Información Importante

La Universidad de La Sabana informa que el(los) autor(es) ha(n) autorizado a usuarios internos y externos de la institución a consultar el contenido de este documento a través del Catálogo en línea de la Biblioteca y el Repositorio Institucional en la página Web de la Biblioteca, así como en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad de La Sabana.

Se permite la consulta a los usuarios interesados en el contenido de este documento, para todos los usos que tengan finalidad académica, nunca para usos comerciales, siempre y cuando mediante la correspondiente cita bibliográfica se le dé crédito al trabajo de grado y a su autor.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, La Universidad de La Sabana informa que los derechos sobre los documentos son propiedad de los autores y tienen sobre su obra, entre otros, los derechos morales a que hacen referencia los mencionados artículos.

BIBLIOTECA OCTAVIO ARIZMENDI POSADA
UNIVERSIDAD DE LA SABANA
Chía - Cundinamarca

Universidad de La Sabana

DOCUMENTO DIGITAL PARA REPOSITORIO

El presente formulario debe ser diligenciado en su totalidad como constancia de entrega del documento para ingreso al Respositorio Digital (Dspace).

TITULO	**TERAPIAS FARMACOLÓGICAS EN ADULTOS CON SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA (SDRA): REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS**
SUBTITULO	
AUTOR(ES) Apellidos, Nombres (Completos) del autor(es) del trabajo	**Carlos Alfonso Vélez Alvarez** **Carlos Andrés Santacruz Herrera**
PALABRAS CLAVE (Mínimo 3 y máximo 6)	**Sindrome de dificultad respiratoria** **Mortalidad** **Ensayo clínico** **Adulto**
RESUMEN DEL CONTENIDO (Mínimo 80 máximo 120 palabras)	Se realizó una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis, el objetivo fue determinar la eficacia (disminución de la mortalidad) de los tratamientos farmacológicos asociados a la terapia estándar en los pacientes que desarrollan SDRA moderado a severo cuando se compara con la terapia estándar únicamente. La conclusión fue que la adición de esteroides a una estrategia de ventilación mecánica protectora pulmonar fue asociada a una tendencia a reducir la mortalidad, además la nutrición enteral inmunomoduladora mostró una pequeña pero significativa disminución de la mortalidad. Por el contrario, la adición de beta 2 agonistas parece incrementar el riesgo de muerte.

Autorizo (amos) a la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada de la Universidad de La Sabana, para que con fines académicos, los usuarios puedan consultar el contenido de este documento en las plataformas virtuales de la Biblioteca, así como en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Universidad de La Sabana
Facultad de Medicina

Área de investigación

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS EN ADULTOS CON SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA (SDRA): REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS

UNIVERSIDAD DE LA SABANA
Facultad de Medicina
Especialización Medicina Interna

Trabajo de grado presentado a la Universidad de la Sabana
como requisito para optar al título de
Especialista en Medicina Interna

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA (SDRA): REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS

Residentes: Carlos Andrés Santacruz Herrera (CASH)
Carlos Alfonso Vélez Álvarez (CAVA)

Asesor temático: Doctor Henry Oliveros (HO)
Profesor Escuela de posgrados
Universidad de la Sabana

Asesor metodológico: Doctor Henry Oliveros
Profesor Escuela de Postgrados
Universidad de la Sabana
2012

INFORMACIÓN DEL ARTICULO

Persona contacto: Carlos Alfonso Vélez Álvarez, Residente Medicina Interna Universidad de la Sabana. carlosalfvel@hotmail.com

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS EN ADULTOS CON SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA (SDRA): REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS

CONTENIDO

1. Pregunta de investigación 4
2. Introducción 4
3. Marco teórico 5
    3.1 Clasificación de la conferencia de consenso americano-europeo
    3.2 Índice de Murray para el diagnóstico de LPA/SDRA
    3.3 Consideraciones biológicas para el tratamiento farmacológico
    3.4 Aspectos en controversia
4. Problema 8
5. Justificación 8
6. Objetivos 9
    6.1 Objetivo general
    6.2 Objetivos específicos
7. Criterios para considerar estudios en esta revisión 10
    7.1 Criterios de inclusión
    7.2 Criterios de exclusión
8. Características de los estudios incluidos 11
    8.1 Tipos de estudio
    8.2 Población
    8.3 Intervenciones
    8.4 Control
    8.5 Desenlaces
9. Estrategia de búsqueda y selección de estudios 12
    9.1 Fechas de búsqueda
    9.2 Estrategia de búsqueda
    9.3 Identificación y selección de los estudios
    9.4 Recolección de datos
    9.5 Valoración del riesgo de sesgo y calidad de los estudios incluidos
10. Análisis estadístico y resultados 15
    10.1 Análisis estadístico
    10.2 Resultados, cálculo de heterogeneidad y análisis por subgrupos
11. Discusión y limitaciones 43
12. Conclusiones 48
13. Referencias 49
14. Anexos 53

1. Pregunta de investigación

¿El tratamiento farmacológico en pacientes con Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) asociado a la terapia estándar, mejora los desenlaces en cuanto a mortalidad, días libres de ventilación mecánica (DLVM), desarrollo de disfunción multiorgánica (DMO), días de estancia en UCI y días de estancia hospitalaria, cuando se compara con la terapia estándar?

2. Introducción

La primera descripción de SDRA fue publicada en la revista Lancet en 1967 (1,2), cuando los doctores Ashbaught, Petty et al. Describieron una serie de casos de 12 pacientes con distrés respiratorio agudo. Los investigadores identificaron pacientes con factores de riesgo para desarrollar la enfermedad (raza negra y sexo masculino), así como un trastorno de la oxigenación que no respondía a la terapia respiratoria vigente en ese momento con altas tasas de mortalidad. Pero fue el grupo de los doctores Murray, Matthay et al. quienes en 1988 intentaron definir el SDRA con base en los hallazgos radiológicos, de oxigenación definida como la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirada (PA/FI), el nivel de presión espiratoria al final de la espiración programada para mantener la oxigenación del paciente (PEEP) y la distensibilidad del sistema respiratorio. Con estos hallazgos los investigadores en cuestión asignaban un puntaje a cada variable, para finalmente de acuerdo a este puntaje adjudicaban una categoría que oscilaba entre las siguientes categorías: no lesión, lesión pulmonar ligera – moderada y lesión grave. Finalmente a cada categoría se le asignaba una probabilidad de muerte. Luego en 1994, Bernard et al (3) realizaron la clasificación de esta entidad con criterios diagnósticos específicos con el fin de tener mayor facilidad al momento de definir la enfermedad, realizar los estudios y poder comparar con otros trabajos. Propusieron un puntaje para cada uno de los “criterios diagnósticos” (compromiso radiográfico, compromiso de la distensibilidad estática pulmonar, nivel de PEEP y compromiso en los índices de oxigenación (PaO_2/FIO_2) por encima de los cuales se hace el diagnóstico de lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda (LPA/SDRA).

El SDRA es entonces una enfermedad que afecta principalmente el pulmón, pero que tiene repercusiones en todos los demás sistemas, propia de pacientes críticamente enfermos, generalmente hospitalizados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y desencadenada tanto por factores intra como extrapulmonares, acarreando una tasa de mortalidad elevada.

En cuanto a su mortalidad, se esperaría que con el avance en cuanto al conocimiento de la definición de la entidad y de criterios de clasificación adecuados, sumado al desarrollo en cuanto al tratamiento y la tecnología para su cuidado, esta hubiera disminuido con respecto a la de las primeras descripciones hace ya 45 años. Sin embargo, dicha mortalidad no ha cambiado de forma significativa y permanece alta, los resultados del estudio ALIVE mostraron que la mortalidad cruda en UCI para pacientes con LPA es de 32.7 % y con SDRA es de

57.9% (p = 0,0005) (4). Así mismo los resultados de una reciente revisión sistemática hecha por Jason Phua, Niall Ferguson, D, et al (5), también mostraron que esta mortalidad no ha disminuido con el tiempo desde la publicación de las definiciones de la conferencia consenso Americano-Europeo (AECC) (6), 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, el SDRA es una enfermedad que permanece con un alto impacto negativo en términos de función respiratoria, calidad de vida y mortalidad a corto plazo.

El SDRA es un problema importante, ya que es una enfermedad prevalente en las UCI asociada a una alta mortalidad y a secuelas físicas y psicológicas permanentes. Teniendo en cuenta esto, realizamos una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis, cuyo objetivo fue determinar el impacto que tiene la terapia farmacológica asociada a la terapia estándar con respecto a la mortalidad por todas las causas a 30 días en los pacientes que padecen SDRA en la UCI.

3. Marco teórico

Se utilizó como definición la propuesta por los diferentes autores de SDRA, así como la clasificación de la AECC (6), la escala de Murray (7) y se reportaron los resultados utilizando la Clasificación de Berlín(8).

3.1 Clasificación de la AECC

Tabla 1. Recomendaciones para el diagnóstico de LPA - SDRA.

Enfermedad	**Tiempo de evolución**	**Oxigenación**	**Rx tórax**	**Presión de la arteria pulmonar**
LPA	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
SDRA	Agudo	PaO_2/FIO_2 < 200 mmHg (independiente del PEEP)	Opacidades bilaterales en Rx y de tórax AP	< 18 mmHg o sin evidencia de congestión auricular izquierda

3.2 Índice de Murray para el diagnóstico de LPA - SDRA.

Tabla 2. Índice de injuria pulmonar.

Rx de tórax	
No consolidación	0
Consolidación en 1 cuadrante	1
Consolidación en 2 cuadrantes Consolidación en 3 cuadrantes Consolidación en 4 cuadrantes	2 3 4
Hipoxemia	
PaO_2/FIO_2 > 300 mmHg	0

PaO_2/FIO_2 225-299	1
PaO_2/FIO_2 175-224 PaO_2/FIO_2 100-174 PaO_2/FIO_2 < 100	2 3 4
PEEP	
> 5 cms H_2O	0
6-8 cms H_2O	1
9-11 cms H_2O	2
12-14 cms H_2O	3
> 15 cms H_2O	4
Distensibilidad pulmonar > 80 ml/cmH_2O	 0
60-79 ml/cmH_2O	1
40-59 ml/cmH_2O	2
20-39 ml/cmH_2O	3
< 19 ml/cmH_2O	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**	

Nota: No siempre era posible obtener los datos de los 4 criterios (a veces faltaba el dato de distensibilidad o el paciente no estaba ventilado) entonces se usaban los restantes y se dividía por el número de criterios medidos (7).

Se definió mortalidad como muerte por todas las causas a 30 días, hospitalaria o en UCI en pacientes con SDRA.

Los pacientes críticamente enfermos se definieron como aquellos que necesitan tratamiento en una UCI y que reciben ventilación mecánica como parte integral del manejo de su patología de base.

Se definió tratamiento farmacológico como el medicamento que se administra a los pacientes con SDRA asociado a la terapia estándar con el fin de disminuir la mortalidad, el desarrollo de DMO, la estancia en UCI, la estancia hospitalaria y aumentar los DLVM, con respecto a la terapia estándar.

3.3 Consideraciones biológicas para el tratamiento farmacológico

El SDRA se caracteriza por una reacción inflamatoria sistémica severa la cual está mediada por múltiples vías fisiopatológicas involucradas. Además, diferentes trabajos han mostrado que independientemente de las vías patológicas involucradas en la patogénesis de SDRA, la causa de muerte en estos pacientes es la DMO (9), la cual se manifiesta como sepsis severa, choque séptico, falla cardiovascular, insuficiencia renal aguda y disfunción de otros sistemas cruciales para la supervivencia. Entonces, es lógico pensar que estas vías podrían ser múltiples objetivos farmacológicos los cuales al ser intervenidos por diferentes tratamientos farmacológicos alterarían la historia natural de la enfermedad y los desenlaces clínicos. Por ejemplo, los esteroides, la nutrición enteral inmunomodulatoria alta en multivitamínicos (NET) y otros fármacos antiinflamatorios, podrían modular la respuesta inflamatoria de estos pacientes. Por otra parte, intervenir la resistencia vascular pulmonar la cual está alterada en

los pacientes que padecen SDRA con medicamentos como el óxido nítrico inhalado (iNO) el cual produce vasodilatación y disminución de la resistencia vascular pulmonar, podría mejorar las relaciones de ventilación-perfusión (V/Q) en los segmentos afectados y por ende la oxigenación. Por otra parte, el mejor acople del paciente con SDRA a la ventilación mecánica utilizando relajantes musculares (BNM) podría facilitar la ventilación mecánica lo cual podría mejorar la oxigenación y disminuir la incidencia de lesión inducida por ventilador (VILI).

De lo anterior se deduce que existe una plausibilidad biológica para el éxito con el tratamiento farmacológico, donde ciertas moléculas podrían disminuir de forma eficaz el daño orgánico y la mortalidad. Teniendo en cuenta esto, no cabe duda que existe un campo inmenso en este tópico para la investigación, la cual debe ser llevada a cabo por todos los clínicos que estamos enfrentados a este grave problema.

3.4 Aspectos en controversia

El apoyo de estos pacientes críticamente enfermos se basa en la ventilación mecánica protectora de pulmón como base fundamental del tratamiento. A esta estrategia se han asociado agentes farmacológicos como esteroides, iNO, prostaglandinas, agentes vasoactivos, Beta 2 agonistas, entre otros, con el objetivo de mejorar los desenlaces clínicos, sin tener claridad acerca de cuál es su verdadero efecto (10, 11).

Por otra parte, los tratamientos destinados a mejorar la oxigenación tampoco han mostrado resultados consistentes (12,13). En lo que hubo un avance significativo fue en el área de la ventilación mecánica. Estudios con poder epidemiológico demostraron que si se utiliza ventilación mecánica con estrategia protectora de pulmón, existe reducción significativa de la mortalidad (14).

Recientemente, un grupo francés estudió el uso de BNM en pacientes con SDRA. Papazian et al (15) realizaron un ensayo clínico controlado (ECC), aleatorizado y multicéntrico, en donde trataron pacientes con SDRA con infusión de cisatracurio por 48 horas y lo compararon con la terapia estándar, encontrando una mejoría en los desenlaces primarios y secundarios. Un estudio reciente con jengibre (16) aleatorizó 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.

Opiniones de grupos expertos en el tema recomiendan una serie de estrategias de ventilación mecánica y medidas farmacológicas al enfrentarse con pacientes en falla respiratoria severa (17). Estos inician con ventilación mecánica según las guías del ARDSnet y revaloran al paciente para comprobar si hubo mejoría en la oxigenación y las presiones de la vía aérea (presión meseta). En caso de no mejorar, ellos sugieren el uso de BNM, posición prono y iNO.

Sin embargo, a pesar de toda esta investigación, ¿por qué no se ha encontrado una solución de tratamiento a esta enfermedad? ¿Será acaso que los objetivos de los estudios han sido mal escogidos? (9). La variabilidad de las vías involucradas en el desarrollo de SDRA, así como la diferente susceptibilidad de cada individuo para adquirir la enfermedad (18,19) hace que sea muy difícil tratar una enfermedad sistémica tan compleja con un solo agente. Además, como se sabe que la estrategia de ventilación mecánica protectora 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.

4. Problema

El SDRA es una enfermedad grave propia de pacientes hospitalizados en la UCI y que tiene una alta tasa de mortalidad y a pesar de los esfuerzos hechos en investigación farmacológica para su tratamiento no se ha podido demostrar que exista alguna alternativa que haya podido disminuir dicha tasa de mortalidad.

5. Justificación

Una revisión sistemática de la literatura acerca de los tratamientos farmacológicos en el SDRA fue realizada por el grupo Cochrane en 2004 (20). El objetivo primario de este trabajo fue valorar la efectividad de la terapia farmacológica comparada con placebo o no tratamiento, en cuanto a la disminución de la mortalidad temprana (antes de 3 meses desde la aleatorización). Los objetivos secundarios fueron evaluar la efectividad de cada tratamiento, comparado con placebo o no tratamiento en cuanto a la mortalidad tardía, duración de ventilación mecánica, DLVM y efectos adversos. La conclusión de esta revisión fue que los tratamientos disponibles para el manejo de los pacientes con SDRA son extremadamente limitados y que no existe suficiente evidencia para dar ninguna recomendación. Sin embargo existen varios puntos a resaltar que pueden ser objeto de discusión. Primero, la población objeto de esta revisión eran pacientes heterogéneos ya que algunos cursaron con LPA y otros con SDRA. Segundo, en algunos trabajos se incluía tanto pacientes pediátricos como adultos. Dado que los beneficios en cuanto a la disminución de la mortalidad y mejoría de parámetros fisiológicos y ventilatorios parecen encontrarse en el subgrupo de pacientes con trastorno severo de la oxigenación (2, 19), queda la duda acerca de cuál sería el resultado si la población objeto fuera más homogénea. Entonces en este momento no existe algún trabajo que valore el impacto de las intervenciones farmacológicas en términos de mortalidad, DLVM, DMO, estancia hospitalaria y estancia en UCI que incluya solo los pacientes con mayor compromiso en la oxigenación (PaO_2/FiO_2 <200) y que sean exclusivamente adultos. Tercero, hasta la fecha no existe aún trabajos que incluyan la terapia estándar (ventilación mecánica protectora) como medida principal de tratamiento ya que esta se empezó adoptar posterior a los trabajos del ARDSnet, y es posible que sin ella los tratamientos farmacológicos

pudieran haber fracasado mas por el efecto de la ventilación mecánica que no protegía el pulmón, más que por falta de efecto farmacológico de algún medicamento.

Entonces, teniendo en cuenta que la mortalidad atribuible a SDRA no ha disminuido, que no hay evidencia contundente acerca de la efectividad de la terapia farmacológica en cuanto a mortalidad y que los estudios previos no responden estas preguntas y tienen limitantes en sus diseños como son heterogeneidad poblacional, sesgos de selección y otros, nosotros realizamos una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis donde comparamos la terapia farmacológica asociada a la terapia estándar contra la terapia estándar únicamente, siendo esta la estrategia de ventilación mecánica protectora pulmonar, en cuanto a la mortalidad por todas las causas a 30 días como desenlace primario.

En nuestra revisión, buscamos activamente si la terapia farmacológica fue asociada a una estrategia protectora de pulmón. Que la población incluida para valorar impacto en mortalidad fuera el subgrupo de pacientes con SDRA moderado a severo, excluyendo pacientes con LPA, ya que estos últimos parecen tener un comportamiento clínico diferente, lo cual aumenta la heterogeneidad poblacional, cuyo resultado podría ser el cambio de dirección en los desenlaces finales. También se revisó aquellos ECC que además de reportar mortalidad reportaban adicionalmente otros desenlaces secundarios como DMO, DLVM, estancia en UCI y estancia hospitalaria, con el fin de describir los efectos de estas terapias con respecto a estos desenlaces.

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

Determinar mediante una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis la eficacia (disminución de la mortalidad) de los tratamientos farmacológicos asociados a la terapia estándar en los pacientes que desarrollan SDRA moderado a severo cuando se compara con la terapia estándar únicamente.

6.2 Objetivos específicos

Identificar los estudios que evalúen la eficacia del tratamiento farmacológico con esteroides asociado a la terapia estándar en la disminución de la mortalidad en el manejo de pacientes con SDRA cuando se compara con la terapia estándar de protección pulmonar.

Identificar los estudios que evalúen la eficacia del tratamiento farmacológico con NET asociada a la terapia estándar en la disminución de la mortalidad en el manejo de pacientes con SDRA moderado a severo cuando se compara con la terapia estándar de protección pulmonar.

Identificar los estudios que evalúen la eficacia del tratamiento farmacológico con Beta 2 agonistas asociado a la terapia estándar en la disminución de la mortalidad en el manejo de pacientes con SDRA moderado a severo cuando se compara con la terapia estándar de protección pulmonar.

Identificar los estudios que evalúen la eficacia del tratamiento farmacológico con iNO asociado a la terapia estándar en la disminución de la mortalidad en el manejo de pacientes con SDRA moderado a severo cuando se compara con la terapia estándar de protección pulmonar.

Identificar los estudios que evalúen la eficacia del tratamiento farmacológico con BNM asociado a la terapia estándar en la disminución de la mortalidad en el manejo de pacientes con SDRA moderado a severo cuando se compara con la terapia estándar de protección pulmonar.

Describir la eficacia que tiene el tratamiento farmacológico asociado a la terapia estándar sobre otros desenlaces secundarios (DMO, días de estancia hospitalaria, días de estancia en UCI y DLVM) en el manejo de pacientes con SDRA cuando se compara con la terapia estándar de protección pulmonar.

Determinar la magnitud de la heterogeneidad de los ECC incluidos en este trabajo.

7. Criterios para considerar estudios en esta revisión

7.1 Criterios de inclusión (tabla 3)

De acuerdo a la formulación de la pregunta se identificó como la población blanco los pacientes de UCI en general (trauma, médicos y quirúrgicos) que presentaran diagnóstico de SDRA moderado a severo según las definiciones planteadas en el marco teórico, en quienes se utilizara cualquiera de la intervenciones farmacológicas disponibles para el tratamiento de ésta enfermedad asociadas a la terapia estándar, teniendo como comparativo la terapia estándar (estrategia ventilación mecánica con protección pulmonar) y en quienes se haya informado el desenlace mortalidad. Por lo tanto, sólo se incluyeron los ECC que informaron las estrategias farmacológicas, la estrategia protectora de pulmón en el tratamiento de la enfermedad de base y mortalidad por todas las causas.

7.2 Criterios de exclusión (tabla 3)

Se excluyeron los estudios que no reportaron definición operativa válida para SDRA (definiciones planteadas en marco teórico), artículos y/o pacientes que cursaron con LPA, aquellos hechos con pacientes menores de 18 años, cuyo tratamiento evaluado fuera ventilación mecánica, terapia con líquidos endovenosos, tratamientos mecánicos (circulación extracorpórea) y antibióticos, los que no evaluaban mortalidad como desenlace primario o secundario y aquellos con futilidad demostrada en revisiones anteriores. También se excluyeron los trabajos que no tenían resumen y/o artículo disponible, con información ausente

acerca de las características de la población y con falta de precisión de los desenlaces de interés, aún después de habérsela solicitado directamente a los autores (contacto vía correo electrónico), ya que estos no permitían establecer de forma precisa las características de los pacientes ni los desenlaces de interés para la posterior inclusión de dichos datos en el análisis estadístico.

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 moderada a severa en adultos	Sin definición operativa de SDRA, LPA (lesión pulmonar leve) Pacientes menores de 18 años
Intervención	Tratamientos farmacológicos	Terapias con ventilación mecánica, líquidos endovenosos, antibióticos, soportes mecánicos
Desenlace	Mortalidad, DMO, DLVM, estancia en UCI y estancia hospitalaria	Mortalidad no presente en desenlaces primarios o secundarios
Tipos de estudios	ECC	Abstract o artículo no disponible, el autor no proporciona información necesaria o no es posible contactarlo, futilidad demostrada

8. Características de los estudios incluidos

8.1 Tipos de estudio

Los tipos de estudios incluidos en esta revisión fueron ensayos clínicos controlados (ECC).

8.2 Población

La población estudiada fueron pacientes mayores de 18 años con SDRA moderada a severa según las definiciones propuestas, desencadenada por cualquier causa (médica, traumática o quirúrgica) hospitalizados en UCI.

8.3 Intervenciones

Las intervenciones evaluadas fueron los tratamientos farmacológicos asociados a la terapia estándar, comparados contra la terapia estándar únicamente (ventilación mecánica protectora de pulmón). Los tratamientos evaluados fueron Esteroides, NET, Beta 2 agonistas, iNO y BNM. Se incluyó además los estudios que utilizaron el antagonista del factor VII activado y la Proteína C activada (PCA)

8.4 Control

El grupo control fue la terapia estándar. La terapia estándar se definió como una estrategia ventilatoria protectora de pulmón (14) en donde se utilizan volúmenes corrientes bajos (6 ml/kg) y limitación de la presión meseta a valores menores de 30 cms/H2O.

8.5 Desenlaces

El desenlace primario de la revisión fue la efectividad de la intervención farmacológica asociada a la terapia estándar en la disminución de la mortalidad por cualquier causa hasta 30 días.

Los desenlaces secundarios fueron el efecto de la terapia farmacológica en cuanto a DMO, DLVM, estancia en UCI y estancia hospitalaria si este era reportada. Además se calculó la heterogeneidad entre los estudios seleccionados.

9. Estrategia de búsqueda y selección de estudios

9.1 Fecha de búsqueda

- Actualizado al día 27/07/2012
- Inicio de búsqueda
  - MEDLINE: 01/02/2012
  - EMBASE: 01/02/2012
  - OVID: 01/02/2012
  - Cochrane systematic reviews: 01/02/2012
  - LILACS: 27/07/2012
- Búsqueda en referencias de artículos preseleccionados: 01/03/2012

9.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sin restricción de idioma en PUBMED (actualizada a 2012), a través de los términos Mesh (medical subject headings): 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 NOT [acute lung injury] OR [ALI] OR [acute lung injuries] AND [therapy] AND [mortality] (tabla 4). Se limitó la búsqueda a estudios en humanos, adultos y ECC únicamente. También se realizó búsqueda en las bases de datos OVID database, the Cochrane Database of Systematic Reviews, ACP Journal Club, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the EMBASE database (actualizada a

2012) y LILACS. Además se efectuó búsqueda en la base de datos the US National Institute of health database and ARDSnet para identificar cualquier ensayo en curso.

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

En caso de alguna duda sobre las características del estudio se contactó al autor principal del estudio para aclararlas (vía correo electrónico). Dichos contactos fueron registrados en los documentos anexos.

Para el manejo de las referencias se utilizó el programa Reference Manager 12.

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

Criterios de selección	**Criterios de inclusión Pubmed, EMBASE, OVID**	**Criterios de exclusión Pubmed, EMBASE, OVID**
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. [ti] ARDS [ti] respiratory distress syndrome [ti]	NOT [acute lung injury] OR [ALI] OR [acute lung injury] OR [acute lung injuries]
Intervención	[therapy] adult therapy [ti]	NOT [Fluid therapy] OR [respiratory artificial] OR [animal] OR [anti-bacterial]
Desenlace	[adult/mortality] adult mortality [ti]	
Tipos de estudios	((Randomized controlled trial [ti] OR controlled clinical trial [ti] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [ti] 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]	

9.3 Identificación y selección de los estudios

La revisión incluyó todos los estudios hasta mayo de 2012. Se anotaron separadamente cada ECC con número de pacientes, tipo de intervención, comparador o placebo, mortalidad en ICU y hospitalización y finalmente un comentario que resume que otros conocimientos puede agregar este trabajo a este campo del conocimiento. Dos especialistas (CASH y CAVA) seleccionaron y revisaron independientemente los títulos y resúmenes relevantes, determinaron los estudios por incluir y evaluaron metodológicamente la calidad de los estudios incluidos. Las diferencias en los artículos evaluados fueron resueltos por consenso. Si el desacuerdo persistía un tercer revisor era consultado (HO). En caso que existieran dudas acerca de las características de los estudios que dificultaran su inclusión para el análisis, los revisores contactaron vía correo electrónico a los autores de los estudios en mención, para aclarar las dudas de los revisores. Estas dudas fueron por ejemplo el número de pacientes con SDRA moderado a severo incluidos en esas investigaciones, ya que algunos de estos tenían una población mixta (pacientes con LPA y SDRA). Cuando estas dudas no eran resueltas por los autores contactados, dichos estudios eran excluidos.

9.4 Recolección de los datos

Se revisó el texto completo de los estudios seleccionados por parte de los investigadores con el fin de decidir si se incluirían definitivamente para la posterior extracción de datos claves para el análisis estadístico, mediante la aplicación de una tabla creada exclusivamente para este fin (tabla 5). La tabla incluyó el número con el que se identifica el estudio, el (los) autor(es), año de publicación, titulo del estudio, datos sobre el tipo de pacientes incluidos (SDRA secundario a patología médica, quirúrgica, traumática u otras causas), grado de hipoxemia con el que fue aleatorizado el paciente y el reporte de mortalidad (a 28 - 30 días, a la salida de la UCI o el hospital); además recogió datos sobre la intervención, el tipo de fármaco utilizado, dosis y duración del tratamiento, desarrollo de DMO, DLVM, estancia en UCI y estancia hospitalaria.

Tabla 5. Tabla para la recolección de datos.

Estudio No: ____ Titulo _____ Tipos de pacientes: M ☐ ☐ Médicos ☐ Quirúrgicos ☐ Trauma ☐ Mixtos ☐ Trasfusiones ☐ Otros ☐ Especifique:_____ INTERVENCIÓN	Año :_____ Revista:_____ Total pacientes:_____ Randomizado: Si ☐ No ☐ Doble ciego: Si ☐ No ☐ Pérdidas/salida de pacientes reportadas Si ☐ No ☐ Definición SDRA Consenso AE ☐ Escala de Murray ☐ Otro ☐ No SDRA ☐ MORTALIDAD	Autor:_____ Revisor:_____ Edad promedio:_____ ECC : Si ☐ No ☐ Reporte de mortalidad A 28 días ☐ A 30 días ☐ A la salida de la UCI ☐ A la salida del hospital ☐ A más de 30 días ☐ DESENLACES
Dosis del medicamento experimental Y del tratamiento control (si utilizado) Frecuencia de administración del Medicamento experimental Duración del tratamiento en el grupo De intervención Número de pacientes en c/grupo	Número de muertos en cada grupo Porcentaje de mortalidad en cada grupo OR/RR para cada intervención IC y valor de p para cada intervención	Porcentaje de disfunción multiorgánica (%) en cada grupo Días de estancia (DS) en UCI/Hospitalaria en cada grupo Días libres de ventilación mecánica (DS) en cada grupo

9.5 Valoración de la calidad de los estudios incluidos y el riesgo de sesgo

Para evaluar la calidad y el riesgo de sesgos de los estudios incluidos en la revisión sistemática, se evaluó la validez tanto interna como externa por medio del análisis de las características de cada uno de los estudios y la aplicación de la escala de JADAD (30). Dicha evaluación se hizo de forma independiente por cada uno de los investigadores. Se escogió la escala de JADAD por su sencillez y facilidad de aplicación, además no existe una gran diferencia entre las diferentes escalas usadas para este fin y la recomendación de cada una de estas escalas se basa en opiniones de expertos (35). Además se hizo el Funnel plot para la valoración de riesgo de sesgo de publicación.

10. Análisis estadístico y resultados

10.1 Análisis estadístico

Se utilizó un modelo de efectos aleatorios implementado en Lenguaje R. Para todos los análisis se considera $P \leq 0,05$ (dos colas) como valor significativo. Los resultados se presentan en forma binaria como los cocientes de riesgo y continuos como la ponderación de diferencias de medias y las relaciones entre medias. Los resúmenes de las estimaciones se presentan con un 95% en intervalos de confianza.

Se evaluó la homogeneidad entre los estudios para cada resultado con la estadística Cochrane Q test con $P \leq 0,10$, lo que indica heterogeneidad significativa. También se calculó el índice de I2 con los umbrales propuestos para baja (25% -49%), moderada (50% -74%) y alta (≥ 75%) heterogeneidad. Se

consideró $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativa. El tau se calculo, como se hace constar en el reporte estadístico.

Nos anticipamos a una heterogeneidad significativa por lo que suman los resultados utilizando el modelo de efectos aleatorios dado que se esperaba de antemano una heterogeneidad significativa. Los resultados de estudios clínicos con diferencias mayores o los que se considerara que fueran fútiles por parte de los revisores no se agruparon para el análisis.

Se desarrollan varias hipótesis a priori para explicar la heterogeneidad significativa, La primera hipótesis de trabajo es si los tratamientos aplicados a los pacientes con SDRA tienen alguna incidencia o no en el porcentaje de mortalidad de los mismos. De igual forma se proponen hipótesis similares pero asumiendo cada tratamiento individualmente.

La calidad metodológica de cada ECC se evaluó utilizando la escala de Jadad. Estos ECC fueron valorados en una escala de 0 a 5 puntos en función de la información disponible sobre los informes (informe y descripción del proceso de asignación al azar y cegamiento, y el informe de la pérdida en el seguimiento). Para cada tratamiento farmacológico se realizó el análisis de subgrupos (pacientes con SDRA moderado - severo de acuerdo con la Clasificación de Berlín y la calidad metodológica), para los resultados de la mortalidad y se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar el impacto de la terapia farmacológica en la mortalidad sólo en pacientes gravemente enfermos con relación a $PaO2/FiO2 < 150$ mmHg y las puntuaciones de Jadad > 3.

10.2 Resultados

Un total de 374 citas relevantes se identificaron en la búsqueda de bases de datos y una revisión de las listas de referencias de artículos relacionados. De éstos, se excluyeron 209 artículos mediante examen del título (no es relevante, animales, ensayos controlados no aleatorios, menores de 18 años de edad, terapia no farmacológica (ECMO por ejemplo) terapias con líquidos, antibióticos, u otras causas de insuficiencia respiratoria aguda). Luego se recuperaron 165 artículos para los cuales se hizo revisión exhaustiva del resumen. De éstos, se excluyeron 143 ya que la mortalidad no fue incluida en los desenlaces o eran pacientes sin SDRA o se había descrito en recientes meta-análisis como fútiles o no eran ECC. Después de esto quedaron 22 artículos para revisión y análisis del texto completo. Luego de revisar el texto completo, excluimos 5 artículos debido a que se trataban de ensayos clínicos no controlados, ensayos parados por inutilidad o riesgo, o el autor no estuvo disponible para aclarar dudas, incluyendo finalmente solo 17 artículos con 2206 pacientes para realizar el análisis estadístico y meta-análisis final (Fig.1).

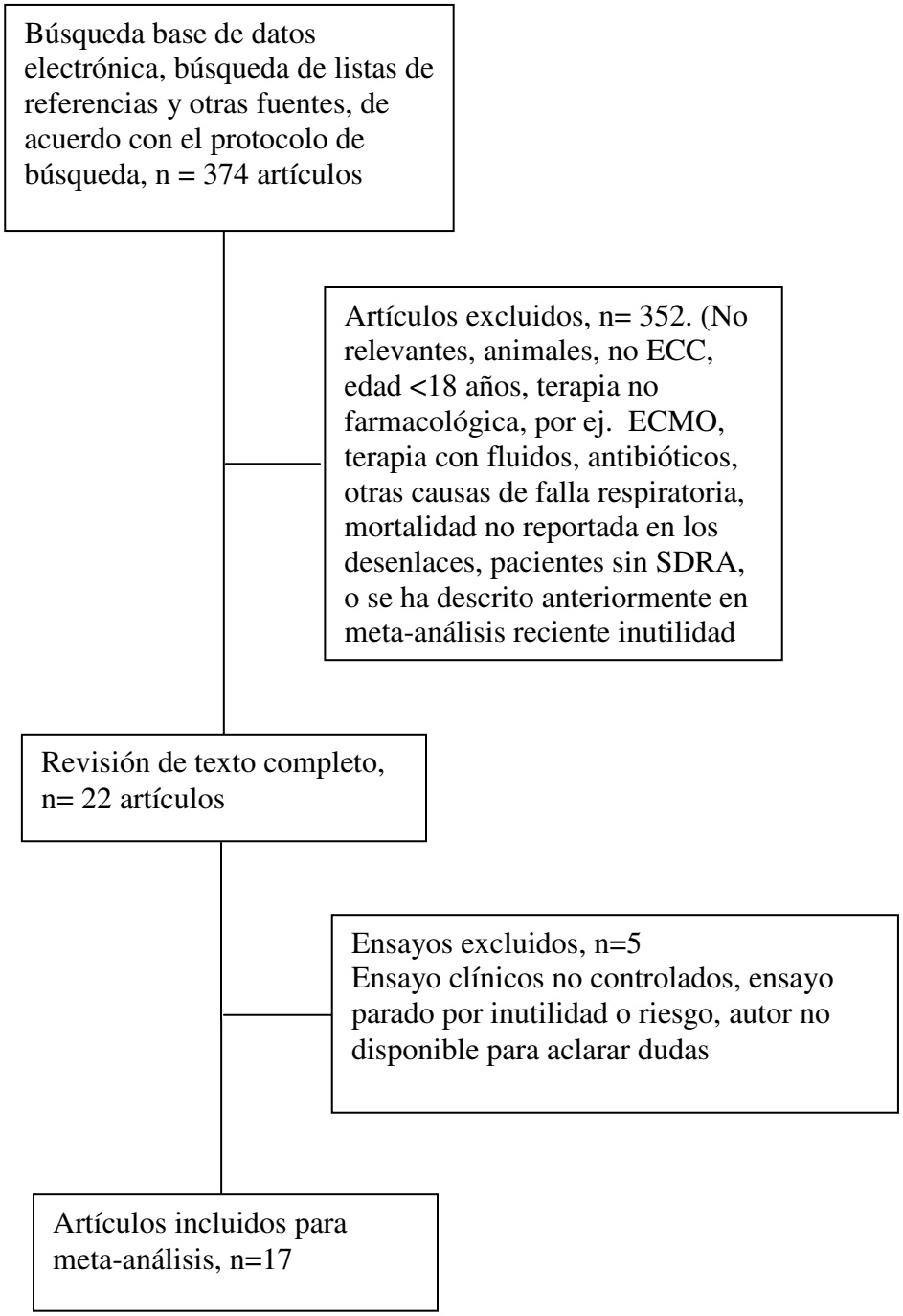


Fig. 1. Resultado de la búsqueda de terapias farmacológicas en adultos con SDRA

10.2.1 Esteroides

Cuatro ECC cumplieron con los criterios y fueron incluidos para el análisis (31 - 34), ver tabla 6:

Tabla No.6. Datos esteroides

No.	Autor	Año	Tpos	Tneg	Cpos	Cneg	Tratamiento
1	Meduri	2007	15	48	12	16	Esteroides
2	Steinberg	2006	28	61	29	62	Esteroides
3	Meduri	1998	2	14	5	3	Esteroides
4	Confalonieri	2004	0	23	7	16	Esteroides

10.2.1.1 Riesgo relativo

Con el *log* del riesgo relativo (**yi**) como medida. Los valores y sus correspondientes varianzas se muestran en la tabla 7.

Tabla No.7. Medida *log* del riesgo relativo

No	Autor	Año	Tratamiento	yi	vi
1	Meduri	2007	Esteroids	-0,58778666	0,09841270
2	Steinberg	2006	Esteroides	-0,01286818	0,04797208
3	Meduri	1998	Esteroides	-1,60943791	0,51250000
4	Confalonieri	2004	Esteroides	-2,70805020	2,05000000

Los valores de los *log* riesgos relativos por debajo de cero indican un riesgo de mortalidad más bajo para el grupo tratado. Lo que ocurre en 3 de los 4 estudios observados con esteroides (tabla 7). Este resultado fue más frecuente como se puede evidenciar, para los grupos que fueron tratados con esteroides.

10.2.1.2 Prueba de heterogeneidad

Tabla No.8. Prueba de Heterogeneidad datos esteroides

Random-Effects Model (k = 4; tau^2 estimator: REML)

tau^2 (estimación de la cantidad total de la heterogeneidad):	0.4413 (SE = 0.5979)
tau (sqrt de la estimación del total de heterogeneidad):	0.6643
I^2 (% de la variabilidad total debida a la heterogeneidad):	71.73%
H^2 (variabilidad total / variabilidad de la muestra	3.54

Test for Heterogeneity:
Q(df = 3) = 8.7211, p-val = 0.0332

Model Results:

estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
-0.7275	0.4325	-1.6822	0.0925	-1.5752	0.1201

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Del modelo (tabla 8) resultante se tiene que el promedio estimado log del riesgo relativo es igual a $\hat{\mu} = -0.7275$ (I.C 95%:-1.5752 0.1201). Al transformar estos valores regresando a la escala de riesgo relativo (es decir, exp ($\hat{\mu}$) =0.48312 con 95% C.I 0.2070 a 1.1276). Los resultados sugieren que en pacientes con SDRA el riesgo de morir en los individuos que utilizan el tratamiento esteroides es en promedio la mitad de los que reciben el tratamiento estándar, aunque esta afirmación no es muy precisa ya que el intervalo de confianza de 95% es muy amplio. La hipótesis nula H_0: μ = 0 se rechaza solo al 10% de significancia (z = -1.6822, p <0. 10). Por lo tanto, con los estudios dados que usaron esteroides, sólo se puede llegar a concluir que: el tratamiento aunque presenta efecto positivo sobre los pacientes, ya que disminuye la probabilidad de morir.

Respecto a la heterogeneidad de los tratamientos. Teniendo en cuenta como se dijo, que cuando se trata de muestras pequeñas $\hat{\tau}^2$, I^2 y H^2 suelen ser no tan precisos. La estimación de la cantidad total de la heterogeneidad de los *log* riesgos relativos es $\hat{\tau}^2$ = 0.4413.

Tabla No.9. Intervalos de confianza para los estimadores de heterogeneidad – Esteroides

	Estimado	ci.lb	ci.ub
tau^2	0.4413	0	18.4822
Tau	0.6643	0	4.2991
I^2(%)	71.7277	0	99.0676
H^2	3.5370	1	107.2449

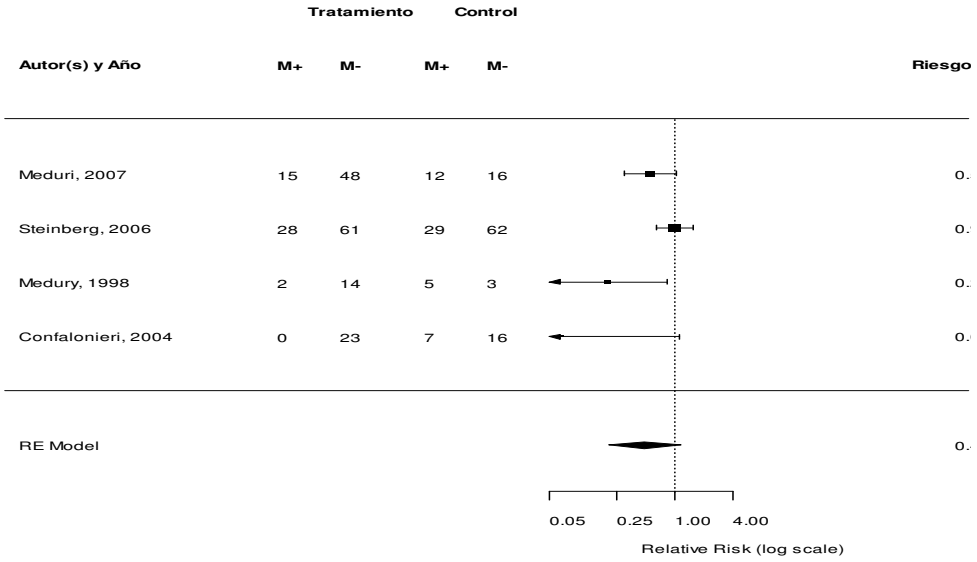
10.2.1.3 Efectos en la mortalidad

En la figura 2, a partir de los intervalos de confianza (95 %) en donde se puede evaluar la no certeza del estimado de efecto del tratamiento, se puede ver además que los estudios de este grupo son estadísticamente significativos en su orden Confalonieri, Meduri, Meduri y Steinberg aunque, en los dos últimos la diferencia es muy pequeña para que tengan importancia clínica. Sin embargo en el meta-análisis se observa una tendencia a disminuir la mortalidad la cual no es significativa estadísticamente (RR 0.48 [0.21 – 1.13] p = 0.09) al adicionar esteroides a la terapia estándar cuando esta es comparada con la terapia estándar únicamente.

El tratamiento con esteroides en pacientes con SDRA mostró una tendencia a reducir la mortalidad (RR 0.48 95%CI 0.21 to 1.13; p=0.09) (Fig.2), pero sin diferencia estadística significativa. La prueba de heterogeneidad (Q = 8.7211, df = 3, p =0.0332, I^2=71.73%) sugiere moderada heterogeneidad. Los estudios incluidos fueron de buena calidad metodológica (JADAD >3).

10.2.1.4 Efectos en morbilidad

Los ECC con esteroides incluidos en el meta-análisis mostraron menor duración en la ventilación mecánica, más DLVM, reducción de la estancia en UCI y mejoría en la relación PaO2/FiO2 ratio, sin incremento en la tasa de infección (Tabla 10).



flgura No.2. Diagrama de bosque de 4 estudios realizados sobre el tratamiento farmacológico ***Esteroides*** en pacientes con SDRA asociado a la terapia estándar. (M+) indica el número total de muertes, el decir del grupo tratado cuantos murieron y (M-) son no muertes. De forma similar para el grupo control.

Tabla 10. Características de los ECC incluidos en meta-análisis: Esteroides.

Autor	Año	Definición de SDRA	No. pacientes	PA/FI	LIS	INTERVENCIÓN	Estrategia de protección pulmonar	Mortalidad	JADAD
Meduri et al. (34)	1998	AECC	24	<150	>2.5	Metilprednisolona Dosis de carga: 2 mg/kg Día 1-14: 2 mg/kg/d Días 15-21: 1 mg/kg/d Días 22-28: 0.5 mg/kg/d Días 29-30:0.25 mg/kg/d Días 31-32:0.125mg/kg/d	P plateau < 35 cmsH20	28 días	5
Confalonieri et al. (33)	2004	Pneumonia pts	48	<200	NR	Hidrocortisona Dosis de carga: 200 mg Infusión continua:10mg/h por 7 Días	NR	8 días	4
Steinberg et al. (32)	2006	AECC	180	<200	NR	Metilprednisolona Dosis de carga: 2 mg/kg Días 1-14: 0.5 mg/kg e/6 h Días 15-21: 0.5 mg/kg c/12h	TV +- 7ml/kg Pplateau > 30 cms H2O en todos los pacientes	60 días	4
Meduri et al. (31)	2007	AECC	91	<200	>2.5	Metilprednisolona Dosis de carga: 1 mg/kg Días 1-14: 1 mg/kg/d Días 15-21: 0.5 mg/kg/d Días 22-25: 0.25 mg/kg/d Días 26-28: 0.125 mg/kg/d	ARDSnet	28 días	4

Continuación Tabla 10. Características de los ECC incluidos en meta-análisis: Esteroides

Referencia	No. de pacientes	Intervención	Mortalidad		Comentarios
			Grupo de intervención	Grupo control	
Meduri et al. 2007 (34)	91 (SDRA) Metilprednisolona n=63 Placebo n=28 PaO2/FIO2 < 200 mmHg	Metilprednisolona infusión (1 mg/k/d) por 28 Días vs placebo (salina normal)	UCI-Mortalidad p= 0.21		Desenlace primario: reducción de 1 punto en LIS score: 69.8% vs 35.7%; p=0.002, DLVM (28 días) 16.5±10.1 vs 8.7 ± 10.2 (p=0.001), estancia en UCI (días): 7 (6-12) vs 14.5 (7-20.5) (p=0.007), estancia hospitalaria (días) 13 (8-21) vs 20.5 (10.5-40.5) (p=0.09). Pacientes tratados tuvieron menor tasa de infecciones (p=0.0002).
			15/63 (20.6%)	12/28 (42.9%)	
			RR 0.56 95%CI 0.3 to 1.03		
Steinberg et al. 2006 (32)	180 (SDRA) Metilprednisolona n=89 Placebo n=91 PaO2/FIO2 <200 mmHg	Metilprednisolona (2 mg/kg bolo 0,5 mg/kg infusión continua por 21 Días) vs Placebo (Dextrosa al 5% en agua) por 7 Días y tapered.	Mortalidad a 60 días		DLVM (28 días): 11.2±9,4 días vs 6.8±8.5 días (p<0.001) Días libres de UCI (8.9 +- 8.2 vs 6.2±7.8;p=0.02) Días libres de DMO: 21.7 +-9 vs 20.7 +-9.8 p=0.485 Terapia con Metilprednisolona dada 2 semanas después de la presentación del SDRA puede incrementar el riesgo de muerte.
			28/89 (29.2%)	29/91 (28.6%)	
			P=1.0		
Meduri et al 1998 (31)	24 (SDRA) Metilprednisolona n= 16 Placebo n=8 PaO2/FIO2 < 150 mmHg LIS > 2.5	Metilprednisolona dosis media 120 mg/día por 32 días	Mortalidad a 28 días		Días de VM (media) : 11.5 vs 23 p=0.001 Días libres de DMO (media): 16 (2) vs 6 (2) p=0.005 Estancia en UCI y hospitalización no reportada Tratamiento con Metilprednisolona para SDRA prolongado fue asociado con mejoría de los LIS y MODS score. Mejoran además la mortalidad.
			2/16 (12.5%)	5/8 (62.5%)	
			RR 0.2 (0.05 to 0.81)P=0.02		
Confalonieri et al 2004 (33)	48 (SDRA) Hidrocortisona n= 23 Placebo n= 23 PaO2/FIO2 <200 mmHg (91% en el grupo hidrocortisona, 57% en grupo placebo)	IV Hidrocortisona bolo: 200 mg; infusion 10 mg/h por 7 días	Mortalidad a 8 días		DLVM: 4 (0 - 7) vs 0 (0 - 6) p = 0.01 Estancia en UCI: 10 (4-33) vs 18 (3-45) p=0.001 Estancia en hospitalización: 13 (10-53) vs 21 (3-72) p=0.003 MODS score : 1.0 +- 0.9 vs 0.3+- 0.5 p= 0.003 En ingreso de pacientes fue suspendido debido a una diferencia significativa entre los dos grupos por mejoría de PaO2:FiO2 para el día 8 (p= 0.002)y la mortalidad hospitalaria (p= 0.009).
			0/23 (0%)	7/23 (30%)	
			RR 0.07(95%CI 0 to 1.1) P=0.009		

10.2.2 Nutrición enteral inmunomoduladora con multivitaminas (NET)

Dos ECC fueron incluidos para el análisis (21 – 23), ver Tabla 11:

Tabla No.11. Estudios incluidos en el meta - análisis

No.	Autor	Año	Tpos	Tneg	Cpos	Cneg	Tratamiento
5	Gadek	1999	6	45	9	38	NET
6	Pontes-Arruda	2006	18	37	25	23	NET

Aunque el tratamiento NET no cuenta con amplia información ya que sólo se tienen dos observaciones, se quiso mostrar el comportamiento que se puede evidenciar a partir de estos dos ECC:

10.2.2.1 Riesgo relativo

Con el *log* del riesgo relativo (**yi**) como medida. Los valores y sus correspondientes varianzas se muestran en la tabla 12.

Tabla No.12. Medida *log* del riesgo relativo NET

No	Autor	Año	Tratamiento	yi	vi
5	Gadek	1999	Enteral-Nutrition	-0.4871431	0.2368933
6	Pontes-Arruda	2006	Enteral-Nutrition	-0.4646362	0.0565404

Los valores de los *log* riesgos relativos por debajo de cero indican un riesgo de mortalidad más bajo para el grupo tratado. Lo que ocurre en los dos estudios observados con NET (tabla 12).

10.2.2.2 Prueba de heterogeneidad

Tabla No.13. Prueba de Heterogeneidad Datos NET

Random-Effects Model (k = 4; tau^2 estimator: REML)

tau^2 (estimación de la cantidad total de la heterogeneidad):	0 (SE = 0.2075)
tau (sqrt de la estimación del total de heterogeneidad):	0
I^2 (% de la variabilidad total debida a la heterogeneidad):	0.0 %
H^2 (variabilidad total / variabilidad de la muestra	1.0

Test for Heterogeneity:
Q(df = 1) = 0.0017, p-val = 0.9669

Model Results:

estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub	
-0.4690	0.2136	-2.1951	0.0282	-0.8877	-0.0502	*

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Del modelo (tabla 13) resultante se tiene que el promedio estimado log del riesgo relativo es igual a $\hat{\mu} = -0.4690$ (I.C 95%:-0.8877 -0.0502). Al transformar estos valores regresando a la escala de riesgo relativo (es decir, exp ($\hat{\mu}$) =0.6256 con

95% C.I 0.4116 a 0.9510). Los resultados sugieren que en pacientes con SDRA el riesgo de morir en los individuos que utilizan el tratamiento NET es en promedio el 63% de los que reciben el tratamiento estándar, aunque esta afirmación no es muy precisa por el tamaño de muestra y porque el intervalo de confianza de 95% es muy amplio oscila entre el 41% y el 95%. La hipótesis nula H_0: μ = 0 se rechaza al 5% de significancia (z = -2.1951, P = 0.0282 < 0.05). Por lo tanto, con los estudios dados que usaron NET, se podría llegar a concluir que el tratamiento presenta efecto positivo sobre los pacientes, ya que disminuye la probabilidad de morir.

Respecto a la heterogeneidad de los tratamientos, teniendo en cuenta como se dijo, que cuando se trata de muestras pequeñas, $\hat{\tau}^2$, I^2 y H^2 suelen ser no tan precisos. La estimación de la cantidad total de la heterogeneidad de los *log* riesgos relativos es $\hat{\tau}^2$ = 0.

Tabla No.14. Intervalos de confianza para los estimadores de heterogeneidad – NET

	Estimado	ci.lb	ci.ub
tau^2	0	0	0.1112
Tau	0	0	0.3335
I^2(%)	0	0	43.1158
H^2	1	1	1.7580

El valor Q (df = 1) = 0.0017, p-val = 0.9669 para la prueba de heterogeneidad en este conjunto de estudios, no da evidencia de heterogeneidad en el verdadero valor del efecto, parecen ser homogéneos.

10.2.2.3 Efectos en la mortalidad

En la figura 3, a partir de los intervalos de confianza (95 %) se puede ver que los estudios de este grupo son estadísticamente significativos pero la diferencia es pequeña a favor de la adición de NET a la terapia estándar.

El tratamiento con NET asociado a la terapia estándar mostró una diferencia pequeña pero significativa estadísticamente a reducir la mortalidad (RR 0.63, 95% CI 0.41 to 0.95; p=0.02), comparada con la terapia estándar. No se encontró heterogeneidad significativa (Q = 0.0017, df = 1, p = 0.9669, I^2 = 0%). La calidad metodológica de los ECC incluidos fue buena (JADAD>3).

10.2.2.4 Efectos en morbilidad

En cuanto a NET y morbilidad, los ECC de Gadek et al (21) y Pontes Arruda et al (23) reportan una disminución en la estancia en UCI y hospitalaria, un incremento en los DLVM y una disminución en nuevas DMO.

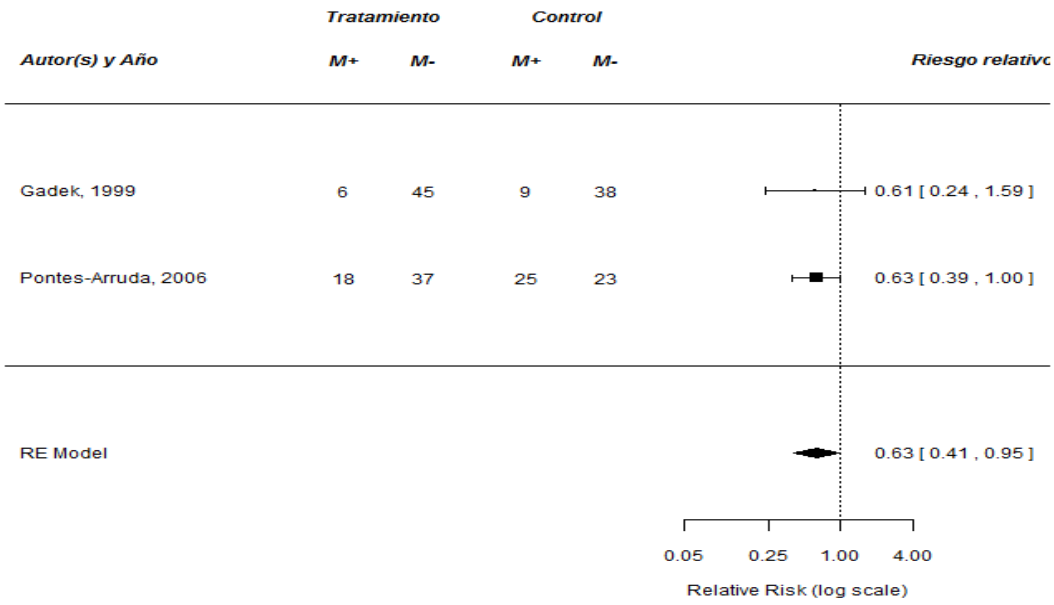


Figura No.3. Diagrama de bosque de los 2 estudios realizados sobre el tratamiento farmacológico ***NET*** en pacientes con SDRA asociado a la terapia estándar. (M+) indica el número total de muertes, el decir del grupo tratado cuantos murieron y (M-) son no muertes. De forma similar para el grupo control.

Tabla 15. Características de los ECC incluidos en el meta-análisis: NET.

Autor	Año	Definición de SDRA	No. pacientes	PA/FI	LIS	Intervención	Estrategia de protección pulmonar	Mortalidad	JADAD
Gadek (21)	1999	Otra	146	< 200	NR	EPA + GLA enteral dieta 50% del gasto energético basal (ecuación de Benedict) × 1.3en las primeras 24 hrs 75% of gasto energético basal × 1.3 en las siguientes 72 hrs del inicio de la nutrición enteral	NR	30 días	4
Pontes – Arruda (23)	2006	Otra	165	< 200	NR	EPA + GLA enteral dieta 50% del gasto energético basal (ecuación de Benedict) × 1.3en las primeras 24 hrs 75% of gasto energético basal × 1.3 en las siguientes 72 hrs del inicio de la nutrición enteral	ADRS net	28 días	3

NR: No reporta
EPA + GLA: ácido eicosapentanoico y ácido gamma-linolenico

Continuación **Tabla 15.** Características de los ECC incluidos en el meta-análisis: NET

Referencias	**Número de pacientes**	**Intervención NET**	**Mortalidad**		**Comentarios**
Gadek et al 1999 (21)	146 (SDRA) EPA+GLA (n = 51) Dieta Isocalórica (n = 47) (EVALUABLE PTS)	EPA + GLA enteral dieta 50% del gasto energético basal (ecuación de Benedict) × 1.3en las primeras 24 hrs 75% of gasto energético basal × 1.3 en las siguientes 72 hrs del inicio de la nutrición	**Grupo intervención**	**Grupo control**	DLVM a 30 días: 17.6 vs 12.7 p=0.02 Días libres de UCI: 16 vs 11 (p=0.01). Nuevas DMO (%):8 (4/51) vs 28 (13/47) Estancia hospitalaria no reportada EPA, GLA, y antioxidantes – nutrición enteral redujo significativamente el reclutamiento neutrofílico pulmonar e inflamación, mejoró la oxigenación, redujo el tiempo de ventilación mecánica y estancia en UCI, redujo la morbilidad y fue seguro y bien tolerado.
			Mortalidad a 30 días		
			6/51 (11.7%)	9/47 (19.1%)	
			OR 0.563 (0.184 to 1.725) P=0.315		
Pontes-Arruda et al 2006 (23)	165 (ARDS) EPA+GLA n=55 Dieta Isocalórica n= 48	EPA + GLA enteral dieta 50% del gasto energético basal (ecuación de Benedict) × 1.3 en las primeras 24 hrs 75% of gasto energético basal × 1.3 en las siguientes 72 hrs del inicio de la nutrición	Mortalidad a 28 días		DLVM a 28 días : 13.4 +- 1.2 vs.5.8 +- 1.0, p 0 .001 Días libres de UCI: 10.8 +-1.1 vs. 4.6 +- 0.9, p=0 .001 Nuevas DMO: 38 vs. 81%, p =0.001 El estudio mostró efectos benéficos con una dieta enriquecida con EPA, GLA, y elevados niveles de vitaminas antioxidantes en pacientes con SDRA.
			18/55 (33%)	25/48 (52%)	
			RR 0.63 (0.39 to 1.0) p=0.037		

EPA + GLA: ácido eicosapentanoico y ácido gamma-linolenico

10.2.3 Beta 2 agonistas (B2-agonistas)

Tres ECC fueron incluidos para el análisis (25, 26, 27) ver tabla 16:

Tabla No.16. Datos B2- agonistas

No	Autor	Año	Tpos	Tneg	Cpos	Cneg	Tratamiento
7	Perkins	2006	9	2	14	5	B2-agonistas
8	Matthay	2011	23	86	17	75	B2-agonistas
9	Smith	2011	55	106	38	125	B2-agonistas

En estos casos se usó el estimador de máxima verosimilitud restringido (REML), asociando un modelo de efectos aleatorios a los resultados observados (**yi**) y a sus correspondientes varianzas (**vi**).

10.2.3.1 Riesgo relativo

Aquí se trabajó con el *log* del riesgo relativo (**yi**) como medida. Los valores y sus correspondientes varianzas se muestran en la tabla 17.

Tabla No.17. Medida *log* del riesgo relativo B2- agonistas

No	Autor	Año	Tratamiento	Yi	vi
7	Perkins	2006	B2-agonistas	0,10471095	0,03899901
8	Matthay	2011	B2-agonistas	0,13272157	0,08225791
9	Smith	2011	B2-agonistas	0,38209286	0,03215146

Los resultados de los *log* riesgos relativos se interpretan de tal manera que los valores por debajo de cero indican un riesgo de mortalidad más bajo para el grupo tratado. Lo que no ocurre en los 3 estudios observados ver tabla 17.

10.2.3.2 Prueba de heterogeneidad

Tabla No.18. Prueba de Heterogeneidad Datos B2- agonistas

Random-Effects Model (k = 3; tau^2 estimator: REML)	
tau^2 (estimación de la cantidad total de la heterogeneidad):	0 (SE = 0.0443)
tau (sqrt de la estimación del total de heterogeneidad):	0
I^2 (% de la variabilidad total debida a la heterogeneidad):	0.00%
H^2 (variabilidad total / variabilidad de la muestra	1.00
Test for Heterogeneity:	
Q(df = 2) = 1.2354, p-val = 0.5392	

Model Results:

estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub	
0.2349	0.1205	1.9496	0.0512	-0.0013	0.4710	.

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Del modelo resultante (tabla 18) se tiene que el promedio estimado *log* del riesgo relativo es igual a $\hat{\mu} = -0.7145$ (I.C 95%:-0.0013 0.4710). Al transformar estos valores regresando a la escala de riesgo relativo (es decir, exp ($\hat{\mu}$) =1.26 con 95% C.I 0.99 a 1.60). Los resultados sugieren que en pacientes con SDRA el riesgo de morir en los individuos que utilizan el tratamiento B2- agonistas es en promedio cinco veces mayor que los que reciben el tratamiento estándar. La hipótesis nula $H_0: \mu = 0$ se rechaza solo al 10% de significancia (z=1.96, p <0. 10). Por lo tanto, con los estudios dados que usaron B2- agonistas, sólo se puede llegar a concluir que el efecto sobre los pacientes es negativo ya que aumenta la probabilidad de morir respecto a la terapia estándar.

Respecto a la heterogeneidad de los tratamientos, aunque hay que tener en cuenta que cuando se trata de muestras pequeñas como en este caso $\hat{\tau}^2$, I^2 y H^2 suelen ser no tan precisos, la estimación de la cantidad total de la heterogeneidad de los *log* riesgos relativos es $\hat{\tau}^2$ = 0. Los I^2 estadísticos estimados (en porcentaje) cómo gran parte de la variabilidad total en las estimaciones del tamaño del efecto (que se componen de la heterogeneidad y variabilidad en el muestreo) se puede atribuir a la heterogeneidad entre el verdadero efecto (τ^2 = 0 por lo tanto implica I^2 = 0 %). El estadístico H^2 es la razón de la cantidad total de variabilidad en los resultados observados sobre la cantidad de variabilidad debida al muestreo (τ^2 = 0 por lo tanto implica H^2=1).

Tabla No.19. Intervalos de confianza para los estimadores de heterogeneidad B2-agonistas

	estimado	ci.lb	ci.ub
tau^2	0	0	0.8816
tau	0	0	0.9390
I^2(%)	0	0	95.0079
H^2	1	1	20.0317

Los intervalos (tabla 19) no dan precisión respecto a las estimaciones de las medidas. Sin embargo los valores Q (df = 2) = 1.2354 y p-val = 0.5392 para la prueba de heterogeneidad en este conjunto de estudios, no permite concluir que hay heterogeneidad en verdadero valor del efecto del tratamiento.

10.2.3.3 Efectos en la mortalidad

En la figura 4, se puede observar que ninguno de los 3 ECC involucrados tiene importancia ni estadística ni clínica. Incluso estos estudios tienen una contribución

negativa en términos de mortalidad, es decir se tienen mejores resultados si se aplica el tratamiento estándar que aplicando el B2- agonista.

El tratamiento con B2-agonistas no mostró efectos benéficos para disminuir la mortalidad. Por el contrario, los resultados del meta-análisis mostraron que los B2-agonistas podrían ser deletéreos (RR 1.26, 95% CI 1.00 to 1.6; p=0.05) (Fig.4) y este hallazgo es consistente en todos los ECC incluidos. Sin embargo este resultado no alcanza la significancia estadística. En dos de los tres ECC se detuvo el ingreso de pacientes prematuramente debido a la presencia de eventos adversos. Todos los ECC incluían una estrategia ventilatoria de protección pulmonar y la calidad metodológica fue buena (JADAD >3). No se encontró heterogeneidad entre los ensayos incluidos (Q = 1.2354, df = 2, p = 0.5392, I2 = 0%).

10.2.3.4 Desenlaces en morbilidad

En cuanto a morbilidad y B2-agonistas, solo el estudio de Perkins et al. (25) mostró reducción del contenido de agua pulmonar extravascular. El estudio Balti-2 (27) y el estudio de Mathay et al. (26) fueron detenidos prematuramente por incremento del riesgo entre los pacientes incluidos. Se observó que la diferencia para los DLVM fue desfavorable para el tratamiento con Albuterol y una presencia significativa de eventos adversos para el Salbutamol con respecto a su mortalidad a 28 días (p = 0·02). Los resultados de éste meta-análisis mostraron que la adición de B2-agonistas a la estrategia de ventilación mecánica pulmonar protectora para pacientes con SDRA moderado a severo no mejora la supervivencia y puede ser asociada incluso a incrementar el riesgo de muerte y de efectos adversos. No se encontró tampoco efectos positivos en cuanto a morbilidad con el uso de B2-agonistas en este grupo de pacientes.

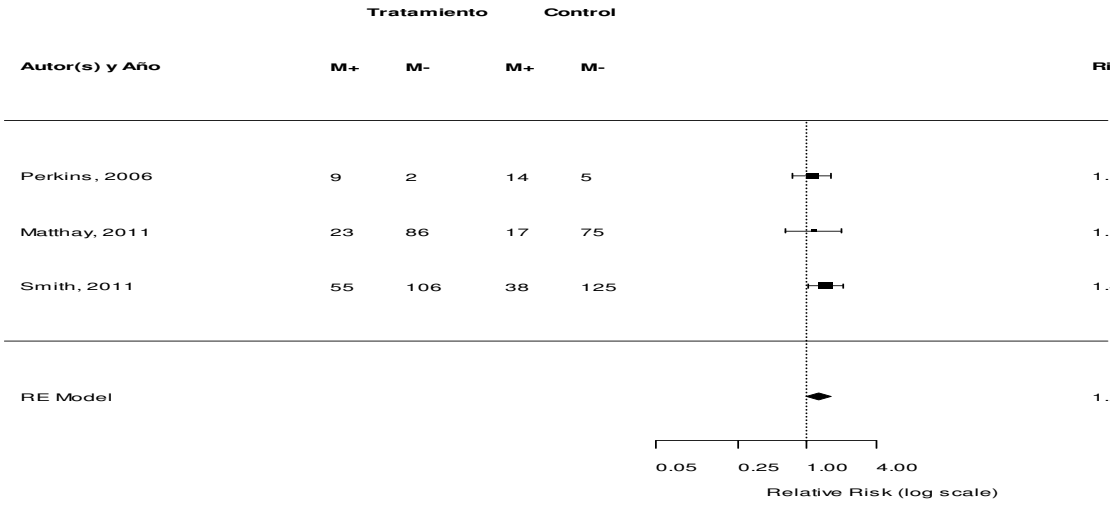


Figura No.4. Diagrama de bosque de 3 estudios realizados sobre el tratamiento farmacológico ***B2- agonistas*** en pacientes con SDRA asociado a la terapia estándar. (M+) indica el número total de muertes, el decir del grupo tratado cuantos murieron y (M-) son no muertes. De forma similar para el grupo control.

Tabla 20. Características de los ECC incluidos en el meta-análisis: B2-agonistas.

Autor	Año	Definición de SDRA	No. De Pacientes	PA/FI	LIS	Intervención	Estrategia de protección pulmonar	Mortalidad	JADAD
Perkins et al (25)	2006	AECC	40	< 200	> 2.5	IV Salbutamol 15 mcg/k/h por 7 días	ARDSnet	28 días	5
Smith et al (27)	2011	AECC	326	< 200	NR	IV Salbutamol 15 mcg/k/h for 7 días	ARDSnet	28 días	5
Matthay et al (26)	2011	AECC	282	<200	NR	Albuterol aerolizado 5 mg c/ 4h / 10 días	TV +-7ml/kg P plateau < 30 cmsH2O	28 días	3

TV: volumen tidal

Continuación Tabla 20. Características de los ECC incluidos en el meta-análisis: B2-agonistas.

Referencia	No. de pacientes	Intervención B2-agonista	Mortalidad		Comentarios
			Grupo intervención	Grupo control	
Perkins et al. 2006 (25) BALTI study	40 (SDRA) LIS >2.5 PaO2/FIO2 <200 mmHg Salbutamol n=21 Placebo n=19	IV Salbutamol 15 mcg/k/h por 7 días	Mortalidad a 28 días		DLVM a 28 d: 6.2 -+ 8.9 vs 5.3 -+8.6 p=0.6 SOFA score: IQR [6-13] vs 11[5-14] p=0.4 Tratamiento con Salbutamol IV mostró reducir el agua pulmonar extravascular, reducir la Pplat y tendencia a reducir la lesión pulmonar. Estrategia para limitar la Pplat no esta reportada.
			9/11 (58%)	14/19 (66%)	
			P=0.4		
Matthay et al. 2011 (26)	282 (68% SDRA) PaO2/FIO2 < 200 mmHg Albuterol n= 109 Placebo n = 92	B2 agonista aerolizado (albuterol) 5 mg c/4h/10 días vs solución salina	Muerte antes de salida a casa		DLVM: 20 (14-22) vs 21 (19- 23) Diferencia (95%CI) : 0 (0-3) p= 0.227 Días libres de UCI: 16 (11, 20) vs 20 (17, 21) IC 95% 1 (0, 4) p= 0.100 Días libres de DMO: 21 (20, 21) vs 21 (19, 23) Diferencia 0 (0, 2) p= 0.320 El ECC fue detenido debido a que se observó una diferencia desfavorable en los DLVM para el tratamiento con Albuterol (–2.2 días).
			23/109 (21.1%)	17/92 (18.4%)	
			Diferencia (95%IC) 2 .5 (- 9.2 to 14.2)p= 0.467		
Smith et al. 2011 (27) BALTI-2	326 (SDRA) PaO2/FIO2 < 200 mmHg Salbutamol n= 162 Placebo n= 164	IV Salbutamol 15 mcg/k/h por 7 días Vs solución salina	Mortalidad a 28 días		DLVM: 8·5 (8·8, 0-26) vs 11·1 (9·3, 0–27) Diferencia –2·7 (–4·7 to –0·7) Días libres de DMO: 16·2 (10·7, 0–28) vs 18·5 (9·8, 0–28) RR –2·3 (–4·5 to –0·1) Estancia en UCI: 17·6 (14·3, 0–85) vs 17·1 (14·0, 0–91) Diferencia 0·5 (–2·6 to 3·6) Estancia hospitalaria: 32·5 (35·9, 0–191) vs 34·9 (36·3, 0–243) Diferencia –2·4 (–10·3 to 5·5) El reclutamiento fue suspendido debido a un significante (p=0·02) incremento de los efectos adversos en el grupo que recibió Salbutamol con respecto a su mortalidad a 28 días.
			55/161 (34%)	38/163 (23%)	
			RR 1.47;(95%CI 1.03 to 2.08) p=0.03		

10.2.4 Óxido nítrico inhalado (iNO)

Ocho ECC fueron incluidos para el análisis (36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44) ver tabla 21:

Tabla No.21. Estudios incluidos en el meta – análisis iNO

No.	Autor	Año	Tpos	Tneg	Cpos	Cneg	Tratamiento
10	Taylor	2004	44	148	39	154	iNO
11	Dellinger	1998	35	85	17	37	iNO
12	Lundin	1999	48	45	38	49	iNO
13	Gerlach	2003	3	17	4	16	iNO
14	Tronzy	1998	9	6	8	7	iNO
15	Metha	2001	4	4	3	3	iNO
16	Michael	1998	11	9	9	11	iNO
17	Park	2003	8	9	2	4	iNO

10.2.4.1 Riesgo relativo

Aquí igualmente se trabajó con el *log* del riesgo relativo (**yi**) como medida. Los valores y sus correspondientes varianzas se muestran en la tabla 22.

Tabla No.22. Medida *log* del riesgo relativo – iNO

No	Autor	Año	Tratamiento	Yi	vi
10	Taylor	2004	iNO	0,12582280	0,03797862
11	Dellinger	1998	iNO	-0,07637298	0,06054311
12	Lundin	1999	iNO	0,16692348	0,02490218
13	Gerlach	2003	iNO	-0,28768207	0,48333333
14	Tronzy	1998	iNO	0,11778304	0,10277778
15	Metha	2001	iNO	0,00000000	0,29166667
16	Michael	1998	iNO	0,20067070	0,10202020
17	Park	2003	iNO	0,34484049	0,39950980

Similarmente los valores por debajo de cero indican un riesgo de mortalidad más bajo para el grupo tratado. Lo que ocurre en sólo 2 de los 8 ECC observados (ver tabla 22).

10.2.4.2 Prueba de heterogeneidad

Tabla No.23. Prueba de Heterogeneidad Datos iNO

Random-Effects Model (k = 8; tau^2 estimator: REML)	
tau^2 (estimación de la cantidad total de la heterogeneidad):	0 (SE = 0.0332)
tau (sqrt de la estimación del total de heterogeneidad):	0
I^2 (% de la variabilidad total debida a la heterogeneidad):	0.00%
H^2 (variabilidad total / variabilidad de la muestra	1.00
Test for Heterogeneity: Q(df = 7) = 1.2983, p-val = 0.9885	

Model Results:

estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
0.1098	0.0951	1.1543	0.2484	-0.0766	0.2962

Del modelo resultante (tabla 23), se tiene que el promedio estimado *log* del riesgo relativo es igual a $\hat{\mu} = 0.1098$ (I.C 95%:-0.0766 0.2962). Al transformar estos valores regresando a la escala de riesgo relativo (exp ($\hat{\mu}$) =1.1161, con 95% C.I 0.9263 a 1.3447). Los resultados sugieren que en pacientes con SDRA el riesgo de morir en los individuos que utilizan el tratamiento iNO, no tiene diferencia significativa con el tratamiento estándar. La hipótesis nula $H_0: \mu = 0$ no se rechaza (z = 1.1543, p >0. 10). Por lo tanto, con los estudios dados que usaron iNO, sólo se puede llegar a concluir que no hay evidencia del efecto del tratamiento versus el tratamiento estándar.

En cuanto a la heterogeneidad de los tratamientos, sabiendo que cuando se tienen muestras pequeñas los estimadores $\hat{\tau}^2$, I^2 y H^2 suelen ser no tan precisos. La estimación de la cantidad total de la heterogeneidad de los *log* riesgos relativos es $\hat{\tau}^2$=0. Luego como se dijo τ^2=0 implica I^2=0%. El estadístico H^2 es la razón de la cantidad total de variabilidad en los resultados observados sobre la cantidad de variabilidad debida al muestreo ($con\ \tau^2 = 0$ se tiene H^2=1). Con base en el valor Q (df = 7) = 1.2983 con p-val = 0.9885 para la prueba de heterogeneidad en este conjunto de estudios, no se puede concluir heterogeneidad en el verdadero valor del efecto del tratamiento.

10.2.4.3 Efectos en la mortalidad

En la figura 5, se puede evidenciar que ninguno de los 8 ECC involucrados tiene importancia ni estadística ni clínica. Estos no presentan mejoría en términos de mortalidad.

El uso de iNO no fue asociado con mejoría significativa de la mortalidad. Incluso, el iNO fue asociado con una tendencia a incrementar el riesgo de muerte (RR 1.12, 95% CI 0.93 to 1.34; p = 0.24) (Fig.4). No se encontró heterogeneidad significativa (Q = 1.2983, df = 7, p = 0.9885, I^2=0%). La calidad metodológica de los ECC incluidos fue pobre, ya que más del 50 % de los ECC incluidos tenía un JADAD score < 3. Además, un análisis de sensibilidad fue llevado a cabo para la intervención con iNO. Pacientes con mayor severidad de la alteración de la oxigenación (PaO2/FiO2 < 150 mmHg) y trabajos con mejor calidad metodológica (JADAD score >3) fueron analizados separadamente con el objetivo de observar si estos análisis por subgrupos cambian el efecto en la mortalidad (Fig. 6 y 7). No se observaron cambios significativos en cuanto al efecto del iNO sobre la mortalidad tampoco en estos subgrupos. Los resultados de éste meta-análisis mostraron que el iNO no mejora la supervivencia. En los ECC incluidos en el meta-análisis no fue usada de forma consistente una estrategia ventilatoria mecánica protectora pulmonar, sin embargo no hay evidencia de un efecto positivo en la adición de iNO a la estrategia ventilatoria para SDRA.

10.2.4.4 Desenlaces en la morbilidad

En cuanto a DLVM y duración de ventilación mecánica los ECC con iNO que los reportan no muestran diferencias estadísticas significativas (36, 37, 38, 40). En cuanto a DMO solo el estudio de Lundin et al. (43) reportó disminución de falla respiratoria pero incrementó la lesión renal aguda. Los demás no mostraron diferencias en cuanto a DMO. En cuanto a oxigenación solo el estudio de Taylor et al. (36) mostró mejoría transitoria de esta, la cual solo se mantuvo por 24 horas, mientras que el trabajo de Micheal et al. (39) no mostró diferencia. En cuanto a estancia hospitalaria y UCI los trabajos que lo reportan (43, 44) no encuentran diferencia estadística significativa.

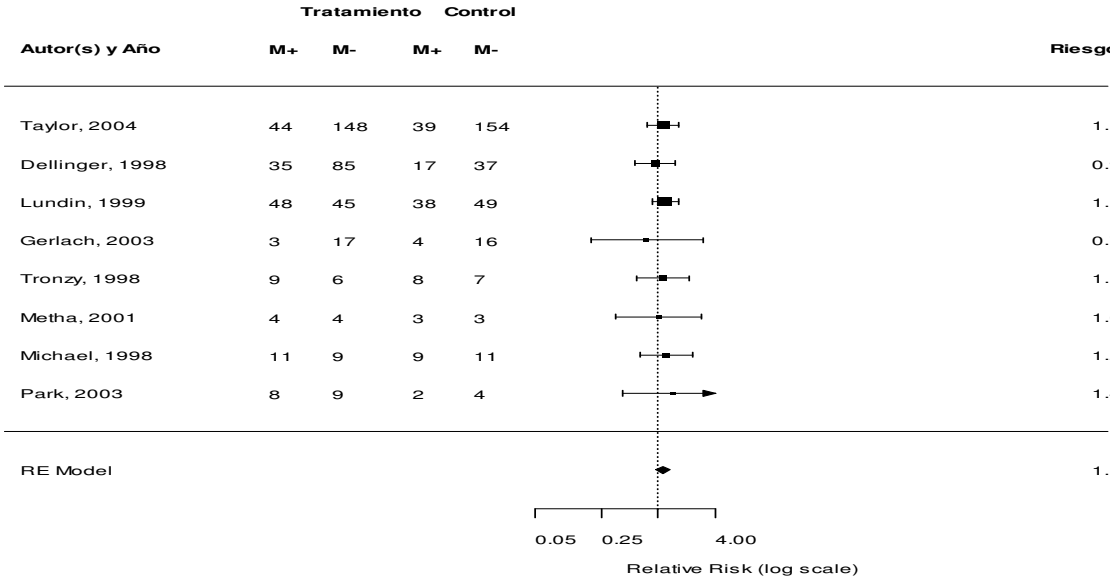


Figura No.5. Diagrama de bosque de 8 estudios realizados sobre el tratamiento farmacológico ***iNO*** en pacientes con SDRA asociado a la terapia estándar. (M+) indica el número total de muertes, el decir del grupo tratado cuantos murieron y (M-) son no muertes. De forma similar para el grupo control.

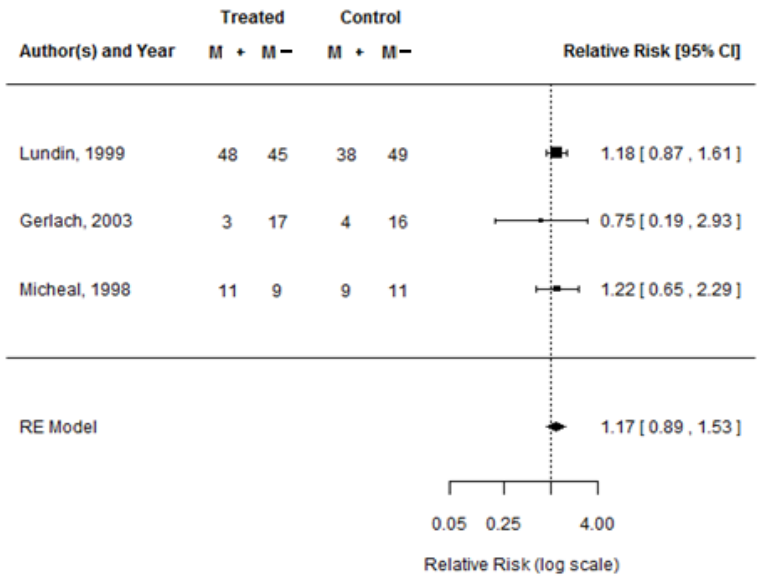


Figura No.6. Diagrama de bosque de 3 ECC realizados sobre el tratamiento farmacológico ***iNO*** en pacientes con SDRA asociado a la terapia estándar cuando la PAFI < 150. (M+) indica el número total de muertes, el decir del grupo tratado cuantos murieron y (M-) son no muertes. De forma similar para el grupo control.

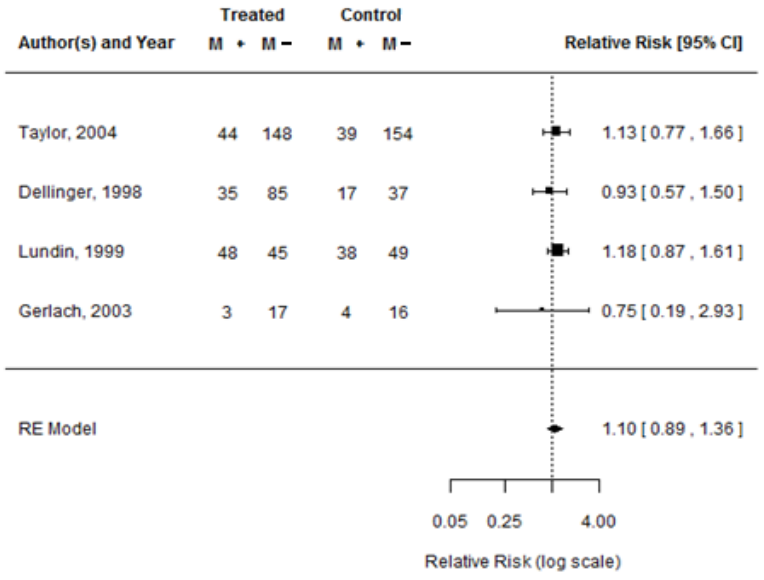


Figura No.7. Diagrama de bosque de 4 ECC realizados sobre el tratamiento farmacológico ***iNO*** en pacientes con SDRA asociado a la terapia estándar cuando su JADAD score es > 3. (M+) indica el número total de muertes, el decir del grupo tratado cuantos murieron y (M-) son no muertes. De forma similar para el grupo control.

Tabla 24. Características de los estudios incluidos en el meta-análisis: iNO

Autor	Año	Definición de SDRA	No. de pacientes	PA/FI	LIS	Intervención	Estrategia de protección pulmonar	Mortalidad	JADAD
Tronzy et al. (38)	1998	AECC	30 (SDRA)	< 200	> 2.5	iNO 2.5, 5, 10, 20, 30, 40 ppm por 10 min, titulación diaria	TV 10 ml/Kg	30 días	2
Micheal et al. (39)	1998	Modificada AECC	37 (SDRA) (3 pacientes pediátricos excluidos)	< 150	≥ 3	iNO titulación c 6 h (5, 10, 15, 20 ppm) for 24 hours	NR	No claro	2
Payen et al. (40)	1999	AECC	203 (SDRA)	< 200	2 – 3	iNO of 10 ppm hasta criterio de oxigenación y PEEP fueran logrados	TV y P plat limitada	90 días	2
Metha et al. (41)	2001	AECC modificada	13 (SDRA)	< 200	> 2.5 (1 paciente con LIS < 2.5 excluido)	iNO 5, 10, 20 ppm cada 30 minutos, titulación diaria por 4 días	NR	68 días	2
Park et al. (42)	2003	AECC	23 (SDRA)	< 200	2 - 3.5	iNO 5 ppm, (Media : 8.2 días)	TV 6 ml/Kg	28 días	1
Dellinger et al. (37)	1998	AECC	177 (SDRA)	< 200	NR	iNO 1.25, 5, 20, 40, u 80 ppm, por 28 días o hasta extubación	P plat < 35 cmsH2O	28 días	3
Lundin et al. (43)	1999	Otra	268 (SDRA)	< 150	2.61 ± 0.53	Dosis más bajas efectivas por 30 días o hasta endpoint	NR	28 días	3
Gerlach et al. (44)	2003	AECC	54 (SDRA)	< 150	>2.5	iNO 10 ppm por al menos 96 horas	Ventilación presión - control	No claro	3
Taylor et al. (36)	2004	AECC modificada	385 (SDRA)	< 200	NR	NO (5 ppm) hasta alcanzar criterio de oxigenación y PEEP deseado o hasta final del ensayo (28 días) vs placebo	P plat <35 cmsH2o	1 año	5

NR: No reporta
VT: volumen tidal

Continuación tabla 24. Características de los ECC incluidos en el meta-analisis

Referencias	No. de Pacientes	Intervención iNO	Mortalidad grupo intervención	Mortalidad grupo control	Comentarios
Taylor et al. 2004 (36)	385 (SDRA) PaO2/FIO2 <200	NO (5 ppm)hasta que criterio de oxigenación y PEEP fueron encontrados o hasta el final del ensayo (28 días) vs placebo	Mortalidad a 1 año		Desenlaces significativos: DLVM: (media [SD], 10.6 [9.8] días en el grupo placebo Vs 10.7 [9.7] días en el grupo iNO, p=0.97, diferencia -0-1 día [95% IC, -2 a 2.9 días]. Hubo un incremento significativo en la PaO2 inicial por 24 h que retorno al basal en 48 h.
			44/192 (23%)	39/193% (20%)	
			P = 0.54		
Dellinger et al. 1998 (37)	177 (ARDS) PaO2/FIO2 <200	NO 1.25, 5, 20, 40, or 80 ppm, por 28 días o hasta extubación vs Placebo	Mortalidad a 28 días		Desenlace primario: DLVM: 7.2 +/- 9.6 (SD) para grupo placebo, 6.4 +/- 7.1 para grupo 1.25 ppm, 9.0 +/- 9.2 para grupo 5 ppm, 4.6 +/- 7.5 para grupo 20 ppm, y 4.0 +/- 6.0 para grupo 40 ppm. No hubo diferencia en la tasa de mortalidad o número de días vivo después de extubación. El estudio no tuvo poder para mostrar beneficio en otros desenlaces. Estancia en UCI, hospitalaria, días sin DMO no fueron reportados.
			35/120 (29.1%)	17/54 (31.48%)	
			P no reportada		
Lundin et al. 1999 (43)	268 (SDRA) PaO2/FIO2 < 150 mmHg	iNO 1-40 ppm por 30 días o hasta alcanzar end point	Mortalidad a 30 días		iNO en SDRA temprano no alteró la mortalidad. iNO redujo la frecuencia de falla respiratoria severa. Alteración de la función renal fue más frecuente en grupo iNO (RR 2.18 ((1.19 to -4.02)). Estancia en UCI 18.3 vs 13.8% vs 6.8%. Estancia hospitalaria 13% vs 16% vs 9.1%.
			48/93 (44%)	38/87 (40%)	
			P > 0.2		
Gerlach et al. 2003 (44)	40 (SDRA) iNO n=20 Control n= 20 LIS > 2.5	iNO 10 ppm por al menos 96 h	No es claro		Duración de VM: 34 vs 32 p=0.216, Días en UCI: 48 vs 39 p=0.216 Falla orgánica adicional: 3 vs 3.5 p=0.612* Pacientes en grupo iNO requirieron menos ECMO que los pacientes en grupo control.
			3/20 (15%)	4/20 (20%)	
			P=0.99		
Payen et al. 1999 (40)	203 (SDRA)	iNO 10 ppm por 5 días (duración media)	90 días		Reportado en forma de abstract VT y Pplat limitado JADAD =2
			53/98 (54%)	53/105 (50.47%)	
			P = NR		
Tronzy et al. 1998 (38)	30 (SDRA) LIS >2.5	iNO 2.5-40 ppm/día/8 días (duración media)	30 días		Duración de VM: 22.3-+ 6 2.5 d vs 24.1-+ 6 2.5 d. PaO2/FIO2 189.8 (SD 40.1) vs 166.3 (SD 53.2) MD 23.5 (-10.21 to 57.21). (p = 0.54) Eficacia del iNO en función pulmonar no fue significativa después del primer día de seguimiento.
			9/15 (60%)	8/15 (53.3%)	
			P = NR		
Metha et al. 2001 (41)	13 (SDRA) PaO2/FIO2 < 200	iNO 5-20 ppm hasta mejor PaO2/FIO2 por 8 días (duración media)	68 días		Disminución de PAP y mejor PaO2/FIO2 con iNO por 24 h. 1 paciente con LIS <2.5 (excluido). Otros desenlaces no reportados.
			4/8 (50%)	3/6 (50%)	
			P = NR		
Micheal et al. 1998 (39)	37 (SDRA) PaO2/FIO2 >150 LIS >2.5	iNO 5-20 ppm /72 h	No claro		iNO no tuvo una mejoría sostenida en oxigenación comparada con terapia convencional. Reportó estrategia con VT limitada. 3 pacientes pediátricos fueron excluidos. Estancia en UCI, estancia hospitalaria y días libres de VM no fueron reportados.
			11/20 (55%)	9/20 (45%)	
			P = NR		
Park et al. 2003 (42)	23 (SDRA)	iNO 5 ppm	28 días		Aplicación combinada de iNO y maniobra de reclutamiento puede ser beneficiosa y segura para pacientes con SDRA. Estrategia de VT limitada reportada. 6 pacientes con LIS < 2.5 (grupo reclutamiento fueron excluidos).
			8/17 (47%)	2/6 33.3%	
			P = NR		

NR: no reportada
VT: volumen tidal

10.2.5 Bloqueadores neuromusculares (BNM)

Se encontró un ECC que involucra el uso de los BNM en el tratamiento de SDRA severo realizado por Papazian et al (15). Este ECC doble ciego reclutó pacientes con SDRA severo que se presentaron en la UCI dentro de las 48 horas de inicio del cuadro. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir Cisatracurio en bolo e infusión (grupo experimental) vs recibir la terapia estándar (grupo control). El desenlace primario fue la tasa de mortalidad hospitalaria a 90 días. La tasa bruta de mortalidad a 90 días fue 31.6% (95% CI, 25.2 to 38.8) en el grupo de Cisatracurio y 40.7% (95% CI, 33.5 to 48.4) el grupo placebo (P = 0.08). Este efecto benéfico estuvo confinado a pacientes con lesión pulmonar aguda severa (PaO2/FiO2 < 120). Entre estos pacientes, la mortalidad fue 30.8% en el grupo de Cisatracurio y 44.6% en el grupo control (P = 0.04). El desenlace secundario fue mortalidad a 28 días, siendo este 23.7% en el grupo intervención (95% CI, 18.1 to 30.5) y 33.3% (95% CI, 26.5 to 40.9) en el grupo placebo (P = 0.05). La razón de riesgo para retiro de ventilación mecánica fue 1.41 (95% CI, 1.08 to 1.83; P = 0.01) a favor del Cisatracurio. Los días libres de UCI y falla orgánica (diferente de los pulmones) fueron mayores en el grupo intervención comparado con en el grupo placebo (15.8±9.9 días, vs. 12.2±11.1 días; P = 0.01). Hubo menor número de complicaciones en el grupo de Cisatracurio.

Tabla 25. Características del estudio incluido en la revisión: BNM

<table>
<tr><th>Referencias</th><th>No. de pacientes</th><th>Intervención Cisatracurio</th><th colspan="2">Mortalidad</th><th>Comentarios</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Papazian et al (15)</td><td rowspan="4">340 (SDRA)

Cisatracurio n = 177
Placebo n = 162

PaO2/FIO2 < 150 mmHg</td><td rowspan="4">Dosis de carga: 15 mg
Dosis de infusión: 37,5 mg/h por 48 hrs vs placebo</td><td>Grupo intervención</td><td>Grupo control</td><td rowspan="4">DLVM a 28 días: 10.6±9.7 vs 8.5±9.4 p=0.04
Días libres de UCI a 28 días : 6.9±8.2 vs 5.7±7.8 p=0.16
Días libres de DMO a 28 días (media): 19.7+-9.58 vs 17.3 +-10.72 p= 0.056
Estancia hospitalaria NR
Estrategia de control de Pplat < 25 cms H2o
Tratamiento con NMB mejoró la tasa de supervivencia ajustada a 90 días, incrementó los DLVM y fuera de UCI y disminuyó la incidencia de barotrauma durante los primeros 90 días. Sin embargo no mejoró de forma significativa la mortalidad global a 90 días. JADAD 5.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Mortalidad hospitalaria a 28 días</td></tr>
<tr><td>42 /177 (23.7%)</td><td>54/162 (33.3%)</td></tr>
<tr><td colspan="2">P =0.05</td></tr>
</table>

10.2.6 Antagonista del Factor VIIa Recombinante

Vincent et al. (48) llevaron a cabo un ECC multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo con 214 pacientes con LPA/SDRA de los el 64 % tenían SDRA moderado a severo. En estos pacientes probaron en una relación 2:1 el FFR-rFVIIa contra placebo. Se recolectó datos de parámetros de coagulación, niveles de dímero D, niveles de IL-6, signos vitales, parámetros ventilatorios, LIS score y SOFA score. El ECC fue detenido prematuramente debido a un incremento significativo de la tasa de mortalidad a 28 días en uno de los grupos de intervención (4 x 400 µg/kg), comprado con el placebo.

10.2.7 Proteína C activada (PCA)

En la fisiopatología de la LPA hay mecanismos que involucran la lesión microvascular, la inflamación y la alteración en la cascada de coagulación. En estos pacientes se observa una disminución en los niveles de proteína C plasmática, encontrando asociación con aumento de la mortalidad y disminución de los DLVM. Teniendo en cuenta estos hallazgos se realizó un ECC(49) donde aleatorizaron pacientes con LPA/SDRA a recibir PCA a 24 mg/kg/dia por 4 días por 96 horas vs placebo, con el fin de incrementar los niveles de PCA y revertir el proceso fisiopatológico y por ende mejorar los desenlaces. Los pacientes elegidos eran pacientes con LPA/SDRA que no tuvieran sepsis severa con APACHE de 25 o más. Sin embargo, aunque los niveles de proteína C en plasma se incrementaron y el espacio muerto en pulmón disminuyó, esto no fue beneficioso en cuanto a DLVM (desenlace primario), mortalidad o LIS score. El ECC fue detenido por futilidad y no fue reportado en meta-análisis previos (49).

Tabla 26. Características del ECC incluido en la revisión: Antagonista del F VIIa

<table>
<tr><th rowspan="2">Referencia</th><th rowspan="2">No. de pacientes</th><th rowspan="2">Sitio activo Factor VIIa recombinante inactivado</th><th colspan="2">Mortalidad</th><th rowspan="2">Comentarios</th></tr>
<tr><th>Grupo intervención</th><th>Grupo control</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Vincent et al. (48)</td><td rowspan="4">214 con LPA/SDRA, 64.2% con SDRA (PaO2/FiO2 < 200)</td><td rowspan="4">FFR-rFVIIa en estrategia de simple y multiple dosis</td><td colspan="2">Mortalidad a 28 días</td><td rowspan="4">El ECC fue detenido cuando un significante incremento en el riesgo de muerte fue observado en uno de los grupos de intervención (4 x 400 mcg/kg)</td></tr>
<tr><td>36/144 (25%)</td><td>15/70(21.4%)</td></tr>
<tr><td colspan="2">p=0,6016</td></tr>
</table>

Tabla 27. Características del ECC incluido en la revisión: PCA recombinante

Referencia	No. de pacientes	Intervención Proteína C activada	Mortalidad		Comentarios
			Grupo de intervención	Grupo control	
KD Liu,Z Huo et al. (49)	75 (SDRA/LPA)	APC 24 mcg/k/h por 96 hrs vs placebo	Mortalidad a 60 días		El ECC fue detenido por futilidad
			5/37 (13.5%)	5/38(13,5%)	
			P =1.0		

10.2.7 Sesgo de publicación

En cuanto al sesgo de publicación se observó que existe riesgo de este al observar una asimetría en la gráfica Funnel plot (fig. 8).

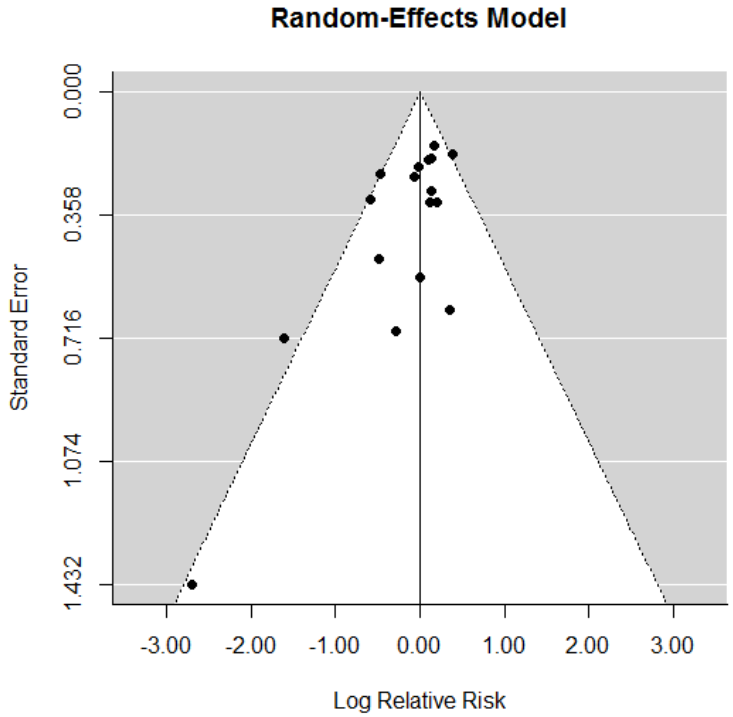


Fig.8 Se observa asimetría en el Funnel plot, ya que parecen más representativos los estudios que tienen resultados positivos a favor de las terapias farmacológicas.

Al observar este gráfico de embudo o Funnel plot (Fig.8), lo que podemos deducir es que esta asimetría significa riesgo de sesgo de publicación. Esto se explica porque los estudios con resultados positivos a favor de la terapia farmacológica encontrados en la búsqueda bibliográfica tienden a magnificar su poder estadístico con respecto a la terapia estándar.

11. Discusión y limitaciones

Nuestro estudio es una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis que buscó determinar la eficacia (disminución de la mortalidad) de los tratamientos farmacológicos asociados a la terapia estándar en los pacientes que desarrollan SDRA moderado a severo cuando se compara con la terapia estándar únicamente. Además se buscó describir el efecto de estas intervenciones en cuanto a desenlaces secundarios como DMO, días de estancia hospitalaria, días de estancia en UCI y aumento de los DLVM, cuando los ECC incluidos los reportaban. En nuestro trabajo se documentó que el uso de esteroides asociado a la terapia estándar mostró una tendencia a mejorar la supervivencia, que el uso de NET asociada a terapia estándar tiene una mejoría pequeña pero significativa de la mortalidad y que el uso de B2-agonistas tiene una tendencia a incrementar la mortalidad.

Encontramos que adicionar esteroides endovenosos a la terapia estándar (estrategia de ventilación mecánica protectora de pulmonar) tan solo tiene una tendencia a mejorar la supervivencia que no alcanza una diferencia estadística significativa en paciente adultos con SDRA moderado a severo, comparado con la terapia estándar.

Debido a la buena calidad metodológica de los ECC incluidos en el meta-análisis, podemos concluir que los esteroides parecen ser seguros (el perfil de seguridad de los esteroides durante los ECC mostraron en general bajas tasas de complicaciones) aunque su resultado en cuanto a mortalidad no tiene diferencia estadística significativa. Sin embargo, los clínicos deberán balancear este peso de la evidencia con la probabilidad de tener efectos adversos (infecciones, debilidad neuromuscular, hiperglicemia, etc).

Estos resultados acerca de los esteroides son consistentes con otros trabajos. El meta-análisis de Tang et al. (17) que incluyó 648 pacientes, junto con otros estudios de cohortes mostraron una tendencia de los esteroides a reducir la mortalidad (los ECC tuvieron un riesgo relativo de 0.51 (95% CI 0.24 –1.09) y los estudios de cohortes tuvieron un riesgo relativo de 0.66 (95% CI 0.43 – 1.02). En estos trabajos tampoco se encontró una diferencia estadística significativa.

En cuanto a NET, nuestro trabajo demostró que hay una mejoría pequeña pero estadísticamente significativa en cuanto a supervivencia para los pacientes que reciben NET asociado a la terapia estándar comparada con la terapia estándar sola, resultado que parece ser concordante con otros trabajos.

En el meta-análisis de Pontes-Arruda (35) se evaluaron 296 pacientes provenientes de 3 estudios. Estos mostraron que el uso de EPA + GLA fue asociado a una reducción del 60 % en el riesgo de muerte por todas las causas intrahospitalaria a 28 días (OR = 0.40; 95% IC = 0.24 – 0.68; P = .001). Además encontraron que la dieta con EPA + GLA fue asociada con un incremento en los DLVM de 4.9 días a 28 días de observación para pacientes con LPA y SDRA, un

incremento de 4.3 en los días libres de UCI y una significativa reducción (83%) en el riesgo de desarrollar nuevas fallas orgánicas (OR = 0.17; 95 % CI = 0.08 – 0.34; P < .0001).

Dada la temprana finalización del ECC OMEGA - 3 (24), no se pudo dar evidencia de que la adición de soporte nutricional enteral enriquecido a la ventilación mecánica protectora, tenga un efecto en la mortalidad en pacientes con SDRA moderado a severo. Este ECC fue detenido tempranamente debido a que a pesar de un incremento de 8 veces en los niveles plasmáticos de ácido eicosapentaenoico de los pacientes que reciben el suplemento n-3, tuvo menos DLVM (14.0 vs 17.2; P = .02) (diferencia, −3.2 [95 % CI, −5.8 to −0.7]) y menos días libres de UCI (14.0 vs 16.7; P = .04). Pacientes en el grupo n-3 también tuvieron menos días libres de DMO (12.3 vs 15.5; P = .02).

En cuanto a la aplicación de iNO a pacientes que reciben la terapia estándar para pacientes con SDRA moderado a severo, nuestro trabajo no encontró disminución de la mortalidad cuando se comparó con pacientes que reciben solo la terapia estándar. En cuanto a DLVM y duración de ventilación mecánica los estudios que los reportan no muestran diferencias estadísticas significativas (36, 37, 38, 40). En cuanto a DMO solo el estudio de Lundin et al. (43) reportó disminución de falla respiratoria pero incrementó la lesión renal aguda. Los demás no mostraron diferencias en cuanto a DMO. En cuanto a oxigenación solo el estudio de Taylor et al. (36) mostró mejoría transitoria de esta, la cual solo se mantuvo por 24 horas, mientras que el trabajo de Micheal et al. (39) no mostró diferencia. En cuanto a estancia hospitalaria y UCI los trabajos que lo reportan (43, 44) no encuentran diferencia estadística significativa.

Por otra parte en los trabajos que utilizaron iNO se realizó análisis de sensibilidad con el fin de saber si al examinar otras variables relevantes el resultado en cuanto a efectividad de esta terapia podría cambiar o no. Dicho análisis se realizó en los pacientes con alteración más severa de la oxigenación (PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg) y a aquellos trabajos con mayor calidad metodológica (JADAD score >3). El resultado fue que no se observó cambios significativos en cuanto a la mortalidad en estos subgrupos tampoco. Cabe resaltar que solo se realizó análisis de sensibilidad con los trabajos que involucraban la terapia con iNO, ya que solo en este grupo farmacológico se contaba con un número suficiente de ECC, mientras que en los otros grupos farmacológicos la cantidad de ECC disponibles era escasa.

Estos resultados con respecto al iNO son consistentes con otros resultados como los provenientes del trabajo de Afshari et al. (46) donde a pesar de tener una mejoría inicial, el iNO no mostró mejorar la supervivencia y por el contrario podría ser deletereo (puede causar alteración de la función renal), no reduce los costos, no disminuye la estancia en UCI, ni disminuye la estancia hospitalaria.

Usualmente, el iNO es bien tolerado por los pacientes con SDRA y aparentemente mejora la oxigenación y los desenlaces fisiológicos como son la disminución de la

presión arterial pulmonar. Sin embargo, esta mejoría es transitoria y usualmente no va más allá de 24 horas. No se ha encontrado mejoría en ninguno de los desenlaces como mortalidad. Además, el incremento en el costo y la necesidad de encontrar una dosis óptima en cada paciente hace que el uso del iNO asociado a la terapia estándar sea menos favorable que el uso de solo tratamiento estándar. Además, la metahemoglobinemia es una complicación potencial que necesita monitoria estrecha cuando se utilizan altas dosis (> 40 ppm).

En cuanto a los BNM el único ECC disponible fue el presentado por Papazian et al. (15). En este ECC se reclutó pacientes con SDRA severo que se presentaron en la UCI dentro de las 48 horas de inicio del cuadro. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir Cisatracurio en bolo e infusión (grupo experimental) vs recibir la terapia estándar (grupo control). Los resultados mostraron que en los pacientes recibieron Cisatracurio había una tendencia que no alcanzaba significancia estadística para reducir la mortalidad con respecto al grupo control. Pero cuando se evaluó al grupo de pacientes con enfermedad más severa (PAFI < 120), se observaba una disminución de la mortalidad con diferencia estadística significativa a favor del grupo en el que usó Cisatracurio (mortalidad fue 30.8 % en el grupo de Cisatracurio y 44.6 % en el grupo control, P = 0.04). Además los días libres de UCI y los días libres de de DMO, fueron mayores en el grupo intervención comparado con en el grupo placebo. Este efecto es explicado por el bloqueo neuromuscular y las propiedades antiinflamatorias de los BNM, las cuales modularían la carga inflamatoria del SDRA. Sin embargo, más ECC que involucren BNM son necesarios con el objetivo de confirmar estos hallazgos iniciales y poder implementar esta estrategia como parte del armamentario farmacológico contra el SDRA severo.

En lo referente al Antagonista del factor VII recombinante, sabemos que el factor tisular es expuesto en el endotelio de los pacientes que padecen SDRA. La formación del complejo Factor tisular – F VIIa sobre la superficie celular activa la cascada de coagulación e induce respuestas intracelulares las cuales producen mediadores inflamatorios e inhibición de la fibrinólisis (47). Vincent et al (48) llevaron a cabo un ECC multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en el cual probaron en una relación 2:1 el FFR-rFVIIa contra placebo. El ECC fue detenido prematuramente debido a un incremento de la tasa mortalidad en uno de los grupos de intervención (4 x 400 µg/kg) con respecto al placebo.

Para la PCA se encontró un ECC que no había sido reportado en meta-análisis previos (49). En este trabajo aunque la administración de este fármaco mostró una elevación en los niveles de proteína C plasmática y una disminución del espacio muerto pulmonar, no se encontró un beneficio clínico en cuanto a DLVM (desenlace primario), como tampoco en la tasa de mortalidad ni en el LIS score. Este ECC fue detenido por futilidad.

El SDRA es una enfermedad compleja con UNA alta tasa de mortalidad. Esta se caracteriza por un estado proinflamatorio el cual es el evento central en el desarrollo de esta entidad, sin embargo posee muchas vías fisiopatológicas

involucradas (9). Teniendo en cuenta esto, es difícil pensar que interviniendo solo una de estas múltiples vías con un único fármaco, podríamos reducir su mortalidad.

Estudios recientes tanto farmacológicos como no farmacológicos han mostrado cómo las terapias más efectivas podrían ser las que se aplican a pacientes con trastornos más severos de la oxigenación. Como observamos en nuestro marco teórico, en estudios pasados han incluido pacientes con trastornos no severos de la oxigenación (LPA), puede que se haya sesgado el resultado (sesgo de selección) hacia una ausencia de efectividad, por esto nuestro trabajo se centró en analizar los pacientes con trastorno más severo de la oxigenación (SDRA moderado a severo).

Nuestro estudio tiene varias implicaciones para la práctica clínica diaria:

Primero, la adición de esteroides a una estrategia de ventilación mecánica protectora pulmonar ha mostrado tener una tendencia a mejorar la mortalidad, lo cual es concordante con otros autores han reportado resultados similares (54, 55), por lo cual esta terapia podría ser tenida en cuenta de forma individualizada como parte del armamentario farmacológico por parte de los clínicos.

Segundo, el uso de NTE asociada a la estrategia ventilatoria protectora pulmonar mostró disminuir de forma pequeña pero significativa la mortalidad en estos pacientes cuando se compara con la terapia estándar, lo cual podría convertir a esta terapia en una medida aplicable para este grupo de pacientes.

Tercero, los BNM en infusión intravenosa con Cisatracurio por 48 horas aparecen como una terapia promisoria, ya que mostraron resultados positivos en cuanto a mortalidad a 28 días, pero estos resultados provienen de un solo trabajo, lo que nos obliga a realizar nuevos ECC que permitan corroborar estos hallazgos.

Cuarto, sin embargo observamos que adicionar B2–agonistas a la estrategia ventilatoria protectora no fue asociada a mejorar la supervivencia en este grupo de pacientes y por el contrario mostró que podría ser deletérea al incrementar el riesgo de muerte y la incidencia de eventos adversos, por lo cual no seria recomendable utilizar esta terapia en este grupo de pacientes.

Quinto, los trabajos que incluyeron antagonista de F VIIA recombinante y PCA no mostraron beneficio en este grupo de pacientes, por lo cual estos fármacos no tienen aplicación en esta entidad.

Estos resultados nos permitirían recomendar de forma individualizada la adición de esteroides y NTE a la estrategia ventilatoria protectora pulmonar para tratar pacientes con SDRA moderado a severo. Por otra parte estos resultados nos muestran la necesidad de realizar más ECC que incluyan el uso de esteroides, NTE y BNM solo en adultos con SDRA moderado a severo para poder comprobar a ciencia cierta la utilidad de estos medicamentos en este grupo de pacientes. Por

otra parte con estos resultados, nosotros desaconsejamos el uso de B2-agonistas en este grupo de pacientes. Estos ensayos deben tener en cuenta el uso estrategias de ventilación mecánica protectora pulmonar.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones:

Primero, son pocos los ECC disponibles en la literatura que incluyan exclusivamente pacientes con SDRA moderado a severo. En lugar de esto, la población incluida en la mayoría de los ECC es heterogénea. Por lo tanto, la magnitud de los sesgos de selección pueden afectar los resultados, al incluir pacientes con menor grado de severidad de la enfermedad. Sin embargo, nuestro estudio solo incluyó pacientes con grado moderado a severo de la enfermedad de acuerdo a la definición AECC o moderado a severo de acuerdo a la definición de Berlín.

Segundo, muchos estudios incluidos en el meta-análisis fueron desarrollados más de una década atrás, entonces cualquier contacto o clarificación por parte de los autores fue difícil de lograr, lo cual hizo que excluyéramos varios ECC, ya que esta limitante impidió incluir solo los pacientes con SDRA más gravemente enfermos en el análisis estadístico.

Tercero, en el grupo de esteroides el trabajo de Confalonieri et al. y en el grupo de NET el trabajo de Gadek et al. no reportan de manera clara una estrategia de ventilación protectora pulmonar, por lo cual no cumplirían estrictamente con los criterios de inclusión. La estrategia de ventilación mecánica protectora pulmonar es hasta el momento la única intervención que ha sido relacionada con una reducción significativa de la mortalidad (22 %) y aumento de los DLVM según el grupo ARDSnet. Por lo tanto esta se convertió en una estrategia de orden global, en la cual se usa ventilación mecánica con bajos volúmenes corrientes y bajas presiones meseta. Sin embargo, esta estrategia fue implementada posterior a su publicación en el año 2000, lo cual explica porque algunos de los trabajos incluidos en esta revisión no la reportan de forma clara.
Por esta razón, el grupo investigador decidió incluir algunos trabajos que no reportaban de forma clara y precisa esta información, ya que ante la poca cantidad de trabajos disponibles excluirlos sería quedar con muy pocoos trabajos para analizar haciendo imposible realizar éste meta-análisis. Sin embargo es claro que para próximos trabajos, todos los pacientes incluidos deberán recibir la terapia estándar sin excepción.

En cuanto al sesgo de publicación, el gráfico de embudo (Funnel plot) hecho para este fin luce asimétrico, lo que significa que la existencia de dicho riesgo de sesgo es significativo. Esto se explica porque los estudios con resultados positivos a favor de la terapia farmacológica encontrados en la búsqueda tienden a magnificar su poder estadístico con respecto a la terapia estándar.

A pesar de estas limitaciones, esta revisión sistemática y meta-análisis incluyó nuevos ECC y nuevas terapias farmacológicas no incluidas revisiones previas,

además mostró una serie de hallazgos interesantes con respecto a los esteroides, NET y los B2-agonistas, los cuales esperamos sean de ayuda para los clínicos en su toma de decisiones cuando deben enfrentar pacientes con SDRA moderado a severo.

12. Conclusiones

Nuestra revisión sistemática y meta-análisis mostró que la adición de esteroides a una estrategia de ventilación mecánica protectora pulmonar fue asociada a una tendencia a reducir la mortalidad, además la NTE mostró una pequeña pero significativa disminución de la mortalidad. No se encontró beneficio con el uso de iNO, B2-agonistas, antagonistas de FVIIA recombinante y PCA. Además se encontró un posible incremento de la mortalidad y eventos adversos con el uso de iNO y B2-agonistas. Se encontró moderada heterogeneidad entre los ECC con esteroides. Se debe aumentar el número de estudios en cada una de los tratamientos para mejorar el nivel de evidencia con respecto a los efectos de dichos tratamientos sobre los desenlaces clínicos (mortalidad y morbilidad).

13. Referencias

1. Ashbaugh D, Bigelow D, Petty T, Levine BE. Acute respiratory distress in Adults. Lancet 1967; 290: 319 - 323.
2. Petty T, Ashbaugh D. The Adult Respiratory Distress Syndrome: Clinical Features, Factors Influencing Prognosis and Principles of Management. Chest 1971; 60; 233 - 239.
3. Bernard G, Artigas A, Brigham K, 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. Brun-Buisson C, Minelli C, Lemaire F, 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.
5. Phua J, Ferguson N, 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
6. Bernard G, Artigas A, Brigham K, 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
7. Murray J, Matthay M, Luce L, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Res Dis 1988; 139: 720 – 723.
8. Ranieri V, Rubenfeld G, Thompson B, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. JAMA. 2012; 307 (23): 2526 – 2533.
9. Vincent J, Zambon M. 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.
10. Ware L, Matthay M. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342: 1334 - 1349.
11. Wheeler A, Bernard G. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. Lancet 2007; 369: 1553 - 1564.
12. 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.
13. Briel M, Meade M, Mercat A, 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.
14. 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. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med 2000; 342: 1301 - 1308.
15. Papazian L, Forel J, Gacouin A, et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 2010; 363: 1107 – 1116.

16. Shariatpanahi Z, Taleban F, Mokhtari M, et al. 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.
17. Raoof S, Goulet K, Esan A, et al. Severe Hypoxemic Respiratory Failure Part 2. Nonventilatory Strategies. Chest 2010; 137 (6): 1437 - 1448.
18. Ng Gong M. Genetic epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome: Implications for future prevention and treatment. Clin Chest Med. 2006 December; 27(4): 705 – x.
19. Reddy A, Kleeberger S. Genetic polymorphisms associated with acute lung injury. Pharmacogenomics. 2009 September; 10 (9): 1527 – 1539.
20. Adhikari N, Burns K, Meade M O, et al. 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.
21. Gadek J, DeMichelle S, Karlstad M, 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 (8): 1409 - 20.
22. Singer P, Theilla M, Fisher H, 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: 1033 - 1038.
23. Pontes-Arruda A, DeMichele S, Seth A, 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. Rice T, Wheeler A, Thompson B, et al. Enteral Omega-3 Fatty Acid, gamma- Linolenic Acid,and antioxidant supplementation in Acute Lung Injury. JAMA. 2011; 306 (14): 1574 - 1581.
25. Perkins G, McAuley D, Thickett D, et al. The B -Agonist Lung Injury Trial (BALTI). A Randomized placebo-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 281 – 287.
26. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized b 2-Agonist for treatment of Acute Lung Injury. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 561 – 568.
27. Smith F, Perkins G, Gates S, et al. Effect of intravenous β-2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2012 January; 379: 229 – 235.
28. Sud S, Friedrich J, Taccon P, 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.
29. Abroug F, Ouanes L, Dachraoui F, 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

30. Jadad A, Moore R, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled clinical trials. 1996; 17 (1): 1 – 12.
31. Meduri U, Golden E, Freire A, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS. Results of a randomized controlled trial. Chest 2007; 131; 954 - 963.
32. Steinberg K, Hudson L, Goodman R, et al. Efficacy and safety of Corticosteroids for persistent Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 2006; 354: 1671 - 84.
33. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired Pneumonia. A preliminary randomized study. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 242 – 248.
34. Meduri U, Headley A, Golden E, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving Acute Respiratory Distress Syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 1998; 280 (2): 159 - 65.
35. Olivo S, Macedo L, Gadotti I et al. Scales to asses the quality of randomized controlled Trials: A systematic review. Phisycal Therapy. 2008; 88 (2).
36. Taylor R, Zimmerman J, Dellinger R, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291 (13): 1603 – 9.
37. Dellinger R, Zimmerman J, Taylor R, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: Results of a randomized phase II trial. Crit Care Med 1998 Jan; 26 (1): 15 - 23.
38. Troncy E, Collet J, Shapiro S, et al. Inhaled nitric oxide in Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1483 – 1488.
39. Michael J, Barton R, Saffle J, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy effect on oxygenation in ARDS. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1372 – 1380.
40. Payen D, Vallet B, for the Genoa group. Results of the French prospective multicentric randomized double-blind placebo-controlled trial on inhaled nitric oxide in A RDS [abstract]. Int Care Med. 1999; 25 Sl 1: 83.
41. Mehta S, Simms H, Levy M, et al. Inhaled nitric oxide improves oxygenation acutely but not chronically in acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. Journal of applied research in clinical and experimental therapeutics 2001; 1: 73 – 84.
42. Park K, Lee Y, Oh Y, et al. Combined effects of inhaled nitric oxide and a recruitment maneuver in patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Yonsei Medical Journal 2003; 44 (2): 219 – 26.
43. Lundin S, Mang H, Smithies M, et al. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. Int Care Med. 1999; 25: 911 – 9.
44. Gerlach H, Keh D, Semmerow A, et al. Dose-response characteristics during long -term inhalation of nitric oxide in patients with severe Acute

Respiratory Distress Syndrome: a prospective, randomized, controlled study. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167 (7): 1008 – 15.
45. Cuthbertson B, Galley H, Webster N. Effect of inhaled nitric oxide on key mediators of the inflammatory response in patients with acute lung injury. Crit Care Med 2000; 28: 1736 – 41.
46. Afshari A, Brok J, Møller A, et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 7. Art. No. CD002787.
47. Cinel I, Opal S. Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer. Crit Care Med 2009; 37: 291 – 304.
48. Vincent J, Artigas A, Petersen L, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial assessing safety and efficacy of active site inactivated recombinant factor VIIa in subjects with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2009: 37; 1874 – 1880.
49. Liu K, Levitt J, Zhuo H, et al. Randomized Clinical Trial of Activated Protein C for the Treatment of Acute Lung Injury. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178; 618 – 623.
50. Montgomery B, Stager M, Carrico J, et al. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis. 1985; 132: 485 – 91.
51. The national heart, blood and lung institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) clinical trials network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med. 2006; 354: 2564 - 75.
52. Ferring M, Vincent J. Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure? Eur Respir J. 1997; 10: 1297 – 300.
53. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2002; 30: 2450 – 6.
54. Peter J, John P, Graham P, et al. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. BMJ. 2008; 336; 1006 – 09.
55. Tang B, Craig J, Eslick G, et al. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2009; 37: 1594 – 1603.

14. Documentos anexos

14.1 Ficha registro de proyectos

Titulo del proyecto	Terapias farmacológicas en adultos con sindrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA): revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados
Convocatoria	
Área del conocimiento	Medicina interna
Objetivo general	Determinar mediante una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis la eficacia (disminución de la mortalidad, estancia hospitalaria/UCI, disfunción multiorgánica y días libres de ventilación mecánica) de los tratamientos farmacológicos asociados a la terapia estándar en los pacientes que desarrollan SDRA cuando se compara con el tratamiento estándar.
Palabras claves	Acute respiratory distress syndrome, adult therapy
Duración (meses)	12 meses

El proyecto tiene un enfoque interdisciplinario?	SI	x	NO		
Explique su respuesta: Tema de interés para los distintos grupos de Medicina Interna, Neumología y Cuidado intensivo					

Participa otra Universidad además de la US ?	SI		NO	X	
Cuál ?					

Participa alguna empresa?	SI		NO	X	
Cuál ?					

14.2 Grupo de investigación

Grupo	Línea de investigación	Entidad	Unidad Académica	Rol
	Medicina Interna	Universidad de la Sabana		

14.3 Investigador (es) Principal(es)

Nombre	Cedula	Ultimo grado académico	Mail	Tipo vinculación	Dedicación (Horas x semana)
Carlos Vélez	11349411 de Zipaquirá	Intensivista	carlosalfvel@hotmail.com	Residente	60 horas x sem

Nombre	Cedula	Ultimo grado académico	Mail	Tipo vinculación	Dedicación (Horas x semana)
Carlos Santa cruz		Intensivista	carandres74@yahoo.com	Residente	60 h x mes

14.4 Aspectos éticos

Este estudio, el cual es analítico tipo revisión sistemática de literatura y meta-análisis, fue llevado a juicio y aprobado por parte de los estamentos Universitarios en la subcomisión de proyectos de investigación. Este, se clasifica como una investigación sin riesgo, como se documenta en el Articulo 11 de la Resolución numero 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, con referencia a la normatividad científica, técnica y administrativa para investigación en salud y La Declaración de Helsinki para investigación en humanos de 1964 con actualización en el 2008.

Intervenciones realizadas en pacientes

Ninguna.

14.5 Cronograma de la revisión sistemática y meta-análisis

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

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

14.6 Presupuesto

Se calculó el presupuesto necesario para la realización de la revisión sistemática y meta-análisis. Este presupuesto incluyó los honorarios del investigador principal, del asesor académico y metodológico, y el recurso físico/tecnológico necesario.

Presupuesto necesario para la realización de la revisión sistemática y meta-análisis.

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 físico			
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

14.7 Reporte de mails enviado a los autores en búsqueda de información adicional o faltante

A. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BP, Steingrub J, Rock P. Enteral Omega-3 Fatty Acid, gamma- Linolenic Acid,and Antioxidant Supplementation in Acute Lung Injury. JAMA. 2011;306(14):1574-1581. doi:10.1001/jama.2011.1435.

Dear Dr Rice
My name is Carlos A. Santacruz. I am an intensivist from Bogota (CLO) performing a systematic review on pharmacological therapies in adult ARDS . Your study "Enteral Omega-3 Fatty Acid, Linolenic Acid, and An-tioxidant Supplementation in Acute Lung Injury "JAMA. 2011;306(14):1574-1581 met our inclusion criteria. However, we are only interested in severe ADRS (LIS>2.5, AECC ARDS) and not ALI (LIS <2.5, AECC ALI). Could you please specify how many patients with LIS >2.5 existed in the n-3 and control group?
Thank you and Best regards,
CA

Carlos,
I checked on this today. The dataset that I have is a summary dataset (the statisticians are at the coordinating center). This specific piece of data is not in my dataset for OMEGA. I have number of patients with P/F<200 for the full EDEN (1000 patients) of which OMEGA was factorialized for the first 272 patients – but I don't have it for the first 272. I think I can get it, but it may take me a few weeks

B. Taylor l, Zimmerman JL , Dellinger RP, Straube RC, Criner G J, Davis K Jr , et a l. Low-d ose inhaled nitric oxid e in patients with acute lung injur y: a randomized controlled tria l. JAMA 2004; 2 9 1 (13): 1603–9. [PUBMED: 15069048].

Dear Dr. Derek Angus
My name is Carlos A. Santacruz H. I am a 4Th year intensive care resident in Bogota Colombia and currently working on a literature research on "Pharmacological treatments randomized controlled trials in ARDS mortality". The " Health care costs and long-term outcomes after acute respiratory distress syndrome: A phase III trial of inhaled nitric oxide" full-filled the inclusion criteria and i was wondering if i could ask you a couple of questions:
Is the 28-day mortality in the NO group 22.9% and in the placebo group 20.2% (p=.54)?
Is the 1 year mortality 32.7% (54/165) in the NO group and 31.7% (53/167)?
Are the hospitals costs $59800 for survivors and $49800 for non survivors?
Thank you very much

Hi Carlos,

A long time since I looked at the paper. The day 28 data and cost data sound right from my memory. However, I think we calculated long-term survival using KM to censor for those lost-to-follow-up, so it might be misleading to express mortality based on a specific 'n' at any one time.

C. Cuthbertson BH , Galley HF, Webster NR. Effect of inhaled nitric oxide on key mediators of the inflammatory response in patients with acute lung injury. Critical Care Medicine 2000; 2 8 : 1736–41. [PUBMED: 10890611

Dear Dr Cuthbertson
My name is Carlos A. Santacruz. I am an intensivist in Bogota (CLO) performing a systematic review on pharmacological therapies in adult ARDS . Your study "Effect of inhaled nitric oxide

on key mediators of the inflammatory response in patients with acute lung injury " met our inclusion criteria. However, we are only interested in severe ADRS (LIS>2.5, AECC ARDS) and not ALI (LIS <2.5, AECC ALI). Could you please specify how many patients with LIS >2.5 existed in the nitric oxide group?
Best regards,
Carlos A. Santacruz H

I will try to find this data but it is 14 years old
Regards
Brian H Cuthbertson
By the way, it is worth knowing that around 15 of my patients were also in the European Inhaled NO study which you may also be meta-analysing
Does this effect your request?
Really sorry Carlos but I can't find these old files
My memory was that around 15-20 were in the European Inhaled NO study also

D. Payen D, Vallet B, Group d'étude du NO dans l' ARDS .Results of the French prospective multicentric randomized double-blind placebo-controlled trial on inhaled nitric oxide (NO) in ARDS [abstract]. Intensive Care Medicine 1999; 25 Suppl 1 : 166.

Sin respuesta después de múltiples mensajes

E. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K, Elstad MR, Campbell EJ, Troyer BE,Whatley RE, Liou TG, Samuelson WM, Carveth HJ, Hinson DM, Morris SE, Davis BL, and Day RW. Inhaled Nitric Oxide Versus Conventional Therapy Effect on Oxygenation in ARDS. AM J RESPIR CRIT CARE MED 1998;157:1372–1380

Dear Dr. Micheal Matthay
My name is Carlos A. Santacruz H. I am a intensivist from Bogota (CLO) currently performing a systematic review of pharmacological therapies in adult ARDS. Your study abstract : "Randomized, placebo controlled trial of an aerosolized beta-2 adrenergicagonist (albuterol) for the treatment of acute lung injury. Am J Respir CritCare Med 2009;179:A2166" as met our inclusion criteria. However, we are only interested in severeARDS (LIS >2.5 or EACC ARDS or PaO2/FiO2 ratio < 200mmHg). Could you please specify how many patients with severe ARDS were included in your trial?
Thank you and best regards,
CA

Here is the pdf of the article. Table 4 shows the patients with a P/F less than 200.

Michael A. Matthay MD

14.8 Ficha técnica y análisis estadístico

Universidad de la Salle
Departamento de ciencias básicas
Grupo asesor y consultor acem-unisalle

Ana Isabel Tenjo Morales (atenjo@unisalle.edu.co),
Gelys Mestre Carrillo (gmestre@unisalle.edu.co)

DATOS 1

Búsqueda y selección de información de tratamientos farmacológicos en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)

1.1 Hipótesis que se evaluaron

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?

1.1.1 Situación estudiada

Tratamientos farmacológicos en el manejo de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda.

1.1.2 Tipo de estudio

Revisión sistemática y meta-análisis.

1.2 Conjunto de datos

1.2.1 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 una unidad de cuidados intensivos.

1.3 Tipo de control utilizado para la comparación

Grupo control con terapia estándar Placebo vs tratamiento estándar.

1.3.1 Resultado o efecto a considerar

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

1.4 Métodos y criterios de selección

1.4.1 Cuantificación de los efectos

En este caso se consideraron 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.

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 meta-análisis, se extrajeron 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.

1.4.2 Búsqueda de la información - Características de los estudios-

1.4.2.1 Tipo de diseño

- Para el metanálisis, se utilizó el modelo de efectos aleatorios (DerSimonian) dado que se buscaba evaluar la heterogeneidad entre los resultados del efecto del tratamiento.

1.4.2.2 Características de la muestra

- 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 una unidad de cuidados intensivos.

1.4.2.3 Tipo de intervención

- Las intervenciones son tratamientos farmacológicos comparados contra la terapia estándar. La terapia estándar se define como una estrategia ventilatoria protectora de pulmón en donde se utilizan volúmenes corrientes bajos (6 ml/kg) y limitación de la presión meseta a valores menores de 30 cms/H2O.
- Los tratamientos farmacológicos seleccionados incluyen esteroides, nutrición enteral, relajantes musculares, óxido nítrico y beta 2 agonistas.

1.4.2.4 Medidas del resultado consideradas

- Disminución de la mortalidad por cualquier causa hasta 30 días - determinar la efectividad de la intervención-.
- Disfunción multiorgánica -medida como porcentaje de pacientes en cada grupo que la desarrolle-.
- Días libres de ventilación mecánica - medidos como la desviación estándar con respecto al grupo control-.

- Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos/Hospitalaria - medida como la desviación estándar con respecto al grupo control-.
- Cálculo de la heterogeneidad entre los estudios seleccionados
- Calidad de la metodología de los estudios:
- 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, la utilización de escalas de calidad de los estudios (Escala de Jadad) - para obtener una idea de las comparaciones que puedan establecerse y guiar la interpretación de los resultados-.

ANÁLISIS 2

Meta- análisis

2.1 Datos

En este caso se trata una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (tabla 1)

Tabla No.1. Estudios incluidos en el meta - análisis

No.	Autor	Año	Tpos	Tneg	Cpos	Cneg	Tratamiento
1	Gadek	1999	6	45	9	38	Enteral-Nutrition
2	Pontes-Arruda	2006	18	37	25	23	Enteral-Nutrition
3	Perkins	2006	9	2	14	5	B2-agonist
4	Matthay	2011	23	86	17	75	B2-agonist
5	Smith	2011	55	106	38	125	B2-agonist
6	Meduri	2007	15	48	12	16	Steroids
7	Steinberg	2006	28	61	29	62	Steroids
8	Medury	1998	2	14	5	3	Steroids
9	Confalonieri	2004	0	23	7	16	Steroids
10	Taylor	2004	44	148	39	154	Oxide
11	Dellinger	1998	35	85	17	37	Oxide
12	Lundin	1999	48	45	38	49	Oxide
13	Gerlach	2003	3	17	4	16	Oxide
14	Tronzy	1998	9	6	8	7	Oxide
15	Metha	2001	4	4	3	3	Oxide
16	Michael	1998	11	9	9	11	Oxide
17	Park	2003	8	9	2	4	Oxide

La tabla incluye el número de ensayo, autor, año de publicación, e información sobre el número de pacientes a los cuales se les aplica o no el tratamiento y desencadenan en un porcentaje de mortalidad positivo y negativo (Tpos y Tneg, respectivamente) y lo mismo para los pacientes del grupo control (Cpos y Cneg, respectivamente). Además el tratamiento específico utilizado en cada caso (Enteral Nutrition, B2 Agonist, Steroide u Oxide). Los resultados de los estudios se resumen en la tabla 2 :

Tabla No.2. Totales de muestras y de resultados

Procedimiento	Resultados de mortalidad		Total
	M+	M-	
Tratados	318	745	1063

Control	276	644	920
Total	594	1389	1983

2.2. Resultados por tratamiento

2.2.1 B2- agonist

Tabla No.3. Datos B2- agonist

No	Autor	Año	Tpos	Tneg	Cpos	Cneg	Tratamiento
3	Perkins	2006	9	2	14	5	B2-agonist
4	Matthay	2011	23	86	17	75	B2-agonist
5	Smith	2011	55	106	38	125	B2-agonist

En estos casos se uso el estimador de máxima verosimilitud restringido (REML), asociando un modelo de efectos aleatorios a los resultados observados (**yi**) y a sus correspondientes varianzas (**vi**).

2.2.1.1 Riesgo relativo

Aquí se trabajó con el *log* del riesgo relativo (**yi**) como medida. Los valores y sus correspondientes varianzas se muestran en la tabla 4.

Tabla No.4. Medida *log* del riesgo relativo B2- agonist

No	Autor	Año	Tratamiento	yi	vi
3	Perkins	2006	B2-agonist	0,10471095	0,03899901
4	Matthay	2011	B2-agonist	0,13272157	0,08225791
5	Smith	2011	B2-agonist	0,38209286	0,03215146

Los resultados de los *log* riesgos relativos se interpretan de tal manera que los valores por debajo de cero indican un riesgo de mortalidad más bajo para el grupo tratado. Lo que no ocurre en los 3 estudios observados ver tabla 4.

2.2.1.2 Prueba de heterogeneidad

Tabla No.5. Prueba de Heterogeneidad Datos B2- agonist

Random-Effects Model (k = 3; tau^2 estimator: REML)

tau^2 (estimación de la cantidad total de la heterogeneidad):	0 (SE = 0.0443)
tau (sqrt de la estimación del total de heterogeneidad):	0
I^2 (% de la variabilidad total debida a la heterogeneidad):	0.00%
H^2 (variabilidad total / variabilidad de la muestra	1.00

Test for Heterogeneity:
Q(df = 2) = 1.2354, p-val = 0.5392

Model Results:

estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub	
0.2349	0.1205	1.9496	0.0512	-0.0013	0.4710	.

Signif. codes: 0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1

Del modelo resultante (tabla 5) se tiene que el promedio estimado *log* del riesgo relativo es igual a $\hat{\mu} = -0.7145$ (I.C 95%:-0.0013 0.4710). Al transformar estos valores regresando a la escala de riesgo relativo (es decir, exp ($\hat{\mu}$) =1.26 con 95% C.I 0.99 a 1.60). Los resultados sugieren que en pacientes con SDRA el riesgo de morir en los individuos que utilizan el tratamiento B2- agonist es en promedio cinco veces mayor que los que reciben el tratamiento estándar. La hipótesis nula $H_0: \mu = 0$ se rechaza solo al 10% de significancia (z=1.96, p <0. 10). Por lo tanto, con los estudios dados que usaron B2-agonist, sólo se puede llegar a concluir que el efecto sobre los pacientes es negativo ya que aumenta la probabilidad de morir respecto a la terapia estándar.

Respecto a la heterogeneidad de los tratamientos. Aunque hay que tener en cuenta que cuando se trata de muestras pequeñas como en este caso $\hat{\tau}^2$, I^2 y H^2 suelen ser no tan precisos. La estimación de la cantidad total de la heterogeneidad de los *log* riesgos relativos es $\hat{\tau}^2$ =0.
Los I^2 estadísticos estimados (en porcentaje) cómo gran parte de la variabilidad total en las estimaciones del tamaño del efecto (que se componen de la heterogeneidad y variabilidad en el muestreo) se puede atribuir a la heterogeneidad entre el verdadero efecto ($\tau^2 = 0$ por lo tanto implica $I^2 = 0\%$). El estadístico H^2 es la razón de la cantidad total de variabilidad en los resultados observados sobre la cantidad de variabilidad debida al muestreo ($\tau^2 = 0$ por lo tanto implica $H^2=1$).

Tabla No.6. Intervalos de confianza para los estimadores de heterogeneidad B2- agonist

	estimado	ci.lb	ci.ub
tau^2	0	0	0.8816
tau	0	0	0.9390
I^2(%)	0	0	95.0079
H^2	1	1	20.0317

Los intervalos (tabla 6) no dan precisión respecto a las estimaciones de las medidas. Sin embargo los valores Q(df = 2) = 1.2354 y p-val = 0.5392 para la prueba de heterogeneidad en este conjunto de estudios, no permite concluir que hay heterogeneidad en verdadero valor del efecto del tratamiento.

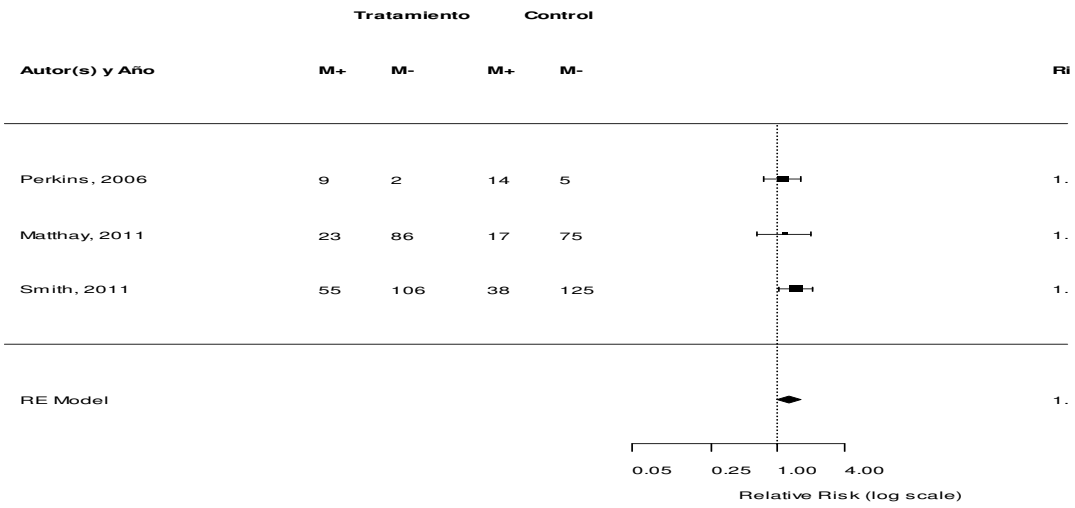


Figura No.1. Diagrama de bosque de 3 estudios realizados sobre el tratamiento farmacológico ***B2- agonist*** en pacientes con SDRA asociado a la terapia estándar. (M+) indica el número total de bajas positivas, el decir del grupo tratado cuantos murieron y (M-) son bajas negativas. De forma similar para el grupo control.

En la figura 1, se puede evidenciar que ninguno de los 3 estudios involucrados tiene importancia ni estadística ni clínica. Incluso estos estudios tienen una contribución negativa en términos de mortalidad, es decir se tienen mejores resultados si se aplica el tratamiento estándar que aplicando el B2- agonist.

2.2.2 Steroides

Tabla No.7. Datos Steroides

No.	Autor	Año	Tpos	Tneg	Cpos	Cneg	Tratamiento
6	Meduri	2007	15	48	12	16	Steroids
7	Steinberg	2006	28	61	29	62	Steroids
8	Medury	1998	2	14	5	3	Steroids
9	Confalonieri	2004	0	23	7	16	Steroids

2.2.2.1 Riesgo relativo

Con el *log* del riesgo relativo (**yi**) como medida. Los valores y sus correspondientes varianzas se muestran en la tabla 8.

Tabla No.8. Medida *log* del riesgo relativo

No	Autor	Año	Tratamiento	yi	vi
6	Meduri	2007	Steroids	-0,58778666	0,09841270
7	Steinberg	2006	Steroids	-0,01286818	0,04797208
8	Medury	1998	Steroids	-1,60943791	0,51250000
9	Confalonieri	2004	Steroids	-2,70805020	2,05000000

Los valores de los *log* riesgos relativos por debajo de cero indican un riesgo de mortalidad más bajo para el grupo tratado. Lo que ocurre en 3 de los 4 estudios observados con Steroids (tabla 8). Este resultado fue más frecuente como se puede evidenciar, para los grupos que fueron tratados con Steroids.

2.2.2.2 Prueba de heterogeneidad

Tabla No.9. Prueba de Heterogeneidad Datos Steroides

Random-Effects Model (k = 4; tau^2 estimator: REML)

tau^2 (estimación de la cantidad total de la heterogeneidad):	0.4413 (SE = 0.5979)
tau (sqrt de la estimación del total de heterogeneidad):	0.6643
I^2 (% de la variabilidad total debida a la heterogeneidad):	71.73%
H^2 (variabilidad total / variabilidad de la muestra	3.54

Test for Heterogeneity:
Q(df = 3) = 8.7211, p-val = 0.0332

Model Results:

estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
-0.7275	0.4325	-1.6822	0.0925	-1.5752	0.1201

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Del modelo (tabla 9) resultante se tiene que el promedio estimado log del riesgo relativo es igual a $\hat{\mu} = -0.7275$ (I.C 95%:-1.5752 0.1201). Al transformar estos valores regresando a la escala de riesgo relativo (es decir, exp ($\hat{\mu}$) =0.48312 con 95% C.I 0.2070 a 1.1276). Los resultados sugieren que en pacientes con SDRA el riesgo de morir en los individuos que utilizan el tratamiento Steroids es en promedio la mitad de los que reciben el tratamiento estándar, aunque esta afirmación no es muy precisa ya que el intervalo de confianza de 95% es muy amplio. La hipótesis nula $H_0: \mu = 0$ se rechaza solo al 10% de significancia (z = -1.6822, p <0. 10). Por lo tanto, con los estudios dados que usaron Sterods, sólo se puede llegar a concluir que: el tratamiento aunque presenta efecto positivo sobre los pacientes, ya que disminuye la probabilidad de morir, este resultado no es muy confiable.

Respecto a la heterogeneidad de los tratamientos. Teniendo en cuenta como se dijo, que cuando se trata de muestras pequeñas $\hat{\tau}^2$, I^2 y H^2 suelen ser no tan precisos. La estimación de la cantidad total de la heterogeneidad de los *log* riesgos relativos es $\hat{\tau}^2 = 0.4413$.

Tabla No.10. Intervalos de confianza para los estimadores de heterogeneidad -Sterods

	Estimado	ci.lb	ci.ub
tau^2	0.4413	0	18.4822
Tau	0.6643	0	4.2991
I^2(%)	71.7277	0	99.0676
H^2	3.5370	1	107.2449

Los intervalos (tabla 10) no dan suficiente credibilidad respecto a la precisión de las estimaciones de las medidas de heterogeneidad. Sin embargo el valor Q(df = 3) = 8.7211, p-val = 0.0332 para la prueba de heterogeneidad en este conjunto de estudios, da evidencia de heterogeneidad en el verdadero valor del efecto.

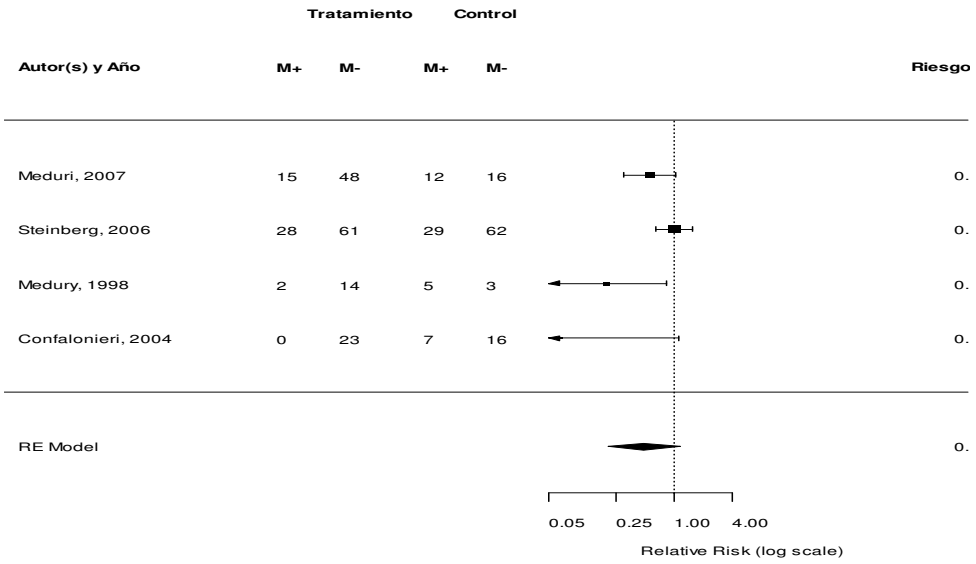


Figura No.2. Diagrama de bosque de 4 estudios realizados sobre el tratamiento farmacológico ***Steroides*** en pacientes con SDRA asociado a la terapia estándar. (M+) indica el número total de bajas positivas, el decir del grupo tratado cuantos murieron y (M-) son bajas negativas. De forma similar para el grupo control.

En la figura 2, a partir de los intervalos de confianza (al 95%) en donde se puede evaluar la no certeza del estimado de efecto del tratamiento, se puede ver además que los estudios de este grupo son estadísticamente significativos en su orden Confalonieri, Medury, Meduri y Steinberg aunque, en los dos últimos la diferencia es muy pequeña para que tengan importancia clínica.

2.2.3 Oxide

Tabla No.10. Estudios incluidos en el meta – análisis- Oxide

No.	Autor	Año	Tpos	Tneg	Cpos	Cneg	Tratamiento
10	Taylor	2004	44	148	39	154	Oxide
11	Dellinger	1998	35	85	17	37	Oxide
12	Lundin	1999	48	45	38	49	Oxide
13	Gerlach	2003	3	17	4	16	Oxide
14	Tronzy	1998	9	6	8	7	Oxide
15	Metha	2001	4	4	3	3	Oxide
16	Michael	1998	11	9	9	11	Oxide
17	Park	2003	8	9	2	4	Oxide

2.2.3.1 Riesgo relativo

Aquí igualmente se trabajó con el *log* del riesgo relativo (**yi**) como medida. Los valores y sus correspondientes varianzas se muestran en la tabla 11.

Tabla No.11. Medida *log* del riesgo relativo – Oxide -

No	Autor	Año	Tratamiento	yi	vi
10	Taylor	2004	Oxide	0,12582280	0,03797862
11	Dellinger	1998	Oxide	-0,07637298	0,06054311
12	Lundin	1999	Oxide	0,16692348	0,02490218

13	Gerlach	2003	Oxide	-0,28768207	0,48333333
14	Tronzy	1998	Oxide	0,11778304	0,10277778
15	Metha	2001	Oxide	0,00000000	0,29166667
16	Michael	1998	Oxide	0,20067070	0,10202020
17	Park	2003	Oxide	0,34484049	0,39950980

Similarmente los valores por debajo de cero indican un riesgo de mortalidad más bajo para el grupo tratado. Lo que ocurre en sólo 2 de los 8 estudios observados ver tabla 11.

2.2.3.2. Prueba de heterogeneidad

Tabla No.8. Prueba de Heterogeneidad Datos Oxide

Random-Effects Model (k = 8; tau^2 estimator: REML)

tau^2 (estimación de la cantidad total de la heterogeneidad):	0 (SE = 0.0332)
tau (sqrt de la estimación del total de heterogeneidad):	0
I^2 (% de la variabilidad total debida a la heterogeneidad):	0.00%
H^2 (variabilidad total / variabilidad de la muestra	1.00

Test for Heterogeneity:
Q(df = 7) = 1.2983, p-val = 0.9885

Model Results:

estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
0.1098	0.0951	1.1543	0.2484	-0.0766	0.2962

Del modelo (tabla 8) resultante se tiene que el promedio estimado *log* del riesgo relativo es igual a $\hat{\mu} = 0.1098$ (I.C 95%:-0.0766 0.2962). Al transformar estos valores regresando a la escala de riesgo relativo (exp ($\hat{\mu}$) =1.1161, con 95% C.I 0.9263 a 1.3447). Los resultados sugieren que en pacientes con SDRA el riesgo de morir en los individuos que utilizan el tratamiento Oxide, no tiene diferencia significativa con el tratamiento estándar. La hipótesis nula $H_0: \mu = 0$ no se rechaza (z = 1.1543, p >0. 10). Por lo tanto, con los estudios dados que usaron Oxide, sólo se puede llegar a concluir que no hay evidencia del efecto del tratamiento versus el tratamiento estándar.

En cuanto a la heterogeneidad de los tratamientos, sabiendo que cuando se tienen muestras pequeñas los estimadores $\hat{\tau}^2$, I^2 y H^2 suelen ser no tan precisos. La estimación de la cantidad total de la heterogeneidad de los *log* riesgos relativos es $\hat{\tau}^2$ =0. Luego como se dijo

$\tau^2 = 0$ implica $I^2 = 0\%$. El estadístico H^2 es la razón de la cantidad total de variabilidad en los resultados observados sobre la cantidad de variabilidad debida al muestreo ($con\ \tau^2 = 0$ se tiene H^2=1). Con base en el valor Q(df = 7) = 1.2983 con p-val = 0.9885 para la prueba de heterogeneidad en este conjunto de estudios, no se puede concluir heterogeneidad en el verdadero valor del efecto del tratamiento.

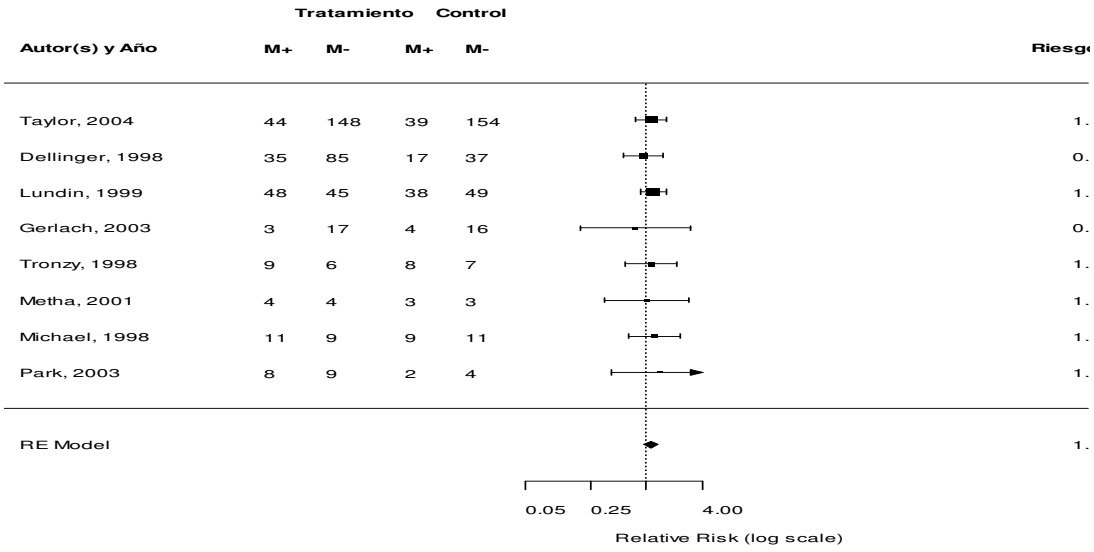


Figura No.3. Diagrama de bosque de 8 estudios realizados sobre el tratamiento farmacológico ***Oxide*** en pacientes con SDRA asociado a la terapia estándar. (M+) indica el número total de bajas positivas, el decir del grupo tratado cuantos murieron y (M-) son bajas negativas. De forma similar para el grupo control.

En la figura 3, se puede evidenciar que ninguno de los 8 estudios involucrados tiene importancia ni estadística ni clínica. Estos no presentan mejoría en términos de mortalidad.

2.2.4 Enteral Nutrition

Tabla No.9. Estudios incluidos en el meta - análisis

No.	Autor	Año	Tpos	Tneg	Cpos	Cneg	Tratamiento
1	Gadek	1999	6	45	9	38	Enteral-Nutrition
2	Pontes-Arruda	2006	18	37	25	23	Enteral-Nutrition

Aunque el tratamiento Enteral-Nutrition no cuenta con información suficiente para hacer un análisis estadístico ya que sólo se tienen dos observaciones, se quiso mostrar el comportamiento que se puede evidenciar a partir de estos dos estudios (que no es concluyente):

2.2.4.1 Riesgo relativo

Con el *log* del riesgo relativo (**yi**) como medida. Los valores y sus correspondientes varianzas se muestran en la tabla 10.

Tabla No.10. Medida *log* del riesgo relativo Enteral-Nutrition

No	Autor	Año	Tratamiento	yi	vi
1	Gadek	1999	Enteral-Nutrition	-0.4871431	0.2368933
2	Pontes-Arruda	2006	Enteral-Nutrition	-0.4646362	0.0565404

Los valores de los *log* riesgos relativos por debajo de cero indican un riesgo de mortalidad más bajo para el grupo tratado. Lo que ocurre en los dos estudios observados con Enteral-Nutrition (tabla 10).

2.2.2.2 Prueba de heterogeneidad

Tabla No.11. Prueba de Heterogeneidad Datos Enteral-Nutrition

Random-Effects Model (k = 4; tau^2 estimator: REML)

tau^2 (estimación de la cantidad total de la heterogeneidad):	0 (SE = 0.2075)
tau (sqrt de la estimación del total de heterogeneidad):	0
I^2 (% de la variabilidad total debida a la heterogeneidad):	2.0 %
H^2 (variabilidad total / variabilidad de la muestra	3.0

Test for Heterogeneity:
Q(df = 1) = 0.0017, p-val = 0.9669

Model Results:

estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub	
-0.4690	0.2136	-2.1951	0.0282	-0.8877	-0.0502	*

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Del modelo (tabla 11) resultante se tiene que el promedio estimado log del riesgo relativo es igual a $\hat{\mu} = -0.4690$ (I.C 95%:-0.8877 -0.0502). Al transformar estos valores regresando a la escala de riesgo relativo (es decir, exp ($\hat{\mu}$) =0.6256 con 95% C.I 0.4116 a 0.9510). Los resultados sugieren que en pacientes con SDRA el riesgo de morir en los individuos que utilizan el tratamiento Enteral Nutrition es en promedio el 63% de los que reciben el tratamiento estándar, aunque esta afirmación no es muy precisa por el tamaño de muestra y por que el intervalo de confianza de 95% es muy amplio oscila entre el 41% y el 95%. La hipótesis nula $H_0: \mu = 0$ se rechaza al 5% de significancia (z= -2.1951 P= 0.0282 <0. 05). Por lo tanto, con los estudios dados que usaron Enteral Nutrition, se podría llegar a concluir que el tratamiento presenta efecto positivo sobre los pacientes, ya que disminuye la probabilidad de morir (es conveniente buscar más información de Enteral Nutrition).

Respecto a la heterogeneidad de los tratamientos. Teniendo en cuenta como se dijo, que cuando se trata de muestras pequeñas $\hat{\tau}^2$, I^2 y H^2 suelen ser no tan precisos. La estimación de la cantidad total de la heterogeneidad de los *log* riesgos relativos es $\hat{\tau}^2 = 0$.

Tabla No.10. Intervalos de confianza para los estimadores de heterogeneidad –Enteral Nutrition

	Estimado	ci.lb	ci.ub
tau^2	0	0	0.1112
Tau	0	0	0.3335
I^2(%)	0	0	43.1158
H^2	1	1	1.7580

El valor Q(df = 1) = 0.0017, p-val = 0.9669 para la prueba de heterogeneidad en este conjunto de estudios, no da evidencia de heterogeneidad en el verdadero valor del efecto, parecen ser homogéneos (puede ser por el tamaño de muestra).

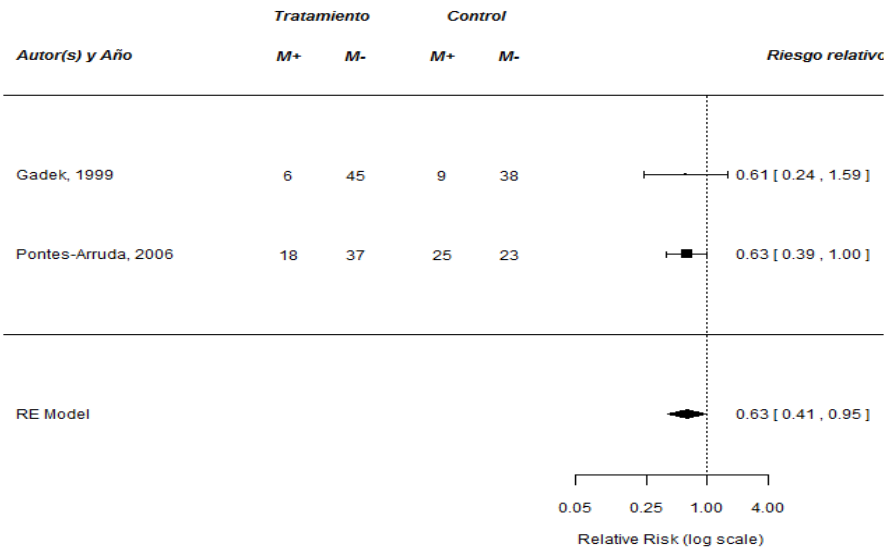


Figura No.4. Diagrama de bosque de los 2 estudios realizados sobre el tratamiento farmacológico ***Enteral Nutrition*** en pacientes con SDRA asociado a la terapia estándar. (M+) indica el número total de bajas positivas, el decir del grupo tratado cuantos murieron y (M-) son bajas negativas. De forma similar para el grupo control.

En la figura 4, a partir de los intervalos de confianza (al 95%) se puede ver que los estudios de este grupo son estadísticamente significativos pero la diferencia es muy pequeña para que tengan importancia clínica.

14.9 Compromisos de resultados/productos

Tipo de producto	Cantidad
Artículos Científicos en Revistas Indexadas	1
Libro de autor resultado de investigación	
Capítulo de libro con resultados de investigación	
Publicaciones Divulgativas (no científicas): libro, revista, manual, cartilla, video, artículo periódico, etc.	
Ponencias en Congresos	1
Formación de Investigadores	
Productos Tecnológicos	
Normas	
Otros productos de Ciencia y Tecnología	

Los abajo firmantes avalan esta información y velarán porque se cumplan los compromisos de presupuesto y resultados esperados. Certifican además que el proyecto ha sido presentado y discutido al interior de la Facultad o Instituto en las instancias pertinentes (Subcomisión de Investigación, Comisión o Consejo de Facultad). Así mismo garantizan que "protegerán" el tiempo de dedicación del investigador principal y de los coinvestigadores, al proyecto de investigación

Por el Grupo Coordinador:

DECANO O DIRECTOR UNIDAD ACADÉMICA
(Camilo Osorio Baker)

COORDINADOR
INVESTIGACIÓN
(Diana Diaz)

INVESTIGADOR PRINCIPAL
(Carlos Andrés Santacruz Herrera)

INVESTIGADOR PRINCIPAL
(Carlos Alfonso Vélez Álvarez)