nivel de APACHE II en ambos grupos (valor $p = 0.141$ al día uno, valor $p = 0.590$ al día cinco, valor $p = 0.401$ al día 10 de tratamiento, con IC 95%), excepto al inicio del tratamiento (día uno) en las variables $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y DAaO_2 con valor $p = 0.015$ y 0.019, respectivamente, con IC 95%.

Con respecto a los días de ventilación mecánica (valor $p = 0.860$, IC 95%) días de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva (valor $p = 0.914$, con IC 95%) y días de estancia hospitalaria (valor $p = 0.919$, IC 95%). No se observó significancia estadística entre ambos grupos. La mortalidad tampoco evidencia significancia estadística para considerar el tratamiento con aspirina coadyuvante en la disminución de esta variable (valor $p = 0.545$, IC 95%).

DISCUSIÓN

El síndrome de distrés respiratorio agudo se caracteriza por presentar daño de la pared epitelial-endotelial alveolar, resultando en una afluencia neutrofílica y edema

pulmonar. La activación plaquetaria y secundariamente la captura de neutrófilos desempeñan un papel importante en la propagación de la inflamación del SDRA. Varios estudios en animales han demostrado que la aspirina reduce el edema pulmonar y la lesión pulmonar aguda (LPA). En estudios observacionales pacientes en tratamiento con aspirina antes de su internación hospitalaria tuvieron menos riesgo de desarrollar SDRA.

U Imran Hamid et al. publicaron en 2014 uno de los primeros estudios referentes a la acción antiinflamatoria de la aspirina en el SDRA, en el cual se estudiaron 33 pacientes divididos en tres grupos (aspirina: 75 mg, aspirina: 1,200 mg y un grupo placebo); en dicho estudio se administró aspirina siete días antes de la inhalación de lipopolisacárido (LPS) (50 microgramos), posteriormente se realizó BAL a seis horas de la inhalación del LPS, evidenciándose disminución de los marcadores de inflamación: TNFalfa, MMP8, MMP9, IL6; sin embargo, aún se cuestionaba la acción de la aspirina en pacientes con SDRA establecido. De igual manera *The Lung*

Cuadro III. Prueba t de Student.

| Estadísticas de grupo | Grupo | N | Media | Desviación estándar | Media de error estándar |
|--|--------------|---|----------|---------------------|-------------------------|
| APACHE_II_Día 1 | Aspirina | 5 | 17.4000 | 5.68331 | 2.54165 |
| | Sin aspirina | 5 | 23.2000 | 5.54076 | 2.47790 |
| APACHE_II_Día 5 | Aspirina | 5 | 21.4000 | 9.68504 | 4.33128 |
| | Sin aspirina | 5 | 24.4000 | 6.98570 | 3.12410 |
| APACHE_II_Día 10 | Aspirina | 5 | 19.4000 | 11.73882 | 5.24976 |
| | Sin aspirina | 5 | 26.2000 | 12.47798 | 5.58032 |
| PaO ₂ -FiO ₂ _Día 1 | Aspirina | 5 | 128.4000 | 44.42747 | 19.86857 |
| | Sin aspirina | 5 | 58.4000 | 25.20516 | 11.27209 |
| PaO ₂ -FiO ₂ _Día 5 | Aspirina | 5 | 179.6000 | 32.80701 | 14.67174 |
| | Sin aspirina | 5 | 132.4000 | 45.47307 | 20.33617 |
| PaO ₂ -FiO ₂ _Día 10 | Aspirina | 5 | 158.4000 | 56.73447 | 25.37243 |
| | Sin aspirina | 5 | 132.4000 | 52.59563 | 23.52148 |
| DAaO ₂ _Día 1 | Aspirina | 5 | 189.6000 | 127.47274 | 57.00754 |
| | Sin aspirina | 5 | 399.8000 | 98.12339 | 43.88211 |
| DAaO ₂ _Día 5 | Aspirina | 5 | 186.6000 | 121.57426 | 54.36966 |
| | Sin aspirina | 5 | 134.4000 | 81.73310 | 36.55215 |
| DAaO ₂ _Día 10 | Aspirina | 5 | 181.8000 | 140.75049 | 62.94553 |
| | Sin aspirina | 5 | 197.0000 | 141.90314 | 63.46101 |
| Distensibilidad_Día 1 | Aspirina | 5 | 25.8000 | 9.67988 | 4.32897 |
| | Sin aspirina | 5 | 31.6000 | 12.03329 | 5.38145 |
| Distensibilidad_Día 5 | Aspirina | 5 | 31.0000 | 15.13275 | 6.76757 |
| | Sin aspirina | 5 | 25.2000 | 8.58487 | 3.83927 |
| Distensibilidad_Dia 10 | Aspirina | 5 | 33.0000 | 14.71394 | 6.58027 |
| | Sin aspirina | 5 | 30.8000 | 10.56882 | 4.72652 |
| Días_VM en total | Aspirina | 5 | 15.8000 | 6.30079 | 2.81780 |
| | Sin aspirina | 5 | 16.8000 | 10.52141 | 4.70532 |
| Días_UCI | Aspirina | 5 | 16.4000 | 6.10737 | 2.73130 |
| | Sin aspirina | 5 | 17.0000 | 10.41633 | 4.65833 |
| Días_hospit en total | Aspirina | 5 | 19.8000 | 7.19027 | 3.21559 |
| | Sin aspirina | 5 | 19.2000 | 10.52141 | 4.70532 |
| Edad | Aspirina | 5 | 41.2000 | 5.63028 | 2.51794 |
| | Sin aspirina | 5 | 45.0000 | 8.68907 | 3.88587 |
| Mortalidad | Aspirina | 5 | 1.4000 | 0.54772 | 0.24495 |
| | Sin aspirina | 5 | 1.2000 | 0.44721 | 0.20000 |
| Sexo | Aspirina | 5 | 2.0000 | 0.00000 | 0.00000 |
| | Sin aspirina | 5 | 1.8000 | 0.44721 | 0.20000 |

Injury Prevention Study with Aspirin (LIPS-A), un estudio multicéntrico doble ciego randomizado se encargó de probar la eficacia de la aspirina como tratamiento previo a la presencia de SDRA como tal.

En octubre de 2015 se publicó el artículo: *Aspirin therapy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) is associated with reduced intensive care unit mortality: a prospective analysis* en el que se efectuó un estudio de intervención con el uso de aspirina anterior a la UCI así como en pacientes con diagnóstico establecido de SDRA, comprobando la eficacia de la aspirina en la reducción de mortalidad en la UCI, siendo éste el primer estudio que lo demuestra.

En nuestro estudio se obtuvieron 10 pacientes (cinco en el grupo aspirina y cinco en el grupo sin aspirina) en

quienes se realizó la evaluación de diferentes variables gasométricas ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, DAaO_2) y no gasométricas (distensibilidad y la relación de los valores de APACHE II) para determinar si el uso de la aspirina modifica estas variables a través de su acción fisiopatológica ya mencionada. Fue posible evidenciar que el uso de 100 mg de aspirina en pacientes con SDRA (sin importar su gravedad) no disminuyó estadísticamente la tasa de mortalidad, aunque por grupos pudo constatarse que del total de los pacientes del grupo aspirina ($n = 5$), dos sobrevivieron (60%, $n = 2$) hasta el alta hospitalaria. De los pacientes en tratamiento con aspirina se evidenció una media de días de ventilación mecánica de 15.8 y de 16.8 para los pacientes sin aspirina, sin valores estadísticos significativos entre ambos grupos, con una media

Cuadro IV. Prueba de muestras independientes.

| | | Prueba t para la igualdad de medias | | | | | | | | |
|--|--------------------------------|--|-------|--------|-------|------------------|----------------------|------------------------------|--|-----------|
| | | Prueba de Levene de calidad de varianzas | | | | | Diferencia de medias | Diferencia de error estándar | 95% de intervalo de confianza de la diferencia | |
| | | F | Sig. | T | gl | Sig. (bilateral) | | | Inferior | Superior |
| APACHE_II_Día 1 | Se asumen varianzas iguales | 0.071 | 0.796 | -1.634 | 8 | 0.141 | -5.80000 | 3.54965 | -13.98550 | 2.38550 |
| APACHE_II_Día 1 | No se asumen varianzas iguales | | | -1.634 | 7.995 | 0.141 | -5.80000 | 3.54965 | -13.98642 | 2.38642 |
| APACHE_II_Día 5 | Se asumen varianzas iguales | 0.618 | 0.454 | -0.562 | 8 | 0.590 | -3.00000 | 5.34041 | -15.31501 | 9.31501 |
| APACHE_II_Día 5 | No se asumen varianzas iguales | | | -0.562 | 7.275 | 0.591 | -3.00000 | 5.34041 | -15.53178 | 9.53178 |
| APACHE_II_Día 10 | Se asumen varianzas iguales | 0.062 | 0.809 | -0.888 | 8 | 0.401 | -6.80000 | 7.66159 | -24.46766 | 10.86766 |
| APACHE_II_Día 10 | No se asumen varianzas iguales | | | -0.888 | 7.970 | 0.401 | -6.80000 | 7.66159 | -24.47911 | 10.87911 |
| PaO ₂ -FiO ₂ _Día 1 | Se asumen varianzas iguales | 1.579 | 0.244 | 3.064 | 8 | 0.015 | 70.00000 | 22.84338 | 17.32307 | 122.67693 |
| PaO ₂ -FiO ₂ _Día 1 | No se asumen varianzas iguales | | | 3.064 | 6.333 | 0.021 | 70.00000 | 22.84338 | 14.80946 | 125.19054 |
| PaO ₂ -FiO ₂ _Día 5 | Se asumen varianzas iguales | 0.809 | 0.395 | 1.882 | 8 | 0.097 | 47.20000 | 25.07628 | -10.62601 | 105.02601 |
| PaO ₂ -FiO ₂ _Día 5 | No se asumen varianzas iguales | | | 1.882 | 7.276 | 0.100 | 47.20000 | 25.07628 | -11.64245 | 106.04245 |
| PaO ₂ -FiO ₂ _Día 10 | Se asumen varianzas iguales | 0.009 | 0.927 | 0.751 | 8 | 0.474 | 26.00000 | 34.59798 | -53.78308 | 105.78308 |
| PaO ₂ -FiO ₂ _Día 10 | No se asumen varianzas iguales | | | 0.751 | 7.955 | 0.474 | 26.00000 | 34.59798 | -53.86253 | 105.86253 |
| DAaO ₂ _Día 1 | Se asumen varianzas iguales | 0.197 | 0.669 | -2.922 | 8 | 0.019 | -210.20000 | 71.94095 | -376.09612 | -44.30388 |
| DAaO ₂ _Día 1 | No se asumen varianzas iguales | | | -2.922 | 7.508 | 0.021 | -210.20000 | 71.94095 | -378.00570 | -42.39430 |
| DAaO ₂ _Día 5 | Se asumen varianzas iguales | 0.435 | 0.528 | 0.797 | 8 | 0.449 | 52.20000 | 65.51427 | -98.87619 | 203.27619 |
| DAaO ₂ _Día 5 | No se asumen varianzas iguales | | | 0.797 | 7.002 | 0.452 | 52.20000 | 65.51427 | -102.70567 | 207.10567 |
| DAaO ₂ _Día 10 | Se asumen varianzas iguales | 0.023 | 0.882 | -0.170 | 8 | 0.869 | -15.20000 | 89.38367 | -221.31911 | 190.91911 |
| DAaO ₂ _Día 10 | No se asumen varianzas iguales | | | -0.170 | 7.999 | 0.869 | -15.20000 | 89.38367 | -221.32149 | 190.92149 |
| Distensibilidad_Día 1 | Se asumen varianzas iguales | 0.630 | 0.450 | -0.840 | 8 | 0.425 | -5.80000 | 6.90652 | -21.72646 | 10.12646 |
| Distensibilidad_Día 1 | No se asumen varianzas iguales | | | -0.840 | 7.649 | 0.426 | -5.80000 | 6.90652 | -21.85462 | 10.25462 |
| Distensibilidad_Día 5 | Se asumen varianzas iguales | 3.007 | 0.121 | 0.745 | 8 | 0.477 | 5.80000 | 7.78075 | -12.14243 | 23.74243 |
| Distensibilidad_Día 5 | No se asumen varianzas iguales | | | 0.745 | 6.333 | 0.483 | 5.80000 | 7.78075 | -12.99873 | 24.59873 |
| Distensibilidad_Día 10 | Se asumen varianzas iguales | 1.823 | 0.214 | 0.272 | 8 | 0.793 | 2.20000 | 8.10185 | -16.48290 | 20.88290 |
| Distensibilidad_Día 10 | No se asumen varianzas iguales | | | 0.272 | 7.260 | 0.794 | 2.20000 | 8.10185 | -16.81974 | 21.21974 |
| Días_VM en total | Se asumen varianzas iguales | 1.211 | 0.303 | -0.182 | 8 | 0.860 | -1.00000 | 5.48452 | -13.64733 | 11.64733 |
| Días_VM en total | No se asumen varianzas iguales | | | -0.182 | 6.542 | 0.861 | -1.00000 | 5.48452 | -14.15515 | 12.15515 |
| Días_UCI | Se asumen varianzas iguales | 1.281 | 0.290 | -0.111 | 8 | 0.914 | -0.60000 | 5.40000 | -13.05242 | 11.85242 |
| Días_UCI | No se asumen varianzas iguales | | | -0.111 | 6.460 | 0.915 | -0.60000 | 5.40000 | -13.58877 | 12.38877 |
| Días_hospit en total | Se asumen varianzas iguales | 0.466 | 0.514 | 0.105 | 8 | 0.919 | 0.60000 | 5.69912 | -12.54220 | 13.74220 |
| Días_hospit en total | No se asumen varianzas iguales | | | 0.105 | 7.067 | 0.919 | 0.60000 | 5.69912 | -12.85034 | 14.05034 |
| Edad | Se asumen varianzas iguales | 0.286 | 0.607 | -0.821 | 8 | 0.436 | -3.80000 | 4.63033 | -14.47757 | 6.87757 |
| Edad | No se asumen varianzas iguales | | | -0.821 | 6.856 | 0.439 | -3.80000 | 4.63033 | -14.79595 | 7.19595 |
| Mortalidad | Se asumen varianzas iguales | 1.524 | 0.252 | 0.632 | 8 | 0.545 | 0.20000 | 0.31623 | -0.52922 | 0.92922 |
| Mortalidad | No se asumen varianzas iguales | | | 0.632 | 7.692 | 0.545 | 0.20000 | 0.31623 | -0.53433 | 0.93433 |
| Sexo | Se asumen varianzas iguales | 7.111 | 0.029 | 1.000 | 8 | 0.347 | 0.20000 | 0.20000 | -0.26120 | 0.66120 |
| Sexo | No se asumen varianzas iguales | | | 1.000 | 4.000 | 0.374 | 0.20000 | 0.20000 | -0.35529 | 0.75529 |

de días de internación en la UCI de 16.4 para el grupo aspirina y de 17 días para el grupo sin aspirina (sin significancia estadística en ambos grupos). De igual forma no se demostró reducción de los días de estancia hos-

pitalaria al comparar ambos grupos. Al comparar la gravedad clínica de ambos grupos, pudo observarse que los pacientes más graves se encontraban en el grupo sin aspirina, en el que 80% ($n = 4$) murieron.

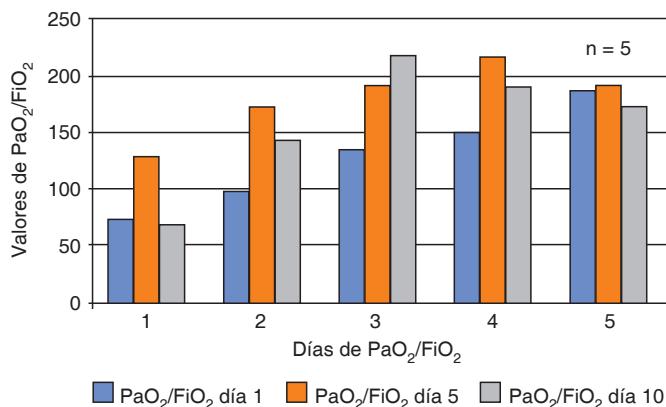


Figura 1. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en pacientes con aspirina.

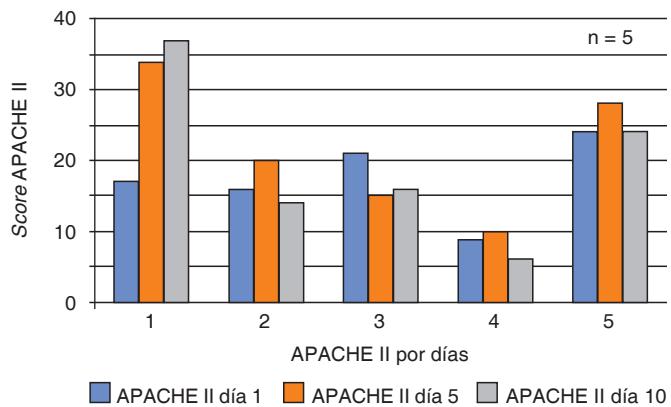


Figura 4. Score APACHE II en pacientes con aspirina.

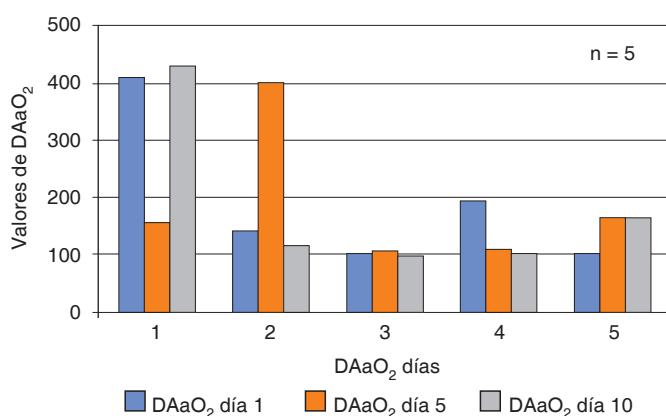


Figura 2. Diferencia alvéolo-arterial en pacientes con aspirina.

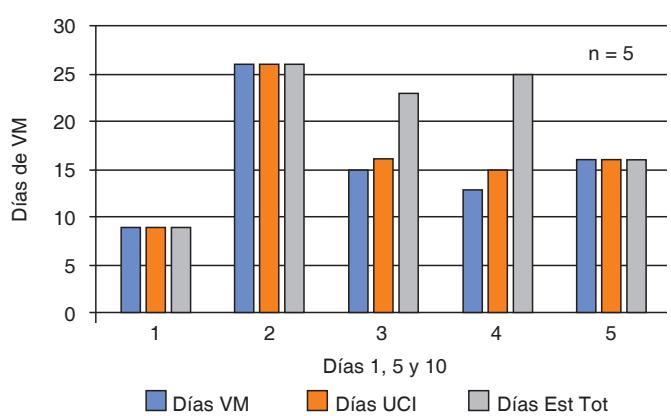


Figura 5. Días de ventilación mecánica, días de estancia en UCI y días de hospitalización en grupo aspirina.

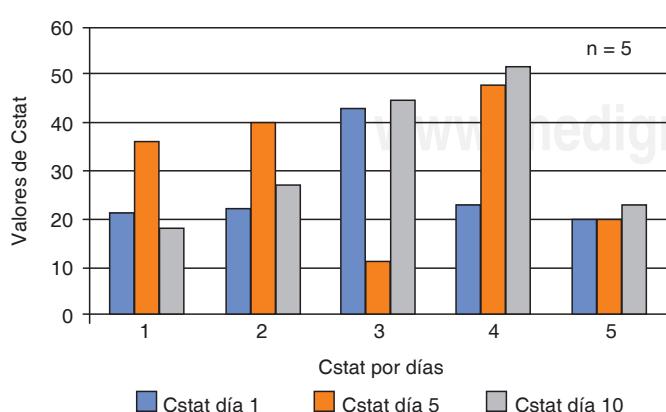


Figura 3. Distensibilidad en pacientes con aspirina.

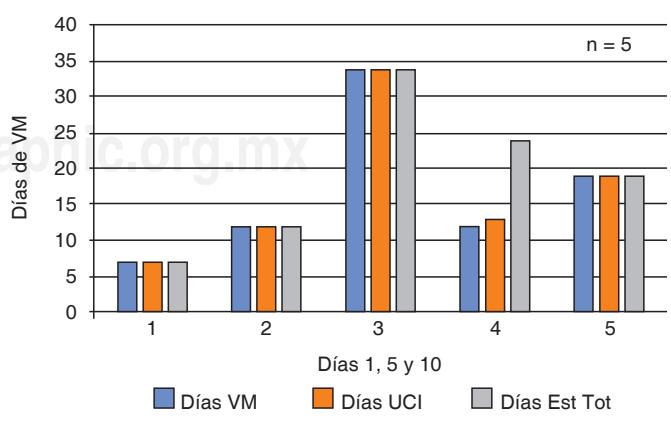


Figura 6. Días de ventilación mecánica, días de estancia en UCI y días de hospitalización en grupo sin aspirina.

Si bien los hechos del mecanismo de acción fisiopatológica de la aspirina están bien determinados, no fue posible demostrar que la acción de este fármaco beneficie a los pacientes con SDRA.

No obstante, en la actualidad se están llevando a cabo estudios de investigación del uso de la aspirina tanto en sepsis como en SDRA: en Australia, el estudio *antisepsis* (aspirina para inhibir sepsis ACTRN12613000349741) evaluará si 100 mg de aspirina diarios por cinco o siete años podrán disminuir la severidad de la sepsis, así como reducir el ingreso en la UCI y mejorar la mortalidad. En Brasil se efectúa un estudio fase 2 denominado aspirina para el tratamiento de sepsis (NCT01784159) en el que se administran 200 mg de aspirina a pacientes con falla multiorgánica evaluando el score SOFA y los días de ventilación mecánica. El Grupo de Ensayos de Enfermedades Críticas en Estados Unidos (USCIITG) está conduciendo un estudio multicéntrico, aleatorizado doble ciego con la hipótesis de que el tratamiento temprano con aspirina prevendrá SDRA (prevención de la lesión pulmonar aguda con aspirina). Otro estudio que se realiza en el Reino Unido de tipo prospectivo aleatorizado fase 2 denominado aspirina como tratamiento para SDRA (STAR trial NCT02326350), en el cual se administra aspirina dentro de las primeras 72 horas de diagnóstico de SDRA a dosis de 75 mg diarios y a otro grupo placebo por un máximo de 14 días. El objetivo del estudio es medir el índice de oxigenación a los siete días.

CONCLUSIONES

El uso de la aspirina en pacientes con SDRA establecido, independientemente de su gravedad, no disminuye la mortalidad, ni acorta los días de estancia en la UCI o de estancia hospitalaria, como tampoco reduce los días de ventilación mecánica, ni mejora la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, la DAaO_2 o la Cstat.

Limitaciones del estudio

- Los datos obtenidos del presente estudio son limitantes debido al tamaño de la muestra, ya que hubo pacientes más graves con SDRA que contaban con criterios de exclusión al estudio.
- Pocos pacientes internados con SDRA con criterios de inclusión para el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- 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, pt. 1):818-824.
- Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: time to revisit its definition. *Crit Care Med.* 2008;36(10):2912-2921.
- Ranieri VM, Rubenfeld DG, Thompson BT. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-2533.
- Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med.* 2011;37:1932-1941.
- Tomashefski JF. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 2000;21(3):425-466.
- Peñuelas O, Aramburu JA, Frutos-Vivar F, Esteban A. Pathology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a clinical-pathological correlation. *Clin Chest Med.* 2006;27:571-578.
- Andrew J Boyle, Stefania Di Gangi, Umar I Hamid, et al. Aspirin therapy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) is associated with reduced intensive care unit mortality: a prospective analysis. *Crit Care.* 2015;19:109.
- Eickmeier O, Seki H, Haworth O, Hilberath JN, Gao F, Uddin M, et al. Aspirin-triggered resolvin D1 reduces mucosal inflammation and promotes resolution in a murine model of acute lung injury. *Mucosal Immunol.* 2013;6(2):256-266.
- Boyle AJ, Mac Sweeney R, McAuley DF. Pharmacological treatments in ARDS a state-of-the-art update. *BMC Med.* 2013;11:166.
- Imran HU, J Conlon, S Spence, A Krasnodembskaya, A Kisselkennig, DF McAuley, CM O'Kane. Aspirin reduces neutrophilic pulmonary inflammation in a human model of acute respiratory distress syndrome induced by inhaled lipopolysaccharide. *Intensive Care Medicine Experimental.* 2014;2(Suppl 1):P80.
- Zarbock A, Polanowska-Grabowska RK, Ley K. Platelet-neutrophil interactions: linking hemostasis and inflammation. *Blood Rev.* 2007;21:99-111.
- Ruiz FA, Lea CR, Oldfield E, Docampo R. Human platelet dense granules contain polyphosphate and are similar to acidocalcisomes of bacteria and unicellular eukaryotes. *J Biol Chem.* 2004;279:44250-44257.
- Shi G, Morrell CN. Platelets as initiators and mediators of inflammation at the vessel wall. *Thromb Res.* 2011;127:387-390.
- Yaguchi A, Lobo FL, Vincent JL, Pradier O. Platelet function in sepsis. *J Thromb Haemost.* 2004;2:2096-2102.
- Gros A, Ollivier V, Ho-Tin-Noé B. Platelets in inflammation: regulation of leukocyte activities and vascular repair. *Front Immunol.* 2015;5:1-8.
- Smith TL, Weyrich AS. Platelets as central mediators of systemic inflammatory responses. *Thromb Res.* 2011;127:391-394.
- McDonald B, Urrutia R, Yipp BG, Jenne CN, Kubis P. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe.* 2012;12:324-333.
- Zawrotniak M, Rapala-Kozik M. Neutrophil extracellular traps (NETs)-formation and implications. *Acta Biochim Pol.* 2013;60:277-284.
- Fuchs T, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:15880-15885.
- Asaduzzaman M, Lavasani S, Rahman M, Rahman M, Zhang S, Braun OO, et al. Platelets support pulmonary recruitment of neutrophils in abdominal sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37:1389-1396.
- Hidalgo A, Chang J, Jang JE, Peired A, Chiang EY, Frenette PS. Heterotypic interactions enabled by polarized neutrophil microdomains mediate thromboinflammatory injury. *Nat Med.* 2009;15:384-391.
- Goff CD, Corbin RS, Theiss SD, Frierson HF, Cephas GA, Tribble CG, et al. Postinjury thromboxane receptor blockade ameliorates acute lung injury. *Ann Thorac Surg.* 1997;64:826-829.
- Grommes J, Alard JE, Drechsler M, Wantha S, Morgelin M, Kuebler WM, et al. Disruption of platelet-derived chemokine

- heteromers prevents neutrophil extravasation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:628-636.
- 24. Eisen DP. Manifold beneficial effects of acetyl salicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on sepsis. *Intensive Care Med.* 2012;38:1249-1257.
 - 25. Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C, Fateh-Moghadam S, Neumann FJ. Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med.* 1997;23:379-385.
 - 26. Idell S, Maunder R, Fein AM, Switalska HI, Tuszyński GP, McLarty J, et al. Platelet-specific alpha-granule proteins and thrombospondin in bronchoalveolar lavage in the adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 1989;96:1125-1132.
 - 27. Ortiz-Muñoz G, Mallavia B, Bins A, Headley M, Krummel MF, Looney MR. Aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 regulates neutrophil-platelet aggregation and attenuates acute lung injury in mice. *Blood.* 2014;23:2625-2634.
 - 28. Mandal RV, Mark EJ, Kradin RL. Megakaryocytes and platelet homeostasis in diffuse alveolar damage. *Exp Mol Pathol.* 2007;83:327-331.
 - 29. Floyd CN, Ferro A. Mechanisms of aspirin resistance. *Pharmacol Ther.* 2014;141:69-78.
 - 30. Weber C, Erl W, Pietsch A, Weber PC. Aspirin inhibits nuclear factor B mobilization and monocyte adhesion in stimulated human endothelial cells. *Circulation.* 1995;91:1914-1917.
 - 31. Taubert D, Berkels R, Grosser N, Schröder H, Gründemann D, Schömig E. Aspirin induces nitric oxide release from vascular endothelium: a novel mechanism of action. *Br J Pharmacol.* 2004;143:159-165.

Correspondencia:

Dr. Adolfo Israel Vásquez Cuellar
Calle José Urbano Fonseca, Núm. 363,
Col. Magdalena de las Salinas, 07760,
Del. Gustavo A. Madero, Ciudad de México, México.
Cel: 5527538623
E-mail: fito_mi@hotmail.com