

**VENTILACIÓN MECÁNICA EN POSICIÓN PRONA EN
PACIENTES CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA
AGUDA.**

Dr. Javier Andrés Mora-Arteaga

Dr. Samuel Jesús Rodríguez

Dr. Omar Javier Bernal

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIDAD MEDICINA CRÍTICA Y CUIDADO INTENSIVO

BOGOTÁ, D.C. ABRIL DE 2014

**VENTILACIÓN MECÁNICA EN POSICIÓN PRONO EN
PACIENTES CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA
AGUDA.**

Autores: Dr. Javier Andrés Mora-Arteaga¹.

Dr. Samuel Jesús Rodríguez².

Dr. Omar Javier Bernal³.

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIDAD MEDICINA CRÍTICA Y CUIDADO INTENSIVO

BOGOTÁ, D.C. ABRIL DE 2014

1. Residente de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Universidad del Rosario – Fundación Santa fe de Bogotá Hospital Universitario. Email: javiandrem@gmail.com
2. Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Hospital Universitario de la Samaritana - Universidad del Rosario. Email: samuel_jesusrodriguez@yahoo.com
3. Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Clínica Nueva - Universidad del Rosario. Email: omarjbr24@hotmail.com

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimiento

Extiendo un agradecimiento especial a mis compañeros y profesores que han compartido conmigo estos años y han sido los artífices para el desarrollo de este trabajo.

Contenido

1. Resumen.....	9
2. INTRODUCCIÓN.....	11
3. PROBLEMA.....	12
4. JUSTIFICACION.....	14
5. MARCO TEORICO.....	15
5.1. <i>Generalidades</i>	15
5.2. <i>Decúbito prono</i>	16
5.3. <i>Efectos fisiológicos de la posición prona</i>	17
5.4. <i>Posición prona y protección pulmonar</i>	20
5.5. <i>Ventilación en posición prona y sus resultados clínicos</i>	20
5.6. <i>Conclusiones</i>	22
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	24
7. OBJETIVOS.....	25
7.1. <i>Principal</i>	25
7.2. <i>Secundarios</i>	25
8. MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
8.1. <i>Tipo de estudio</i>	26
8.2. <i>Criterios de elegibilidad</i>	26
8.2.1. <i>Estudios</i>	26
8.2.2. <i>Tipo de pacientes</i>	26
8.2.3. <i>Tipo de intervenciones</i>	27
8.3. <i>Criterios de exclusión</i>	27
8.4. <i>Desenlaces</i>	27
8.5. <i>Métodos de búsqueda para identificación de estudios</i>	28
8.5.1. <i>Base de datos Pubmed</i>	29
8.5.2. <i>Base datos “The Cochrane Library”</i>	30
8.5.3. <i>Base de datos EMBASE</i>	31
8.5.4. <i>Base de datos LILACS</i>	31
8.6. <i>Extracción y análisis de datos</i>	32
8.6.1. <i>Identificación de ensayos</i>	32

8.6.2.	<i>Evaluación del riesgo de sesgo (calidad metodológica)</i>	32
8.6.3.	<i>Variables a evaluar</i>	36
8.6.4.	<i>Análisis estadístico</i>	40
8.7.	<i>Consideraciones éticas</i>	40
9.	RESULTADOS.....	41
9.1.	<i>Evaluación del riesgo de sesgo</i>	41
9.2.	<i>Características de los estudios</i>	44
9.3.	<i>Posición prona y mortalidad</i>	47
9.3.1.	<i>Mortalidad global</i>	47
9.3.2.	<i>Mortalidad y ventilación protectora</i>	49
9.3.3.	<i>Mortalidad y número de horas al día de pronación.</i>	50
9.3.4.	<i>Mortalidad y momento de inicio de ventilación prona.</i>	51
9.3.5.	<i>Mortalidad y severidad de la hipoxemia.</i>	52
9.4.	<i>Posición prona y estancia en cuidado intensivo.</i>	53
9.5.	<i>Posición prona y días de ventilación mecánica</i>	54
9.6.	<i>Posición prona y efectos adversos</i>	54
9.8.	<i>Evaluación sesgo de publicación.</i>	57
10.	DISCUSION.	58
11.	CONCLUSIONES	63
12.	BIBLIOGRAFIA.....	64
13.	CRONOGRAMA.....	71
14.	PRESUPUESTO	72
15.	ANEXOS.....	73
	Formulario 1. Preselección de estudios.....	73
	Formulario 2. Selección de estudios.....	74
	Formulario 3. Formulario extracción de datos.....	75
	Formulario 4. Evaluación del riesgo de sesgo.....	77
	Resumen evaluación del riesgo de sesgo.....	78
	Estudios excluidos.....	85
	Resumen de eventos adversos.....	86

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios para evaluar el riesgo de sesgo.....	33
Tabla 2. Definición de variables	37
Tabla 3. Características generales de los estudios incluidos.....	45
Tabla 4. Cronograma de actividades.....	71

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Presiones pleurales en áreas pulmonares dependientes y no dependientes en decúbito supino y prono	18
Figura 2. TAC de tórax paciente sano.....	18
Figura 3. TAC de tórax paciente con SDRA.....	42
Figura 5. Resumen riesgo de sesgo.....	43
Figura 6. Mortalidad global.....	47
Figura 7. Mortalidad a 28 días.....	48
Figura 8. Mortalidad a 90 días.....	48
Figura 9. Mortalidad a 180 días.....	48
Figura 10. Mortalidad en UCI.....	49
Figura 11. Mortalidad y volumen corriente 6 - 8cc/kg.....	49
Figura 12. Mortalidad y volumen corriente >8 cc/kg.....	50
Figura 13. Mortalidad y pronación > 12h al día.....	50
Figura 14. Mortalidad y pronación < 12h al día.....	51
Figura 15. Mortalidad y pronación antes de 48 horas.....	51
Figura 16. Mortalidad y pronación después de 48 h.....	52
Figura 17. Mortalidad en SDRA severo ($PaO_2/FiO_2 < 100$).....	52
Figura 18. Mortalidad en SDRA moderado ($PaO_2/FiO_2 100 - 200$).....	53
Figura 19. Posición prona y estancia en cuidado intensivo.....	53

Figura 20. Posición prona y días de ventilación mecánica.	54
Figura 21. Posición prona y riesgo de desarrollo de úlceras por presión.....	55
Figura 22. Posición prona y riesgo de obstrucción de tubo orotraqueal	55
Figura 23. Posición prona y riesgo de desplazamiento de tubo orotraqueal.	55
Figura 24. Posición prona y riesgo de extubación accidental.	56
Figura 25. Posición prona y riesgo de neumotórax.	56
Figura 26. Posición prona y riesgo de neumonía asociada a la ventilación mecánica	56
Figura 27. Posición prona y riesgo de pérdida de acceso venoso.	57
Figura 28. Funnel plot.	57

1. Resumen

Introducción

La ventilación en posición prona ha demostrado mejorar la oxigenación y la mecánica ventilatoria en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Nosotros evaluamos si la posición prona disminuye el riesgo de mortalidad en pacientes adultos con SDRA vs. ventilación en posición supino.

Metodología.

Se realizó un metanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs) que compararon pacientes en posición prono vs supino. Se realizó una búsqueda en Pubmed, Embase, Cochrane Library y LILACS. Se evaluó mortalidad, estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica y efectos adversos.

Resultados.

Siete ECAs (2119 pacientes) fueron incluidos en el análisis. La posición prona mostró una tendencia no significativa a disminuir la mortalidad (OR 0.76; IC 95% 0.54–1.06; $p=0.11$). Al estratificar por subgrupos se encontró una disminución significativa en el riesgo de mortalidad en los pacientes ventilados con volumen corriente bajo (OR 0.58; IC 95%: 0.38-0.87; $p=0.009$), pronación prolongada (OR 0.6; IC 95% 0.43–0,83, $p=0,002$), instauración antes de 48h de evolución de la enfermedad (OR 0.49; IC 95% 0.35–0.68; $p=0.0001$) e hipoxemia severa (OR 0,51; IC 95% 0.36–1.25; $p=0.0001$). Los efectos adversos relacionados con la pronación fueron el desarrollo de úlceras por presión y obstrucción del tubo orotraqueal.

Conclusiones.

La ventilación en posición prona es una estrategia segura y disminuye la mortalidad en los pacientes con compromiso severo de la oxigenación, debe ser instaurada tempranamente, por periodos prolongados y asociada a una estrategia de ventilación protectora.

Palabras clave: "Respiratory Distress Syndrome, Adult"[Mesh]; "Prone Position"[Mesh]; "Meta-Analysis" [Publication Type]

Abstract

Introduction

The prone ventilation has shown to improve oxygenation and ventilatory mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). We evaluated whether the prone ventilation reduces the risk of mortality in adult patients with ARDS vs supine ventilation.

Methodology

A meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) comparing patients in supine vs. prone position was performed. A search was conducted in Pubmed, Embase, Cochrane Library, and LILACS. Mortality, hospital stay, days of mechanical ventilation and adverse effects were evaluated.

Results.

Seven RCTs (2119 patients) were included in the analysis. The prone position showed a nonsignificant tendency to decrease mortality (OR 0.76; 95% CI 0.54 to 1.06; P = 0.11). When stratified by subgroups a significant decrease in the risk of mortality in patients ventilated with low tidal volume (OR 0.58; 95% CI 0.38 to 0.87; P = 0.009), prolonged pronation (OR 0.6; 95% CI 0.43 to 0.83; P = 0.002), onset within 48 hours of disease onset (OR 0.49; 95% CI 0.35 to 0.68; P = 0.0001) and severe hypoxemia (OR 0.51 95% CI 0.36 to 1.25; P = 0.0001). Adverse effects associated with pronation were the development of pressure ulcers and endotracheal tube obstruction.

Conclusions.

Prone position ventilation is a safe strategy and reduces the mortality in patients with severe impairment of oxygenation, it should establish early, for prolonged periods and associated with a protective ventilation strategy.

Keywords.

"Respiratory Distress Syndrome, Adult"[Mesh]; "Prone Position"[Mesh]; "Meta-Analysis" [Publication Type]

2. INTRODUCCIÓN.

Desde el momento de su descripción, el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) ha tenido pocos avances, siendo la ventilación mecánica protectora la única estrategia de manejo que ha demostrado disminuir la mortalidad, por lo cual se ha convertido en la piedra angular del tratamiento de estos pacientes (1). Hasta el momento no se han descrito otras alternativas de manejo - de carácter farmacológico o no farmacológico - que hayan demostrado mejorar la supervivencia, estancia hospitalaria y días libres de ventilación mecánica (2–5). Es así como desde hace más de 3 décadas, se describió la ventilación en posición prono como una estrategia de manejo alternativo a la ventilación mecánica tradicional, demostrando mejoría importante en el nivel de oxigenación a las pocas horas de haberse instaurado y manteniéndose a pesar de reponer al paciente en posición supino (6–8), sin embargo, esto no había sido traducido en un claro beneficio clínico (9–12), aunque se había encontrado una tendencia a disminuir la mortalidad en los pacientes con un compromiso más severo en la oxigenación y con un tiempo de pronación prolongado (>16 horas) (13), hallazgos que finalmente pudieron ser confirmados al demostrar una reducción en el riesgo de mortalidad en un ensayo clínico controlado recientemente publicado (14).

Estos resultados, pueden estar en relación con el hecho de que en los primeros estudios realizados (10,11,15) no se utilizó una estrategia de ventilación protectora, el tiempo de pronación usado probablemente fue insuficiente y la población de pacientes incluida en el estudio era heterogénea, con un compromiso menos severo de la oxigenación. Al corregir estos problemas en estudios subsecuentes (9,12,14,16), la tendencia en la disminución de la mortalidad también fue cambiando, encontrando que la ventilación en posición prona probablemente beneficiaría a un grupo de pacientes con unas características específicas y bajo un protocolo particular en la programación de los parámetros ventilatorios y estrategias de manejo asociadas.

A continuación revisaremos y analizaremos desde el punto de vista fisiológico y clínico los beneficios de esta estrategia ventilatoria en la supervivencia de los pacientes con SDRA y los subgrupos que realmente se benefician.

3. PROBLEMA

Los estudios clínicos han mostrado que los pacientes con SDRA representan aproximadamente el 5% de todos los pacientes hospitalizados en ventilación mecánica (17). La mayoría de los estudios han mostrado que los pacientes con SDRA leve (PaO_2/FiO_2 200–300) corresponden solo a un 25 % de los casos y el restante 75% corresponde a pacientes con SDRA moderado o severo (17,18).

La incidencia de SDRA varía ampliamente de una región a otra, en Estados Unidos se estima un rango de 64.2 (19) a 78.9 casos/100.000 personas-año (18), mientras que en otros países es menor, como en el norte de Europa con una incidencia de 17 casos/100.000 (20), en España de 7.2 casos/100.000 (21) y Australia y Nueva Zelanda de 34 casos/100.000 personas-año (22).

El SDRA es asociado con una mortalidad hospitalaria de aproximadamente un 40% (18,21). La mortalidad varía de acuerdo a la severidad del déficit de oxigenación. En el estudio clínico de la definición de Berlín, la mortalidad fue de 27% en pacientes con SDRA leve, 45% en moderado y 45% en aquellos con SDRA severo (23). Aunque el deterioro en el nivel de oxigenación es un factor de riesgo de mortalidad para SDRA, los pacientes generalmente mueren por falla orgánica multisistémica, solo una minoría (13-19%) mueren por hipoxemia refractaria (21)(24). A pesar de que la mortalidad ha decaído en las últimas décadas, probablemente secundaria a la implementación en los protocolos de ventilación de un volumen corriente bajo, la utilización de un nivel óptimo de PEEP y la limitación de la presión plateau, lo cual reduciría la injuria pulmonar asociada a la ventilación mecánica (1)(25), en general, la mortalidad no ha cambiado entre los pacientes que reciben un volumen corriente bajo, por lo cual es necesario e imperativo encontrar otras estrategias ventilatorias o tratamientos que logren un impacto positivo en estos pacientes (25).

La ventilación mecánica en posición prona ha sido usada desde hace varias décadas en pacientes con SDRA, inicialmente con el objetivo de mejorar la oxigenación. En la actualidad, es claramente reconocido que la pronación se asocia con un significativo incremento en la oxigenación al ser comparada con la posición supina, además, en diversos estudios tanto en animales como en humanos, se ha encontrado que la posición prona puede

reducir la injuria pulmonar asociada a la ventilación (VILI) (26). De estos dos principios básicos, varios ensayos clínicos aleatorizados han sido llevados a cabo, con el fin de extrapolar esos beneficios fisiológicos a resultados clínicos (9–12,15,16). Sin embargo, hasta hace poco, ninguno de ellos había sido capaz de demostrar un beneficio claro en la sobrevida de los pacientes(14). De igual forma, los metanálisis realizados hasta el momento únicamente habían mostrado cierta tendencia a disminuir la mortalidad en un subgrupo de pacientes con un compromiso más severo de la oxigenación, sin una significancia estadística (24,26–33).

Sin embargo, desde la realización del primer ensayo clínico (11), se han realizado cambios sustanciales en la estrategia de pronación, asociado a una selección mucho más específica de pacientes, que se vieron plasmados en un estudio reciente realizado por *Guerin et al*, (14) que mostró un impactante beneficio en la sobrevida en los pacientes que fueron pronados (mortalidad a 28 días: 75% vs 38% y HR 0,29; IC 95%; 0.25-0.36; p = 0,001).

De esta manera, la ventilación en posición prona reaparece como una alternativa en el cuidado de los pacientes que cursan con falla respiratoria secundaria a SDRA, sin embargo, los resultados del último ensayo clínico son tan contundentes que podría justificarse incluso su uso rutinario como parte del manejo de estos de pacientes.

4. JUSTIFICACION

En vista de que existen pocas estrategias que han impactado en la sobrevida de los pacientes con SDRA, siendo la estrategia de ventilación protectora la única que había mostrado un beneficio claro, es importante el hecho de que la ventilación en posición prona haya reaparecido con resultados que muestran un efecto benéfico en la sobrevida de estos pacientes. Sin embargo, dados los cambios realizados en el último ensayo clínico, el cual tiene ciertas características tanto en el protocolo de ejecución de la maniobra, como del tipo de pacientes incluidos, es necesario evaluar objetivamente el efecto real de esta estrategia ventilatoria, el grupo de pacientes que realmente se beneficia y las cuales son las consideraciones que se deben tener en cuenta durante su ejecución (momento de inicio, duración diaria, estrategias de manejo asociadas, entre otros). Con esto podríamos conocer cuál es el papel que juega la ventilación en posición prona en los pacientes con SDRA y dar unas recomendaciones más precisas acerca de su uso en cuidado intensivo.

5. MARCO TEORICO.

El síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA) es un proceso inflamatorio pulmonar que se caracteriza por la presencia de hipoxemia severa de inicio agudo (menor a una semana) e infiltrados alveolares pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax, pero sin evidencia de falla cardíaca izquierda o sobrecarga hídrica (23). Se presentan más de 140.000 casos al año de SDRA en los Estados Unidos (34), siendo una de las condiciones más devastadoras en cuidado intensivo, con una mortalidad global que oscila entre un 36 a un 44% (24), incrementándose hasta un 20% más en los pacientes con SDRA severo. Finalmente alrededor de un 20% de todos los pacientes con SDRA mueren por hipoxemia refractaria (35). La oxigenación por sí misma no es claramente predictiva de malos resultados (36), aunque hay alguna evidencia que ha mostrado que una baja relación de PaO_2/FiO_2 es predictiva de muerte, especialmente sobre el tiempo (37–39). Muchos sobrevivientes de SDRA tienen una calidad de vida significativamente disminuida, la cual persiste por al menos 5 años. El costo promedio anual para los sobrevivientes (40) es de dos a cuatro veces mayor que el de una persona saludable(41).

5.1. Generalidades

La injuria pulmonar en SDRA puede ser debida a una lesión pulmonar directa, tal como neumonía o aspiración, o una lesión indirecta, como en sepsis, trauma o pancreatitis aguda (34)(41). En la fase temprana, la cual es de carácter exudativo, una compleja interacción entre células inflamatorias y citoquinas causan lesión sobre el endotelio capilar y el epitelio alveolar. La permeabilidad se incrementa, permitiendo la formación de edema alveolar e intersticial rico en proteínas. La producción y función del surfactante son alteradas, promoviéndose así la formación de atelectasias (42,43). El daño alveolar difuso es la característica fisiopatológica del SDRA y es caracterizado por inflamación aguda, edema, formación de membranas hialinas y hemorragia. Clínicamente hay un intercambio anormal de gases, con hipoxemia y alteración en la eliminación del dióxido de carbono, así como disminución de la distensibilidad pulmonar (42). La injuria a nivel pulmonar se distribuye

de forma heterogénea, lo cual explica las diferencias regionales en la distensibilidad e intercambio gaseoso (44).

La ventilación mecánica con presión positiva se ha convertido en la piedra angular del tratamiento de estos pacientes (45). Sin embargo, la ventilación mecánica por sí misma, puede perpetuar o exacerbar la injuria pulmonar subyacente (46), denominada injuria pulmonar asociada a la ventilación, describiéndose cuatro mecanismos bien conocidos como son el volutrauma, atelectrauma, barotrauma y biotrauma (46). Esta lesión puede ser minimizada con la reducción del volumen corriente, la aplicación de un nivel óptimo de PEEP y la limitación de las presiones en la vía aérea (presión plateau), lo que se ha denominado estrategia de ventilación protectora (1), la cual usualmente es suficiente para alcanzar los objetivos de oxigenación y ventilación.

A pesar de esto, existe un grupo de pacientes en quienes esta estrategia ventilatoria no es suficiente para lograr las metas de oxigenación y ventilación, denominado hipoxemia refractaria, en quienes se hace necesario la utilización de estrategias ventilatorias alternativas, incluyendo maniobras de reclutamiento pulmonar, modos alternativos como la ventilación por liberación de presión (APRV), la ventilación de alta frecuencia (VAFO), la circulación extracorpórea (ECMO) y los relajantes neuromusculares (47). Dentro de estas estrategias, ha resurgido la ventilación en posición prono con el objetivo de tratar de mejorar la oxigenación, manteniendo las medidas de protección pulmonar y minimizar la injuria pulmonar inducida por la ventilación mecánica (VILI) (48)(49). A pesar de que existe una justificación fisiológica convincente, ésta estrategia ventilatoria no ha sido ampliamente aceptada como una terapia adyuvante en pacientes con SDRA, lo que se ve reflejado en la baja frecuencia de su uso en cuidado intensivo, siendo reportada en tan solo el 7% de los pacientes (50).

5.2. Decúbito prono

En 1977 se conoció una publicación en la cual *Douglas et al*, (49) colocaron en decúbito prono a 6 pacientes con falla respiratoria aguda, observándose una mejoría importante en la PaO₂ (media de 69mmHg), la cual se mantuvo después de reposicionar a supino, lo que

permitió reducir la FiO_2 . Después de esta publicación, se han realizado múltiples estudios con el objetivo de comprender la fisiopatología de esta medida y su posible beneficio clínico en el tratamiento de los pacientes con SDRA.

5.3. Efectos fisiológicos de la posición prona.

Debido a los efectos de la gravedad, en posición supina la presión pleural aumenta a lo largo del gradiente vertical entre la región ventral y dorsal (8). Para mantener los alveolos abiertos, la presión transpulmonar (Palveolar - Ppleural) debe ser mayor que la presión de cierre alveolar, por tanto, la presión transpulmonar será mayor en las zonas no dependientes (ventrales), manteniendo los alveolos abiertos y con tendencia a la sobredistensión, a diferencia de las zonas dependientes (dorsales), donde la presión transpulmonar será menor, la cual sumada al hecho de tener un pulmón con edema e inundación alveolar (característico del SDRA), llevará al colapso alveolar en las áreas dependientes (51). Varios estudios experimentales han mostrado que la posición prono disminuye ese gradiente de presión pleural (7,52), haciendo que las presiones pleurales en las regiones dorsales (dependientes) - ahora ventrales - sean más negativas, incrementando la presión transpulmonar, la cual estará por encima de la presión de cierre alveolar permitiendo que los alveolos se abran y se mantengan abiertos. Por el contrario, la presión pleural en las regiones ventrales (no dependientes) - ahora dorsales - serán menos negativas, resultando en una disminución leve de la presión transpulmonar, sin embargo, esta se mantendrá por encima de la presión de cierre alveolar, permitiendo que la mayoría de los alveolos permanezcan abiertos en esta área (53) (Figura 1).

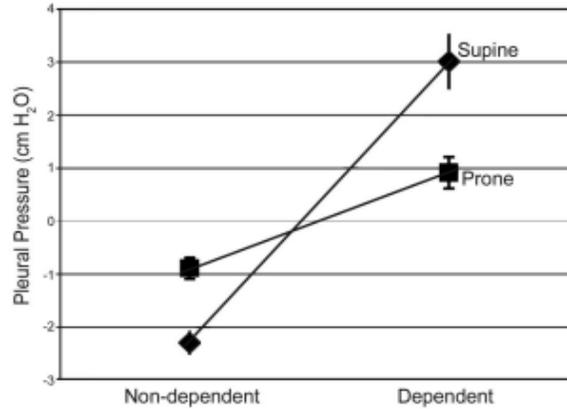


Figura 1. Presiones pleurales en áreas pulmonares dependientes y no dependientes en decúbito supino y prono (tomado de Fessler & Talmor, 2010).

Por otra parte, las estructuras mediastinales, especialmente el corazón, son soportadas por el parénquima pulmonar que está debajo (aproximadamente 40%), a diferencia de la posición prona, donde estas estructuras reposan sobre el esternón y comprimiendo menos del 5% del pulmón, lo que lleva a generar menos atelectasias por compresión (54), y a la redistribución de las zonas pulmonares comprometidas (figuras 2 y 3).

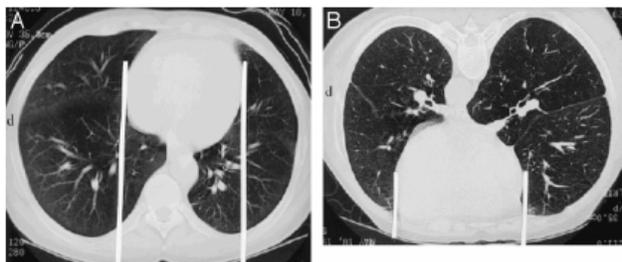


Figura 2. TAC de tórax paciente sano. Izquierda: posición supino donde el corazón reposa sobre gran parte del pulmón. Derecha: posición prona, donde el corazón reposa sobre el esternón. (Tomado de Fessler & Talmor, 2010).

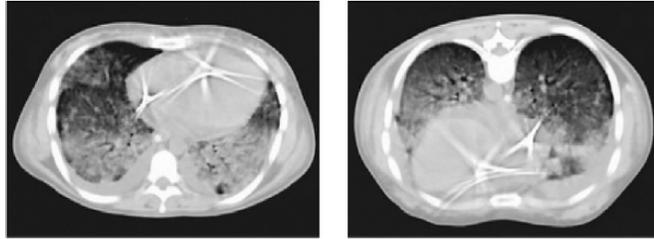


Figura 3. TAC de tórax paciente con SDRA. Obsérvese la redistribución de los infiltrados pulmonares al cambiar de supino a prono. (Tomado de Fessler & Talmor, 2010).

Además, la distensibilidad de la pared torácica en la posición prona también disminuye. La pared torácica anterior que en posición supina permanece libre, se vuelve más rígida al pronarse debido al contacto con la superficie dura de la cama; lo mismo sucede con la pared posterior del tórax la cual mantiene su rigidez debido a las vértebras y la musculatura paravertebral, todo esto ayuda a homogeneizar la ventilación (55). La mejoría en la distensibilidad pulmonar secundaria al reclutamiento de las áreas dependientes es generalmente mayor que el descenso de la distensibilidad de la caja torácica que ocurre con el cambio de posición (6), además, si el cambio de posición no genera o genera un cambio mínimo en el reclutamiento pulmonar, la distensibilidad global del sistema respiratorio no cambiará, con un efecto positivo importante en la ventilación pulmonar (8) y asociado al hecho de que la perfusión pulmonar regional es predominantemente dirigida hacia las regiones dorsales más que ventrales - efecto que se mantiene al pronar al paciente - mejora de manera importante la relación ventilación / perfusión (V/Q) (56) (57). Los anteriores efectos fisiológicos son los que permiten que la oxigenación mejore al pronar al paciente. Aunque este beneficio, fue la justificación inicial para la utilización de la posición prona, esto no implica que exista una disminución de la mortalidad, puesto que la hipoxemia refractaria “per se” solamente da cuenta de un 20% de la mortalidad en estos pacientes, mientras que el restante 80% es debido a falla multiorgánica (58).

5.4. Posición prona y protección pulmonar

La ventilación mecánica por sí misma puede agravar las lesiones pulmonares causadas por SDRA. Esta injuria pulmonar inducida por la ventilación se asocia principalmente con la sobredistensión del alveolo, promovido por el uso de grandes volúmenes corrientes (volutrauma), una presión plateau elevada (barotrauma), y la apertura y cierre repetitivo de las unidades alveolares (atelectrauma) (46)(59). Además, la lesión alveolar puede activar o propagar una respuesta inflamatoria sistémica que podría llevar a falla multiorgánica (biotrauma) (46)(60). Teniendo en cuenta esto, y aunque en general se acepta la mejoría de la oxigenación como un objetivo importante, también se ha introducido como meta la atenuación o prevención de la injuria pulmonar inducida por la ventilación, siendo este uno de los mecanismos primarios involucrados en la mejoría de la sobrevida en estos pacientes (61). La ventilación en posición prono podría atenuar esta lesión al homogeneizar la ventilación y reducir el *strain* y el *stress* pulmonar (62). Además se ha demostrado en estudios histopatológicos, la presencia de lesiones histológicas menos severas y la disminución de citoquinas inflamatorias en pulmones ventilados en prono (63)(64).

5.5. Ventilación en posición prona y sus resultados clínicos

Basados en la hipótesis de que la ventilación mecánica en posición prono es menos peligrosa que la posición supina, varios estudios clínicos y metanálisis han intentado demostrar los beneficios de esta técnica en la sobrevida, aunque sin poder dilucidar con claridad cual subgrupo de pacientes se beneficia realmente, el tiempo de las sesiones diarias de pronación y el momento ideal de inicio. Recientemente fue publicado el estudio de *Guerin et al*,(14) que a diferencia de los demás, demostró contundentemente el beneficio de la ventilación prono, con algunos criterios de selección y el seguimiento de un protocolo de manejo más estrictos que en estudios previos como veremos a continuación.

El primer gran estudio (2001) de carácter multicéntrico, publicado por *Gattinoni et al*. (11), quien aleatorizó 304 pacientes con criterios de SDRA a ventilación en posición

convencional o posición prona por una media de 7 horas por día por aproximadamente 4 días. A pesar de los efectos positivos sobre la oxigenación, los autores no encontraron beneficios significativos en términos de mortalidad. Sin embargo, en un análisis *post-hoc* los autores mostraron que la posición prona presentó una reducción en el riesgo relativo de muerte al décimo día, comparado con la posición convencional en los pacientes más gravemente enfermos (basados en los scores de severidad) y en pacientes con el mayor grado de hipoxemia. Esta tendencia desapareció al egreso de cuidado intensivo, pero llevo a creer que quizás el tiempo de pronación fue insuficiente.

El segundo estudio, también de carácter multicéntrico publicado por *Guerin et al* (10), en el cual una muestra heterogénea de pacientes con insuficiencia respiratoria se pronó por sesiones de 8 horas diarias por aproximadamente 4 días. El principal problema con este estudio es que de los 791 pacientes aleatorizados, solo 31 % cumplieron los criterios clásicos para SDRA. La única diferencia significativa observada en este estudio fue un descenso en la incidencia de neumonía asociada a la ventilación en el grupo de pronación.

El tercer estudio fue un estudio multicéntrico español realizado por *Mancebo et al* (9) . En contraste a los ensayos previos, este estudio introdujo nuevos conceptos, incluyendo pronación temprana, sesiones diarias más largas y tratamiento prolongado, asociado a ventilación protectora, el cual fue ejecutado hasta que los dos grupos presentaron criterios para weaning. Un total de 136 pacientes con SDRA severo fueron aleatorizados a sesiones prono por una media de 17 horas por día por 10 días. El estudio fue discontinuado tempranamente debido a insuficiente reclutamiento de pacientes. Aun así, los resultados mostraron una fuerte (aunque no significativa) tendencia en la reducción de mortalidad en cuidado intensivo (43% en el grupo prono vs 58% en el grupo convencional $P=0,12$).

El cuarto estudio llevado a cabo por *Taccone et al* (12) y basado en los hallazgos de su primer estudio (11), los autores aleatorizaron 342 pacientes con ARDS para ser llevados a sesiones de 18 horas (promedio diario) por 8 días. Además, ellos estratificaron los pacientes en dos grupos basados en la severidad de la enfermedad medida por el grado de hipoxemia (moderada si PaO_2/FiO_2 entre 100 - 200mmHg y severa si <100 mmHg). El estudio no encontró diferencias significantes en mortalidad global a los 28 días (31% en el grupo

prono vs 33% en grupo estándar, $p = 0,72$) ni en el subgrupo de pacientes con el grado más severo de hipoxemia (38% vs 46% respectivamente, $p = 0,31$).

Como se esperaría, ningún metanálisis ha mostrado alguna diferencia significativa en la mortalidad global (27–33). Sin embargo, cuando los pacientes con hipoxemia severa son evaluados separadamente de aquellos con hipoxemia moderada, se encuentran diferencias significativas, lo que podría indicar que este subgrupo de pacientes presentaría los prerrequisitos fisiopatológicos necesarios para que este tratamiento funcione (28) (29,30)

Con el objetivo de refinar los ensayos previos y enfocarse únicamente en pacientes con SDRA, se diseñó el estudio PROSEVA (14), con características específicas, como la utilización de un volumen corriente bajo (menor a 6 cc/Kg de peso ideal), limitación de la presión plateau por debajo de 31cmH₂O y el uso del bloqueo neuromuscular. Se recomendó un periodo de estabilización de 12 a 24 horas previo a la aleatorización, con el objetivo de seleccionar a los pacientes con SDRA más severo, al descartar aquellos con atelectasias o edema pulmonar hidrostático, que podrían ser factores importantes de hipoxemia aguda. Los pacientes incluidos tuvieron una PaO₂/FiO₂ menor a 150 mmHg. Las sesiones de pronación fueron de al menos 16 horas continuas y no se permitió el cruce entre los grupos, a menos de que se presente hipoxemia severa que amenace la vida. El desenlace principal fue la mortalidad al día 28 y el desenlace secundario fue mortalidad a 90 días. El ensayo demostró una reducción del 50% en el riesgo relativo de mortalidad, favoreciendo al grupo en decúbito prono. La mortalidad al día 28 en el grupo posición supino fue 32.8 versus 16% en el grupo en posición prono ($P < 0,001$)

5.6. Conclusiones

Al valorar los principales ensayos clínicos sobre posición prona, encontramos ciertas características en su diseño que han evolucionado sobre el tiempo, adoptándose las últimas recomendaciones producto de la investigación y corrigiendo los posibles errores de los primeros estudios. Es así como los pacientes enrolados, progresivamente fueron los que tenían un mayor compromiso en la oxigenación (evaluado con nivel de PaO₂/FiO₂); la duración diaria de la pronación se fue incrementando desde 7 a 9 horas al día hasta 17 a 18

horas al día. Las estrategias de ventilación protectora fueron aplicadas más estrictamente, con la utilización de volumen corriente bajo, limitación de la presión plateau y selección de un nivel óptimo de PEEP y relajación neuromuscular en fases tempranas.

En conclusión, el refinamiento progresivo de esta estrategia de ventilación mecánica, llevo a sugerir, primero, que los pacientes que realmente se beneficiaban eran aquellos con compromiso más severo de la oxigenación; segundo, probar que la ventilación en posición prono no solo mostraba beneficios fisiológicos en la mecánica ventilatoria y en el nivel de oxigenación, sino, que era posible trasladarlos al contexto clínico, con beneficio en la sobrevida de los pacientes; tercero, para obtener este beneficio es necesario la utilización de una estrategia de ventilación protectora.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La pregunta de investigación fue desarrollada mediante la estrategia PICO.

Población: pacientes adultos con diagnóstico de SDRA.

Intervención: ventilación mecánica en posición prono.

Comparación: ventilación mecánica en posición supino.

Outcomes (resultado): mortalidad

La pregunta fue planteada de la siguiente manera:

¿La ventilación mecánica en posición prona disminuye la mortalidad al ser comparada con la ventilación mecánica en posición supina en pacientes adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)?

7. OBJETIVOS.

7.1. *Principal.*

- Evaluar si la ventilación mecánica en posición prona disminuye la mortalidad en pacientes adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda.

7.2. *Secundarios*

- Describir el subgrupo de pacientes que se benefician de ventilación en posición prona.
- Describir el tiempo óptimo de pronación al día y la duración de la misma en pacientes que son ventilados en esta posición.
- Describir el momento óptimo para la instauración de la ventilación en prono desde el momento en que se haga el diagnóstico de SDRA.
- Describir cuál es el efecto de la asociación de ventilación en prono con estrategias de ventilación protectora ($VT < 8cc/kg$ peso ideal)
- Describir los eventos adversos más frecuentemente encontrados durante el periodo de pronación.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1. Tipo de estudio.

Para poder responder la pregunta de investigación se realizó una revisión sistemática de la literatura y un metanálisis de los ensayos clínicos controlados aleatorizados realizados y publicados hasta el momento.

8.2. Criterios de elegibilidad.

8.2.1. Estudios.

Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados que compararon la ventilación mecánica en posición prona vs. ventilación mecánica convencional en posición supino en pacientes adultos que cumplan con los criterios de la definición de síndrome de dificultad respiratorio agudo de Berlín (23). Aquí se incluyeron los pacientes que eran clasificados como lesión pulmonar aguda ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 200-300mmHg) según la Conferencia del Consenso Americano - Europeo de SDRA de 1994 (65).

8.2.2. Tipo de pacientes.

Se incluyeron estudios con pacientes en estado crítico con las siguientes características:

- Pacientes mayores de 16 años
- Pacientes que cumplan con los criterios de SDRA
- Comparación entre ventilación en posición prono vs ventilación en posición supino
- Reporten resultados de mortalidad

8.2.3. *Tipo de intervenciones.*

Las intervenciones evaluadas fueron la estrategia de ventilación en posición prona y la estrategia de ventilación convencional en posición supina.

8.3. *Criterios de exclusión.*

Se excluyeron estudios que evaluaron población pediátrica (<16 años) y fueron realizados en animales.

También se excluyeron estudios que reportaron la utilización de estrategias de ventilación no convencional como APRV y VAFO, al igual que óxido nítrico inhalado (ON), puesto que este tipo de terapias no son recomendados actualmente para ser utilizadas de forma rutinaria en el tratamiento de los pacientes con SDRA.

8.4. *Desenlaces.*

Los desenlaces evaluados fueron:

1. Mortalidad al tiempo máximo de seguimiento.
 - Se evaluó el número y el porcentaje de pacientes fallecidos en cada grupo y el riesgo de presentar este evento.
2. Estancia en cuidado intensivo (días)
 - Se describió el número de días de hospitalización en cuidado intensivo
3. Días de ventilación mecánica
 - Se describió el número de días de ventilación mecánica
4. Efectos adversos y complicaciones
 - Neumonía asociada a la ventilación mecánica
 - Extubación accidental o no planeada
 - Desplazamiento del tubo o entubación selectiva

- Obstrucción del tubo
- Aparición de úlceras de presión
- Eventos de neumotórax durante la pronación
- Pérdida de acceso venoso central y/o periférico

Los desenlaces se evaluaron por grupos (estratificación) de pacientes de la siguiente forma:

1. Grado de severidad del SDRA (clasificación de Berlín)
 - SDRA leve ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 200 - 300 mmHg)
 - Moderado ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 100 - 200 mmHg)
 - Severo ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg)
2. Duración diaria de pronación
 - Menor a 12 horas al día
 - Mayor a 12 horas al día
3. Tiempo transcurrido entre el diagnóstico del SDRA y la pronación
4. Volumen corriente utilizado
 - Menor a 8 cc/kg de peso ideal
 - Mayor a 8 cc/kg de peso ideal

8.5. Métodos de búsqueda para identificación de estudios.

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos más relevantes a nivel mundial como son Pubmed, EMBASE, The Cochrane Library y LILACS. También se realizó una búsqueda manual en las referencias de los estudios y artículos de revisión, así como una revisión de los resúmenes de los trabajos presentados en los congresos de la Society of Critical Care Medicine y de la European Society of Intensive Care Medicine desde el año 2000 hasta el 2013.

La estrategia de búsqueda en las bases de datos se realizó mediante la combinación de términos Mesh y palabras clave: "Prone Position"[Mesh], "Prone Positioning", "Respiratory Distress Syndrome, Adult"[Mesh], "Acute Respiratory Distress Syndrome", "ARDS",

"Acute Respiratory Failure", "Acute Lung Injury", "Clinical Trial" [Publication Type], "Controlled Clinical Trial" [Publication Type], "Randomized Controlled Trial" [Publication Type], "Clinical Trials as Topic"[Mesh], "Comparative Study" [Publication Type], "Multicenter Study" [Publication Type], "Multicenter Studies as Topic"[Mesh]. La búsqueda se limitó al periodo comprendido entre el 01 de enero de 1974 hasta el 31 de diciembre del 2013, sin restricciones de idioma. A continuación se muestran los términos de búsqueda y combinaciones para cada base de datos:

8.5.1. Base de datos Pubmed

- #1: "Prone Position"[Mesh]
- #2: "Prone Positioning"
- #3: #1 OR #2
- #4: "Respiratory Distress Syndrome, Adult"[Mesh]
- #5: "Acute Respiratory Distress Syndrome"
- #6: "ARDS"
- #7: "Acute Respiratory Failure"
- #8: "Acute Lung Injury"
- #9: #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
- #10: "Clinical Trial" [Publication Type]
- #11: "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]
- #12: "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]
- #13: "Clinical Trials as Topic"[Mesh]
- #14: "Comparative Study" [Publication Type]
- #15: "Multicenter Study" [Publication Type]

#16: "Multicenter Studies as Topic"[Mesh]

#17: #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16

#18: #3 AND #9 AND #17

8.5.2. Base datos "The Cochrane Library"

#1: 'prone position'

#2: 'prone positioning'

#3: #1 OR #2

#4: 'acute respiratory distress syndrome'

#5: 'ards'

#6: 'respiratory distress syndrome, adult'

#7: 'acute respiratory failure'

#8: 'acute lung injury'

#9: #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8

#10: 'clinical trial'

#11: 'controlled clinical trial'

#12: 'randomized controlled trial'

#13: 'comparative study'

#14: 'multicenter study'

#15: #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14

#16: #3 AND #9 AND #15

8.5.3. Base de datos EMBASE

#1: 'prone position'

#2: 'prone positioning'

#3: #1 OR #2

#4: 'adult respiratory distress syndrome'

#5: 'acute respiratory distress syndrome'

#6: 'acute respiratory failure'

#7: 'acute lung injury'

#8: 'ards'

#9: #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8

#10: 'clinical trial'

#11: 'controlled clinical trial'

#12: 'randomized controlled trial'

#13: 'comparative study'

#14: 'multicenter study'

#15: #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14

#16: #3 AND #9 AND #15 AND [1-1-1974]/sd NOT [31-12-2013]/sd

8.5.4. Base de datos LILACS

“Prone position” or “prone positioning” [Palabras] and “acute respiratory distress syndrome” or “acute lung injury” [Palabras]

8.6. Extracción y análisis de datos

8.6.1. Identificación de ensayos

Una vez recopiladas todas las referencias bibliográficas de cada fuente, se descartaron aquellas que se encontraron duplicadas. Dos autores (Mora, J & Bernal, O) independientemente realizaron el cribado inicial con la revisión del título de los artículos potencialmente elegibles, de estas referencias se revisó el “*abstract*” y se seleccionaron los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión descritos en el formulario 1 (ver archivos anexos). De estos estudios se obtuvo el artículo completo, el cual fue revisado y posteriormente se determinó el cumplimiento de la totalidad de los criterios de inclusión descritos en el formulario 2 (ver archivos anexos) para la selección de los estudios que finalmente hicieron parte de este trabajo.

Cuando entre los dos revisores se presentaron desacuerdos en la inclusión o exclusión de algún estudio, estos se revisaron nuevamente y en una reunión con el tercer investigador (Rodríguez, S) se decidió su inclusión o no.

Los artículos seleccionados pasaron a la fase de extracción de datos, se diligenció el formulario desarrollado para ello (ver formulario 3 en archivos anexos), proceso que se realizó también de forma independiente y los desacuerdos nuevamente se resolvieron en una reunión y discusión con el tercer investigador.

8.6.2. Evaluación del riesgo de sesgo (calidad metodológica)

El riesgo de sesgo de los estudios elegidos fue evaluado mediante la herramienta recomendada por la colaboración Cochrane publicada en su manual (66), reportándose como sesgo de riesgo alto, bajo o indeterminado. Los criterios para determinar el tipo de sesgo se encuentran descritos en la tabla 1.

Tabla 1. Criterios para evaluar el riesgo de sesgo (Tomada de Higgins, JPT, Green, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. 2011(66))

GENERACIÓN ALEATORIA DE LA SECUENCIA	
Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización	
Criterios para una evaluación de ‘Bajo riesgo’ de sesgo	<p>Los investigadores describen un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia como:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Se refieren a una tabla de números aleatorios; ◆ Uso de un generador de números aleatorios por ordenador; ◆ Lanzamiento de una moneda; ◆ Barajar cartas o sobres; ◆ Lanzar los dados; ◆ Sorteo de tarjetas; ◆ Minimización*. <p>*La minimización se puede implementar sin un elemento aleatorio, lo que se considera equivalente a que sea aleatorio.</p>
Criterios para una evaluación de ‘Alto riesgo’ de sesgo	<p>Los investigadores describen un componente no aleatorio en el proceso de generación de la secuencia. Habitualmente la descripción involucra algún enfoque sistemático y no aleatorio, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Secuencia generada mediante la fecha de nacimiento par o impar; ◆ Secuencia generada mediante alguna regla según la fecha (o el día) de ingreso; ◆ Secuencia generada mediante alguna regla según la historia clínica del hospital o el consultorio. <p>Otros enfoques no aleatorios se utilizan con mucha menor frecuencia que los enfoques sistemáticos mencionados anteriormente y tienden a ser obvios. Habitualmente incluyen la evaluación o algún método de categorización no aleatoria de los participantes, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Asignación según el criterio del médico; ◆ Asignación según la preferencia del participante; ◆ Asignación según los resultados de una prueba de laboratorio o una serie de pruebas; ◆ Asignación según la disponibilidad de la intervención
Criterios para una evaluación de ‘Riesgo poco claro’ de sesgo	No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
OCULTACIÓN DE LA ASIGNACIÓN	
Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una ocultación inadecuada de las asignaciones.	
Criterios para una evaluación de ‘Bajo riesgo’ de sesgo	<p>Los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación debido a que uno de los métodos siguientes u otro equivalente se utilizaron para ocultar la asignación:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Asignación central (incluida la asignación al azar por teléfono, basada en la web y controlada por la farmacia); ◆ Envases del fármaco, numerados de forma secuencial con apariencia

	idéntica;
	◆ Sobres cerrados, oscuros y numerados de forma secuencial.
Criterios para una evaluación de ‘Alto riesgo’ de sesgo	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ◆ Ningún cegamiento o cegamiento incompleto, y es probable que el resultado y la medición del resultado estén influidos por la falta de cegamiento; ◆ Se intentó el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, pero es probable que se haya roto el cegamiento.
Criterios para una evaluación de ‘Riesgo poco claro’ de sesgo	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ◆ No hubo información suficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”. ◆ El estudio no abordó este resultado.

CEGAMIENTO DE LOS EVALUADORES DE LOS RESULTADOS

Sesgo de detección a causa del conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los evaluadores.

Criterios para una evaluación de ‘Bajo riesgo’ de sesgo	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ◆ No hay cegamiento de la evaluación de resultados, pero los revisores creen que la medida del resultado no es probable que esté influenciada por la falta de cegamiento; ◆ Se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados y es improbable que se haya roto el cegamiento.
Criterios para una evaluación de ‘Alto riesgo’ de sesgo	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ◆ No hay cegamiento de la evaluación de resultados y es probable que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento. ◆ Se ha realizado la valoración del cegamiento, pero es probable que el cegamiento se haya roto y que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento.
Criterios para una evaluación de ‘Riesgo poco claro’ de sesgo	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ◆ No hay suficiente información para permitir una evaluación de ‘Bajo riesgo’ o ‘Alto riesgo’; ◆ El estudio no abordó este resultado.

DATOS DE RESULTADO INCOMPLETOS

Sesgo de desgaste debido a la cantidad de datos de resultado incompletos, su naturaleza o su manejo.

Criterios para una evaluación de ‘Bajo riesgo’ de sesgo	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ◆ No hay datos de resultado faltantes; ◆ Es poco probable que los motivos causantes de los datos de resultado faltantes se relacionen con el resultado verdadero (para los datos de supervivencia, es poco probable que la censura de los datos haya introducido sesgo); ◆ Datos de resultado faltantes equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención, con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos; ◆ Para los datos de resultado dicotómicos, la proporción de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado no es suficiente para tener una repercusión clínicamente importante sobre la estimación del efecto de la intervención; ◆ Para los datos de resultado continuos, el posible tamaño del efecto (diferencia de medias o diferencia de medias estandarizada) entre los
--	--

	<p>resultados faltantes no es suficiente para tener una repercusión clínicamente relevante sobre el tamaño del efecto observado;</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Los datos faltantes se imputaron mediante métodos apropiados.
Criterios para una evaluación de ‘Alto riesgo’ de sesgo	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Es probable que las razones que causan los datos faltantes estén relacionados con el resultado verdadero, con desequilibrio en los números o en los motivos para los datos faltantes entre los grupos de intervención; ◆ Para los datos de resultado dicotómicos, la proporción de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado es suficiente para inducir un sesgo clínicamente relevante en la estimación del efecto de la intervención; ◆ Para los datos de resultado continuos, el posible tamaño del efecto (diferencia de medias o diferencia de medias estandarizada) entre los resultados faltantes es suficiente para inducir un sesgo clínicamente relevante en el tamaño del efecto observado; ◆ El análisis “como se trató” se realizó de forma significativamente diferente de la intervención recibida con respecto a la asignada mediante la asignación aleatoria; ◆ Aplicación posiblemente inapropiada de la imputación simple.
Criterios para una evaluación de ‘Riesgo poco claro’ de sesgo	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ No hay datos suficientes sobre las pérdidas/exclusiones para permitir una evaluación de ‘Bajo riesgo’ o ‘Alto riesgo’ (por ejemplo, no se señala el número de participantes asignados al azar, no se proporcionan los motivos de los datos faltantes); ◆ El estudio no abordó este resultado.
NOTIFICACIÓN SELECTIVA DE LOS RESULTADOS	
Sesgo de notificación a causa de una notificación selectiva incompleta.	
Criterios para una evaluación de ‘Bajo riesgo’ de sesgo	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados pre-especificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera pre-especificada; ◆ El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se pre-especificaron (puede ser poco frecuente la presencia de texto convincente de esta naturaleza).
Criterios para una evaluación de ‘Alto riesgo’ de sesgo	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ No se describieron todos los resultados primarios del estudio pre-especificados; ◆ Uno o más resultados primarios se describieron con mediciones, métodos de análisis o subgrupos de datos (p.ej. subescalas) que no se pre-especificaron; ◆ Uno o más resultados primarios no se pre-especificaron (a menos que se proporcione una clara justificación para detallarlos, como un efecto adverso inesperado); ◆ Uno o más resultados pre-especificados de interés para la revisión se describieron de forma incompleta, por lo que no fue posible introducirlos en un metanálisis; ◆ La publicación del estudio no incluyó resultados para un resultado clave

	que era de esperar que se describiera para esta clase de estudios.
Criterios para una evaluación de ‘Riesgo poco claro’ de sesgo	No hubo información suficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”. Es probable que la mayoría de los estudios se incluya en esta categoría.
OTROS SESGOS	
Sesgos debidos a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.	
Criterios para una evaluación de ‘Bajo riesgo’ de sesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.
Criterios para una evaluación de ‘Alto riesgo’ de sesgo	Hay al menos un riesgo importante de sesgo. Por ejemplo, el estudio: <ul style="list-style-type: none"> ◆ Tiene una fuente potencial de sesgo relacionada con el diseño específico utilizado en el estudio; o ◆ Tuvo un desequilibrio inicial extremo; o ◆ Se ha señalado la presencia de fraude; o ◆ Tiene algún otro problema.
Criterios para una evaluación de ‘Riesgo poco claro’ de sesgo	Puede haber riesgo de sesgo, pero no hay: <ul style="list-style-type: none"> ◆ Información suficiente para evaluar si existe un riesgo importante de sesgo; o ◆ Justificación o pruebas suficientes de que un problema identificado introducirá sesgo.

8.6.3. Variables a evaluar

Se evaluaron variables clínicas y paraclínicas de tipo demográfico (número total de pacientes, edad, género), grado de severidad y/o compromiso de órganos y sistemas (APACHE II, SOFA, SAPS II, índice PaO₂/FiO₂), características de la pronación (tiempo transcurrido hasta el inicio de la pronación, número de horas al día de pronación), características de la ventilación mecánica (volumen corriente y nivel de PEEP) y resultados (mortalidad, días de ventilación mecánica, estancia en UCI y/u hospitalaria y efectos adversos). Ver tabla 2.

Tabla 2. Definición de variables

VARIABLE	Conceptual	Operacional	Escala de medición	Tipo de variable
Edad	Edad en años	Número de años	Numérica continua	Cuantitativa
Género	Sexo del paciente	1. Masculino 2. Femenino	Nominal	Cualitativa
Diagnóstico	Diagnóstico de ingreso	1. SDRA 2. LPA	Nominal	Cualitativa
PaO ₂ /FiO ₂	Índice para evaluar nivel de oxigenación	Índice en mmHg	Numérica continua	Cuantitativa
PEEP	Presión positiva al final de la espiración	Nivel de PEEP en mmHg	Numérica continua	Cuantitativa
Volumen corriente	Volumen administrado por cada kg de peso ideal en cada inspiración durante la ventilación mecánica	Cantidad de cc/kg de peso ideal	Numérica continua	Cuantitativa
APACHE II	Puntaje diseñado para evaluar severidad y riesgo de mortalidad en UCI	Puntaje de 0 a 71	Numérica continua	Cuantitativa
SOFA	Sistema de puntuación para determinar la extensión de la falla orgánica en pacientes de UCI y predictor de mortalidad	Puntaje de 6 a 24	Numérica continua	Cuantitativa

SAPS II	Puntaje diseñado para medir la severidad de la enfermedad y predecir mortalidad en pacientes de UCI mayores de 15 años	Puntaje desde 0 a 163	Numérica continua	Cuantitativa
Tiempo antes de pronación	Periodo de tiempo transcurrido desde diagnóstico de SDRA hasta la pronación	Tiempo en horas	Numérica continua	Cuantitativa
Tiempo de pronación	Periodo de tiempo de pronación al día	Tiempo en horas	Numérica continua	Cuantitativa
Días de pronación	Periodo de tiempo total de pronación	Tiempo en días	Numérica continua	Cuantitativa
Mortalidad	Pacientes que fallecieron durante el estudio	Número y porcentaje de pacientes fallecidos	Numérica continua	Cuantitativa
Estancia en UCI	Tiempo de estancia desde el ingreso hasta el egreso de la UCI	Número de días	Numérica continua	Cuantitativa
Estancia hospitalaria	Tiempo de estancia desde el ingreso hasta el egreso del hospital	Número de días	Numérica continua	Cuantitativa
Días de ventilación mecánica	Tiempo de permanencia en ventilación mecánica	Número de días	Numérica continua	Cuantitativa

Neumonía asociada a la VM	Eventos de neumonía asociada a ventilador	Número de eventos de neumonía	Numérica continua	Cuantitativa
Extubación no planeada	Retiro de tubo orotraqueal accidental	Número de episodios de extubación no planeada	Numérica continua	Cuantitativa
Desplazamiento del tubo orotraqueal	Intubación selectiva	Número de episodios que se comprobó desplazamiento del tubo orotraqueal	Numérica continua	Cuantitativa
Obstrucción del tubo orotraqueal	Acodamiento u obstrucción por secreciones del tubo orotraqueal	Número de episodios de obstrucción	Numérica continua	Cuantitativa
Neumotórax	Ruptura de parénquima pulmonar con formación de cámara de aire en espacio pleural durante la pronación	Número de episodios de neumotórax	Numérica continua	Cuantitativa
Úlceras por presión	Lesiones en piel en zonas de presión corporal durante pronación	Número de pacientes que presentaron úlceras por presión	Numérica continua	Cuantitativa
Pérdida de acceso venoso	Desplazamiento o retiro accidental de acceso venoso central o periférico durante la pronación	Número de episodios de descanalización	Numérica continua	Cuantitativa

8.6.4. *Análisis estadístico*

Los datos de los estudios incluidos inicialmente se analizaron cualitativamente y posteriormente, cuantitativamente por población, intervención y resultado. Se utilizó el software estadístico **RevMan 5.2**, de distribución gratuita en “*Cochrane Informatics and Knowledge Management Department*” (<http://tech.cochrane.org/>). Los resultados se cuantificaron y analizaron por intención de tratar. La heterogeneidad fue evaluada por el test de Ji cuadrado (I^2) y los resultados fueron medidos con el test de Mantel y Haeszel por un modelo de efectos aleatorios. Para los resultados dicotómicos se calculó el odds ratio (OR) y las variables continuas fueron evaluadas por diferencia de medias. Se evaluó el riesgo de sesgo de publicación mediante el análisis gráfico de *funnel plot* y se realizó un análisis de sensibilidad para determinar la consistencia general del estudio. El protocolo del estudio no fue registrado.

8.7. *Consideraciones éticas*

Esta es una investigación sin riesgo, que se desarrolló de acuerdo con las recomendaciones dadas para la investigación biomédica en humanos adoptadas por la 18ª. Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en 1964 y revisiones posteriores y con la resolución No 008430 de 1993 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

9. RESULTADOS

En total se encontraron 378 referencias bibliográficas: en Pubmed 134, EMBASE 160, Cochrane Library 62 y LILACS 15. Otras fuentes: 7. Se descartaron 131 por duplicidad; en el cribado inicial se seleccionaron 97 referencias y después de revisar el “*abstract*” se descartaron 75. Se revisaron completamente 21 referencias, seleccionándose finalmente 7 de ellas, las cuales cumplieron con los criterios de inclusión del metanálisis (Figura 4).

9.1. Evaluación del riesgo de sesgo

Todos los estudios incluidos fueron ensayos clínicos controlados aleatorizados. La asignación de la aleatorización fue central mediante teléfono o sobres sellados y opacos. Dado la naturaleza de la intervención que se evaluó, no fue posible cegar a los pacientes ni al equipo médico tratante, sin embargo, a juicio de los autores no se consideró que esto haya influido en los resultados. Además, a excepción de un estudio (10), el grupo que manejaba la información de los pacientes y los resultados del análisis fue independiente y estuvo cegado de los grupos de tratamiento. No se reportaron pérdidas significativas en los estudios; las exclusiones después de la aleatorización también fueron escasas (principalmente por rechazo secundario del consentimiento y error en la inclusión). Tres estudios fueron terminados prematuramente (9,11,16), por lo cual no se logró obtener una muestra adecuada que permitiera determinar diferencias con un poder estadístico óptimo. En la figura 5 se presenta el resumen de la calidad metodológica de los estudios. En el anexo 2 se presenta la evaluación completa de cada estudio.

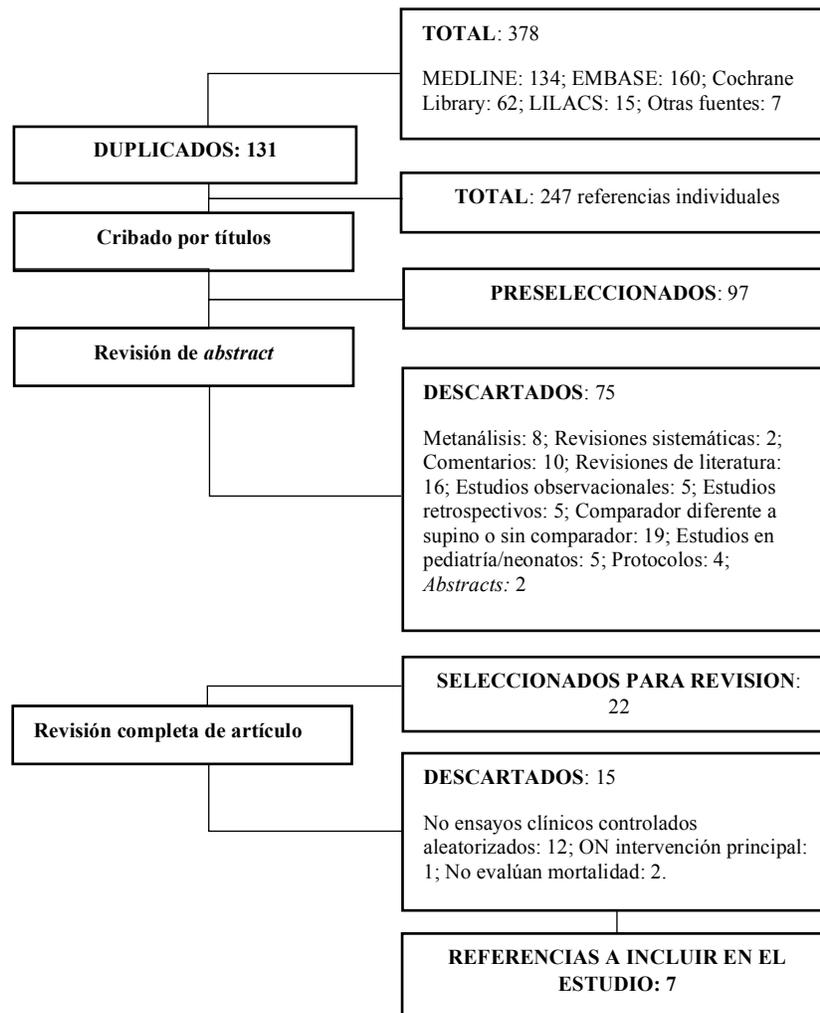


Figura 4. Proceso de selección de estudios.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Fernandez, et al, 2008	+	+	+	?	+	+	-
Gattinoni et al., 2001	+	+	+	+	+	+	-
Guerin, et al., 2004	+	+	+	+	+	+	-
Guerin et al, 2013	+	+	+	+	+	+	+
Mancebo et al, 2006	+	+	+	?	+	+	-
Taccone et al, 2009	+	+	+	+	+	+	+
Voggenreiter et al, 2005	+	+	+	+	+	+	+

Figura 5. Resumen riesgo de sesgo. Verde: riesgo bajo. Amarillo: riesgo indeterminado. Rojo: riesgo alto.

9.2. Características de los estudios

El número total de pacientes fue de 2119, de los cuales 1088 fueron ventilados en posición prona y 1031 en posición supino. El periodo de reclutamiento de cuatro estudios (9–11,15) se inició antes de fueran publicados los resultados del trabajo del ARDSnet (1), el cual mostró una reducción en el riesgo de mortalidad en pacientes ventilados con un volumen corriente bajo, en general, estos estudios utilizaron volúmenes corrientes mayores a los recomendados actualmente. La severidad del compromiso general de los pacientes y el riesgo de mortalidad predicha por SAPS II fue similar en los 7 estudios, pero en los cuatro estudios más recientes únicamente se incluyeron pacientes con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor a 200, es decir, con un compromiso más severo en la oxigenación (9,12,14,16). De la misma forma como se incluyeron pacientes con hipoxemia más severa, el número de horas al día de pronación se incrementó (7-11 horas a 17-20 horas al día). Los cambios en la administración de la ventilación mecánica también se relacionaron con el tiempo, los tres estudios que iniciaron el periodo de reclutamiento después de publicado el trabajo del grupo ARDS network(1) utilizaron un volumen corriente entre 6-8 cc/kg (12,14–16). El PEEP administrado a los pacientes, fue en general bajo. No se encontró un protocolo único para decidir el momento en el cual se suspenderá la pronación. En la tabla 3 se muestra el resumen de las características generales de los estudios.

Tabla 3. Características generales de los estudios incluidos.

Estudio / Características	Gatinoni et al., 2001	Guerin et al., 2004	Voggenreiter et al., 2005	Mancebo et al., 2006	Fernández et al., 2008	Tacone et al., 2009	Guerin et al., 2013
Total pacientes (No)	304	791	40	136	40	342	466
Periodo reclutamiento	Diciembre 1996 – Octubre 1999	Diciembre 1998 – Diciembre 2002	Septiembre 1999 – Septiembre 2001	Diciembre 1998 - Septiembre 2002	Septiembre 2003 - 2004	Febrero 2004 – Octubre 2008	Enero 2008 - Julio 2011
Periodo de seguimiento	180 días	90 días	90 días	Hasta egreso hospitalario	60 días	180 días	90 días
Criterios inclusión	PaO ₂ / FiO ₂ ≤ 200 ¹ con PEEP ≥ 5 cmH ₂ O ² , PaO ₂ / FiO ₂ ≤ 300 ¹ con PEEP ≥ 10cm H ₂ O, PAOP ≤ 18mmHg ³	PaO ₂ / FiO ₂ ≤ 300 ¹ , tiempo esperado de ventilación mecánica >48h	PaO ₂ / FiO ₂ ≤ 200 ¹ con PEEP ≥ 5 cmH ₂ O ² , PaO ₂ / FiO ₂ ≤ 300 ¹ con PEEP ≥ 5 cmH ₂ O ² , PAOP ≤ 18mmHg ³	PaO ₂ / FiO ₂ ≤ 200 ¹ con PEEP ≥ 5 cmH ₂ O ² , PAOP ≤ 18mmHg ³	PaO ₂ / FiO ₂ ≤ 200 ¹ con PEEP ≥ 5 cmH ₂ O ² , PAOP ≤ 18mmHg ³	PaO ₂ / FiO ₂ ≤ 200 ¹ con PEEP ≥ 5 cmH ₂ O ² , PAOP ≤ 18mmHg ³	PaO ₂ / FiO ₂ ≤ 150 ¹ con PEEP ≥ 5 cmH ₂ O ² , VT 6cc/Kg ⁴
Edad promedio (años)	58	62,2	41,5	54	54,6	60	59
Severidad (medias)							
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	127,4	152,5	221,5	146,5	155,5	113	100
APACHE II	NR ⁵	NR ⁵	NR ⁵	NR ⁵	NR ⁵	NR ⁵	NR ⁵
SAPS II	40	45,6	NR ⁵	40,5	38,3	41	46
SOFA	NR ⁵	NR ⁵	11,5	NR ⁵	9,3	6,8	10
Ajustes ventilador							
PEEP (cm H ₂ O)	9,65	7,7	11,5	12,4	13,2	10	10
Volumen corriente (cc/kg)							
Volumen corriente (cc/kg)	10,3	8,1	8	8,5	7,3	8	6,1
Posición prona							
Tiempo previo a pronación (horas)	NR ⁵	50,8	<96	21,3	< 48	< 72	33
Horas al día pronación	7	8,6	11	17	20	18	17

Días totales de pronación	10	4,1	7	10,1	NR	8,4	4
Criterios de suspensión de pronación	Completar 10 días	Mejoría de PaO ₂ /FiO ₂ >30% ¹ con FiO ₂ <60% y PEEP < 8cmH ₂ O ² ; no sepsis o resolución de causa de falla ventilatoria	PaO ₂ /FiO ₂ >300 ¹ por más de 48h	Inicio de <i>weaning</i> ventilatorio	PaO ₂ /FiO ₂ > 250 ¹ con PEEP < 8 cm H ₂ O ² por más de 12h	Resolución de falla ventilatoria y/o 28 días desde ingreso al estudio	PaO ₂ /FiO ₂ > 150 ¹ , PEEP < 10 cm H ₂ O ² y FiO ₂ < 0,6

Metodología

Ocultamiento de asignación	Si, asignación central por teléfono	Si, asignación mediante sobres sellados y opacos	Si, asignación central por teléfono	Si, asignación mediante sobres sellados y opacos	Si, asignación central por call center	Si, asignación central por teléfono	Si, asignación central con sistema basado en la web
Exclusiones después de aleatorización	Si, 1 paciente en cada grupo	Sí, 7 pacientes grupo supino y 4 en grupo prono	No	Si, 2 pacientes grupo supino y 4 pacientes grupo prono	No	Si, 1 paciente en cada grupo	Si, 5 pacientes grupo supino y 3 pacientes grupo prono
Perdidas	No	Si, 1 paciente en cada grupo	No	Si, 2 pacientes grupo prono y 1 en grupo supino	Sí, 1 paciente en cada grupo	Si, 2 pacientes en cada grupo	No
“Crossover” supino a prono	Si, 12 pacientes	Si, 81 pacientes	No	Si, 5 pacientes	Si, 2 pacientes	Si, 20 pacientes	No
Terminación prematura	Si	No	No	Si	Si	No	No

¹ PaO₂/FiO₂: relación entre presión arterial de oxígeno sobre fracción inspiratoria de oxígeno. ² PEEP: presión positiva al final de la espiración. ³ PAOP: presión de oclusión de la arteria pulmonar. ⁴ VT: volumen tidal o corriente. ⁵ NR: no reportado.

9.3. Posición prona y mortalidad

9.3.1. Mortalidad global

En la figura 6 se muestra la mortalidad global de los diferentes estudios. En el grupo prono se presentaron 456 eventos (41.9%) y en el grupo supino 483 eventos (46,8%), con un OR de 0,76 (IC 95% 0,54 – 1,06, $p = 0,11$) con una tendencia a favor del grupo prono, sin embargo, sin significancia estadística (Figura 6). Dado que los estudios tienen periodos de seguimiento diferentes y para el resultado global se tomó el reporte final de los eventos al finalizar este periodo, se decidió estratificar y evaluar los resultados en diferentes periodos de tiempo así: a 28 días, a 90 días, a 180 días y mortalidad en cuidado intensivo, sin encontrar tampoco diferencias significativas en cada uno de los grupos (Figuras 7 a la 10).

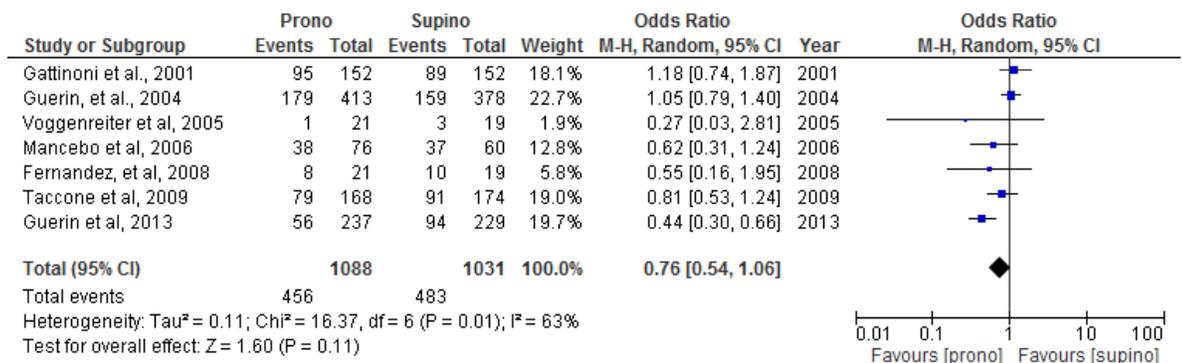


Figura 6. Mortalidad global. Se reportan los resultados de mortalidad al máximo tiempo de seguimiento en cada estudio.

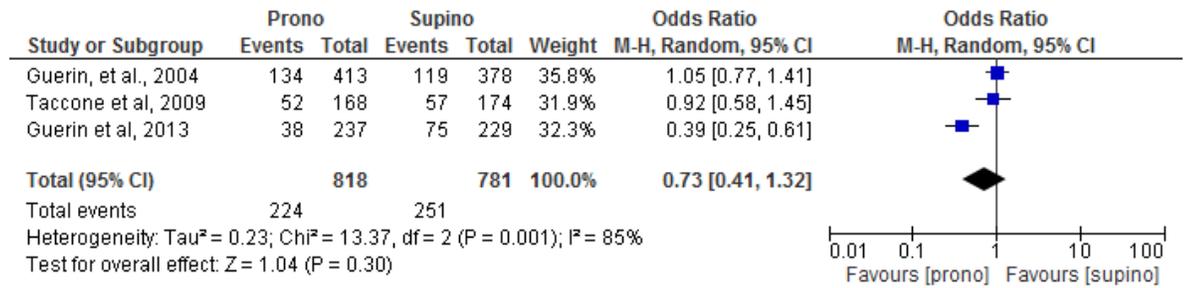


Figura 7. Mortalidad a 28 días. Tres estudios reportaron mortalidad a 28 días, sin diferencias significativas y con alto grado de heterogeneidad.

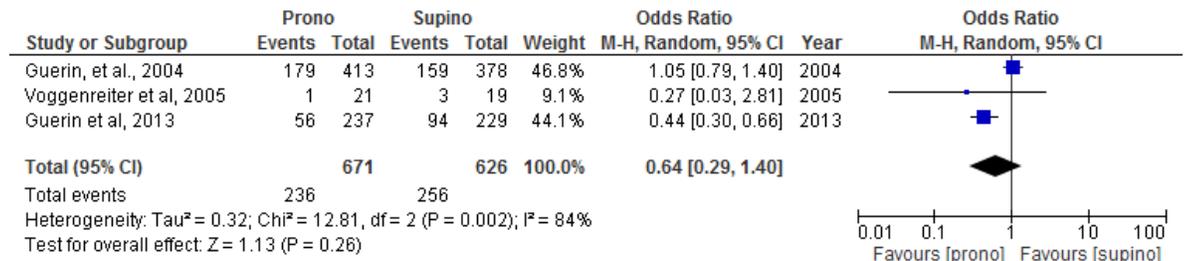


Figura 8. Mortalidad a 90 días. Tres estudios reportaron mortalidad a 90 días, sin diferencias significativas y con alto grado de heterogeneidad.

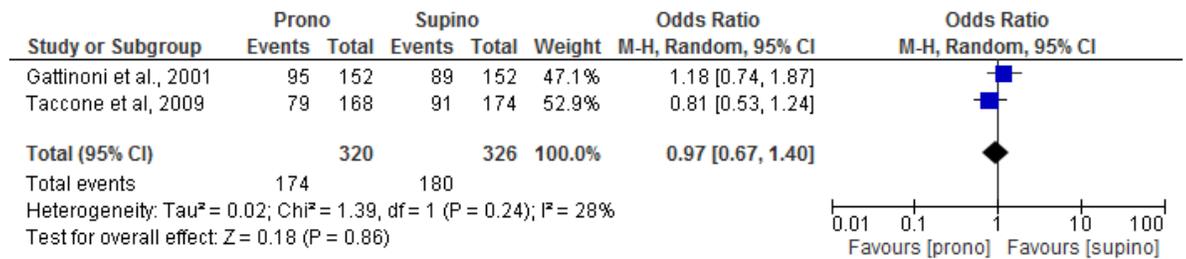


Figura 9. Mortalidad a 180 días. Dos estudios reportaron mortalidad a 180 días, sin diferencias significativas.

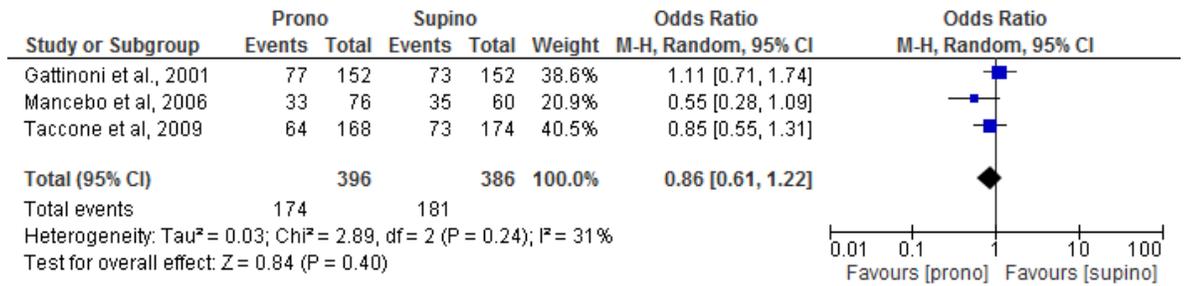


Figura 10. Mortalidad en UCI. Tres estudios reportaron mortalidad en cuidado intensivo sin diferencias significativas.

9.3.2. Mortalidad y ventilación protectora

Cuatro estudios utilizaron un volumen corriente bajo (≤ 8 cc/kg de peso ideal) (12,14–16) y mostraron disminuir el riesgo de mortalidad con un OR 0,58 (IC 95%: 0,38-0,87, p = 0,009). Al utilizar un volumen corriente mayor a 8 cc/kg de peso ideal no se encontró ninguna diferencia entre los dos grupos (OR = 1,01. IC 95%: 0,77 – 1,32, p = 0,94). (Figuras 11 y 12).

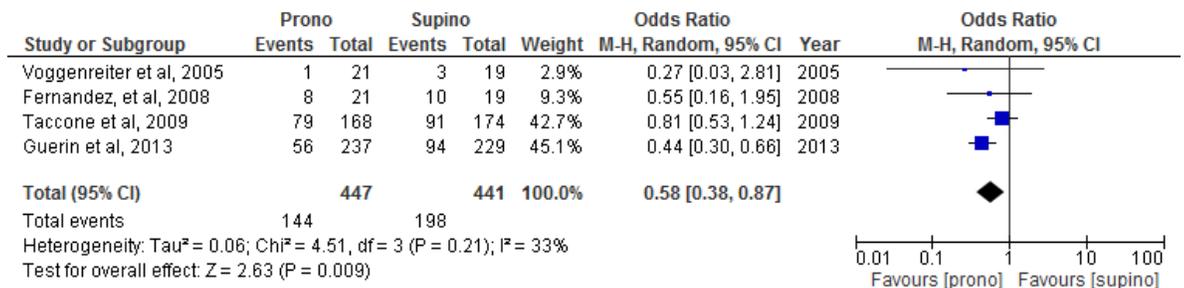


Figura 11. Mortalidad y volumen corriente 6 - 8cc/kg. Cuatro estudios usaron volumen corriente bajo con efecto significativo sobre la mortalidad.

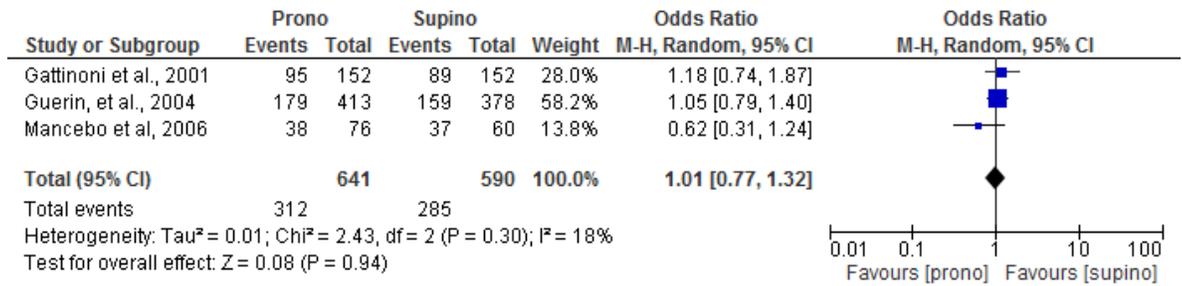


Figura 12. Mortalidad y volumen corriente >8 cc/kg. Tres estudios utilizaron volumen corriente mayor a 8cc/Kg sin diferencias significativas.

9.3.3. Mortalidad y número de horas al día de pronación.

En los estudios más recientes se incrementó el número de horas de pronación al día (9,12,14,16), lo que se tradujo en una disminución significativa del riesgo del evento en favor del grupo de pacientes que fueron pronados por más de 12 horas, con un OR de 0,6 (IC 95%: 0,43 – 0,83, P = 0,002).

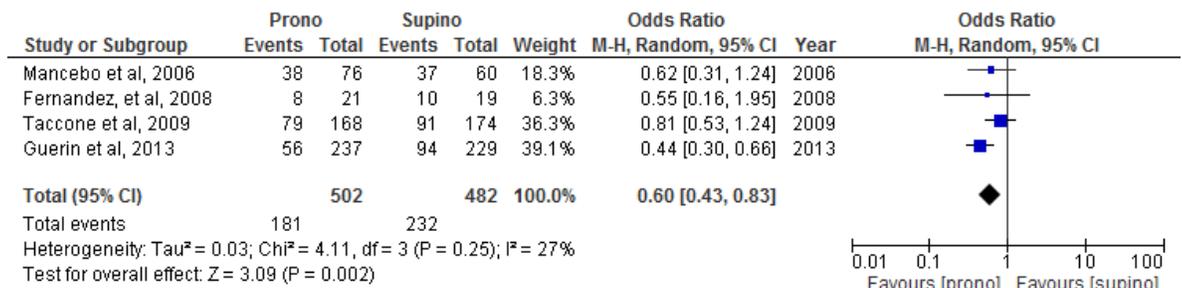


Figura 13. Mortalidad y pronación > 12h al día. Cuatro estudios utilizaron tiempos prolongados de pronación con efecto significativo en favor del grupo prono.

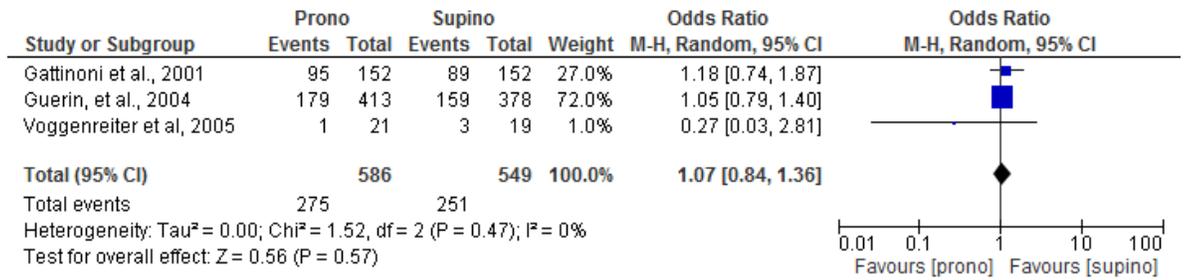


Figura 14 .Mortalidad y pronación < 12h al día. Tres estudios utilizaron tiempos cortos de pronación, sin diferencias en sus resultados.

9.3.4. Mortalidad y momento de inicio de ventilación prona.

Así como el número de horas al día de pronación es importante, también parece ser el momento en que se prona a los pacientes, encontrando un mayor beneficio si estos son pronados en las primeras 48 horas después de iniciada la ventilación mecánica, con una OR de 0,49 (IC 95%: 0,35 -0,68, p = 0,0001).

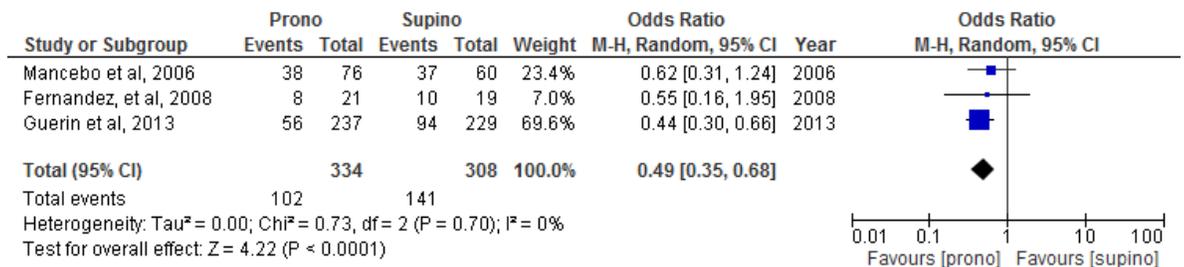


Figura 15. Mortalidad y pronación antes de 48 horas. Tres estudios iniciaron la pronación tempranamente con un efecto favorable en el grupo prono.

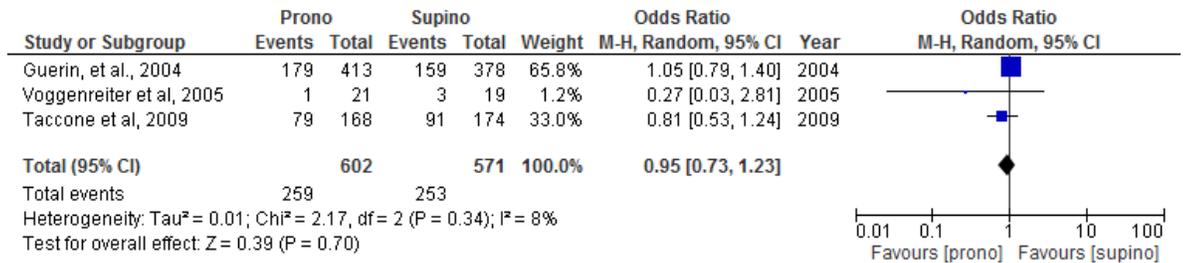


Figura 16. Mortalidad y pronación después de 48 h. Tres estudios iniciaron la pronación en promedio después de 48 horas sin diferencias en los resultados.

9.3.5. Mortalidad y severidad de la hipoxemia.

Al estratificar a los pacientes según la severidad de la hipoxemia según la clasificación de Berlín (23) (SDRA severo: PaO₂/FiO₂ < 100, moderado: PaO₂/FiO₂ 100 – 200, leve: PaO₂/FiO₂ 200 - 300), se encontró que el grupo que se beneficiaba de la pronación era aquel con un compromiso severo de la oxigenación (OR 0,51 IC 95%: 0,36 – 1,25 P = 0,0001).

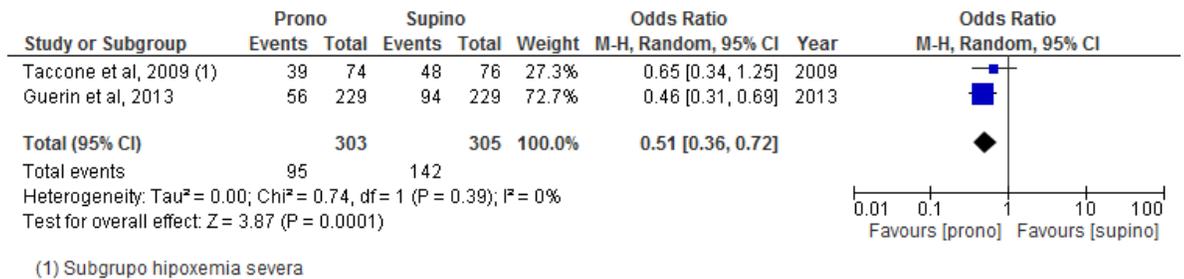


Figura 17. Mortalidad en SDRA severo (PaO₂/FiO₂ < 100)

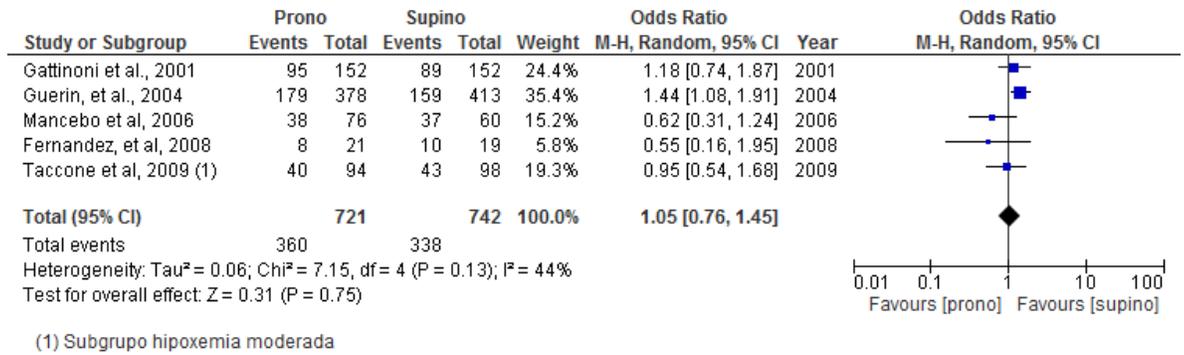


Figura 18. Mortalidad en SDRA moderado (PaO₂/FiO₂ 100 – 200)

9.4. Posición prona y estancia en cuidado intensivo.

Cuatro estudios reportaron estancia en cuidado intensivo, sin embargo se excluyó un estudio del análisis (12) porque no reportó desviación estándar, sino rangos intercuartiles (IQR). El estudio de Guerin et al., 2013 (14), reportó estancia hospitalaria estratificando a los pacientes en sobrevivientes y no sobrevivientes. Se encontró un grado importante de heterogeneidad y no hubo diferencias en favor de un grupo en particular.

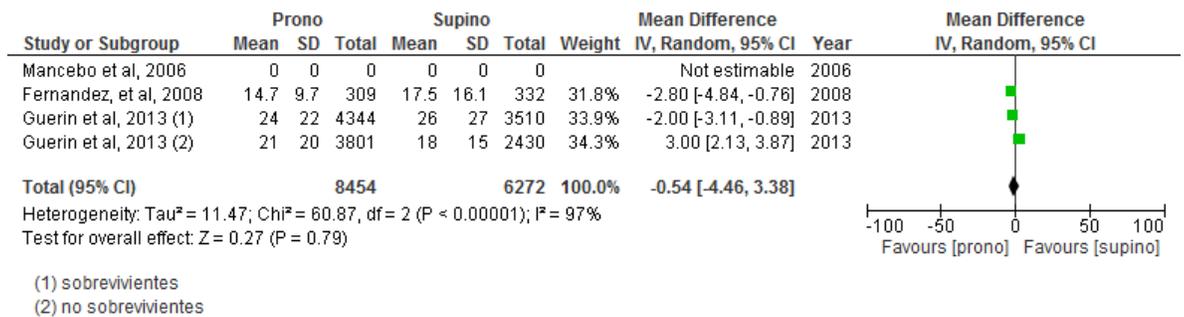


Figura 19. Posición prona y estancia en cuidado intensivo.

9.5. Posición prona y días de ventilación mecánica

Cuatro estudios registraron el número de días de ventilación mecánica, se excluyó uno (12) por no reportar desviación estándar sino rangos intercuartiles (IQR). El estudio de Guerin et al., 2013 estratificó a los pacientes en sobrevivientes y no sobrevivientes. No se encontraron diferencias significativas en favor de ningún grupo.

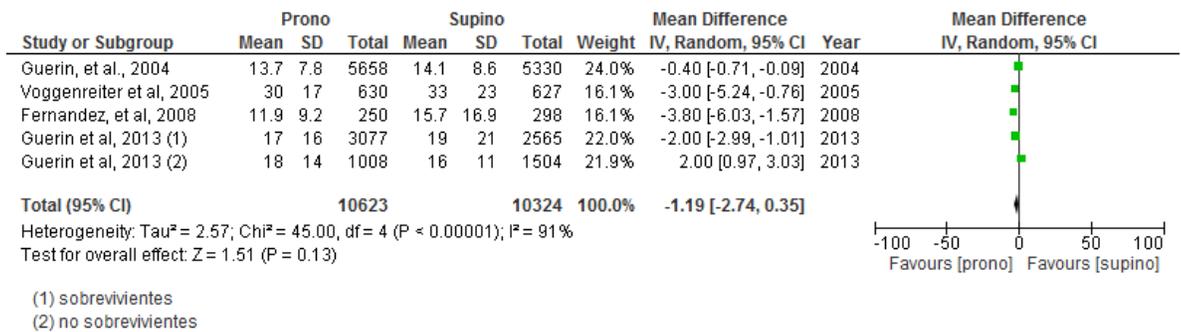


Figura 20. Posición prona y días de ventilación mecánica.

9.6. Posición prona y efectos adversos

En general, el desplazamiento del tubo (34,9%) fue el evento adverso más frecuentemente encontrado, seguido por la neumonía asociada a la ventilación mecánica (23%), neumotórax (11,9%), extubación accidental (10,8%), úlceras por presión (18,6%), pérdida del acceso venoso (6,2%) y obstrucción accidental del tubo (3,7%).

La posición prona se relacionó con un riesgo mayor y estadísticamente significativo de presentar obstrucción del tubo orotraqueal (OR 2,19 IC 95%: 1,55 – 3,09, p < 0,0001) y el desarrollo de úlceras por presión (OR 1,53 IC 95%: 1,21 – 1,94, p = 0,0003). En los demás eventos descritos no se encontraron diferencias.

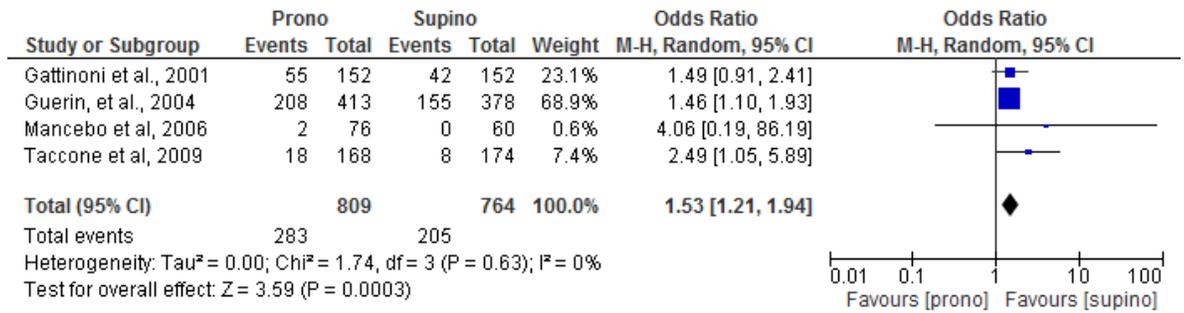


Figura 21. Posición prona y riesgo de desarrollo de úlceras por presión.

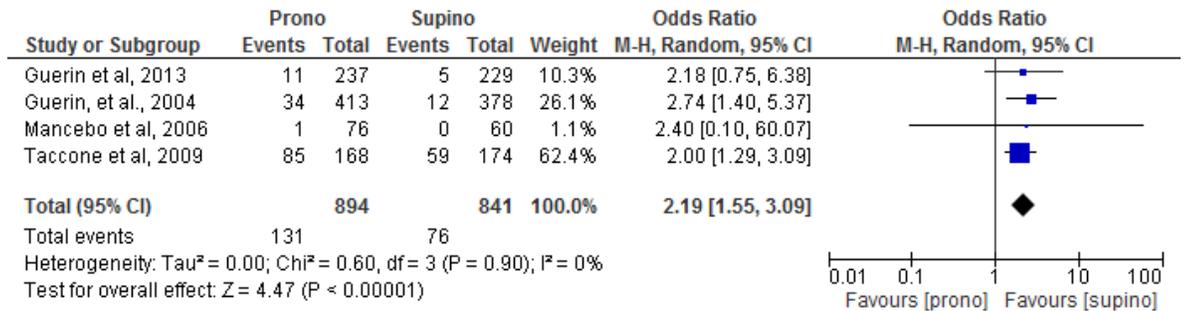


Figura 22. Posición prona y riesgo de obstrucción de tubo orotraqueal

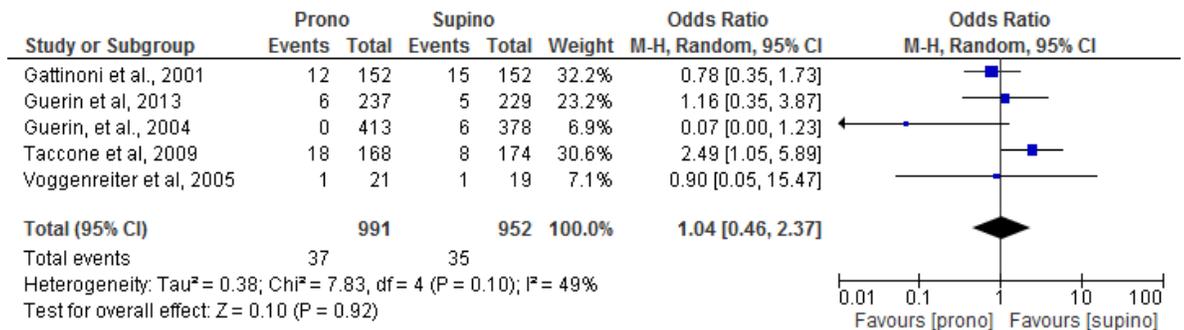


Figura 23. Posición prona y riesgo de desplazamiento de tubo orotraqueal.

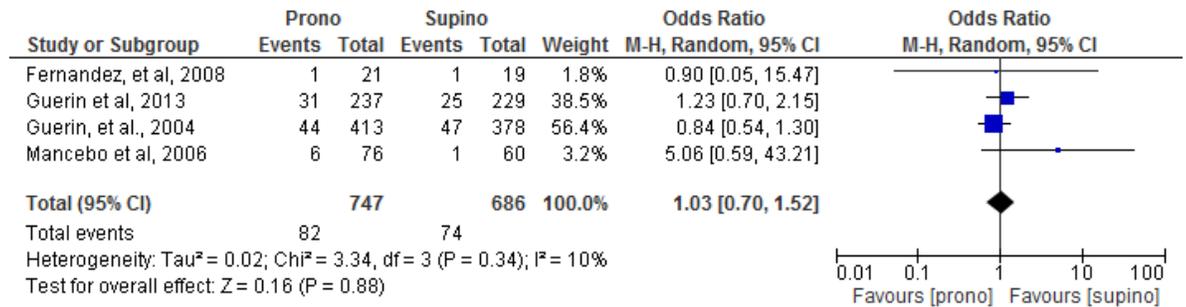


Figura 24. Posición prona y riesgo de extubación accidental.

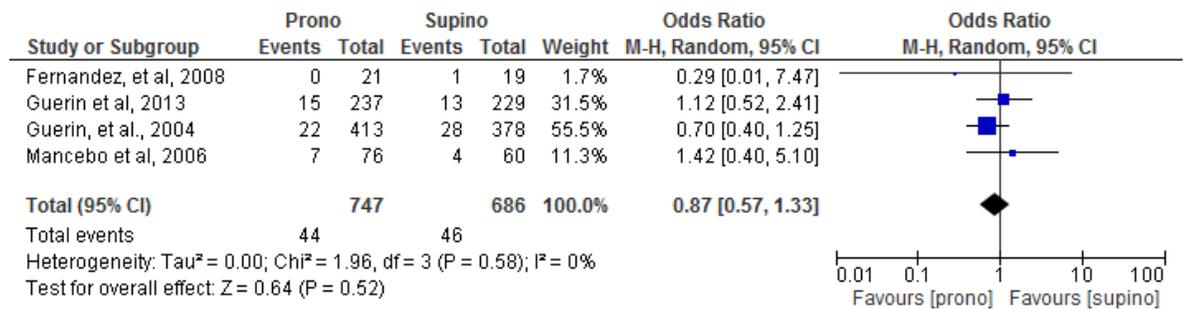


Figura 25. Posición prona y riesgo de neumotórax.

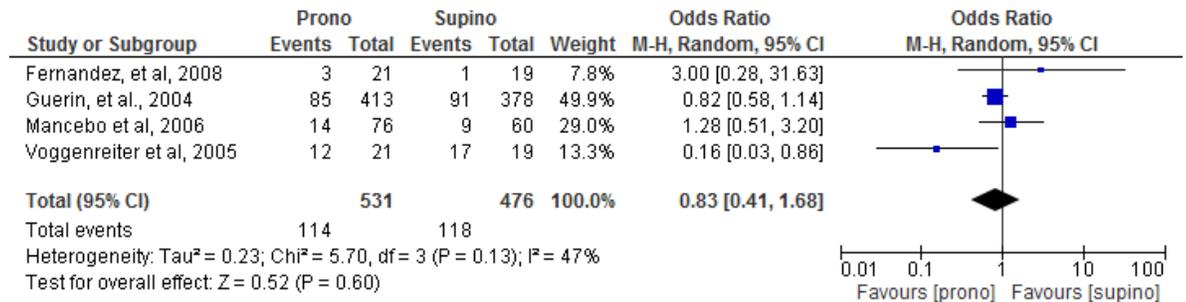


Figura 26. Posición prona y riesgo de neumonía asociada a la ventilación mecánica

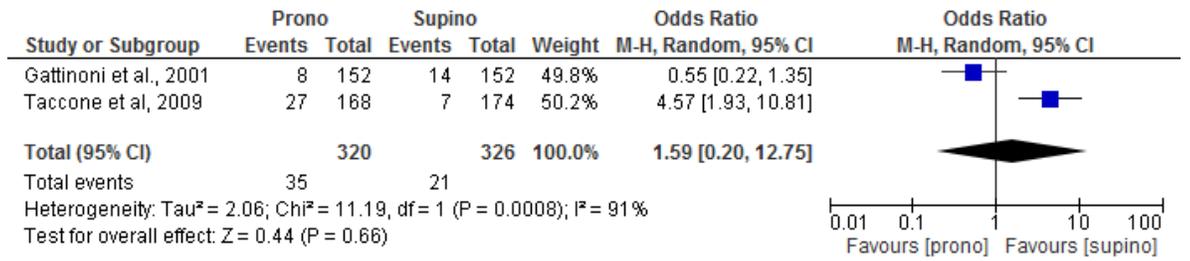


Figura 27. Posición prona y riesgo de pérdida de acceso venoso.

9.8. Evaluación sesgo de publicación.

Se realizó el grafico de *funnel plot* y en su inspección visual no hay evidencia de sesgo de publicación.

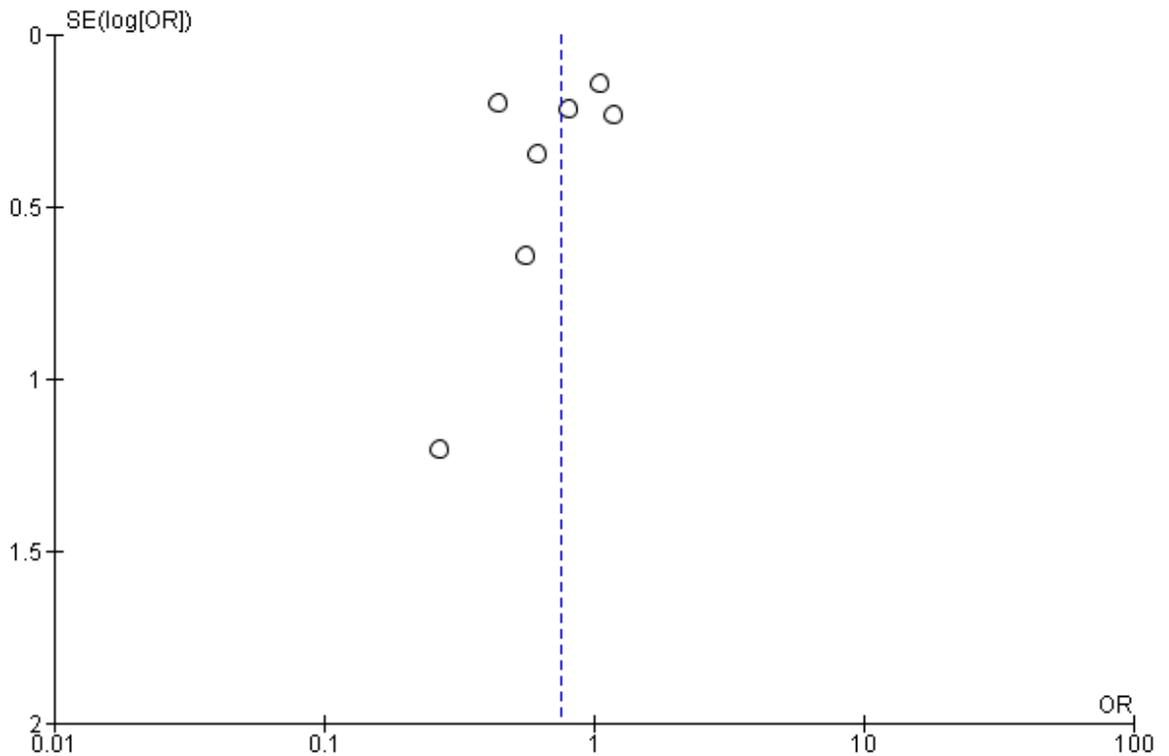


Figura 28. Funnel plot. La evaluación visual no indica presencia de sesgo de selección.

10. DISCUSION.

El objetivo primario de nuestro estudio fue evaluar la influencia de la ventilación mecánica en posición prona sobre la mortalidad en pacientes con SDRA. Al evaluar los resultados de forma global, encontramos una tendencia no significativa a disminuir el riesgo de mortalidad en favor del grupo prono. Al analizar individualmente los estudios, encontramos que los ensayos clínicos más recientes (9,12,14,16) incorporaron algunos cambios tanto en los criterios de inclusión como en los protocolos de pronación, basados en el análisis de las probables causas de los resultados desfavorables de los primeros estudios (10,11,15). Primero, la inclusión de pacientes más severamente comprometidos con un nivel de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$; segundo, la prolongación del tiempo de pronación a un periodo mayor a 16 horas continuas; tercero, la utilización de estrategias de ventilación protectora con un volumen corriente menor a 8 cc/Kg de peso ideal, mantener una presión plateau menor a 30 cm de H_2O y la titulación de un nivel de óptimo de PEEP según la recomendación del grupo *ARDS network*. Al analizar los resultados de estos estudios en una línea de tiempo, lo que vemos probablemente es el reflejo de los cambios introducidos en sus protocolos, y que a la vez, también generó un cambio en la tendencia de los resultados, favoreciendo progresivamente al grupo prono. Es así como vemos en el estudio más reciente (14) una contundente reducción en el riesgo de mortalidad en favor de la pronación (HR 0,44; IC 95% 0,29 - 0,67; $p = 0,001$ a los 90 días). Estos hallazgos son similares a los resultados de dos metanálisis recientemente publicados, el primero de ellos por *Beitler et al*, (67), quienes realizaron un metanálisis con datos individuales de pacientes, incluyendo el estudio PROSEVA, evaluaron la mortalidad a 60 días, encontrando una tendencia no significativa en favor de la pronación (RR 0.83; IC 95 % 0.68–1.02; $p = 0.073$). El segundo trabajo, publicado por *Lee et al* (68), quienes con criterios de inclusión más amplios y un mayor número de estudios, encontraron una disminución global en el riesgo de mortalidad, aunque con un intervalo de confianza muy cercano a la unidad (OR 0,77; IC 95% 0,59 – 0,99; $p = 0,039$).

Sin embargo, al estratificar los resultados por subgrupos, encontramos hallazgos interesantes y contundentes, que soportan aún más nuestra teoría sobre la evolución y el

perfeccionamiento en el tiempo de la ventilación en posición prona basados en una plausibilidad fisiológica y clínica clara. En primer lugar, la utilización de un volumen corriente bajo ($< 8\text{cc/Kg}$ de peso ideal) en pacientes con SDRA se generalizó después de la publicación del estudio del grupo *ARDS network* (1), intervención que mostró una reducción en el riesgo de mortalidad, probablemente en relación con la generación de un menor estrés mecánico sobre la membrana alveolar al prevenir la sobredistensión y mejorar la estabilidad alveolar (69), que al asociarse con la capacidad de reclutamiento y a la homogenización de la distribución de la ventilación, el flujo y las presiones de la vía aérea atribuidos a la pronación (51), es probable que también logre un efecto aditivo en la prevención y disminución de la injuria pulmonar asociada a la ventilación. Por tanto, al evaluar el subgrupo de pacientes en quienes se utilizó un volumen corriente menor a 8cc/Kg de peso ideal (12,14–16), se encontró una disminución significativa en el riesgo de mortalidad, en comparación con el grupo que utilizó un volumen corriente mayor (10,11,15), resultados que podrían ser atribuidos perfectamente a la disminución de la injuria pulmonar asociada a la ventilación. *Beitler et al* (67) y *Lee et al* (68), también encontraron un descenso significativo en el riesgo de muerte para los estudios que usaron volúmenes corrientes bajos (RR 0,66; IC 95% 0,5-0,86; $p = 0,002$ y OR 0,62; IC 95% 0,48-0,69; $p = 0,015$ respectivamente). *Beitler et al*, realizaron una metaregresión la cual mostró una relación dosis respuesta entre el volumen corriente medio basal y el riesgo relativo de muerte a 60 días con la pronación, es decir, un descenso en el volumen corriente medio basal de 1cc/kg de peso ideal fue asociado con un descenso en el riesgo de muerte en un 16,7% (67).

Segundo, el grado reclutamiento alveolar en posición prona es otro elemento a analizar. El SDRA se caracteriza por la disrupción de la barrera alveolo – capilar, con un incremento en su permeabilidad, inundación y edema alveolar, asociado además a la depleción de surfactante pulmonar lo que lleva a la inestabilidad y al colapso alveolar (42). El compromiso pulmonar es heterogéneo, con regiones pulmonares bien aireadas, las cuales participan en el intercambio gaseoso, y otras zonas que se encuentran colapsadas por la presión sobrepuesta por el edema intersticial y la inundación alveolar (70,71), mecanismos que explican la disminución del volumen pulmonar en estos pacientes (*baby lung*) (71). La pronación permite reclutar estas zonas alveolares colapsadas (51),

redistribuyendo y homogeneizando la ventilación (72), disminuyendo el shunt intrapulmonar (8) y mejorando la oxigenación y la ventilación (8), así como la mecánica pulmonar (8). Sin embargo, el grado de reclutamiento depende de factores como la severidad del compromiso pulmonar (73), el tiempo de pronación (70) y el tiempo transcurrido desde la injuria pulmonar hasta la pronación del paciente (29).

Aunque la posición prona puede efectivamente incrementar la oxigenación varios días después del inicio de la enfermedad (11), su utilización durante la fase temprana ha mostrado mejores resultados. Durante esta fase, todas las condiciones que favorecen la efectividad de la pronación están presentes, como el edema alveolar, el colapso reversible y la ausencia de alteraciones estructurales pulmonares (51). En esta fase, la reducción del riesgo de injuria pulmonar asociada a la ventilación, probablemente excede al obtenido en las fases tardías del SDRA, en las cuales el daño ya ha sido infligido (44). Esto ha sido claramente demostrado en nuestro estudio, en el cual los pacientes que fueron pronados durante las primeras 48 horas de evolución de la enfermedad tuvieron un efecto claramente protector sobre el riesgo de mortalidad.

Además, en este momento también podemos establecer con claridad que la posición prona está indicada en pacientes con SDRA severo, como había sido sugerido en estudios previos (24,27–29,31–33). En la práctica clínica, la severidad ha sido graduada según el nivel de PaO_2/FiO_2 (23), sin embargo, en un estado patológico como éste, el nivel de PaO_2/FiO_2 puede variar de acuerdo al nivel de PEEP y FiO_2 administrados, así como también por la presencia de otras comorbilidades, cointervenciones y la efectividad de los mecanismos innatos compensatorios (74). A pesar de la presencia de estas variables, los resultados obtenidos en nuestro estudio indican que el uso prolongado de la posición prona por periodos continuos mayores a 16 horas al día en pacientes con SDRA severo es una estrategia altamente recomendada (9,12,14,16). Nosotros confirmamos lo que metanálisis previos habían ya sugerido a este respecto (24,27–29,31–33). Es importante destacar que en los pacientes con SDRA leve, la pronación no está indicada, puesto que no se ha encontrado ninguna ventaja clínica al ser usado en este grupo de pacientes. En SDRA moderado, la recomendación clínica es poco clara, sin embargo, los resultados de metanálisis previos (26)(75) y el ensayo PROSEVA (14), sugieren que la posición prona

podría ser considerada en los pacientes con SDRA moderado, con una PaO_2/FiO_2 menor a 150 mm Hg, PEEP mayor a 5 cm H_2O y una FiO_2 mayor al 60% (48,51).

Por otra parte, al evaluar la asociación entre la ventilación en posición prona y el número de días de hospitalización en cuidado intensivo y de ventilación mecánica, no encontramos ningún beneficio.

Eventos adversos

La ventilación en posición prona, en general es un procedimiento seguro y sus complicaciones son de baja frecuencia. Sin embargo, se encontró un mayor riesgo de desarrollar úlceras por presión y de obstrucción del tubo orotraqueal. La extubación accidental, el desplazamiento del tubo orotraqueal, el riesgo de neumotórax y la pérdida de accesos venosos se distribuyeron de forma similar entre los dos grupos. El riesgo de neumonía asociada a la ventilación no tuvo relación con la pronación y su frecuencia de presentación es similar a la reportada en revisiones previas (76). Aunque la presencia de eventos adversos es baja, creemos que esto depende principalmente de la experiencia del grupo de cuidado intensivo en el manejo de esta estrategia, además de la existencia de protocolos claros sobre las indicaciones, contraindicaciones, medidas de seguridad tomadas durante el procedimiento y vigilancia activa de la presencia de posibles complicaciones.

Fortalezas y debilidades del estudio

Este metanálisis anticipó la heterogeneidad de los pacientes de los estudios incluidos, por lo cual se decidió realizar un análisis global y posteriormente estratificar por subgrupos, permitiendo evaluar objetivamente los resultados clínicos, con un bajo grado de heterogeneidad estadística en la mayoría de ellos, obteniendo resultados y recomendaciones de gran importancia para la práctica clínica. Además se utilizaron criterios de inclusión muy específicos y estrictos, con el objetivo de seleccionar los estudios de mejor calidad y que evaluaran los resultados prospectivamente en dos brazos de tratamiento diferentes con la misma relación temporal. Se excluyeron los estudios que incluyeran dentro del tratamiento de los pacientes, estrategias de ventilación no convencional como APRV y

ventilación de alta frecuencia, así como la utilización de Óxido Nítrico, evitando que estas se conviertan en variables de confusión.

Cuatro de los estudios incluidos fueron terminados prematuramente (9,11,15,16), careciendo del poder estadístico suficiente como para determinar diferencias significativas en los resultados, característica que fue considerada como una variable de sesgo durante la evaluación de calidad de los estudios. Los resultados de la mortalidad global son evaluados al máximo periodo de seguimiento que fue reportado por cada estudio, periodo que fue ampliamente variable, haciendo que la valoración global de los estudios carezca de un valor clínicamente significativo, por lo cual se decidió estratificar los resultados por periodos de evaluación más cortos y comunes entre algunos estudios; sin embargo, los resultados no cambiaron significativamente.

Nosotros consideramos que el mayor valor de este estudio se relaciona con la evaluación del riesgo de mortalidad estratificada por subgrupos de pacientes según la severidad de la enfermedad, la utilización de ventilación protectora, tiempo diario de pronación y momento de inicio de la misma.

11. CONCLUSIONES

En conclusión, la posición prona trae consigo beneficios fisiológicos claramente reconocidos, como lo son la mejoría en el nivel de oxigenación, al optimizar el reclutamiento pulmonar y la relación ventilación perfusión, a la vez que probablemente previene y reduce la injuria pulmonar asociada a la ventilación al homogeneizar el *stress* y *strain* en el parénquima pulmonar. Estos beneficios, se han visto reflejados en el contexto clínico, demostrando una reducción importante en el riesgo de mortalidad en pacientes con SDRA.

En el momento podemos recomendar ampliamente su utilización en pacientes con SDRA severo ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$). En pacientes con SDRA moderado, pero con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$, podría considerarse como una alternativa útil, teniendo en cuenta que el paciente tenga un nivel de PEEP mayor a 5 cm H₂O y una FiO₂ mayor a 60%.

Al asociar la pronación con una estrategia de ventilación protectora, utilizando un volumen corriente menor a 8 cc/kg de peso ideal, por un tiempo mayor a 16 horas al día e inicio temprano durante la evolución de la enfermedad (< 48 horas), ha mostrado un efecto benéfico en la sobrevida de los pacientes. Por lo tanto, ésta debería ser la estrategia a utilizar en los protocolos de pronación en cuidado intensivo.

La pronación no requiere de un equipo especial, pero debería ser realizada por personal entrenado y bajo las normas de seguridad respectivas para evitar las complicaciones asociadas durante el procedimiento.

12. BIBLIOGRAFIA

1. ARDS-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 May 4;342(18):1301–8.
2. Puri N, Dellinger RP. Inhaled nitric oxide and inhaled prostacyclin in acute respiratory distress syndrome: What is the evidence? *Crit Care Clin.* 2011;27(3):561–87.
3. Raghavendran K, Willson D, Notter R. Surfactant therapy for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin.* 2011;27(3):525–59.
4. Marik PE, Meduri G, Rocco PRM, Annane D. Glucocorticoid treatment in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin.* 2011;27(3):589–607.
5. Ortiz-Diaz E, Festic E, Gajic O, Levitt J. Emerging pharmacological therapies for prevention and early treatment of acute lung injury. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(4):448–58.
6. Blanch L, Mancebo J, Perez M, Martinez M, Mas A, Betbese AJ, et al. Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1997;23(10):1033–9.
7. Mutoh T, Guest RJ, Lamm WJ, Albert RK. Prone position alters the effect of volume overload on regional pleural pressures and improves hypoxemia in pigs in vivo. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(2):300–6.
8. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, Vicardi P, Crotti S, Valenza F, et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(2):387–93.
9. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jun 1;173(11):1233–9.
10. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Nov 17;292(19):2379–87.
11. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001 Aug 23;345(8):568–73.

12. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Nov 11;302(18):1977–84.
13. Abroug F, Ouane-Besbes L, Dachraoui F, Ouane I, Brochard L. An updated study-level meta-analysis of randomised controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury. *Crit Care*. 2011 Jan;15(1):R6.
14. Guérin C, Reignier J, Richard J, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159–68.
15. Voggenteiter G, Aufmkolk M, Stiletto RJ, Baacke MG, Waydhas C, Ose C, et al. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury--a prospective randomized trial. *J Trauma*. 2005 Aug;59(2):333–41; discussion 341–3.
16. Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, Castedo J, Serrano JM, Besso G, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2008 Aug;34(8):1487–91.
17. Esteban A, Ferguson N, Meade M, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(2):170–7.
18. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1685–93.
19. Goss C, Brower R, Hudson L, Rubenfeld G. Incidence of acute lung injury in the United States. *Crit Care Med*. 2003;31(6):1607–11.
20. Luhr O, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):1849–61.
21. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*. 2011;37(12):1932–41.
22. Bersten A, Edibam C, Hunt T, Moran J. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(4):443–8.
23. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.

24. Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, Friedrich JO, Fowler R a, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Feb 1;179(3):220–7.
25. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata C, Kor D, Peters SG, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(1):59–66.
26. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NKJ, Latini R, 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(4):585–99.
27. Tiruvoipati R, Bangash M, Manktelow B, Peek GJ. Efficacy of prone ventilation in adult patients with acute respiratory failure: a meta-analysis. *J Crit Care.* 2008;23(1):101–10.
28. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Adhikari NKJ. Effect of mechanical ventilation in the prone position on clinical outcomes in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2008 Apr 22;178(9):1153–61.
29. Abroug F, Ouane-Besbes L, Dachraoui F, Ouane I, Brochard L. An updated study-level meta-analysis of randomised controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury. *Crit Care.* 2011;15(1):R6.
30. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guérin C, Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76(6):448–54.
31. Abroug F, Ouane-Besbes L, Elatrous S, Brochard L. The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research. *Intensive Care Med.* 2008;34(6):1002–11.
32. Alsaghir A, Martin C. Effect of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2008;36(2):603–9.
33. Kopterides P, Siempos I, Armaganidis A. Prone positioning in hypoxemic respiratory failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2009;24(1):89–100.
34. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1685–93.

35. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005;128(2):525–32.
36. Pieling M, Fan E. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2010;304(22):2521–7.
37. Matthay M, Brower RG, Carson S, Douglas IS, Eisner M, Hite D, et al. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized β_2 -agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):561–8.
38. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):646–55.
39. Ware LB. Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: impact on clinical trial design. *Crit Care Med*. 2005;33(3 Suppl):S217–22.
40. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364:1293–304.
41. Rubenfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest*. 2007;131(2):554–62.
42. Ware LB, Matthay M. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334 – 1348.
43. Spragg RG, Lewis JF, Walmrath H-D, Johannigman J, Bellingan G, Laterre P-F, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(9):884–92.
44. Piantadosi C, Schwartz D, Ware L. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):460–70.
45. Barbas C, Matos G, Amato M, Carvalho C. Goal-oriented respiratory management for critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pr*. 2012 Jan;2012:952168.
46. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med*. 2006 Jan;32(1):24–33.
47. Blank R, Collins S. Approaches to Refractory Hypoxemia in Acute Respiratory Distress Syndrome: Current Understanding, Evidence, and Debate. *Respir Care*. 2011;56(10):1573–82.

48. Villar J, Kacmarek RM. What is new in refractory hypoxemia? *Intensive Care Med.* 2013 Jul;39(7):1207–10.
49. Douglas WW, Rehder K, Beynen FM, Sessler AD, Marsh HM. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *Am Rev Respir Dis.* 1977;115(4):559–66.
50. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(2):170–7.
51. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini J. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(11):1286–93.
52. Wiener CM, Kirk W, Albert RK. Prone position reverses gravitational distribution of perfusion in dog lungs with oleic acid-induced injury. *J Appl Physiol.* 1990;68(4):1386–92.
53. Fessler HE, Talmor DS. Should prone positioning be routinely used for lung protection during mechanical ventilation? *Respir Care.* 2010 Jan;55(1):88–99.
54. Albert R, Hubmayr R. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1660–5.
55. Lamm W, Graham M, Albert R. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(1):184–93.
56. Richter T, Bellani G, Scott Harris R, Vidal Melo MF, Winkler T, Venegas JG, et al. Effect of prone position on regional shunt, aeration, and perfusion in experimental acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(4):480–7.
57. Protti A, Chiumello D, Cressoni M, Carlesso E, Mietto C, Berto V, et al. Relationship between gas exchange response to prone position and lung recruitability during acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2009;35(6):1011–7.
58. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest.* 2005;128(2):525–32.
59. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):346–55.
60. Marini JJ, Gattinoni L. Propagation prevention: a complementary mechanism for “lung protective” ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2008;36(12):3252–8.

61. Gattinoni L, Protti A. Ventilation in the prone position: for some but not for all? *CMAJ*. 2008 Apr 22;178(9):1174–6.
62. Mentzelopoulos SD, Roussos C, Zakynthinos SG. Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*. 2005;25(3):534–44.
63. Valenza F, Guglielmi M, Maffioletti M, Tedesco C, Maccagni P, Fossali T, et al. Prone position delays the progression of ventilator-induced lung injury in rats: does lung strain distribution play a role? *Crit Care Med*. 2005;33(2):361–7.
64. Papazian L, Gainnier M, Marin V, Donati S, Arnal J-M, Demory D, et al. Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome *. [Article]. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2162–71.
65. Bernard G, Artigas A, Brigham K, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994. p. 818–24.
66. Higgins J, Green S. *Manual cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones*. 2011.
67. Beitler J, Shaefi S, Montesi S, Devlin A, Loring S, Talmor D, et al. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2014 Mar;40(3):332–41.
68. Lee J, Bae W, Lee Y, Cho Y. The efficacy and safety of prone positional ventilation in acute respiratory distress syndrome: updated study-level meta-analysis of 11 randomized controlled trials*. *Crit Care Med*. 2014 May;42(5):1252–62.
69. Serpa Neto A, Nagtzaam L, Schultz MJ. Ventilation with lower tidal volumes for critically ill patients without the acute respiratory distress syndrome: a systematic translational review and meta-analysis. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Feb;20(1):25–32.
70. Reutershan J, Schmitt A, Dietz K, Unertl K, Fretschner R. Alveolar recruitment during prone position: time matters. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(6):655–63.
71. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung”. *Intensive Care Med*. 2005;31(6):776–84.
72. Cornejo R a, Diaz JC, Tobar E a, Bruhn AR, Ramos C a, Gonzalez R a, et al. Effects of Prone Positioning on Lung Protection in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(4):440 – 448.

73. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1775–86.
74. Villar J, Pérez-Méndez L, Kacmarek RM. Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med.* 1999;25(9):930–5.
75. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guérin C, Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76(6):448–54.
76. Bassetti M, Taramasso L, Giacobbe D, Pelosi P. Management of ventilator-associated pneumonia: epidemiology, diagnosis and antimicrobial therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 May;10(5):585–96.

13. CRONOGRAMA

El cronograma propuesto para la realización de éste trabajo se detalla a continuación.

Tabla 4. Cronograma de actividades

Actividad	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo
Protocolo	■						
Búsqueda de literatura		■	■	■	■	■	■
Revisión de literatura		■	■	■	■	■	■
Extracción de datos		■	■	■	■	■	■
Análisis de datos		■	■	■	■	■	■
Redacción, corrección y presentación de trabajo final		■	■	■	■	■	■

14. PRESUPUESTO

La investigación será financiada por recursos propios de los investigadores. A continuación se detallan los gastos presupuestados para el cronograma planteado.

Honorarios investigadores

Valor hora: \$50.000,

Total de horas semanales: 12

Valor mes: \$2.400.000 x 5 meses: \$12.000.000

Papelería: \$11.000 (resma de papel)

Tinta de impresora: \$50.000

Total: \$12.061.000

15. ANEXOS

Formulario 1. Preselección de estudios

VENTILACIÓN MECANICA EN POSICIÓN PRONO EN PACIENTES CON SDRA			
Formulario 1: Preselección de estudios			
Nombre de revisor:			
Fecha de revisión:			
Referencia:			
Nivel de selección	Título	Resumen	Texto
1. ¿Estudio de intervención en humanos?	SI		NO
2. ¿Pacientes con diagnóstico de SDRA?	SI		NO
3. ¿Evalúa ventilación prono vs supino?	SI		NO
4. ¿Son pacientes adultos?	SI		NO
SI CUMPLE CON LAS 4 PREGUNTAS EL ARTICULO PASARA A LA SEGUNDA FASE DE CLASIFICACION			
OBSERVACIONES			

Formulario 2. Selección de estudios

VENTILACIÓN MECANICA EN POSICIÓN PRONO EN PACIENTES CON SDRA			
Formulario 2: Selección de estudios			
Nombre de revisor:			
Fecha de revisión:			
Referencia:			
Nivel de selección	Título	Resumen	Texto
1. Ensayo clínico aleatorizado	SI		NO
2. Pacientes			
Diagnóstico de SDRA	SI		NO
Edad mayor a 18 años			
3. Intervención			
Ventilación en prono	SI		NO
4. Comparación			
Ventilación en supino	SI		NO
5. Otras intervenciones			
APRV	SI		NO
VAFO	SI		NO
ON inhalado	SI		NO
6. Resultados			
Mortalidad	SI		NO
SE DEBEN CUMPLIR TODOS LOS CRITERIOS PARA ELEGIR UN ESTUDIO			
OBSERVACIONES			

Formulario 3. Formulario extracción de datos.

VENTILACIÓN MECÁNICA EN POSICIÓN PRONO EN PACIENTES CON SDRA			
Formulario extracción de datos			
Fecha			
Nombre de revisor			
Referencia			
Identificador			
Periodo de reclutamiento			
Periodo de seguimiento			
1. Datos de Población			
	SUPINO	PRONO	TOTAL
Número de participantes (No)			
Edad (años)			
Sexo			
1. Masculino			
2. Femenino			
Diagnóstico			
1. SDRA ¹			
2. LPA ²			
Criterios de inclusión			
2. Metodología			
	SUPINO	PRONO	TOTAL
Ocultamiento de la asignación			
Exclusiones después de aleatorización (No)			
Pérdidas (No)			
“Crossover” de supino a prono (No)			
Seguimiento completo			
1. SI			
2. NO			
Terminación prematura de estudio			
1. SI			
2. NO			
3. Evaluación de severidad			
	SUPINO	PRONO	TOTAL
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)			
APACHE II			
SOFA			
SAPS II			
4. Ajustes ventilador			
	SUPINO	PRONO	TOTAL

Volumen corriente (cc/kg)			
PEEP (mmHg) ³			
5. Evaluación posición prona	SUPINO	PRONO	TOTAL
Tiempo previo a pronación	NA		
Horas/día de pronación	NA		
Días de pronación	NA		
Criterios de discontinuación	NA		
6. Resultados	SUPINO	PRONO	TOTAL
Mortalidad (%) ⁴			
Días de ventilación mecánica			
Estancia en UCI (días)			
Estancia hospitalaria (días)			
7. Efectos adversos	SUPINO	PRONO	TOTAL
Neumonía asociada a la Ventilación Mecánica (No)			
Extubación accidental (No)			
Desplazamiento del tubo (No)			
Obstrucción del tubo (No)			
Neumotórax (No)			
Pérdida de acceso venoso			
Ulceras por presión (No)			

¹ SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria agudo.

² LPA: lesión pulmonar aguda

³ PEEP: presión positiva al final de la espiración

⁴ Describir en los espacios el periodo de evaluación de mortalidad (ej. a 28 días, a 60 días, etc.)

Formulario 4. Evaluación del riesgo de sesgo

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO	Bajo riesgo	Alto riesgo	No claro
Generación aleatoria de la secuencia sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización			
Ocultación de la asignación Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una ocultación inadecuada de las asignaciones.			
Cegamiento de los evaluadores de los resultados Sesgo de detección a causa del conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los evaluadores.			
Datos de resultado incompletos Sesgo de desgaste debido a la cantidad de datos de resultado incompletos, su naturaleza o su manejo.			
Notificación selectiva de los resultados Sesgo de notificación a causa de una notificación selectiva incompleta.			
Otros sesgos Sesgos debidos a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.			

Resumen evaluación del riesgo de sesgo

Review Manager 5.2

Characteristics of studies

Characteristics of included studies

Gattinoni et al., 2001

Methods	Ensayo clinico aleatorizado
Participants	Pacientes >16 años con diagnostico de SDRA o LPA :PAFI <200 con PEEP 5, PAFI < 300 con PEEP 10, PAOP <18, infiltrados pulmonares, no hipertension AD
Interventions	Ventilación prono vs ventilación supino
Outcomes	Mortalidad a 10 días, al egreso de UCI, a los 6 meses, efectos adversos
Notes	Periodo de reclutamiento: 1996 - 1999

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Pacientes asignados de forma aleatoria
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Aleatorización central por teléfono 24 horas al día, 7 días a la semana basada en algoritmo de bloques permutado, para estratificar segun la unidad de cuidado intensivo
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	El cegamiento de participantes y medicos no fue posible, pero a juicio de los autores, esto no influyó en el resultado del estudio.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Los resultados fueron evaluados por un grupo de investigadores independientes cegados de los grupos de tratamiento
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Los datos reportaron correspondieron a todos los pacientes incluidos en el estudio. Hubieron 2 pérdidas, 1 en cada grupo. Doce pacientes del grupo supino se cruzaron a prono por la severidad de la hipoxemia. En el grupo prono por problemas logísticos no se cumplio el protocolo de pronación en 41 pacientes (27%). Se realizo análisis por intención de tratar.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Los datos reportaron correspondieron a todos los pacientes incluidos en el estudio. Hubieron 2 pérdidas, 1 en cada grupo. Doce pacientes del grupo supino se cruzaron a prono por la severidad de la hipoxemia. En el grupo prono por problemas logísticos no se cumplio el protocolo de pronación en 41 pacientes (27%). Se realizo análisis por intención de tratar.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Todos los resultados pre-especificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera pre-especificada.
Other bias	High risk	El estudio fue terminado prematuramente por bajo reclutamiento, por lo cual la muestra no es la apropiada para determinar diferencias en favor de un grupo o de ninguno con un poder estadístico significativo.

Guerin, et al., 2004

Methods	Ensayo clinico controlado aleatorizado
Participants	Pacientes con diagnostico de falla ventilatoria aguda: PAFI<300, >18 años, VM esperada >48h
Interventions	Ventilación en posición prono vs supino
Outcomes	Mortalidad a 28 y 90 días, días de ventilación mecánica
Notes	Periodo de reclutamiento: 1998

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Pacientes asignados de forma aleatoria
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	La aleatorización fue generada por computador separadamente en cada UCI. La asignación del tratamiento fue realizada mediante sobres sellados y opacos numerados secuencialmente.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	El cegamiento de participantes y medicos no fue posible, pero a juicio de los autores, esto no influyó en el resultado del estudio.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	El cegamiento de participantes y medicos no fue posible, pero a juicio de los autores, esto no influyó en el resultado del estudio.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Siete pacientes del grupo supino fueron excluidos del análisis final (1 pérdida, 4 rechazos secundarios para participar, 2 errores en la inclusión). 14 pacientes del grupo prono fueron excluidos del análisis final (1 pérdida, 1 rechazo secundario para participar, 1 error en la inclusión, 1 inclusión repetida).
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Siete pacientes del grupo supino fueron excluidos del análisis final (1 pérdida, 4 rechazos secundarios para participar, 2 errores en la inclusión). 14 pacientes del grupo prono fueron excluidos del análisis final (1 pérdida, 1 rechazo secundario para participar, 1 error en la inclusión, 1 inclusión repetida).
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Todos los resultados pre-especificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera pre-especificada.
Other bias	High risk	La población es heterogénea, el 52% (413 de 791 pacientes) tienen diagnóstico de SDRA (definición de Berlín). Los resultados son reportados globalmente, no existe diferenciación entre otras causas de falla ventilatoria y SDRA. Se permitió cross over en los dos grupos (81 pacientes del grupo supino y 170 pacientes del grupo prono). No se utilizó un protocolo de ventilación mecánica para todos los pacientes, esta fue a discreción de cada centro.

Voggenreiter et al, 2005

Methods	Ensayo clínico controlado aleatorizado
Participants	Pacientes con diagnóstico de SDRA: PAFI <200 con PEEP 5, PAFI <300 con PEEP 5, PAOP <18, infiltrados pulmonares, no hipertensión arterial, >18 años
Interventions	Ventilación posición prono vs supino
Outcomes	Mortalidad a 90 días, días de ventilación mecánica, eventos adversos
Notes	Periodo reclutamiento: 1999 - 2001

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Pacientes asignados de forma aleatoria
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Aleatorización central por teléfono, 24 horas al día, 7 días de la semana en base a un algoritmo de bloques permutado, estratificando de acuerdo a la UCI, la edad, ISS, AIS - chest, AIS - head e intervalo entre la lesión y la aleatorización.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	El cegamiento de participantes y médicos no fue posible, pero a juicio de los autores, esto no influyó en el resultado del estudio.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Los resultados fueron evaluados por un grupo externo cegado de los grupos de tratamiento
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No se reportaron pérdidas, los pacientes fueron seguidos hasta el final del estudio.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No se reportaron pérdidas, los pacientes fueron seguidos hasta el final del estudio.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Todos los resultados pre-especificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera pre-especificada.
Other bias	Low risk	El tamaño de muestra es pequeño para evaluar diferencias en mortalidad, sin embargo, este no fue el objetivo primario para lo cual el estudio fue diseñado. No parece haber otro tipo de sesgos

Mancebo et al, 2006

Methods	Ensayo clinico controlado aleatorizado
Participants	Pacientes con diagnostico de SDRA: pacientes intubados, en VM, >18a, criterios de ARDS, infiltrados rx de torax
Interventions	Ventilación en posición supino vs ventilación prono
Outcomes	Mortalidad en UCI, mortalidad hospitalaria, estancia en UCI, efectos adversos
Notes	Periodo reclutamiento: 1998 - 2002

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Pacientes asignados de forma aleatoria
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Se realizo secuencia aleatoria generada por computador. La asignación del tratamiento fue realizada mediante sobres sellados y opacos numerados secuencialmente.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	El cegamiento de participantes y medicos no fue posible, pero a juicio de los autores, esto no influyó en el resultado del estudio.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para determinar si hubo o no cegamiento de los investigadores a los grupos de tratamiento
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	En el grupo supino se excluyeron 2 pacientes del análisis final (perdidas) y del grupo prono se excluyeron 4 pacientes (1 perdida, 1 error en la inclusión y 2 por falta de datos)
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Todos los resultados pre-especificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera pre-especificada.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para determinar si hubo o no cegamiento de los investigadores a los grupos de tratamiento
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	En el grupo supino se excluyeron 2 pacientes del análisis final (perdidas) y del grupo prono se excluyeron 4 pacientes (1 perdida, 1 error en la inclusión y 2 por falta de datos)
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Todos los resultados pre-especificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera pre-especificada.
Other bias	High risk	El estudio fue terminado prematuramente por bajo reclutamiento, por lo cual la muestra no es la apropiada para determinar diferencias en favor de un grupo u otro con un poder estadístico significativo.

Fernandez, et al, 2008

Methods	Ensayo clinico controlado aleatorizado
Participants	Pacientes con diagnostico de SDRA: adultos, intubados dentro de 48h despues de diagnostico de ARDS
Interventions	Ventilación en posición prono vs ventilación en posición supino
Outcomes	Mortalidad a 60 días, días de ventilación mecánica, estancia en UCI, estancia hospitalaria, efectos adversos
Notes	Periodo de seguimiento: 2003 - 2004

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Pacientes asignados de forma aleatoria
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Aleatorización central via call center, sede de la secuencia aleatoria generada por computador, con estratificación según el nivel de severidad (APACHE, SAPS II) y el tipo de SDRA (pulmonar vs extrapulmonar)
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	El cegamiento de participantes y medicos no fue posible, pero a juicio de los autores, esto no influyó en el resultado del estudio.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	No hay información suficiente para determinar si hubo o no cegamiento de los investigadores a los grupos de tratamiento
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Fueron excluidos 2 pacientes del analisis final despues de la aleatorización (1 pérdida en cada grupo)
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Todos los resultados pre-especificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera pre-especificada
Other bias	High risk	El estudio fue terminado prematuramente por bajo reclutamiento, por lo cual la muestra no es la apropiada para determinar diferencias en favor de un grupo u otro con un poder estadístico significativo.

Taccone et al, 2009

Methods	Ensayo clinico controlado aleatorizado
Participants	Pacientes con diagnostico de SDRA: PAFI <200 CON PEEP 5-10
Interventions	Ventilación mecánica en prono vs supino
Outcomes	Mortalidad a 28 días, en UCI, a los 6 meses. Días de ventilación mecánica y estancia en UCI, efectos adversos
Notes	Periodo de reclutamiento: 2004 - 2008

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Pacientes asignados de forma aleatoria
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Asignación central por teléfono, 24 horas al día, 7 días de la semana. La aleatorización se realizó con unalista generada por computadpr con un algoritmo de bloques permutado, estratificando pacientes segun el grado de severidad de la hipoxemia y el centro participante.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	El cegamiento de participantes y medicos no fue posible, pero a juicio de los autores, esto no influyó en el resultado del estudio.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Los datos y resultados del estudio unicamente estuvieron disponibles para los miebros del grupo de monitoreo y análisis interino. Los investigadores estuvieron cegados de los datos y resultados hasta el final del estudio.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Un paciente en cada grupo fue excluido del análisis final (error en la inclusión). El seguimiento se completó hasta el final del estudio. .
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Todos los resultados pre-especificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera pre-especificada
Other bias	Low risk	No parece existir otra fuente de sesgo.

Guerin et al, 2013

Methods	Ensayo clinico controlado
Participants	Pacientes con diagnostico de SDRA: PAFI <150, FIO2 >0,6, PEEP >5, VT 6CC/KG
Interventions	Ventilación posicion supino vs ventilación prono
Outcomes	Mortalidad a 28 y 90 días, días de ventilación mecánica y estancia en UCI, efectos adversos
Notes	Periodo de estudio: 2008 - 2011

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Pacientes asignados de forma aleatoria
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Aleatorización generada por computador y estratificada de acuerdo a la UCI. La asignación de grupos se realizo con el uso de un sistema de manejo centralizado basado en la web (Clininfo).
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	El cegamiento de participantes y medicos no fue posible, pero a juicio de los autores, esto no influyó en el resultado del estudio.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Los encargados de recolectar los datos conocian la asignación de grupos del estudio, pero los asesores de los resultados no. A juicio de los autores, esto no influyó en el resultado del estudio.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Se excluyeron del análisis final 5 pacientes del grupo supino (3 con PAFI > 150, 1 enrolado 12 horas antes del periodo de estabilización predeterminado, 1 por temas relacionados con custodia legal) y 3 del grupo prono (2 enrolados 12 horas antes del periodo de estabilización preestablecido, 1 recibió VNI por más de 24 horas). El seguimiento de los pacientes se completo hasta finalizar el estudio.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Todos los resultados pre-especificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera pre-especificada
Other bias	Low risk	No parece existir otra fuente de sesgo

Estudios excluidos.

Review Manager 5.2

Kleinschmidt et al., 1993

Reason for exclusion	No es un ensayo clínico controlado aleatorizado
----------------------	---

Horman et al., 1994

Reason for exclusion	No es un ensayo clínico controlado aleatorizado
----------------------	---

Fridrich et al., 1996

Reason for exclusion	No es un ensayo clínico controlado aleatorizado
----------------------	---

Vollman et al., 1996

Reason for exclusion	No evalúa mortalidad
----------------------	----------------------

Blanch et al., 1997

Reason for exclusion	No es un ensayo clínico controlado aleatorizado
----------------------	---

Servillo et al., 1997

Reason for exclusion	No es un ensayo clínico controlado aleatorizado
----------------------	---

Martinez et al., 1999

Reason for exclusion	No es un ensayo clínico controlado aleatorizado
----------------------	---

Guerin et al., 1999

Reason for exclusion	No es un ensayo clínico controlado aleatorizado
----------------------	---

Eremenko et al., 2000

Reason for exclusion	No es un ensayo clínico controlado aleatorizado
----------------------	---

Pelosi et al., 2003

Reason for exclusion	No es un ensayo clínico controlado aleatorizado
----------------------	---

Johannigman et al., 2004

Reason for exclusion	No es un ensayo clínico controlado aleatorizado
----------------------	---

Rossetti et al., 2006

Reason for exclusion	No es un ensayo clínico controlado aleatorizado
----------------------	---

Galiatsou et al., 2006

Reason for exclusion	No es un ensayo clínico controlado aleatorizado
----------------------	---

Rival et al., 2011

Reason for exclusion	No es un ensayo clínico controlado aleatorizado
----------------------	---

Wang et al., 2012

Reason for exclusion	No evalúa mortalidad
----------------------	----------------------

Footnotes