

Presión positiva al final de la espiración en el tratamiento del daño pulmonar agudo y del síndrome de distrés respiratorio agudo

En los enfermos con daño pulmonar agudo y/o síndrome de distrés respiratorio agudo que se ventilan con volúmenes corriente y presiones inspiratorias bajas, la PEEP alta o baja no modifica la mortalidad.

In patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome who were ventilated with low tidal volume and low plateau pressure the level of PEEP does not reduce the mortality.

Artículo: The Nacional Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351: 327-36.

Antecedentes: la ventilación mecánica puede agravar el daño pulmonar en enfermos con lesión pulmonar aguda. La sobredistensión induce daño alveolar. Asimismo, se pueden generar presiones transpulmonares muy elevadas en la unión de unidades colapsadas, no reclutables durante la inspiración, y las unidades no colapsadas, que pueden inducir también daño pulmonar. En condiciones experimentales, la lesión pulmonar puede reducirse con estrategias ventilatorias que prevengan el “desreclutamiento”: presión positiva al final de la espiración (PEEP) y volúmenes corrientes bajos. En los últimos años diferentes ensayos clínicos han demostrado que una estrategia ventilatoria basada en limitar la presión *plateau*, para evitar la sobredistensión alveolar, junto con la aplicación de PEEP para evitar el colapso alveolar, pueden minimizar el daño inducido por la ventilación mecánica y mejorar el pronóstico de los enfermos con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)^{1,2}. Varios estudios han demostrado que la aplicación de niveles altos de PEEP (> 10 cmH₂O) se asocia con una disminución de los mediadores inflamatorios en plasma y en el lavado broncoalveolar y un aumento de la supervivencia³. Sin embargo, en estos estudios los enfermos que recibieron niveles altos de PEEP también fueron ventilados con

volúmenes corriente bajos para mantener una presión inspiratoria baja, por lo que no está claro qué maniobra, PEEP alta o volumen corriente bajo, fue la responsable del efecto beneficioso.

Objetivo: determinar si la aplicación de una PEEP alta comparada con una PEEP baja disminuye la mortalidad de los enfermos con daño pulmonar agudo ventilados con volúmenes corriente y presiones inspiratorias bajas.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria.

Lugar: veintitrés hospitales de EE.UU.

Período de estudio: octubre de 1999 a febrero de 2002.

Pacientes (tabla 1 y fig. 1):

Criterios de inclusión: 1. Pacientes intubados. 2. Relación PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg. 3. Infiltrado alveolar bilateral. 4. Ausencia de criterios de hipertensión auricular izquierda (definida como presión de oclusión de arteria pulmonar < 18 mmHg, cuando se midió). **Criterios de exclusión:** 1. Edad < 13 años. 2. Más de 36 horas desde el cumplimiento de los criterios de inclusión. 3. Inclusión en otro ensayo clínico en los 30 días previos. 4. Embarazo. 5. Aumento de la presión intracraneal. 6. Enfermedad neuromuscular grave. 7. Anemia de células falciformes. 8. Enfermedad pulmonar crónica grave. 9. Peso corporal mayor de 1 kg por cm de

Tabla 1: Características generales

	Grupo PEEP baja n = 273	Grupo PEEP alta n = 276
Edad, años, media	49	54*
Hombres, %	53	43
Motivo del daño pulmonar agudo, %		
Neumonía	38	42
Sepsis	24	20
Aspiración	15	16
Traumatismo	10	7
Politransfusión	4	6
Otro	10	9
Características al ingreso		
APACHE III [#] , puntos, media	91	96
Nº órganos con disfunción (excluido el respiratorio), media	1	1
Relación PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg, media	165	151*
Volumen corriente, ml/kg peso ideal media	8,2	8,0
Características durante la evolución (día 3)		
Volumen corriente, ml/kg peso ideal media	6,1	5,8*
Presión <i>plateau</i> , cmH ₂ O, media	24	26*
FiO ₂ , media	0,52	0,40*
PEEP, cmH ₂ O, media	8,5	12,9*

*Hubo diferencias significativas ($p < 0,05$) en la edad y en la relación PaO₂/FiO₂.

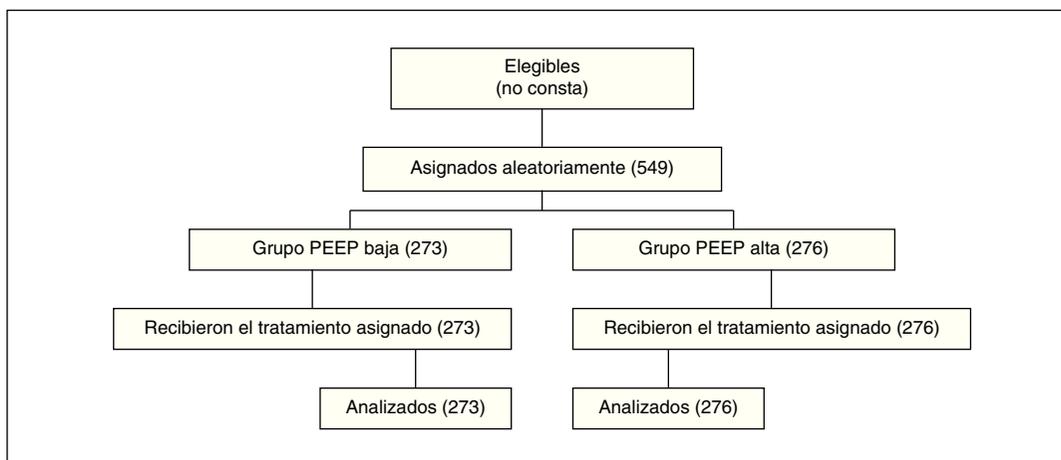
[#]El APACHE III puede tener un valor entre 0 y 299.

El peso ideal se calcula mediante la siguiente fórmula:

Hombres: $50 + [(0,91 \times (\text{talla} - 152,4))]$.

Mujeres: $45,5 + [(0,91 \times (\text{talla} - 152,4))]$.

Figura 1.



altura. 10. Quemaduras > 40% de la superficie total corporal. 11. Enfermedad hepática crónica grave. 12. Vasculitis con hemorragia alveolar difusa. 13. Enfermedad con una mortalidad estimada a los 6 meses mayor del 50%. 14. Transplante de médula ósea o

transplante pulmonar. 15. Negativa del médico encargado del enfermo.

Intervenciones que se comparan: el protocolo de ventilación mecánica aplicado en ambos grupos fue:

Tabla 2: Ajuste de la PEEP

Fracción inspirada de oxígeno	Grupo PEEP baja		Grupo PEEP alta	
	Antes de modificar el protocolo		Después de modificar el protocolo	
0,3	5		5-14	
0,4	5-8		14-16	
0,5	8-10		16-20	
0,6	10		20	
0,7	10-14		20	
0,8	14		20-22	
0,9	14-18		22	
1,0	18-24		22-24	

- Modo de ventilación: asistida-controlada.
- Volumen corriente: 6 ml/kg de peso ideal.
- Objetivo de presión *plateau*: ≤ 30 cmH₂O.
- Frecuencia respiratoria para un objetivo de $pH \geq 7,30$ (entre 6 y 35 resp/min).
- Relación I:E: entre 1:1 y 1:3.
- Objetivo de oxigenación:
 - PaO₂ 55-80 mmHg.
 - SpO₂ 88-95%.

En ambos grupos se ajustaba la PEEP según la FiO₂ que precisaran (tabla 2).

Cuando se llevaban reclutados 171 pacientes se modificó el protocolo en el grupo de PEEP alta porque en un análisis intermedio se observó que la diferencia en la PEEP utilizada entre ambos grupos era menor a la diferencia que se había demostrado útil en un estudio previo¹.

Asignación aleatoria: sí. Se mantuvo oculta.

Enmascaramiento: no.

Desenlaces principales: mortalidad hospitalaria.

Análisis por intención de tratar: sí. El estudio se interrumpió en el segundo análisis interino, tras incluir a 549 enfermos, debido a que se cumplía la regla de futilidad (ausencia

Tabla 3: Mortalidad hospitalaria

Grupo PEEP alta	76/276 (27,5%)
Grupo PEEP baja	68/273 (25,0%)
RR (IC95%)	1,11 (0,83 a 1,46)
RRR (IC95%)	-10,5% (-40 a 19)
RAR (IC95%)	-3% (-10 a 5)
NNT (IC95%)	No aplicable

No hubo diferencias significativas en la mortalidad (25% frente a 27%) cuando se ajustó para las variables en el momento de la aleatorización que sea asociaron de un modo estadísticamente significativo a la mortalidad.

de utilidad de continuar el estudio). La interrupción del estudio fue hecha por un comité que desconocía los desenlaces.

Resultados principales (tabla 3):

No hubo diferencias en la mortalidad estadísticamente significativas entre grupos antes o después de la modificación del protocolo. Antes de la modificación: grupo PEEP baja 14,1%; grupo PEEP alta: 19,8%. Después de la modificación: grupo PEEP baja 29,8%; grupo PEEP alta: 31,1%.

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: *National, Heart, Lung and Blood Institute.*

Conclusiones de los autores: En pacientes con daño pulmonar agudo y/o síndrome de distrés respiratorio agudo que reciben ventilación mecánica con un volumen corriente de 6 ml por kg de peso ideal y una presión *plateau* menor de 30 cmH₂O, el pronóstico es igual si se aplican niveles altos o bajos de PEEP.

Conclusiones de los revisores: Las conclusiones de los autores están basadas en los resultados. Existen algunas limitaciones del estudio cuya repercusión sobre la validez y aplicabilidad de los resultados es difícil de estimar. La asignación aleatoria no distribuyó adecuadamente algunas variables. El ajuste de la mortalidad según las variables asociadas estadísticamente a la mortalidad no resuelve completamente el problema, ya que otras variables no contempladas en el estudio, y que potencialmente pudieran estar asociadas a la mortalidad, también han podido distribuirse de manera desigual. De igual modo, tras la modificación del protocolo de tratamiento, no de inclusión de pacientes, aumentó la gravedad de los enfermos incluidos, estimada por el valor APACHE III (antes de la modificación 88; después 97) y por la mortalidad (antes, 17%; después, 30%), sin que los autores hayan podido discernir la causa de estos hechos. La estrategia seguida por los autores para establecer el nivel de PEEP se basó en el nivel de FiO₂ necesario para alcanzar el objetivo de oxigenación arterial. Otros autores preconizan establecer los niveles de PEEP de acuerdo con las curvas de presión-volumen y/o su efecto sobre la oxigenación. Ninguna de estas estrategias ha sido validada en términos de utilidad clínica.

Bibliografía

1. 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.* 1998;338:347-54.
2. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1301-8.
3. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999; 282:54-61.

Glosario

RR (riesgo relativo): es el cociente entre el riesgo de que ocurra un suceso en el grupo tratado dividido por el riesgo de que ocurra el suceso en el grupo control (habitualmente placebo).

RRR (reducción relativa del riesgo): es la reducción proporcional en el riesgo de que ocurra un hecho adverso (por ejemplo, muerte) expresada en porcentaje. Se calcula $(1-RR) * 100\%$.

RAR (reducción absoluta del riesgo): es la diferencia entre el riesgo de que ocurra un hecho adverso en el grupo control menos el riesgo en el grupo tratado expresada en porcentaje. Se calcula $(R_c - R_t) * 100$.

BR (beneficio relativo): es el cociente entre la probabilidad de que ocurra un suceso beneficioso en el grupo tratado dividido por la probabilidad de que ocurra el suceso en el grupo control (habitualmente placebo).

IRB (incremento relativo del beneficio): es el incremento proporcional en la probabilidad de que ocurra un hecho beneficioso (por ejemplo, supervivencia) expresada en porcentaje. Se calcula $(BR-1) * 100\%$.

IAB (incremento absoluto del beneficio): es la diferencia entre la probabilidad de que ocurra un hecho beneficioso en el grupo tratado menos la probabilidad en el grupo control expresada en porcentaje. Se calcula $(Pr_t - Pr_c) * 100$.

NNB (número necesario para beneficiar): es el número de pacientes que hay que tratar para producir un efecto beneficioso. Se calcula $NNB = 100/IAB$.

NNT (número necesario para tratar): es el número de pacientes que hay que tratar para producir un efecto. $NNT = 100/RAR$.