

## Comparación de dos estrategias de tratamiento con fluidos en pacientes con daño pulmonar agudo

En pacientes con daño pulmonar agudo una estrategia conservadora de tratamiento con fluidos disminuye la duración de la ventilación mecánica cuando se compara con una estrategia liberal de tratamiento con fluidos, aunque no modifica la mortalidad a los 60 días.

*In patients with acute lung injury a conservative strategy of fluid management shortens the duration of mechanical ventilation when compared with a liberal strategy of fluid management, but it does not modify mortality.*

**Artículo:** National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; 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.* 2006;354:2564-75.

**Antecedentes:** el tratamiento óptimo con fluidos de los pacientes con daño pulmonar agudo es controvertido. Un tratamiento dirigido hacia la disminución de la presión hidrostática intravascular, a través de la restricción del aporte de fluidos y el aumento de la diuresis con furosemida, podría disminuir el edema pulmonar y, por lo tanto, mejorar el intercambio gaseoso y reducir el tiempo de ventilación mecánica, pero no estaría exento del riesgo de empeorar la función de órganos diferentes del pulmón como consecuencia de una disminución de la perfusión tisular. Los análisis retrospectivos de series de pacientes con síndrome respiratorio agudo han mostrado una asociación entre pérdida de peso y supervivencia<sup>1</sup>, y entre tratamiento dirigido hacia el descenso de la presión de enclavamiento pulmonar y supervivencia<sup>2</sup>. Un ensayo clínico con asignación aleatoria de 101 pacientes con edema pulmonar a los que se insertó un catéter de arteria pulmonar (CAP) mostró que el grupo de pacientes que realizó menor balance hídrico acumulado (mediana de 754 ml frente a 1.600 ml) presentó menor tiempo de ventilación mecánica y de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)<sup>3</sup>. Otro ensayo clínico aleatorizado en pacientes con daño

pulmonar agudo e hipoproteinemia mostró que el grupo asignado a tratamiento con albúmina y furosemida en perfusión continua presentó una pérdida de peso en un periodo de 5 días de 10 kg como media frente a 4,7 kg en el grupo control y experimentó una mejoría significativa del intercambio gaseoso<sup>4</sup>.

**Objetivo:** comparar en pacientes con daño pulmonar agudo la eficacia y la seguridad de dos estrategias de administración de fluidos que intentan mantener la presión intravascular - presión capilar pulmonar (PCP) o presión venosa central (PVC) baja (estrategia conservadora) o alta (estrategia liberal).

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado. Se planteó un diseño factorial 2 x 2 para valorar de modo independiente la seguridad y la eficacia de 2 estrategias de tratamiento con fluidos -liberal y conservadora- y la de 2 estrategias de tratamiento con CAP o con catéter venoso central (CVC).

**Lugar:** 20 hospitales de Norteamérica.

**Período de estudio:** 8 de junio de 2000 a 3 de octubre de 2005.

**Pacientes** (tabla 1) (fig. 1):

**Criterios de inclusión:** 1. Pacientes intubados que requieren ventilación con presión positiva; 2. Relación  $P_aO_2/F_iO_2 < 300$ ; 3. Infiltrado alveolar bilateral consistente con edema

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio

	Estrategia conservadora (n = 503)	Estrategia liberal (n = 497)
Edad, años, media	50	49
Hombres, %	52	55
APACHE III, puntos, media	93	95
Causa de daño pulmonar agudo, %		
Neumonía	46	48
Sepsis	22	25
Aspiración	16	13
Traumatismo	8	7
Otras	9	7
Variables hemodinámicas		
PVC, mmHg, media	12	12
PCP, mmHg, media	16	16
PCP > 18 mmHg, %	30	29
Shock, %	33	36
Variables respiratorias		
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> , media	157	153
PEEP, cmH <sub>2</sub> O, media	9,4	9,5
Lung Injury Score, puntos, media	2,7	2,7
Volumen corriente ml/kg, media	7,4	7,4
Presión <i>plateau</i> , cmH <sub>2</sub> O, media	26	26
Tiempo desde ingreso en UCI hasta la primera instrucción terapéutica del protocolo, horas, media	43,8	41,3
Balance de fluidos ml, media		
Antes de la asignación aleatoria	2.655	2.875
Día 1 de tratamiento	1.187	2.530
Acumulativo (7 días)	-136	6.992
Creatinina, mg/dl, media		
Al inicio	1,24	1,29
Al día 7	1,31	1,20

pulmonar en la radiografía de tórax;  
4. No evidencia clínica de aumento de la presión en la aurícula izquierda. Todos los criterios deben ocurrir juntos en un intervalo de 24 horas como máximo. Los criterios 2 y 3

deben aparecer en un período  $\leq 28$  días antes de la asignación aleatoria.

**Criterios de exclusión:** el protocolo del estudio especifica 19 motivos para la exclusión del estudio. Los principales motivos fueron:

Figura 1. Diagrama de pacientes

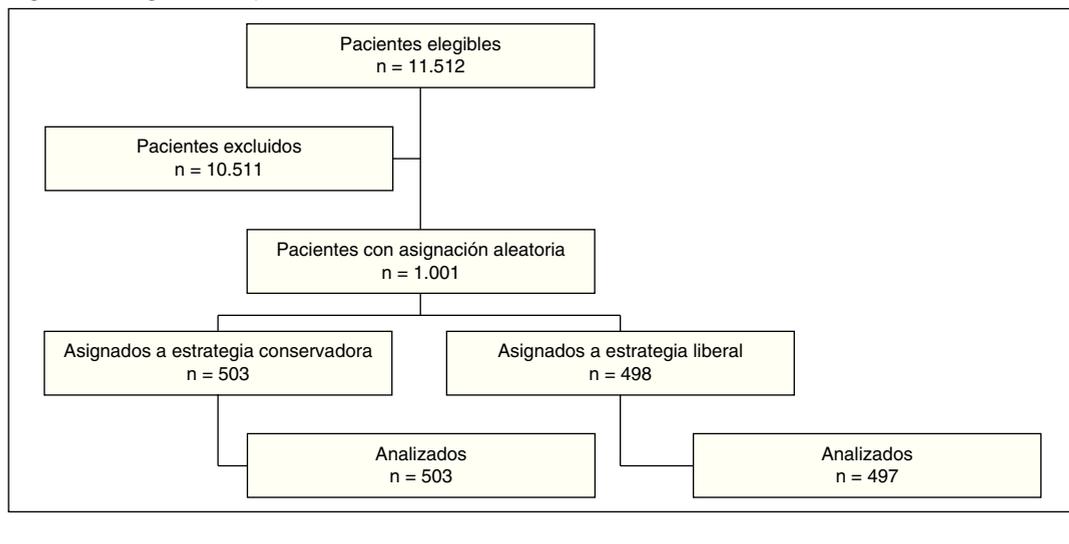


Tabla 2. Mortalidad a los 60 días

Grupo estrategia conservadora	128/503 (25,4%)
Grupo estrategia liberal	141/497 (28,4%)
RR (IC 95%)	1,11 (0,91 a 1,37)
IRR (IC 95%)	11,5% (-9,1% a 36,8%)
IAR (IC 95%)	2,9% (-2,6% a 8,4%)
NNP (IC 95%)	NA

RR: riesgo relativo; IRR: incremento relativo del riesgo; IAR: incremento absoluto del riesgo; NNP: número necesario para perjudicar; IC: intervalos de confianza; NA: no aplicable.

presencia de un CAP (21% de los pacientes excluidos), negativa por parte del médico responsable (16%), enfermedad pulmonar crónica (14%), condiciones que suponen una mortalidad a los 6 meses superior a 50% (11%), requerimiento de diálisis (9%), daño pulmonar agudo de más de 48 horas de evolución (8%).

**Intervenciones que se comparan:** el protocolo de tratamiento de cada estrategia para la administración de líquidos que se comparan es complejo y se encuentra detallado en el suplemento *on-line*<sup>5</sup>

En síntesis los enfermos son clasificados en una de las 20 celdas definidas teniendo en cuenta las siguientes variables: 1. Presión intravascular (PCP o PVC dependiendo de la asignación o no a CAP); 2. Presencia o ausencia de shock definido como presión arterial media < 60 mmHg o necesidad de fármacos vasopresores); 3. Presencia o ausencia de oliguria definida como diuresis horaria < 0,5 ml/kg; 4. Presencia o ausencia de circulación inefectiva definida como índice cardíaco < 2,5 l/min/m<sup>2</sup> o piel fría o con lívides y tiempo de relleno capilar superior a 2 segundos en el grupo que no tenía CAP. A cada celda se le asigna en virtud de la estrategia –liberal o conservadora– una intervención y un tiempo de reevaluación con el fin de alcanzar unos valores predefinidos: celda-objetivo (*goal-cell*). Todas las celdas-objetivo tienen en común: 1. Ausencia de *shock*; 2. Diuresis ≥ 0,5 ml/kg/hora; 3. Circulación efectiva. Difieren en la presión intravascular.

**Estrategia conservadora:** PVC < 4 mmHg o PCP < 8 mmHg.

**Estrategia liberal:** PVC central 10-14 mmHg o PCP 14-18 mmHg.

Al menos cada 4 horas los enfermos son evaluados, asignados a una de las 20 celdas y tratados según las intervenciones previstas para la celda asignada.

Las intervenciones predefinidas estrictamente son: 1. Sobrecarga de volumen; 2. Retirada de vasopresores; 3. Uso de dobutamina; 4. Uso de furosemida.

El tratamiento de los enfermos en shock se dejó a criterio de los clínicos, con excepción de la retirada de los vasopresores que se realizó con un protocolo estricto.

El catéter vascular asignado (CAP o CVC) fue colocado en las siguientes 4 horas tras la asignación aleatoria, y el tratamiento hemodinámico se comenzó en las 2 horas siguientes a la inserción y se mantuvo durante 7 días o hasta 12 horas después de que el paciente pudiera respirar sin asistencia. Todos los pacientes fueron ventilados siguiendo el protocolo de volumen corriente bajo de la ARDS Network y también existía un protocolo para el *weaning* de la ventilación mecánica.

**Asignación aleatoria:** sí. Oculta.

**Enmascaramiento:** no.

**Desenlaces principales:** mortalidad a los 60 días.

**Análisis por intención de tratar:** sí.

**Resultados principales** (tabla 2): los días libres de ventilación mecánica en el período de 28 días tras la asignación aleatoria fueron 14,6 en el grupo de estrategia conservadora y 12,1 en el grupo de estrategia liberal ( $p < 0,001$ ). Los días libres de UCI en el período de 28 días tras la asignación aleatoria fueron 13,4 en el grupo de estrategia conservadora y 11,2 el grupo de estrategia liberal ( $p < 0,001$ ). La mortalidad a los 60 días en los pacientes sin *shock* fue 19% en el grupo de estrategia conservadora y 24% en el grupo de estrategia liberal. La mortalidad a los 60 días en los pacientes con *shock* fue 39% en el grupo de estrategia conservadora y 37% en el grupo de estrategia liberal.

La incidencia de alcalosis metabólica y/o alteraciones electrolíticas fue 8,3% en el grupo con estrategia conservadora y 3,8% en el de la estrategia liberal.

**Financiación del estudio:** el estudio fue financiado por *National Heart, Lung, and Blood Institute*.

**Conflicto de intereses:** no.

**Conclusiones de los autores:** aunque no existe diferencia en la mortalidad de los pacientes de acuerdo con la estrategia de tratamiento con fluidos utilizada, la estrategia conservadora mejoró la función pulmonar y disminuyó la duración de la ventilación mecánica y de ingreso en UCI, sin ocasionar un aumento del fracaso orgánico no pulmonar.

**Conclusiones de los revisores:** las conclusiones de los autores están en consonancia con los resultados del estudio. El estudio muestra que en pacientes con daño pulmonar agudo se puede conseguir una reducción de los días de ventilación mecánica y de ingreso en UCI a través de la implementación de un protocolo explícito y riguroso de medidas terapéuticas que tuvieron como resultado una disminución de la presión intravascular siempre que se mantenga una circulación efectiva. Esta estrategia no se asocia a efectos adversos significativos.

La práctica clínica recogida en otros estudios realizados por la *ARDS Network* (ALVEOLI, ARMA 6 ml) y por otros grupos 1 muestra que la rutina más frecuente en las UCI participantes era hasta ahora superponible a la de la estrategia liberal en términos de balances de fluidos acumulativos. Por ello es de esperar que los resultados de este ensayo clínico conduzcan a una estrategia más conservadora en los enfermos con daño pulmonar agudo.

Una limitación para la generalización de las recomendaciones de los autores a la práctica rutinaria es que la muestra de estudio representó solamente el 10% de los enfermos potencialmente elegibles.

Ello implica que todavía queda un amplio margen de discrecionalidad sobre el manejo de los líquidos en los enfermos con daño pulmonar agudo, aunque, en cualquier caso, se deba tener en cuenta el potencial beneficio de una estrategia conservadora.

#### Bibliografía

1. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, Prihoda TJ, Harris GD, Smith JD et al. Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:924-9.

2. Humphrey H, Hall J, Sznajder I, Silverstein M, Word L. Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest.* 1990;97:1176-80.

3. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:990-8.

4. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2002;30:2175-82.

5. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa062200/DC1>