

**UNIVERSIDAD DE LA SABANA
Facultad de Medicina
Especialización Medicina Crítica y Cuidados Intensivos**

**Trabajo de grado presentado a la Universidad de la Sabana
como requisito parcial para optar al título de
Especialista en
Medicina Crítica y Cuidados Intensivos**

**TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA (SDRA): REVISIÓN SISTEMÁTICA
Y METANÁLISIS**

Residente: Carlos Andrés Santacruz Herrera

**Asesor Académico: Doctor Ricardo Buitrago Bernal
Coordinador Programa Medicina Crítica y Cuidados Intensivos
Universidad de la Sabana**

**Asesor metodológico: Doctor Henry Oliveros
Profesor Escuela de Postgrados
Universidad de la Sabana
2011**

INFORMACIÓN DEL PROTOCOLO

Persona contacto: Carlos A. Santacruz H. Residente Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, Universidad de la Sabana. carandres74@yahoo.com

Tabla de Contenido

Pregunta de investigación	3
Introducción	3
Marco teórico	4
Clasificación de la conferencia de consenso americano-europeo	4
Índice de Murray para el diagnóstico de LPA/SDRA	4
Consideraciones biológicas para el tratamiento farmacológico	5
Aspectos en controversia	6
Justificación	7
Objetivos	7
Objetivo primario	7
Objetivos específicos	8
Criterios para considerar estudios en esta revisión	8
Criterios de inclusión	8
Criterios de exclusión	8
Características de los estudios incluidos	9
Tipos de estudio	9
Tipos de pacientes	9
Tipos de intervenciones	9
Tipos de desenlace medidos	9
Estrategia de búsqueda	10
Fechas de búsqueda	11
Identificación de estudios	11
Selección de estudios y análisis	11
Recolección de datos	11
Valoración del riesgo de sesgo, calidad de los estudios incluidos y	
Análisis de sensibilidad	14
Análisis de los datos	15
Evaluación de la heterogeneidad	16
Análisis de subgrupos y metarregresión	17
Por población	17
Por intervención	17
Por desenlaces	
Consideraciones Éticas	17
Limitaciones	17
Cronograma de actividades	17
Presupuesto	18
Limitaciones	18
Referencias	19

Índice de Tablas

Tabla #1.	
Recomendaciones para el diagnóstico de lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda.	4
Tabla #2	
Índice de Murray para el diagnóstico de LPA/SDRA	4
Tabla #3	
Criterios de selección de los estudios basados en el sistema PICO.	9
Tabla #4	
Términos MeSH, operadores booleanos, enlaces y palabras clave utilizadas en diferentes bases de datos.	10
Tabla #5	
Tabla para la recolección de datos.	12
Tabla #6	
Tabla de características de los pacientes incluidos en los estudios	13
Tabla #7	
Tabla de características de los estudios incluidos	13
Tabla #8	
Valoración de sesgos de los estudios seleccionados.	14
Tabla #9	
Sumario de riesgo de sesgo intra e interestudio.	15
Tabla #10	
Cálculo del riesgo relativo.	16
Tabla #11	
Cronograma de actividades durante la revisión sistemática.	18
Tabla #12	
Presupuesto necesario para la realización de la revisión sistemática y metanálisis.	18

Pregunta de investigación

- El tratamiento farmacológico en pacientes con SDRA asociado a la terapia estándar mejora los desenlaces de mortalidad, días libres de ventilación mecánica, días de UCI/Hx, y desarrollo de disfunción multiorgánica?

Introducción

La primera descripción del síndrome de dificultad respiratoria aguda fue publicada en la revista *The Lancet* 1967 (1,2~~6~~,7), cuando el doctor Ashbaugh describió una serie de casos de pacientes con distrés respiratorio agudo. Este autor identificó pacientes con factores de riesgo para desarrollar la enfermedad (raza negra y sexo masculino), un trastorno de la oxigenación moderado (lesión pulmonar aguda: $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ 200-300 mmHg), y severo (SDRA: $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$ mmHg) y altas tasas de mortalidad. Además, sugirió la importancia del PEEP y el uso de esteroides como medidas de tratamiento.

En 1994, Bernard et al (3) realizaron la clasificación de estas dos entidades con criterios diagnósticos específicos con el fin de tener más facilidad al momento de comparar estudios. Propusieron un puntaje para cada uno de los “criterios diagnósticos” (compromiso radiográfico, compromiso de la distensibilidad estática pulmonar, nivel de presión positiva al final de la espiración (PEEP) y compromiso en los índices de oxigenación ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) por encima de los cuales se hace el diagnóstico de lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda (LPA/SDRA).

El síndrome de dificultad respiratoria aguda es, entonces, una enfermedad que afecta principalmente el pulmón, pero que tiene repercusiones en todos los demás sistemas, propia de pacientes críticamente enfermos y, generalmente, hospitalizados en una Unidad de Cuidados Intensivos, y desencadenada tanto por factores intra o extrapulmonares que acarrearán una mortalidad elevada.

En cuanto a mortalidad, se hubiera esperado que con el avance de la tecnología y unos criterios comunes de clasificación, esta hubiera disminuido desde sus primeras descripciones hace ya 44 años. Sin embargo, los resultados del ensayo ALIVE (4) muestran que la mortalidad cruda en la UCI de pacientes con LPA es 22,6% ($p < 0,001$) y de 49,5% para pacientes con SDRA ($p = 0,0005$). Los resultados de la reciente revisión sistemática de Jason Phua, Niall Ferguson, D, et al (5), mostraron que la mortalidad no ha disminuido con el tiempo desde la publicación de las definiciones del consenso (3), con un 40-45% de mortalidad en pacientes con SDRA en los estudios observacionales y un 35-40% en ensayos clínicos controlados. Por lo tanto, las IPA/SDRA son enfermedades de elevada mortalidad que afectan a pacientes de la UCI, con un impacto negativo en términos de la función respiratoria, calidad de vida y mortalidad a corto plazo.

Por lo tanto, se considera importante porque es una enfermedad prevalente en unidades de cuidado intensivos asociada a una alta mortalidad y, a secuelas físicas y psicológicas permanentes. En este sentido, la presente revisión sistemática tienen como objetivo valorar la eficacia de los tratamientos farmacológicos asociados a la terapia estándar al compararlos con la estrategia de ventilación protectora pulmonar en los desenlaces de mortalidad disfunción multiorgánica, días libres de ventilación mecánica y estancia hospitalaria.

Marco teórico

Se utilizó la definición de autor de SDRA así como la clasificación de la AECC (3), la escala de Murray o la definición individual del autor.

Clasificación de la conferencia de consenso americano-europeo (tabla 1)

Tabla 1. Recomendaciones para el diagnóstico de lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Tiempo de evolución	Oxigenación	Rx tórax	Presión de la arteria pulmonar
<i>Lesión pulmonar aguda</i>			
Agudo	PaO ₂ /FIO ₂ < 300-200 mmHg (independiente del PEEP)	Opacidades bilaterales en Rx de tórax AP	< 18 mmHg o sin evidencia de congestión auricular izquierda
<i>Síndrome de dificultad respiratoria aguda</i>			
Agudo	PaO ₂ /FIO ₂ < 200 mmHg (independiente del PEEP)	Opacidades bilaterales en Rx de tórax AP	< 18 mmHg o sin evidencia de congestión auricular izquierda

Fuente: Referencia 8.

Índice de Murray para el diagnóstico de LPA/SDRA (tabla 2).

Tabla 2. Índice de injuria pulmonar.

Rx de tórax	
No consolidación	0
Consolidación en 1 cuadrante	1
Consolidación en 2 cuadrantes	2
Consolidación en 3 cuadrantes	3
Consolidación en 4 cuadrantes	4
Hipoxemia	
PaO ₂ /FIO ₂ > 300 mmHg	0
PaO ₂ /FIO ₂ 225-299	1
PaO ₂ /FIO ₂ 175-224	2
PaO ₂ /FIO ₂ 100-174	3
PaO ₂ /FIO ₂ < 100	4
PEEP	
> 5 cms H ₂ O	0
6-8 cms H ₂ O	1
9-11 cms H ₂ O	2
12-14 cms H ₂ O	3
> 15 cms H ₂ O	4
Distensibilidad pulmonar	
> 80 ml/cmH ₂ O	0
60-79 ml/cmH ₂ O	1
40-59 ml/cmH ₂ O	2
20-39 ml/cmH ₂ O	3
< 19 ml/cmH ₂ O	4
La suma de los puntos se divide por 4	
No injuria: 0	

Injuria leve o moderada: 0,1-2,5	
Injuria severa: > 2,5	

Fuente: Murray JF, Matthay MA, Luce LM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Res Dis 1988; 139: 720-723.

Para los criterios de inclusión se tendrá en cuenta la mortalidad por todas las causas a 30 días, hospitalaria o en Unidad de Cuidados Intensivos, secundaria a SDRA.

Los pacientes críticamente enfermos se definen como pacientes que necesitan tratamiento en una unidad de cuidados intensivos y que reciben ventilación mecánica como parte integral del manejo de su patología de base. (6)

Se define tratamiento farmacológico como el medicamento que se administra a los pacientes con SDRA con el fin de disminuir la mortalidad y comparar la diferencia en términos de mortalidad, estancia en UCI/Hx, días libres de ventilación mecánica y desarrollo de disfunción multiorgánica, si existe, con la terapia estándar. (7)

Consideraciones biológicas para el tratamiento farmacológico

Diferentes series han mostrado que la principal causa de mortalidad de estos pacientes es la disfunción multiorgánica (8), es decir, sepsis severa/choque séptico, falla cardiovascular, insuficiencia renal aguda, y disfunción de otros sistemas cruciales para la supervivencia.

Por otro lado, el SDRA se caracteriza por una reacción inflamatoria sistémica severa. Esta inflamación puede ser modulada por tratamientos farmacológicos como los esteroides y la nutrición enteral alta en multivitamínicos y antiinflamatorios. Además, la modulación de la resistencia vascular pulmonar con medicamentos como el óxido nítrico (vasodilatación y disminución de la resistencia vascular pulmonar) mejoran las relaciones de ventilación/perfusión en los segmentos afectados y la oxigenación. Por último, el mejor acople a la ventilación mecánica con el uso de relajantes musculares facilita la ventilación mecánica mejorando la oxigenación y disminuyendo la incidencia de lesión inducida por ventilador (VILI) (XXXX).

Esto quiere decir que existe una plausibilidad biológica para el tratamiento farmacológico en donde ciertos fármacos pudieran disminuir o recuperar el daño causado a los diferentes órganos y, por lo tanto, disminuir la mortalidad.

Aspectos en controversia

El apoyo de estos pacientes críticamente enfermos se basa en la ventilación mecánica protectora de pulmón como base fundamental del tratamiento asociado a agentes farmacológicos como: esteroides, óxido nítrico, prostaglandinas, agentes vasoactivos, relajantes musculares, entre otros.

Una extensa investigación en la solución farmacológica de esta enfermedad frecuente en la UCI (9,10) no ha llevado a encontrar tratamientos que tengan impacto en la mortalidad. Además, los tratamientos destinados a mejorar la oxigenación tampoco han mostrado resultados consistentes (11,12). Por otro lado, hay avances significativos en el área de ventilación mecánica (13). Este estudio demostró una disminución de la mortalidad si se utiliza ventilación mecánica con estrategia protectora de pulmón. Recientemente, un grupo francés estudió el uso de relajantes musculares para pacientes con SDRA. Papazian et al (4) realizaron un ensayo clínico controlado, randomizado, multicéntrico, en donde trataron pacientes con SDRA con infusión de cisatracurio vs. terapia estándar. Encontraron una mejoría en los desenlaces primarios y secundarios.

Un estudio reciente con jengibre (14), se randomizó a 38 pacientes a aceite de coco vs. extracto de jengibre. Aunque no hubo diferencias en la mortalidad, el extracto de jengibre disminuyó la incidencia de neumonía asociada al ventilador en pacientes con SDRA y aumentó los días libres de ventilación mecánica. También, estudios de surfactante instilado en pacientes con SDRA demostró una mejoría en la “re-aireación pulmonar”, valorado como aéreas mal ventiladas y volumen pulmonar en áreas normalmente ventiladas en la tomografía de tórax. Sin embargo, el índice PaO_2/FiO_2 no fue diferente entre los dos grupos estudiados (15). Las recomendaciones de expertos en el tema dan una serie de estrategias de ventilación mecánica y medidas farmacológicas al enfrentarse con pacientes en falla respiratoria severa (9). De nuevo inician con ventilación mecánica según las guías del ARDSnet y revaloran al paciente en busca de mejoría en la oxigenación y presión meseta. En caso de no mejorar, sugieren el uso de relajantes pulmonares, posición prono y óxido nítrico inhalado.

Sin embargo, a pesar de toda esta investigación, ¿Cuál es el tratamiento eficaz que disminuya la mortalidad de esta enfermedad? ¿Por qué los estudios realizados no han logrado disminuir la mortalidad? (8). La variabilidad de las vías involucradas en el desarrollo de SDRA, así como la diferente susceptibilidad de cada individuo para adquirir la enfermedad (16, 17) hace que sea muy difícil de tratar una enfermedad sistémica con un solo agente. Además, dado que se sabe que la terapia ventilatoria disminuye la mortalidad y la estancia hospitalaria, se debe analizar el tratamiento farmacológico como una asociación a la misma, sin la cual, no es posible definir si el tratamiento funciona o no. Esto es de suma importancia porque la mayoría de los estudios hechos antes del 2000 (fecha de publicación de la estrategia protectora de pulmón) no incluían dentro de su metodología la estrategia de protección pulmonar.

Justificación

Una revisión sistemática sobre los tratamientos farmacológicos fue realizada por el grupo Cochrane en 2004 (18); de esta revisión se pueden observar que aún falta incluir nuevos y relevantes estudios que proporcionen un estado de la cuestión sólido y efectivo sobre SDRA. En el estudio realizado como el enunciado (18) se valoró la efectividad de una terapia farmacológica comparada con placebo o no tratamiento, en la disminución de la mortalidad temprana (antes de 3 meses desde la randomización). También se evaluó la

efectividad de cada tratamiento, comparado con placebo o no tratamiento, en la mortalidad tardía, duración de ventilación mecánica, días libres de ventilación mecánica y efectos adversos. Esta revisión concluyó que los tratamientos para pacientes con SDRA son extremadamente limitados y no existe suficiente evidencia para dar ninguna recomendación; un argumento relevante para reiniciar una más amplia revisión sistemática sobre el tema.

Por otro lado, los criterios utilizados en esta revisión (18) incluyeron tratamientos farmacológicos en pacientes con SDRA; sin embargo, los beneficios en cuanto a disminución de la mortalidad y mejoría de parámetros fisiológicos de los tratamientos farmacológicos y ventilatorios se han visto más en el subgrupo de pacientes con trastorno severo de la oxigenación (4, 19). De acuerdo a lo anterior, es vital en esta revisión determinar si la terapia farmacológica fue asociada a una estrategia protectora de pulmón y si esta tuvo un mayor impacto en la eficacia del tratamiento farmacológico para disminuir la mortalidad en el subgrupo de pacientes con SDRA, este es un segundo elemento vital que justifica la presente revisión.

Por lo tanto, es necesario realizar una nueva revisión sistemática y si es posible un metanálisis porque no existe hasta la fecha una revisión que incluya la terapia estándar como medida principal de tratamiento, pues como hipótesis del presente trabajo se refrenda la posibilidad de que sea la causa de que los tratamientos farmacológicos fracasaran. Además, la identificación de pacientes que no responden a las medidas iniciales de tratamientos pudieran ser candidatos para otras medidas farmacológicas (p. e. ECMO) de manera temprana. Además, como un tercer argumento esta revisión tiene en cuenta ensayos clínicos controlados recientes con resultados positivos en los desenlaces de mortalidad (4), días por fuera de la UCI (20), días libres de disfunción multiorgánica (20), días libres de ventilación mecánica (20, 21) y terapias emergentes no descritas en la revisión pasada (22,23).

Finalmente este trabajo justifica la necesidad de hacer un énfasis en los pacientes con SDRA pues estudios recientes tanto farmacológicos como no farmacológicos (20-25) han mostrado cómo las terapias más efectivas son las que se aplican a pacientes con trastornos más severos de la oxigenación. Dado que en estudios pasados se han incluido pacientes con trastornos no severos de la oxigenación puede que esto haya sesgado el resultado (sesgo de selección) hacia ausencia de efectividad.

Objetivos

Objetivo primario

Determinar mediante una revisión sistemática de la literatura y metanálisis la eficacia (disminución de la mortalidad, estancia hospitalaria/UCI, disfunción multiorgánica y días libres de ventilación mecánica) de los tratamientos farmacológicos en los pacientes que desarrollan SDRA cuando se compara con el tratamiento estándar.

Objetivos específicos

- Identificar los estudios que evalúen la eficacia del tratamiento farmacológico con esteroides en la disminución de mortalidad, estancia, DMO y DLV en el manejo de SDRA cuando se compara con la terapia estándar de protección pulmonar.
- Identificar los estudios que evalúen la eficacia del tratamiento farmacológico con relajantes musculares en la disminución de mortalidad, estancia, DMO y DLV en el manejo de SDRA cuando se compara con la terapia estándar de protección pulmonar.
- Identificar los estudios que evalúen la eficacia del tratamiento farmacológico con nutrición enteral en la disminución de mortalidad, estancia, DMO y DLV en el manejo de SDRA cuando se compara con la terapia estándar de protección pulmonar.
- Determinar las fuentes de heterogeneidad en los ECC que evalúan los tratamientos farmacológicos para SDRA

Criterios para considerar estudios en esta revisión

Criterios de inclusión (tabla 3)

De acuerdo a la formulación de la pregunta se identifica como la población a los pacientes de uci en general (trauma , médicos, y quirúrgicos) que presentaran SDRA y que utilizaran cualquiera de la intervenciones farmacológicas disponibles para el tratamiento de ésta enfermedad, teniendo como comparativo la estrategia de protección pumonar y valorando los desenlaces que informaran mortalidad, disfunción multiorgánica, días libres de ventilación mecánica y estancia en UCI/hospitalaria.

Se incluirán solo ensayos clínicos controlados que compararen las estrategias farmacológicas, la estrategia protectora de pulmón en el tratamiento de la enfermedad de base del paciente con síndrome de dificultad respiratoria aguda, más de 50 pacientes, mortalidad por todas las causas, disfunción multiorgánica y días libres de ventilación mecánica. (Ver tabla #3)

Tabla 3. Criterios de selección de los estudios basados en el sistema PICO.

Criterios de selección	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población	Pacientes con SDRA	Otras causas de insuficiencia respiratoria
Intervención	Tratamientos farmacológicos	Otras terapias No mención de estrategia de protección pulmonar
Desenlace	Mortalidad	Mortalidad no presente en desenlaces primarios o secundarios
Comparador	Placebo	
Tipos de estudios	Ensayos clínicos controlados (ECC)	Abstract no disponible Ausencia de definición operativa Información ausente Futilidad demostrada

Criterios de exclusión

1. Sin definición operativa válida para sdr (Murray y CCAE, escalas presentes en marco teórico)
2. Información ausente sobre los estimativos puntuales y la precisión de los desenlaces aún después de habérsela solicitado a los autores
3. Abstract o artículo no disponible (solo el título presente en el motor de búsqueda)
4. Futilidad demostrada en revisiones pasadas

Características de los estudios incluidos

Tipos de estudio

Los tipos de estudios incluidos en esta revisión son en su mayoría ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Población

La población estudiada son pacientes con síndrome de dificultad respiratorio aguda, según las definiciones propuestas en los criterios de inclusión, desencadenada por cualquier causa (médica, traumática o quirúrgica) hospitalizados en unidad de cuidados intensivos.

Intervenciones

Las intervenciones son tratamientos farmacológicos comparados contra la terapia estándar. Estos tratamientos incluyen esteroides, nutrición enteral, relajantes musculares y óxido nítrico.

Control

Grupo control con terapia estándar.

La terapia estándar se define como una estrategia ventilatoria protectora de pulmón (1) en donde se utilizan volúmenes corrientes bajos (6 ml/kg) y limitación de la presión meseta a valores menores de 30 cms/H₂O.

Desenlaces

1. El objetivo primario de la revisión es determinar la efectividad de la intervención en la disminución de la mortalidad por cualquier causa hasta 30 días.

2. Disfunción multiorgánica medida como porcentaje de pacientes en cada grupo que la desarrolle.
3. Días libres de ventilación mecánica medidos como la desviación estándar con respecto al grupo control.
4. Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos/Hospitalaria medida como la desviación estándar con respecto al grupo control.
5. Cálculo de la heterogeneidad entre los estudios seleccionados.

Se tendrá en cuenta el número de pacientes en cada uno de los grupos para determinar el peso de cada una de los estimativos puntuales.

Estrategia de búsqueda

Se hará una búsqueda inicial con el fin de tener una aproximación del volumen de información publicado sobre el tema de estudio, su calidad (existencia o no de revisiones sistemática y de ensayos clínicos controlados), utilizando bases de datos como PUBMED, OVID y EMBASE, identificando los términos clave a utilizar en la estrategia de búsqueda y eliminando los reportes duplicados.

A continuación se hará una búsqueda sistemática con los MeSH terms (medical subject headings) y palabras clave en PUBMED, OVID, EMBASE, y la base de datos de la OMS (tabla 4), utilizando una estrategia de búsqueda de alta sensibilidad para encontrar ensayos clínicos controlados (26). Además de una búsqueda en la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas y de experimentos clínicos.

Tabla 4. Términos MeSH, operadores booleanos, enlaces y palabras clave utilizadas en diferentes bases de datos.

Criterios de selección	de	Criterios de inclusión Pubmed, EMBASE, OVID, OMS	Criterios de exclusión Pubmed, EMBASE, OVID, OMS
Población		acute respiratory distress syndrome] OR [shock lung], OR [lung, shock] OR [respiratory distress syndrome, acute] OR [adult respiratory distress syndrome] OR [ARDS, human] OR [acute respiratory distress syndrome] OR [adult respiratory distress syndrome]; Acute respiratory Distress syndrome. (pt) ARDS (pt) respiratory distress syndrome (pt)	NOT [acute lung injury] OR [ALI] OR [acute lung injury] OR [acute lung injuries]
Intervención		[therapy] adult therapy (pt)	NOT [Fluid therapy] OR [respiratory artificial] OR [animal] OR [anti-bacterial]
Desenlace		[adult/mortality] adult mortality (pt)	
Tipos de estudios		((Randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-	

	blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR tripl* OR trebl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR ("latin square" [tw]) OR placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw]	
--	---	--

Por último, se hará una búsqueda manual de la bibliografía incluida en los artículos seleccionados, con el fin de localizar estudios adicionales. No se aplicarán restricciones de idioma o de fecha.

En caso de alguna duda sobre las características del estudio se contactará al autor principal del estudio para aclararlas, una vez se inicie el proceso de revisión de los artículos seleccionados.

Para el manejo de las referencias se utilizará Reference Manager 5.

Fechas de búsqueda

Fecha de inicio de búsqueda: MEDLINE: 23/08/2011, EMBASE 24/08/2011 OVID 25/08/2011

Base de datos de revisiones sistemáticas Cochrane: 26/08/2011

Búsqueda de referencias de artículos seleccionados: 01/12/2011

Fecha de entrega: 07/08/2012

Identificación de estudios

Se revisarán todos los títulos y abstracts de todos los estudios encontrados con la estrategia de búsqueda para eliminar los artículos irrelevantes.

Selección de estudios y análisis

Dos investigadores realizarán el proceso de selección de los artículos identificados mediante la estrategia de búsqueda, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, de manera pareada e independiente. En caso de existir diferencias entre los evaluadores, esta se solucionará por consensos, mediante la revisión del texto completo en que hubiere una diferencia por parte de cada uno de los investigadores, y cuando esto no sea posible, se solucionará mediante la búsqueda de información adicional sobre el tema y consenso con un tercer especialista en el área. Se obtendrá el texto completo de todos los artículos seleccionados.

Recolección de datos

Posteriormente, se revisará el texto completo de los estudios seleccionados por los investigadores con el fin de decidir si se incluirán definitivamente para la extracción de datos mediante la aplicación de una tabla creada exclusivamente para este fin (tabla 5). La tabla incluye el número con el que se identifica el estudio, el/los autor(es)/año de publicación/título del estudio, datos sobre el tipo de paciente incluido (SDRA secundario a

Volumen corriente (ml/Kg)
 Presión meseta (cms H2o)
 Presión inspiratoria pico (cms/H2o)
 Distensibilidad pulmonar
 No. organos fallando

Tabla 7. Tabla de características de los estudios incluidos

Autor/año	Población	Desenlace	Tratamiento	OR/RR – DE/ES	IC
	Médica	Mortalidad	Dosis	Variables dicotómicas	
	Qx	DOM	Intervalos	Variables continuas	
	Trauma	DLV	Duración	c/intervención	
	Otros	Estancia			

Valoración de la calidad de los estudios incluidos y análisis de sensibilidad

Con el fin de obtener una idea de las comparaciones que puedan establecerse y guiar la interpretación de los resultados se hará una evaluación de sesgos y de la calidad de los estudios. Esta se hará de forma independiente por los investigadores, evaluando la validez de los estudios, tanto interna como externa. Además se hará un análisis de sensibilidad, retirando los estudios de menor calidad, y revalorando los resultados del meta-análisis a ver si hay cambios en la magnitud y dirección del efecto y en la significancia estadística

Valoración del riesgo de sesgo

Con respecto a la valoración de sesgos, se utilizará el protocolo recomendado por la colaboración Cochrane en cada estudio incluido (27). Cada estudio será evaluado con una característica específica y quedarán plasmados en una tabla construida para tal fin denominada tabla para la valoración del riesgo de sesgos. El juicio dictado por los investigadores darán un calificación de bajo riesgo, alto riesgo o riesgo indeterminado de sesgo (tabla 8). Se decidió escoger estos soportes debido a que se espera realizar un metanálisis. Este debe incluir todos los dominios disponibles con el fin de conocer el riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Con estos datos se construirá un sumario de los sesgos encontrados en los estudios incluidos. Este sumario se resumirá en una tabla (tabla 9) construida específicamente para este propósito.

En esta revisión se valorará el sesgo de publicación mediante la construcción de un gráfico de bosque (forest plot). Además, se valorará la similitud entre los dos tratamientos y se hará un análisis de los resultados siguiendo el principio de intención de tratar.

EVALUACIÓN DEL SESGO DE PUBLICACIÓN

Tabla 8. Valoración de sesgos de los estudios seleccionados.

Dominio	Soporte	Juicio del investigador
Sesgo de selección <i>Asignación aleatoria</i>	Descripción del método utilizado para valorar si los grupos son comparables	Sesgo de selección en caso de contar con una secuencia aleatoria inadecuada
<i>Ocultación de la asignación aleatoria</i>	Describe el método utilizado para ocultar la secuencia aleatoria	Sesgo de selección en caso de no ocultar adecuadamente la secuencia aleatoria
Sesgo de realización <i>Ciego de investigadores y de los participantes</i>	Descripción de los métodos utilizados para cegar a los participantes y a los investigadores de la intervención que recibe el participante	Sesgo de realización si los participantes/investigadores conocen los grupos a los que serán asignados los participantes
Sesgo de detección <i>Ciego a los desenlaces medidos</i>	Describe todos los métodos utilizados para prevenir que los investigadores encargados de valorar los desenlaces sepan qué intervención recibió el participante	Sesgos de detección si los encargados de medir los desenlaces conocen las intervenciones que recibieron los participantes
Sesgo de deserción <i>Datos de desenlace incompletos</i>	Descripción completa de todos los datos de desenlace para todos los objetivos propuestos	Sesgo de deserción en caso de no contar con los datos completos
Sesgo de citación <i>Reporte selectivo</i>	Valoración de si hubo reportaje selectivo de los desenlaces	Sesgo de citación si se documenta reportaje selectivo

Tabla 9. Sumario de riesgo de sesgo intra e interestudio.

Riesgo	Interpretación	Intraestudio	Interestudios
Bajo	Bajo riesgo de alterar los resultados	Calificación de bajo riesgo	Mayoría de información proveniente de estudios con bajo riesgo de sesgo
Indeterminado	Sesgo posible que deja dudas de los resultados	Riesgo de sesgo no claro para uno o varios dominios	Mayoría de información proveniente de estudios con riesgo indeterminado
Alto	Sesgo posible que afecta seriamente la confianza en los resultados	Alto riesgo de sesgo en uno o varios dominios	Mayoría de información proveniente de estudios con alto riesgo de sesgo

Análisis de los datos

Las variables son mortalidad, disfunción multiorgánica, días libres de ventilación mecánica y estancia en UCI/hospitalaria.

Se considerarán la mortalidad y la disfunción multiorgánica como variables dicotómicas. El efecto estimado de la intervención se medirá calculando el odds ratio y el riesgo relativo. El riesgo relativo/odds ratio se calculará a partir de una tabla de 2x2 (tabla 8).

Tabla 10. Cálculo del riesgo relativo.

	Éxito	Fallo	Total
Intervención	Ei	Fi	Ni
Control	Ec	Fc	Nc

Fuente: Julian PT Higgins, Sally Green, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0. Ei, Ec, Fi, y Fc son el número de participantes con cada desenlace (éxito y fallo) en cada grupo (intervención o control).

$$\text{Riesgo relativo} = \text{Riesgo del evento en el grupo intervenido} / \text{Riesgo del evento del grupo control}$$
$$\text{Odds ratio} = \text{Odds del evento en el grupo intervenido} / \text{Odds del evento en el grupo control}$$

Para el metanálisis, se utilizará en modelo de efectos aleatorios (DerSimonian) dado que se espera que haya heterogeneidad entre los resultados del efecto del tratamiento.

Las variables cuantitativas continuas se definen como días libres de ventilación mecánica y días de estancia hospitalaria. Para la incorporación de estas variables en el metanálisis, los investigadores extraerán de los estudios seleccionados:

- Número de participantes en los que se midió el desenlace
- El valor medio del desenlace en cada uno de los grupos
- La diferencia media entre los grupos.

Se hará un análisis de sensibilidad en donde se valore el efecto del tratamiento incluyendo pacientes solo con trastornos severos de la oxigenación ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg).

Evaluación de la heterogeneidad

Para cada tratamiento farmacológico comparado se investigará la heterogeneidad del efecto del tratamiento calculando el chi2 (Q de Cochrane), considerando una $p \leq 0,05$ estadísticamente significativa para el resultado del tratamiento y una $p \leq 0,10$ significativa para el test de heterogeneidad. Se calculará también la I2 para la valoración de la heterogeneidad. Se considerará un valor de $I2 > 50\%$ como de variabilidad significativa. Se

construirá un gráfico de bosque para valorar el impacto del sesgo de publicación si se cuentan con más de 5 estudios (28).

Análisis de subgrupos y meta-regresión

Por población

Se pretende realizar un análisis de subgrupos de pacientes con el trastorno más severo de la oxigenación (SDRA por cualquier causa, $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg) y comparar los efectos del tratamiento en este subgrupo con subgrupos con menor trastorno de oxigenación ($PaO_2/FiO_2 > 150$ mmHg). Se hará un modelo de regresión (metarregresión) que valorar el impacto del trastorno de la oxigenación (variable continua de 0-300mmHg) en la asociación entre tratamientos farmacológicos y mortalidad. El modelo se hará para los fármacos utilizados en los estudios que sean incluidos en el metanálisis.

Por intervención

Se hará un análisis de subgrupos con el mismo tratamiento farmacológico y administración de diferentes dosis para observar cómo este cambio puede afectar los desenlaces.

Por desenlaces

Se hará un análisis de subgrupo del desenlace mortalidad medida a 28 días, 30 días, a la salida de la UCI o al alta del hospital.

Consideraciones Éticas

La investigación está basada en principios éticos como la beneficencia, la no maleficencia, la autonomía y la justicia. Los investigadores, tanto temáticos como metodológicos están plenamente capacitados para llevar a cabo la investigación. No se reportan conflictos de interés. El diseño de la investigación está hecho para buscar la verdad o lo más cercano a ella. Debido a él carácter de no intervención, se considera que la investigación sin riesgo.

Limitaciones

Las limitaciones de la revisión se encuentran en varios puntos de la investigación. Primero, se prevé encontrar una gran cantidad de estudios, sin que la mayoría cumpla con los criterios de inclusión/exclusión. De los estudios que pudieran salir seleccionados, se prevé una alta heterogeneidad. Además, es posible que no existan muchos estudios de las terapias nuevas lo que dificulta la posibilidad de realizar un meta-análisis.

Cronograma de la revisión sistemática y meta-análisis (tabla 10)

Este cronograma se basó en la recomendación de la colaboración Cochrane para la realización de una revisión sistemática en donde se especifican las actividades que se realizaron desde el momento en que se decidió realizar dicha revisión.

Tabla 11. Cronograma de actividades durante la revisión sistemática.

Mes	Actividad
1-2	Preparación del protocolo
3-8	Búsqueda de estudios publicados y no publicados
3-8	Inclusión de estudios seleccionados
3-10	Valoración de sesgos
3-10	Recolección de datos
3-10	Inclusión de datos
5-11	Seguimiento de datos faltantes
8-10	Análisis
1-11	Preparación del escrito
12	Mantener la revisión actualizada

Presupuesto

Se calculó el presupuesto necesario para la realización de la revisión sistemática y metanálisis (tabla 11). Este presupuesto incluye los honorarios del investigador principal, del asesor académico y metodológico, y el recurso físico/tecnológico necesario.

Tabla 12. Presupuesto necesario para la realización de la revisión sistemática y metanálisis.

Rubro	Cantidad	Valor unidad	Valor total
Recurso humano			
Investigador 1	250 horas	\$20.000	\$5.000.000
Asesor Académico	20 horas	\$50.000	\$1.000.000
Asesor Metodológico	30 horas	\$50.000	\$1.500.000
Subtotal			\$12.500.000
Recurso fisico			
Papel carta	2 resmas	\$10.000	\$20.000
Tinta para impresora	1 cartucho	\$45.000	\$45.000
Fotocopias del formato	100	\$100	\$10.000
Subtotal			\$75.000
Recurso tecnológico			
Computador	1	\$660.000	\$660.000
Impresora	1	\$30.000	\$30.000
Hora internet	100	\$1.000	\$100.000
Subtotal			\$790.000
Subtotal general			\$14.055.000
Imprevistos (10%)			\$ 1.200.000
Total			\$15.255.00

Limitaciones

Se espera encontrar pocos estudios para los diferentes tratamientos farmacológicos, y una heterogeneidad significativa, lo que podría limitar la validez de las recomendaciones. Si se

encuentra una heterogeneidad demasiado alta que imposibilite la realización de un metanálisis, se hará una descripción narrativa de los resultados.

Referencias

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in Adults. *Lancet* 1967; 290: 319-323.
2. Thomas L Petty, David G Ashbaugh. The Adult Respiratory Distress Syndrome: Clinical Features, Factors Influencing Prognosis and Principles of Management. *Chest* 1971; 60; 233-239
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, 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. Papazian L, et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1107-16
5. Christian Brun-Buisson, Francois Lemaire, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units: Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 51-61.
6. Mario A. Domínguez Perera. Algunas consideraciones bioéticas en el paciente crítico. *Rev Cub Med Int Emerg* 2003;2(84-92)
7. Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker. Principios generales. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica 11ª Edición. Sección 1. Pag 12-13;2006
8. Jean-Louis Vincent, Massimo Zambon. Why do patients who have acute lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome die from Multiple Organ Dysfunction Syndrome? Implications for Management. *Clin Chest Med* 2006; 27: 725-731.
9. Raoof S, Goulet K, Esan A, Hess DR, Sessler CN. Severe Hypoxemic Respiratory Failure Part 2. Nonventilatory Strategies. *Chest* 2010; 137(6): 1437-48.
10. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-1349.
11. The National 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.
12. Matthias Briel, Maureen Meade, Alain Mercat, et al. Higher vs. Lower positive end-expiratory pressure in patients with Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2010; 303(9): 865-873 (doi:10.1001/jama.2010.218).
13. Jason Phua, Niall D Ferguson, et al. Has Mortality from Acute Respiratory Distress Syndrome Decreased Over Time? A Systematic Review. *AJRCCM Articles in Press. Am J Respir Crit Care Med* 2010.
14. Shariatpanahi ZV, Taleban FA, Mokhtari M, Shahbazi S. Ginger extract reduces delayed gastric emptying and nosocomial pneumonia in adult respiratory distress syndrome patients hospitalized in an intensive care unit. *J Crit Care* 2010; 25(4): 647-50. Epub 2010 Feb 10.
15. Lu Q, Zhang M, Girardi C, Bouhemad B, Kesecioglu J, Rouby JJ. Computed tomography assessment of exogenous surfactant-induced lung re-aeration in patients with acute lung injury. *Crit Care* 2010; 14(4): R135. Epub 2010 Jul 15.
16. Michelle Ng Gong, MD, MS. Genetic Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome: Implications for Future Prevention and Treatment. *Clin Chest Med* 2006; 27(4): 705-x. doi:10.1016/j.ccm.2006.07.001.
17. Anita J Reddy, Steven R Kleeberger. Genetic polymorphisms associated with acute lung injury. *Pharmacogenomics* 2009; 10(9): 1527-1539. doi:10.2217/pgs.09.89.
18. Adhikari Neill KJ, Burns Karen EA, Meade Maureen O, Ratnapalan Mohana. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane*

Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 10, Art. No. CD004477. DOI: 10.1002/14651858.CD004477.pub4.

19. Jan O Friedrich, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 585-599
20. Meduri U, et al. Methylprednisolone Infusion in Early Severe ARDS Results of a Randomized Controlled trial. *Chest* 2007; 131; 954-963.
21. Gadek J, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine* 1999; 27.
22. Singer P, et al. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34(4).
23. Pontes-Arruda, et al. The Use of an Inflammation-Modulating Diet in Patients with Acute Lung Injury or Acute Respiratory Distress Syndrome: A Meta-Analysis of Outcome Data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 596.
24. Abroug, et al. An updated study-level meta-analysis of randomized controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury. *Critical Care* 2011; 15: R6.
25. Friedrich, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 585-599.
26. Karen A Roberston, Kay Dickersin. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *International Journal of Epidemiology* 2002;31:151-153
27. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011
28. Higgins, et al. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statist Med* 2002; 21: 1539-1558.