

PEEP alta frente a PEEP convencional en el síndrome de distrés respiratorio agudo. Revisión sistemática y metaanálisis

F. GORDO-VIDAL^a, V. GÓMEZ-TELLO^b, E. PALENCIA-HERREJÓN^c, J. LATOUR-PÉREZ^d, B. SÁNCHEZ-ARTOLA^e Y R. DÍAZ-ALERSI^f

^aUnidad de Cuidados Intensivos. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid. España.

^bUnidad de Cuidados Intensivos. Clínica Moncloa. Madrid. España.

^cUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid. España.

^dUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital General de Elche. Alicante. España.

^eHospital General Gregorio Marañón. Madrid. España.

^fUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Puerto Real. Cádiz. España.

Objetivo. Evaluar, mediante revisión sistemática y metaanálisis, el efecto de presión positiva al final de la espiración (PEEP) alta frente a PEEP convencional sobre la mortalidad y riesgo de barotrauma de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).

Fuente de datos. Búsqueda electrónica en Medline, Embase, CINAHL, CANCELIT, Pascal-Biomed, ACP Journal Club, biblioteca Cochrane (CDSR, DARE, CCTR), ISI Proceedings, Current Contents y Web of Science y búsqueda manual sobre las referencias seleccionadas.

Selección de estudios. Ensayos clínicos controlados aleatorizados publicados tras la NAEEC (1994) que evaluaran el efecto de dos niveles de PEEP y que informaran sobre la mortalidad e incidencia de barotrauma.

Extracción de datos. Independiente por dos investigadores y las discrepancias se resuelven por consenso en el grupo. Se realizaron las tablas de contingencia y se obtuvieron los riesgos relativos (RR) con los intervalos de confianza (IC) de cada estudio.

Resultados. Se seleccionaron 4 artículos para el metaanálisis de mortalidad y 3 para el de baro-

trauma. No se encontró efecto de ninguno de los niveles de PEEP sobre la mortalidad (RR 0,73, IC 95%: 0,49 a 1,10) ni sobre la incidencia de barotrauma (RR 0,59, IC 95%: 0,14 a 1,73). Sin embargo, analizando los estudios en los que la PEEP se individualizó en función del punto de inflexión (Pflex), se objetivó una reducción significativa de la mortalidad (RR 0,59, IC 95%: 0,43 a 0,82) ($p = 0,001$).

Conclusiones. El empleo de PEEP alta o convencional en función de la oxigenación no afecta a la mortalidad o a la incidencia de barotrauma en pacientes con SDRA. Sin embargo, es posible que exista una reducción de la mortalidad asociada al empleo de PEEP alta individualizada en función de la mecánica pulmonar de cada paciente.

PALABRAS CLAVE: síndrome de distrés respiratorio agudo, adulto, respiratorio, artificial, presión positiva al final de la espiración, metaanálisis, mortalidad, resultado, barotrauma.

HIGH PEEP VS. CONVENTIONAL PEEP IN THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Objective. To perform a systematic review and meta-analysis of the literature to evaluate the effects of high PEEP versus conventional PEEP on mortality and on the risk of barotrauma in patients with the acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Source of data. Computer search of Medline, Embase, CINAHL, CANCELIT, Pascal-Biomed, ACP Journal Club, Cochrane library (CDSR, DARE, CCTR), ISI Proceedings, Current Contents,

Correspondencia: Dr. F. Gordo Vidal.

Unidad de Cuidados Críticos.

Fundación Hospital Alcorcón.

C/ Budapest, 1.

28922 Alcorcón. Madrid.

Correo electrónico: fgordo@fhacorcon.es / fgordo5@gmail.com

Manuscrito aceptado el 6-VII-2007.

and Web of Science, as well as manual search of selected references.

Selection of studies. Controlled random clinical trials published after NAECC (1994) that evaluated the effect of two levels of PEEP and that reported the mortality and incidence of barotrauma in the series.

Data extraction. By two investigators working independently, with discrepancies resolved by group consensus. Contingency tables were elaborated and the RRs with corresponding confidence intervals were obtained for each study.

Results. Four articles were selected for the meta-analysis of mortality and three for the meta-analysis of barotrauma. No effects of PEEP level on mortality were found (RR 0.73, 95% CI: 0.49 to 1.10) or on the incidence of barotrauma (RR 0.50, 95% CI: 0.14 to 1.73). However, an analysis of the studies in which PEEP was individualized in function of Pflex showed a significant decrease in mortality (RR 0.59, 95% CI: 0.43 to 0.82) ($p = 0.001$)

Conclusions. The use of high or conventional PEEP in function of oxygenation does not affect mortality or the incidence of barotrauma in patients with ARDS. However, there might be a decrease in mortality associated to high PEEP individualized in function of the pulmonary mechanics of each patient.

KEY WORDS: *respiratory distress syndrome, adult, respiration, artificial, positive end-expiratory pressure, meta-analysis, mortality, outcome, barotrauma.*

INTRODUCCIÓN

En estudios experimentales realizados en animales y fisiológicos en humanos se ha demostrado que la ventilación mecánica es capaz de producir o agravar una lesión pulmonar preexistente¹⁻¹⁰, así como de producir efectos deletéreos sobre otros órganos^{7,11-20}, contribuyendo probablemente a la aparición del síndrome de disfunción múltiple orgánica. Los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica son la sobredistensión pulmonar producida por el excesivo estiramiento, e incluso fractura tanto de los tejidos vasculares como del propio tejido pulmonar, y el cierre y apertura cíclico de unidades alveolares colapsadas. Estos mecanismos son inducidos por el excesivo estrés del tejido pulmonar, el uso de una presión transpulmonar excesiva y el mantenimiento de tejido pulmonar colapsado²¹.

Para evitar la aparición de este efecto secundario de la ventilación se han desarrollado en los últimos años estrategias ventilatorias protectoras del pulmón. Su diseño incluye el uso de un volumen circulante bajo, para controlar la presión transestructural, y el empleo de niveles de presión positiva al final de la espiración (PEEP) elevados para mantener abierta la mayor cantidad de tejido pulmonar posible. Recientemente

diferentes ensayos clínicos y metaanálisis han puesto de manifiesto que el empleo de un volumen circulante (V_t) alrededor de 6 ml/kg y una Presión plateau (Pp) inferior a 30 cm de H₂O reducen significativamente la mortalidad²²⁻²⁸.

Sin embargo, por el momento, no se conoce cuál es el nivel de PEEP óptimo para ventilar a los pacientes con lesión pulmonar aguda (LPA) o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Estudios realizados mediante técnicas de imagen en humanos y en diferentes modelos experimentales sugieren que son necesarios niveles elevados de PEEP para mantener una apertura pulmonar significativa, sobre todo cuando se está empleando un volumen circulante bajo^{3,29-31}, sin embargo el empleo de estos niveles de PEEP se podría asociar a la aparición de complicaciones (mala tolerancia hemodinámica, barotrauma, etc.)³²⁻³⁴.

El objetivo de la presente revisión sistemática y metaanálisis es comparar el efecto sobre la mortalidad en los pacientes LPA o SDRA de niveles altos de PEEP frente a niveles de PEEP convencionales, como estrategia ventilatoria protectora del tejido pulmonar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudios

Ensayos clínicos controlados aleatorizados publicados tras la definición de LPA/SDRA publicada por la NAECC (1994)³⁵.

Tipo de pacientes estudiados

Pacientes adultos críticos afectados por SDRA o LPA de cualquier causa; según la definición de la NAECC, intubados y con asistencia respiratoria.

Tipo de intervención

Empleo de dos brazos de tratamiento ventilatorio comparando el efecto de dos niveles diferentes de PEEP, independientemente de la estrategia ventilatoria empleada y del modo u objetivo que se emplee para determinar el nivel de PEEP adecuado.

Medidas de resultados

El desenlace primario considerado fue la mortalidad, por cualquier causa, registrada en el día 28 de la aleatorización. Si no se disponía de la mortalidad al día 28 se registró la mortalidad al alta de UCI, y si tampoco se disponía de ésta, la hospitalaria. El desenlace secundario fue la incidencia de barotrauma.

Estrategia para la identificación de estudios

Se incluyeron en la búsqueda las siguientes bases de datos electrónicas:

1. Incluidas en OVID: Medline, Embase, CINAHL, CANCELIT, Pascal-Biomed, ACP Journal Club, biblioteca Cochrane (CDSR, DARE, CCTR) [<http://gateway-di.ovid.com/>]

2. ISI Proceedings, Current Contents y Web of Science como fuente de material suplementario: [<http://www.accesowok.fecyt.es/login/>] [<http://first-search.oclc.org/>]

La estrategia general de búsqueda se realizó mediante los descriptores MESH «Respiration Artificial» y «Respiratory distress syndrome», «Adult», unidos por el operador «Y». Se emplearon los límites «Adult-all», «Human» y «Clinical Trial-all».

A partir de esta búsqueda inicial se realizó un método iterativo para buscar posibles términos descriptores MESH o en texto libre para ampliar la búsqueda («PEEP», «Expiratory pressure», etc.).

La búsqueda no tuvo limitaciones de idioma y fue llevada a cabo de forma independiente por dos de los investigadores. Las discrepancias, en caso de producirse, serían resueltas por un tercer investigador. La búsqueda electrónica se completó con la manual en las secciones de bibliografía de los artículos recuperados a partir de las fuentes anteriores.

Los artículos potencialmente elegibles se examinaron también por duplicado y de forma independiente, para comprobar la existencia de los siguientes criterios de exclusión:

1. Estudios irrelevantes (sin información sobre el empleo de PEEP en la LPA/SDRA).

2. Estudios de revisión cualitativa u opinión, tales como comentarios o editoriales; en este tipo de estudios se revisó la sección de bibliografía para buscar nuevos estudios relevantes.

3. Estudios que no aporten resultados de mortalidad, fracasos orgánicos o barotrauma.

4. Estudios posteriores al 28 de febrero de 2007.

5. Publicaciones duplicadas; en este caso se seleccionaron los artículos más recientes, con datos más completos, o con un mayor número de datos pertinentes publicados en una revista con revisión por pares.

Los artículos que superaron este primer filtro fueron examinados de forma más detallada, seleccionándose finalmente los que cumplían los criterios de inclusión.

Extracción de los datos

La extracción de los datos para la construcción de las tablas de contingencia y el análisis de calidad de los artículos seleccionados se llevó a cabo de forma independiente por dos investigadores; en caso de discordancia entre ambos ésta se resolvería mediante discusión y consenso dentro del grupo. Los datos de cada artículo fueron tabulados de forma estandarizada, incluyendo el cálculo del riesgo relativo (RR) de cada ensayo individual con intervalos de confianza (IC) al 95%.

La calidad metodológica de los estudios se valoró mediante la escala de 5 puntos de Jadad et al³⁶, estimando la calidad de la asignación aleatoria, del enmascaramiento del tratamiento y ausencia de pérdi-

das en el seguimiento. Se realizó una evaluación de la validez de los estudios mediante un cómputo del número de criterios positivos aplicados a cada estudio, según un cuestionario previamente publicado por Guyatt et al³⁷.

Análisis de los datos

La concordancia entre observadores en la evaluación se examinó mediante el índice Kappa ponderado mediante pesos cuadráticos, ciñéndonos a la relevancia y calidad de los estudios.

A partir de los datos tabulados, para combinar los resultados de los estudios individuales seleccionados, se empleó un modelo de efectos fijos basado en el método de Mantel-Haenszel o de efectos aleatorios, en función de que exista o no heterogeneidad estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en los resultados. Para estimar y cuantificar la heterogeneidad se emplearon el estadístico Q de Cochran y el estadístico I².

La posible existencia de este «efecto de estudios pequeños»³⁸ se evaluó visualmente mediante un gráfico de embudo, que enfrenta el efecto de los estudios (RR) con su precisión (error estándar) y, numéricamente, mediante la prueba de regresión de Egger³⁹ y la prueba de correlación de rangos de Begg y Mazumdar⁴⁰; en ambos casos se consideró significativa una $p < 0,01$. Éstas se completaron con la prueba de *trim and fill*⁴¹, que estima el número de estudios pequeños de signo opuesto que serían necesarios para contrarrestar el efecto de los incluidos en el análisis, y calcula los resultados que se producirían de incluirse en el metaanálisis dichos estudios. Adicionalmente, y como análisis de sensibilidad, para comprobar la influencia de los estudios individuales en el resultado global se repitieron los cálculos después de eliminar uno a uno todos los estudios incluidos.

Los análisis se realizaron empleando los programas: MIX (Bax L, Yu LM, Ikeda N, Tsuruta N, Moons KGM. MIX: Comprehensive Free Software for Meta-analysis of Causal Research Data - Version 1.54. 2006), G-stat 2.0, Review Manager 4.2 y Stats Direct (versión 2.6.2.).

RESULTADOS

Se identificaron 395 artículos potencialmente incluíbles. De estos, 12 fueron considerados relevantes. De los mismos 8 no fueron incluidos en el análisis^{22,42-48} (fig. 1). El índice Kappa fue de 1 para todas las fases, no siendo preciso recurrir a una tercera opinión.

Los 4 artículos incluidos finalmente en el metaanálisis fueron Amato et al²², Ranieri et al⁴⁹, Brower et al⁵⁰ y Villar et al⁵¹. Los criterios de calidad de los 4 artículos se presentan en las tablas 1 y 2. Las características principales de los estudios y de los pacientes incluidos en los mismos se presentan en la tabla 3.

Analizando cada estudio de forma individual el de Amato et al²² incluye 53 pacientes con SDRA, definido por un *lung-injury score* (LIS) de 2,5 o superior, y

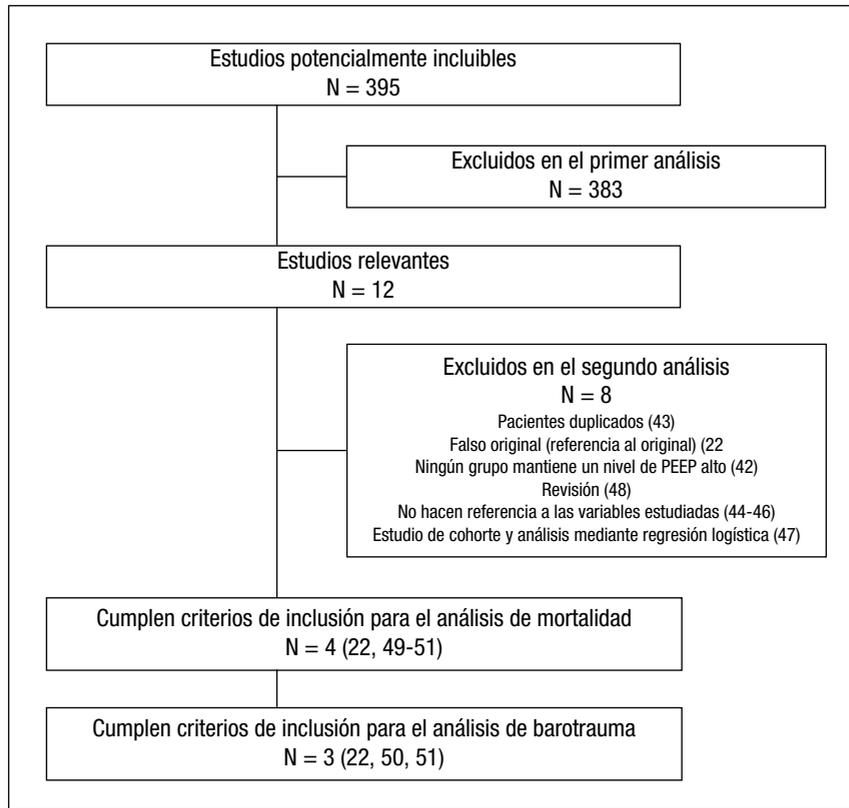


Figura 1. Número de estudios evaluados en cada fase de la revisión sistemática. PEEP: presión positiva al final de la espiración. Entre paréntesis figura la referencia bibliográfica.

los aleatoriza a dos estrategias ventilatorias, un grupo convencional en el que emplea ventilación controlada por volumen, con un volumen circulante de 12 ml/kg y un nivel de PEEP para obtener una adecuada oxigenación. En el grupo «protector» se emplea ventilación controlada por presión, con un volumen circulante inferior a 6 ml/kg y limitando la presión pico a 40 cm de H₂O y la diferencia entre presión pausa y PEEP a 20 cm de H₂O, el nivel de PEEP se ajusta 2 cm de H₂O por encima del punto de inflexión inferior de la curva presión-volumen, o en 16 cm de H₂O si no se encuentra dicho punto de inflexión. La PEEP empleada fue significativamente superior en el grupo intervención comparado con el control (PEEP media en los días 2 a 7: 13,2 ± 0,4 frente a 9,3 ± 0,5 cm de H₂O; p < 0,01).

El estudio de Rainieri et al⁴⁹ incluye a 37 pacientes con SDRA diagnosticado por los criterios de la NAECC, que son aleatorizados a una estrategia ventilatoria protectora consistente en el empleo de un volumen circulante entre 5 y 8 ml/kg y un nivel de PEEP ajustado 2 cm de H₂O por encima del punto de inflexión inferior de la curva de presión-volumen o en 15 cm de H₂O si no se encuentra dicho punto de inflexión. El grupo control era ventilado con un límite de presión pausa de 35 cm de H₂O y una PEEP ajustada en función de una adecuada PaO₂. Este estudio fue diseñado para evaluar una diferencia en la concentración pulmonar y sistémica de marcadores inflamatorios a las 36 horas de la aleatorización.

TABLA 1. Evaluación de calidad de los artículos incluidos en el metaanálisis. Escala de Jadad³⁶

Criterio	Estudios			
	Amato	Ranieri	ALVEOLI	Villar
Aleatorización	1	1	1	1
Enmascaramiento doble	0	0	0	0
Descripción de retiradas y pérdidas	1	1	1	1
Aleatorización apropiada*	1	1	1	1
Enmascaramiento apropiado*	1	1	1	1
Total puntos	4	4	4	4

*Se suma un punto si cumple el criterio; se resta un punto si no lo cumple.

TABLA 2. Evaluación de la validez de los artículos incluidos en el metaanálisis³⁷

Criterio	Estudios			
	Amato	Ranieri	ALVEOLI	Villar
Pregunta bien definida	Sí	Sí	Sí	Sí
Asignación aleatoria	Sí	Sí	Sí	Sí
Seguimiento completo	Sí	Sí	Sí	Sí
Enmascaramiento doble	Ciego simple	Ciego simple	Ciego simple	Ciego simple
Grupos comparables	Sí	Sí	No	Sí
Grupos sin cointervenciones	No	No	Sí	Sí
Efecto del tratamiento (mortalidad)	RR: 0,54	RR: 0,65	RR: 1,11	RR: 0,6
Precisión	(0,31; 0,91)	(0,34; 1,35)	(0,83; 1,46)	(0,37; 0,98)
Validez externa	No*	Sí	Sí	Sí
Resultados de interés clínico	Sí	Sí	Sí	Sí
Beneficios superiores a riesgos	Sí	Sí	Sí	Sí
Puntos totales	8	9	9	10

*Sólo se aplica a enfermos jóvenes, muchos de ellos con enfermedades tropicales.

El estudio ALVEOLI⁵⁰ incluyó 549 pacientes con ALI según los criterios de la NAECC y que mantienen dichos criterios en los tres primeros días de evolución. Los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos en los que se mantuvo la misma estrategia

ventilatoria con una limitación del Vt a 6 ml/kg y un límite de presión pausa de 30 cm de H₂O, en ambos grupos la PEEP se eligió según unas tablas predefinidas en función de la FiO₂ necesaria para mantener una adecuada oxigenación. Durante la realización de

TABLA 3. Características principales de los estudios y de los pacientes incluidos en los mismos

	Amato	Ranieri	Alveoli	Villar
Año de publicación	1998	1999	2004	2006
Nº de pacientes				
PEEP alta	29	18	276	50
Control	24	19	273	45
Sexo femenino				
PEEP alta	–	39	43	60
Control	–	53	47	40
Selección nivel PEEP				
PEEP alta	Pflex inf	Pflex inf	PaO ₂ /FiO ₂	Pflex inf
Control	Oxigenación adecuada	Mejor SaO ₂ sin deterioro hemodinámico	PaO ₂ /FiO ₂	Oxigenación adecuada
Edad (años) (media)				
PEEP alta	33	51	54	48
Control	36	49	49	52
APACHE II (media)				
PEEP alta	28	15	–	18
Control	27	14	–	18
Número de fallos orgánicos (media)				
PEEP alta	2,6	–	1	0,8
Control	2,7	–	1	0,5
LIS score (media)				
PEEP alta	3,4	2,5	–	2,9
Control	3,2	2,5	–	2,8
Factor de riesgo de SDRA: Neumonía (%)				
PEEP alta	38	22	42	32
Control	33	16	38	29
PaO ₂ /FiO ₂ basal (media)				
PEEP alta	112	149	151	–
Control	134	142	165	–
PEEP inicial (cm de H ₂ O) (media)				
PEEP alta	16,3	14,8	14,7	14,1
Control	6,9	6,5	8,9	9
Volumen circulante inicial (media)				
PEEP alta	362 ml	7,6 ml/kg	5,0 ml/kg	7,3 ml/kg
Control	763 ml	11,1 ml/kg	6,1 ml/kg	10,2 ml/kg
Presión pausa (cm de H ₂ O) (media)				
PEEP alta	31,8	24,6	27	30,6
Control	34,4	31	24	32,6

En el estudio ALVEOLI se emplea el APACHE III. En el estudio ALVEOLI hay diferencia significativa en la PaO₂/FiO₂ entre ambos grupos. PEEP: presión positiva al final de la espiración; Pflex inf: punto de inflexión inferior de la curva de presión – volumen; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; LIS: *lung-injury score*.

TABLA 4. Metaanálisis del efecto de la PEEP sobre la mortalidad

	Muertos/ totales		Estadísticos		Peso asignado a cada estudio (%)	
	PEEP alta	Control	RR (IC 95%)	p	Efectos fijos	Efectos aleatorios
Amato	11/29	17/24	0,54 (0,32-0,91)	0,021	15,1	23,5
Ranieri	7/18	11/19	0,67 (0,34-1,35)	0,261	8,7	18,3
Alveoli	76/276	68/273	1,11 (0,84-1,46)	0,484	55,6	33,1
Villar	16/50	24/45	0,60 (0,37-0,98)	0,040	20,6	25,1
Resumen de resultados					Heterogeneidad Q	Consistencia
Modelo efectos fijos			0,88 (0,71-1,08)	0,225	p = 0,032 I ² = 66%	
Modelo efectos aleatorios			0,73 (0,49-1,10)	0,129		

PEEP: presión positiva al final de la espiración. RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza. Peso se refiere a la importancia relativa de cada estudio sobre el resultado.

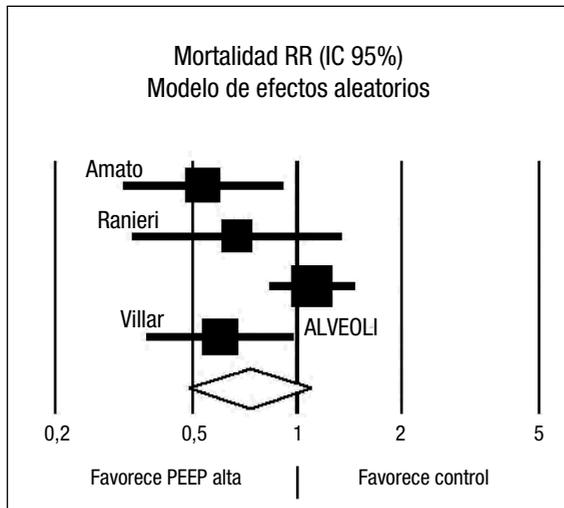


Figura 2. Metaanálisis sobre la mortalidad incluyendo todos los estudios seleccionados.

Efecto sobre la mortalidad del empleo de presión positiva al final de la espiración (PEEP) alta frente a control. Total de eventos 110 (PEEP alta) frente a 120 (control). Test de heterogeneidad Chi cuadrado = 8,81, P 65,9% (p = 0,03). Efecto no estadísticamente significativo (p = 0,13).

este estudio hubo cambios en el protocolo, de modo que en los 80 primeros casos incluidos se emplearon maniobras de reclutamiento pulmonar que fueron suprimidas en los siguientes, al tiempo que se cambió la pauta de empleo de la PEEP. El estudio fue detenido antes de alcanzarse el tamaño muestral predefinido por una regla de futilidad en el tratamiento previamente definida. Se produjeron fallos en la aleatorización de modo que los pacientes del grupo de PEEP alta presentaron una mayor edad y una menor relación PaO₂/FiO₂ en el momento de la aleatorización. La PEEP empleada fue también significativamente superior en el grupo intervención (PEEP media en el día 3: 12,9 ± 4,5 frente a 8,5 ± 3,7 cm de H₂O; p < 0,001).

El estudio de Villar et al⁵¹ incluyó 103 pacientes con SDRA según los criterios de la NAECC, en los que la PaO₂/FiO₂ debía ser menor de 200 mmHg con unos parámetros estándar de ventilación con FiO₂ superior a 0,5 y PEEP superior a 5 cm de H₂O. Los pacientes fueron aleatorizados bien a un grupo control

con un volumen circulante de 10 ml/kg, y PEEP ajustada en función de la PaO₂, bien a un grupo protector con volumen circulante entre 5 y 8 ml/kg y PEEP 2 cm de H₂O por encima del punto de inflexión inferior de la curva de presión-volumen, o 15 cm de H₂O si no se identificaba dicho punto de inflexión. El estudio fue detenido antes de alcanzar el tamaño muestral estimado por una regla predefinida de disminución significativa de la mortalidad. El nivel de PEEP empleado fue significativamente superior en el grupo protector (PEEP media en el día 1: 14,1 ± 2,8 frente a 9,0 ± 2,7 cm de H₂O; p < 0,001).

Los resultados sobre la mortalidad se muestran en la tabla 4. Dos de los ensayos clínicos^{22,48} demostraron una reducción significativa de la mortalidad asociada al empleo de PEEP elevada en relación con el grupo control. El análisis conjunto de los 4 estudios mediante un modelo de efectos aleatorios no muestra efecto sobre la mortalidad asociado al empleo de ninguna de las dos estrategias (RR 0,73, IC 95%: 0,49 a 1,10) (p = 0,13). El análisis de la heterogeneidad fue estadísticamente significativo (p = 0,03) (fig. 2). Los estudios de Amato et al²², Ranieri et al⁴⁹ y Villar et al⁵¹ presentan la característica común de que, en el grupo en el que emplean PEEP elevada, calculan el nivel de PEEP en función de una estimación de la mecánica pulmonar de cada paciente, en función del punto de inflexión inferior de la curva de presión-volumen. Analizando de forma conjunta estos tres ensayos clínicos mediante un modelo de efectos fijos (fig. 3) se aprecia una reducción significativa del riesgo de muerte asociada al empleo de PEEP elevada (RR 0,59; IC 95%: 0,43 a 0,82) (p = 0,001) I² 65,9%. El número necesario para tratar (NNT) para prevenir un fallecimiento es de 5 (IC 95%: 3 a 11). No se objetivó heterogeneidad significativa en los estudios (p = 0,88). Al examinar la mortalidad, se observa que la del grupo control del estudio ALVEOLI (25%) es mucho menor que la de los estudios pequeños (que oscila entre un 53 y un 58%). Si hacemos un metaanálisis de proporciones comprobamos que existe una clara heterogeneidad en la mortalidad del grupo control (p < 0,0001, I² = 91,6%) mientras que no existe heterogeneidad en la mortalidad del grupo experimental (p = 0,47, I² = 0%).

En cuanto al objetivo secundario de incidencia de barotrauma los resultados se muestran en la tabla 5.

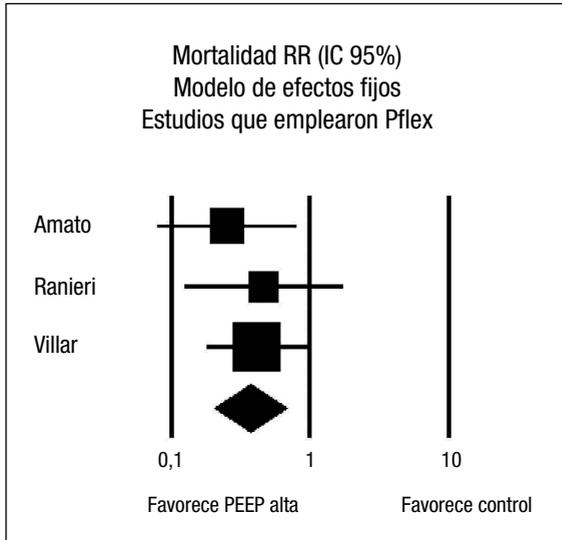


Figura 3. Metaanálisis sobre la mortalidad incluyendo los estudios en los que la presión positiva al final de la espiración (PEEP) en el grupo estudio se estima en función del punto de inflexión (Pflex). Efecto sobre la mortalidad del empleo de PEEP alta frente a control. Total de eventos 34 (PEEP alta) frente a 52 (control). Test de heterogeneidad Chi cuadrado = 0,27, I² 0% (p = 0,88). Efecto estadísticamente significativo (p = 0,001).

El estudio de Amato et al²² presenta una reducción significativa de la incidencia de barotrauma en el grupo protector, mientras que los estudios de Villar et al⁵¹ y el estudio ALVEOLI⁵⁰ no presentan diferencias significativas en el riesgo de barotrauma asociado con el nivel de PEEP empleado. El análisis conjunto de los tres estudios mediante un modelo de efectos aleatorios no muestra efecto sobre la incidencia de barotrauma asociado al empleo de las dos estrategias (RR 0,50; IC 95%: 0,14 a 1,73) (p = 0,27). Se objetivó heterogeneidad significativa (p = 0,03) (fig. 4).

Analizando de forma conjunta, mediante un modelo de efectos fijos, los dos ensayos clínicos en los que la PEEP se estima en función de las características de la curva presión-volumen (fig. 5), se aprecia una reducción significativa del riesgo de barotrauma asociado al empleo de PEEP elevada (RR 0,24; IC 95%:

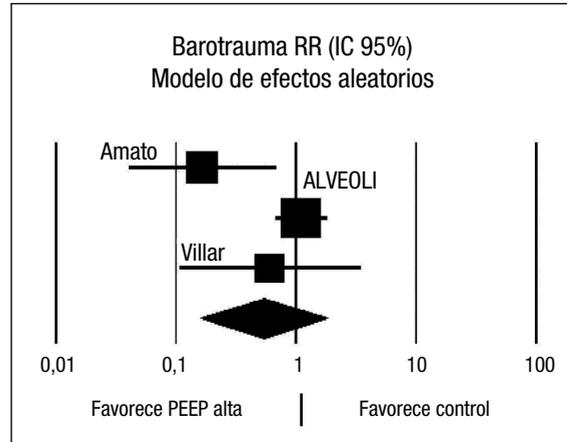


Figura 4. Metaanálisis sobre la incidencia de barotrauma incluyendo todos los estudios seleccionados. Efecto sobre la incidencia de barotrauma del empleo de presión positiva al final de la espiración (PEEP) alta frente a control. Total de eventos 34 (PEEP alta) frente a 41 (control). Test de heterogeneidad Chi cuadrado = 6,83, I² 70,7% (p = 0,03). Efecto no estadísticamente significativo (p = 0,27).

0,09 a 0,70) (p = 0,008). Observada más detenidamente, la heterogeneidad detectada responde concretamente a un riesgo de barotrauma sorprendentemente alto (42%) en el grupo control. En el metaanálisis de proporciones la heterogeneidad del riesgo de barotrauma en el grupo control es evidente (p = 0,0006, I² = 86,5%) mientras que el riesgo de barotrauma en el grupo experimental es relativamente homogéneo (p = 0,2873, I² = 19,8%).

En cuanto al análisis del efecto de estudios pequeños se obtuvo un gráfico en forma de embudo (*funnel plot*) enriquecido con el método *trim and fill* y un gráfico del efecto del metaanálisis con la exclusión de cada uno de los estudios individuales (fig. 6).

DISCUSIÓN

En los últimos años ha existido una importante controversia en relación con el nivel de PEEP adecuado para ventilar a los pacientes con SDRA, y se han propuesto diferentes alternativas⁵²⁻⁵⁷, aunque en el

TABLA 5. Metaanálisis del efecto de la PEEP sobre el barotrauma

	Barotrauma/totales		Estadísticos		Peso asignado a cada estudio (%)	
	PEEP alta	Control	RR (IC 95%)	p	Efectos fijos	Efectos aleatorios
Amato	2/29	10/24	0,17 (0,04-0,68)	0,013	26,5	29,7
Alveoli	30/276	27/273	1,10 (0,67-1,80)	0,707	65,8	45,7
Villar	2/50	3/45	0,60 (0,11-3,43)	0,566	7,7	24,7
Resumen de resultados					Heterogeneidad Q	Consistencia
Modelo efectos fijos			0,81 (0,53-1,25)	0,344	p = 0,041	I ² = 68,7%
Modelo efectos aleatorios			0,54 (0,16-1,84)	0,324		

PEEP: presión positiva al final de la espiración. RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza. Peso se refiere a la importancia relativa de cada estudio sobre el resultado.

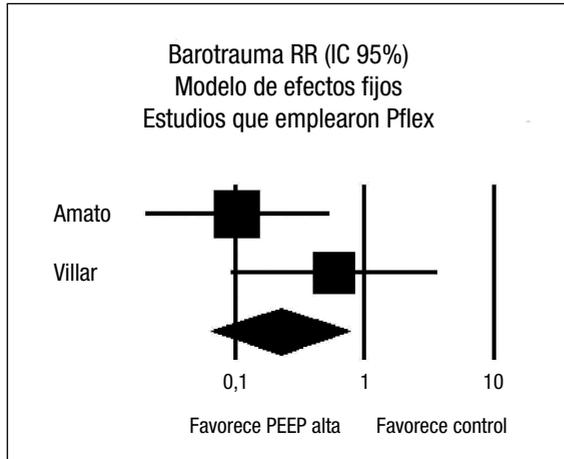


Figura 5. Metaanálisis sobre la incidencia de barotrauma incluyendo los estudios en los que la presión positiva al final de la espiración (PEEP) en el grupo estudio se estima en función del punto de inflexión (Pflex).

Efecto sobre la incidencia de barotrauma del empleo de PEEP alta frente a control. Total de eventos 4 (PEEP alta) frente a 14 (control). Test de heterogeneidad Chi cuadrado = 0,82, P 0% (p = 0,37). Efecto estadísticamente significativo (p = 0,008).

momento actual parece existir un consenso en cuanto a que el nivel de PEEP adecuado es aquel con el que se consigue una adecuada oxigenación, manteniendo el pulmón «abierto» con el fin de evitar el daño local y el biotrauma derivado de la apertura y cierre cíclico de alvéolos colapsados, sin que se produzca un aumento importante de la presión alveolar ni deterioro hemodinámico. Sin embargo, se han planteado diferentes estrategias y métodos para calcular este nivel

de PEEP «óptimo»⁵⁸⁻⁶³. Estudios de imagen realizados con tomografía convencional y de impedancia indican que para mantener un alto porcentaje de tejido pulmonar aireado y asegurar una distribución homogénea de la ventilación, son precisos niveles de PEEP entre 18 y 26 cm de H₂O⁶⁴. Sin embargo, los niveles de PEEP empleados de forma habitual en los pacientes con SDRA están en el rango de entre 5 y 12 cm de H₂O⁶⁵.

El principal hallazgo de la presente revisión sistemática y metaanálisis es que, en el momento actual, el escaso número de estudios de calidad adecuada y la discrepancia entre los de pequeño tamaño muestral y el único con un tamaño muestral grande, hace que sea arriesgada cualquier recomendación sobre el efecto beneficioso de un determinado nivel de PEEP en pacientes con SDRA ventilados con una estrategia ventilatoria protectora del pulmón. Analizando conjuntamente los 4 estudios seleccionados en la revisión sistemática, no existe ningún efecto ni sobre la mortalidad ni sobre la incidencia de barotrauma del empleo de un nivel alto o bajo de PEEP. Sin embargo, si analizamos únicamente los tres estudios en los que el nivel de PEEP alto se selecciona en función de las características de mecánica pulmonar, obtenidas mediante la realización de curvas presión-volumen, el empleo de un nivel alto de PEEP se asocia con una significativa reducción de la mortalidad (RR 0,59; IC 95%: 0,43 a 0,82) y de la incidencia de barotrauma (RR 0,24; IC 95%: 0,09 a 0,70).

Es muy llamativa la discrepancia existente en los resultados de los estudios realizados por Amato²², Ranieri⁴⁹ y Villar⁴⁸ con el estudio ALVEOLI⁵⁰. La principal diferencia entre éstos es el modo de estimación del nivel de PEEP en el grupo de PEEP alta, de modo que en los tres primeros estudios se plantea una

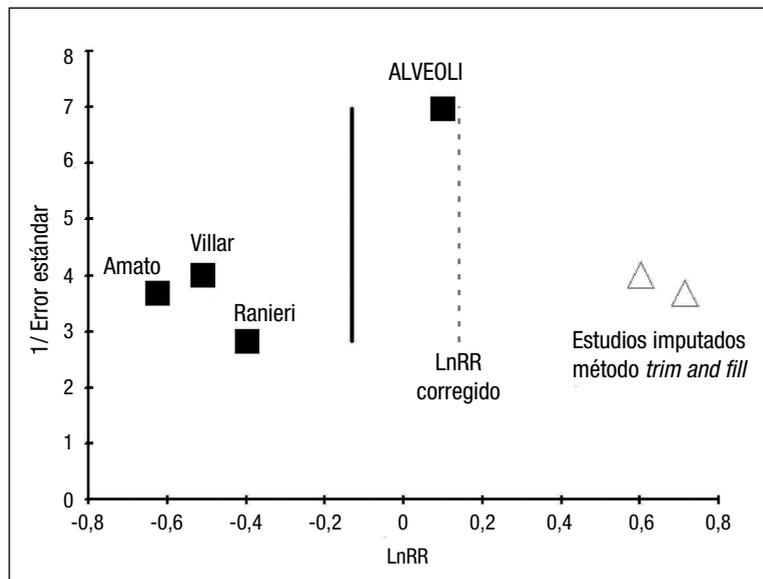


Figura 6. Efecto de estudios pequeños. Gráfico funnel plot. Detecta visualmente la existencia de efecto de estudios pequeños (debido a sesgo de publicación o a otras causas). El gráfico se ha construido siguiendo las recomendaciones de Egger et al³⁹, con el Ln OR en el eje horizontal y el error estándar en el vertical.

estimación del nivel de PEEP adecuado en función de las características individuales de la mecánica pulmonar, estimando el punto de reclutamiento adecuado por el punto de inflexión (Pflex) de la curva presión-volumen, mientras que en el estudio ALVEOLI se plantea un protocolo de empleo de PEEP basado en la PaO_2/FiO_2 .

En principio los buenos resultados obtenidos en el estudio de Amato et al²² se achacaron a un aumento de mortalidad en el grupo control en relación con el empleo de un volumen circulante excesivo, sin embargo es llamativo cómo en el estudio de Villar et al⁴⁸ estos resultados se repiten siguiendo una estrategia ventilatoria en el grupo control en la que se emplea un volumen circulante inferior a los 10 ml/kg, y con un límite de presión plateau de 30 cm de H_2O , con lo que parece descartarse esta posible explicación de los resultados. Como se aprecia en la tabla 3, el volumen circulante empleado en el brazo control del estudio ALVEOLI es sensiblemente inferior al empleado en los otros estudios, sin embargo, la PEEP empleada, independientemente del método usado para seleccionarla, es muy parecido en los cuatro estudios. De modo que los estudios difieren en el volumen circulante empleado en el grupo control, aunque no en la presión plateau descrita en los mismos. El grupo de baja PEEP de este estudio emplea el protocolo de ajuste de PEEP habitual del SDRA *network*, sin embargo es muy importante recalcar que el nivel de PEEP es por tanto muy superior al empleado en la práctica clínica habitual. Esteban et al⁶⁵ describen en una cohorte amplia de pacientes cómo en los pacientes diagnosticados de SDR la PEEP empleada es de mediana 8 en el día uno de evolución, 10 en el tercer día y 9 en el séptimo día, mientras que únicamente un 25% de los pacientes recibe una PEEP superior a 10 cm de H_2O . Thompsom et al⁶⁶, en otra cohorte de pacientes diagnosticados de SDR, describen cómo el 78% de los pacientes son ventilados con PEEP inferior a 11 cm de H_2O . En el brazo de baja PEEP de este estudio se emplea por protocolo un nivel de PEEP entre 10 y 24 cm de H_2O con FiO_2 entre 0,6 y 1,0.

El empleo del Pflex de la curva presión-volumen para estimar el nivel de PEEP óptimo parece un método de aproximación más fisiológico, de modo que permite hacer una estimación individual de la mecánica pulmonar del paciente. El comportamiento de los pacientes con SDR es distinto en relación con el origen pulmonar o extrapulmonar del SDR o la fase de evolución del mismo, y por tanto, al igual que los hallazgos histológicos no son iguales^{67,68}, la respuesta a las maniobras ventilatorias no tiene que ser la misma en todos los pacientes^{67,69-73}. En contra de la curva presión-volumen está el que se ha planteado su mala reproducibilidad y se ha cuestionado su verdadero significado^{29,63,74-76}.

El posible efecto beneficioso del empleo de niveles de PEEP altos, estimados por el Pflex de la curva presión-volumen, siempre que se emplee una estrategia ventilatoria protectora del pulmón en la que se limite la presión transestructural y la presión alveolar, está de acuerdo con lo objetivado por otros estudios.

Así Boussarsar et al⁷⁷, en un análisis de la literatura que incluye 14 estudios y 2.270 pacientes, encuentran que cuando se mantiene una presión plateau < 35 cm de H_2O , no hay relación entre los parámetros ventilatorios empleados y la incidencia de barotrauma. Anzueto et al⁷⁸ encuentran en su estudio que en pacientes con SDR la PEEP empleada no modifica el riesgo de barotrauma, y Ferguson et al⁴⁷ describen cómo el empleo de niveles bajos de PEEP durante la primera semana de tratamiento de los pacientes con SDR empeora su pronóstico.

Sin embargo, aunque la teoría del ajuste de la PEEP en función de las características de la mecánica pulmonar del paciente resulte muy atractiva, no se puede descartar, dadas las peculiaridades de los estudios, que el efecto en el metaanálisis se deba a un sesgo de publicación/estudio pequeño, como se puede apreciar en la figura 6. El tamaño de los estudios parece la principal fuente de heterogeneidad, dado que la calidad de los mismos es parecida. Se da la peculiaridad en este tema de que los estudios pequeños son los mismos que emplean la metodología de la Pflex para seleccionar el nivel de PEEP, por lo que en este caso no se pueden achacar las diferencias encontradas a una razón particular: las dos interpretaciones alternativas son que las diferencias se deban al método empleado para seleccionar la PEEP, o que las diferencias se deban a efecto de estudios pequeños (sesgo de publicación u otras causas).

Respecto al supuesto efecto protector del barotrauma es atribuible al estudio de Amato y, más concretamente, a un riesgo de barotrauma sorprendentemente alto (42%) en el grupo control.

Sería muy aconsejable realizar un estudio de tamaño muestral adecuado donde se comparen una estrategia de ventilación protectora en la que la PEEP se ajuste en función del Pflex, y por tanto basadas en las características de la mecánica pulmonar individual, con un grupo ventilado con el protocolo SDR *network* que en la actualidad se considera el modo óptimo de ventilación en estos pacientes. Hay dos estudios en marcha en este momento que pueden contribuir a resolver esta controversia^{79,80}.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parker JC, Hernández LA, Peevy KJ. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med*. 1993;21:131-43.
2. Lionetti V, Recchia FA, Ranieri VM. Overview of ventilator-induced lung injury mechanisms. *Curr Opin Crit Care*. 2005; 11:82-6.
3. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1974;110:556-65.
4. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:1159-64.

5. Carlton DP, Cummings JJ, Scheerer RG, Poulain FR, Bland RD. Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *J Appl Physiol.* 1990;69:577-83.
6. Hernández LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol.* 1989;66:2364-8.
7. Imai Y, Kawano T, Miyasaka K, Takata M, Imai T, Okuyama K. Inflammatory chemical mediators during conventional ventilation and during high frequency oscillatory ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:1550-4.
8. Chollet-Martin S, Jourdain B, Gilbert C, Elbim C, Chastre J, Gougerot-Pocidal MA. Interactions between neutrophils and cytokines in blood and alveolar spaces during ARDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:594-601.
9. Gordo F, Delgado C, Calvo E. Mechanical ventilation induced lung injury. *Med Intensiva.* 2007;31:18-26.
10. Pedreira R, García-Prieto E, Albaiceta G, Taboada F. Inflammatory response and apoptosis in acute pulmonary injury. *Med Intensiva.* 2006;30:268-75.
11. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1721-5.
12. Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, Steinberg KP, Milberg JA, Maunder RJ, et al. Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:602-11.
13. Matuschak GM, Henry KA, Johanns CA, Lechner AJ. Liver-lung interactions following *Escherichia coli* bacteremic sepsis and secondary hepatic ischemia/reperfusion injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1002-9.
14. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.* 1997;99:944-52.
15. Verbrugge SJ, Sorm V, van V, Mouton JW, Gommers D, Lachmann B. Lung overinflation without positive end-expiratory pressure promotes bacteremia after experimental *Klebsiella pneumoniae* inoculation. *Intensive Care Med.* 1998;24:172-7.
16. Murphy DB, Cregg N, Tremblay L, Engelberts D, Laffey JG, Slutsky AS, et al. Adverse ventilatory strategy causes pulmonary-to-systemic translocation of endotoxin. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:27-33.
17. Hernández LA, Coker PJ, May S, Thompson AL, Parker JC. Mechanical ventilation increases microvascular permeability in oleic acid-injured lungs. *J Appl Physiol.* 1990;69:2057-61.
18. Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:109-16.
19. Nahum A, Hoyt J, Schmitz L, Moody J, Shapiro R, Marini JJ. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled *Escherichia coli* in dogs. *Crit Care Med.* 1997;25:1733-43.
20. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, De PM, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2003;289:2104-12.
21. Marini JJ, Gattinoni L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med.* 2004;32:250-5.
22. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GDP, Lorenzi G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:347-54.
23. Brower RG, Shanholz CB, Fessler HE, Shade DM, White P Jr., Wiener CM, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 1999;27:1492-8.
24. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernández-Mondéjar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1831-8.
25. 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;342:1301-8.
26. Petrucci N, Iacovelli W. Ventilation with lower tidal volumes versus traditional tidal volumes in adults for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003844.
27. Petrucci N, Iacovelli W. Ventilation with smaller tidal volumes: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg.* 2004;99:193-200.
28. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1510-4.
29. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:730-6.
30. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA.* 1993;269:2122-7.
31. John E, Ermocilla R, Golden J, McDevitt M, Cassady G. Effects of intermittent positive-pressure ventilation on lungs of normal rabbits. *Br J Exp Pathol.* 1980;61:315-23.
32. Eisner MD, Thompson BT, Schoenfeld D, Anzueto A, Matthay MA. Airway pressures and early barotrauma in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:978-82.
33. Dambrosio M, Fiore G, Brienza N, Cinnella G, Marucci M, Ranieri VM, et al. Right ventricular myocardial function in ARF patients. PEEP as a challenge for the right heart. *Intensive Care Med.* 1996;22:772-80.
34. Dambrosio M, Brienza N, Massaro M, Stanzione O, Longo G, Rubino A, et al. Right ventricular work during application of PEEP. A study in patients with acute respiratory insufficiency. *Minerva Anestesiol.* 1991;57:918-9.
35. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med.* 1994;20:225-32.
36. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
37. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 1993;270:2598-601.
38. Sterne JA, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol.* 2000;53:1119-29.
39. Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315:629-34.
40. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics.* 1994;50:1088-101.
41. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics.* 2000;56:455-63.
42. Weigelt JA, Mitchell RA, Snyder WH, III. Early positive end-expiratory pressure in the adult respiratory distress syndrome. *Arch Surg.* 1979;114:497-501.
43. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Schettino GP, Lorenzi FG, Kairalla RA, et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1835-46.
44. Gannier M, Michelet P, Thirion X, Arnal JM, Sainy JM, Papazian L. Prone position and positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2003;31:2719-26.
45. Richard JC, Brochard L, Vandelet P, Breton L, Maggiore SM, Jonson B, et al. Respective effects of end-expiratory and end-

inspiratory pressures on alveolar recruitment in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003;31:89-92.

46. Albaiceta GM, Luyando LH, Parra D, Menéndez R, Calvo J, Pedreira PR, et al. Inspiratory vs. expiratory pressure-volume curves to set end-expiratory pressure in acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2005;31:1370-8.

47. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Anzueto A, Alia I, Brower RG, et al. Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2005;33:21-30.

48. Villar J. Low vs high positive end-expiratory pressure in the ventilatory management of acute lung injury. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72:357-62.

49. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De TR, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282:54-61.

50. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med.* 2004;351:327-36.

51. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre J. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2006;34:1311-8.

52. Perren A. High versus low PEEP in ARDS. *N Engl J Med.* 2004;351:2128-9.

53. Levy MM. PEEP in ARDS-how much is enough? *N Engl J Med.* 2004;351:389-91.

54. Levy MM. Optimal peep in ARDS. Changing concepts and current controversies. *Crit Care Clin.* 2002;18:15v-vi.

55. Mancebo J. PEEP, ARDS, and alveolar recruitment. *Intensive Care Med.* 1992;18:383-5.

56. Pesenti A, Fumagalli R. PEEP: blood gas cosmetics or a therapy for ARDS? *Crit Care Med.* 1999;27:253-4.

57. Eissa NT, Ranieri VM, Corbeil C, Chasse M, Braidy J, Milic-Emili J. Effect of PEEP on the mechanics of the respiratory system in ARDS patients. *J Appl Physiol.* 1992;73:1728-35.

58. Suh GY, Kwon OJ, Yoon JW, Park SJ, Ham HS, Kang SJ, et al. A practical protocol for titrating "optimal" PEEP in acute lung injury: recruitment maneuver and PEEP decrement. *J Korean Med Sci.* 2003;18:349-54.

59. Falke KJ. Do changes in lung compliance allow the determination of "optimal PEEP"? *Anaesthesiol.* 1980;29:165-8.

60. Grenvik A. Optimal PEEP. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1978;70:165-71.

61. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med.* 1975;292:284-9.

62. Kirby RR, Downs JB, Civetta JM, Modell JH, Dannemiller FJ, Klein EF, et al. High level positive end expiratory pressure (PEEP) in acute respiratory insufficiency. *Chest.* 1975;67:156-63.

63. Matamis D, Lemaire F, Harf A, Brun-Buisson C, Ansquer JC, Atlan G. Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 1984;86:58-66.

64. Barbas CS, de Matos GF, Pincelli MP, da Rosa BE, Antunes T, de Barros JM, et al. Mechanical ventilation in acute

respiratory failure: recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:18-28.

65. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA.* 2002;287:345-55.

66. Thompson BT, Hayden D, Matthay MA, Brower R, Parsons PE. Clinicians' approaches to mechanical ventilation in acute lung injury and ARDS. *Chest.* 2001;120:1622-7.

67. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Nájera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med.* 2004;141:440-5.

68. Peñuelas O, Esteban A, Frutos-Vivar F, Aramburu J. Validity of the diagnostic criteria of the acute respiratory distress syndrome. *Med Intensiva.* 2006;30:212-7.

69. Thille AW, Richard JC, Maggiore SM, Ranieri VM, Brochard L. Alveolar recruitment in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: comparison using pressure-volume curve or static compliance. *Anesthesiology.* 2007;106:212-7.

70. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Jindal SK. Etiology and outcomes of pulmonary and extrapulmonary acute lung injury/ARDS in a respiratory ICU in North India. *Chest.* 2006;130:724-9.

71. Pelosi P, Caironi P, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary forms of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2001;22:259-68.

72. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J.* 2003;42:48s-56s.

73. Albaiceta GM, Taboada F, Parra D, Blanco A, Escudero D, Otero J. Differences in the deflation limb of the pressure-volume curves in acute respiratory distress syndrome from pulmonary and extrapulmonary origin. *Intensive Care Med.* 2003;29:1943-9.

74. Albaiceta GM, García E, Taboada F. Comparative study of four sigmoid models of pressure-volume curve in acute lung injury. *Biomed Engl Online.* 2007;6:7-11.

75. Brochard L. What is a pressure-volume curve? *Crit Care.* 2006;10:156-60.

76. Maggiore SM, Brochard L. Pressure-volume curve: methods and meaning. *Minerva Anesthesiol.* 2001;67:228-37.

77. Boussarsar M, Thierry G, Jaber S, Roudot-Thoraval F, Lemaire F, Brochard L. Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2002;28:406-13.

78. Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, Alia I, Brochard L, Stewart T, et al. Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2004;30:612-9.

79. Comparison of 2 strategies of adjustment of mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00188058?order=1> [2007]

80. ARDSnet protocol vs. open lung approach in ARDS. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00431158?order=1> [2007].