



**Universidad**  
Zaragoza



Facultad de Medicina  
Universidad Zaragoza

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

*Maniobras de Prono en  
el Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto  
¿HASTA CUÁNDO?  
Una Revisión Sistemática*

---

*Prone Maneuvers in  
the Adult Respiratory Distress Syndrome  
UP TO WHEN?  
A Systematic Review*

### **Autor**

Cristina Larrubia Domínguez

### **Directores**

Dr. Carlos Lopez Nuñez  
Dr. Juan José Araiz Burdío

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología  
Área de Medicina  
**Curso 2021-2022**

## **INDICE**

<u>Apartado</u>	<u>Página</u>
<b>0. Resumen y palabras clave // Abstract and Keywords</b>	<b>3-4</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>5-10</b>
<b>2. Métodos</b>	<b>10-13</b>
2.1. Diseño del estudio	10
2.2. Pregunta PICO	10
2.3. Estrategia de búsqueda	10
2.4. Selección de estudios	11
2.5. Criterios de inclusión	11
2.6. Criterios de exclusión	12
2.7. Objetivo primario y objetivo secundario	12
2.8. Extracción y procesamiento de datos	12
2.9. Análisis cualitativo de la revisión sistemática	13
<b>3. Resultados</b>	<b>13-25</b>
3.1. Resultados de búsqueda	13
3.2. Características de los estudios	14
3.3. Maniobra de decúbito prono	19
3.4. Evaluación de la respuesta a prono	21
<b>4. Discusión</b>	<b>26-31</b>
4.1. Limitaciones	31
<b>5. Conclusiones</b>	<b>31</b>
<b>6. Información adicional</b>	<b>32</b>
6.1. Registro y protocolo	32
6.2. Financiación	32
6.3. Conflicto de intereses	32
6.4. Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	32
<b>7. Bibliografía</b>	<b>32-35</b>
<b>8. Anexos</b>	<b>36-44</b>
▸ Anexo 1. Definiciones	36
▸ Anexo 2. Algoritmo terapéutico en el manejo precoz del SDRA	38
▸ Anexo 3. Relación ventilación/perfusión pulmonar (supino vs prono). Efectos del prono	39
▸ Anexo 4. Listas de verificación PRISMA 2020	40-43
▸ Anexo 5. Gráficas	44

## **0. RESUMEN**

**Introducción:** La pandemia del COVID-19 ha supuesto un reto en las UCI de todo el mundo. Muchos pacientes han desarrollado un síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) necesitando ventilación mecánica invasiva, a pesar de cuya optimización y en situación de hipoxemia refractaria ha sido preciso utilizar alternativas terapéuticas como las maniobras de prono. Diversos estudios la consideran una práctica efectiva, segura y fácil de implementar. Sin embargo, su uso hasta la pandemia ha sido reducido y la evidencia sobre la mejor forma de realizarlo sin estandarizar, en especial el número de sesiones y sus criterios de cese.

**Métodos:** Se ha realizado una búsqueda en *Pubmed*, *Web Of Science*, *Embase*, *Medline*, *Scopus* y *Alcorze*. Los términos empleados han sido “*síndrome de distrés respiratorio*”, “*posición prono*”, “*ventilación mecánica*”, “*duración*” y “*respondedor*”. Se han incluido estudios publicados durante los últimos 5 años en pacientes mayores de 18 años con SDRA, intubados a los que se les realizó prono. El objetivo primario fue el número de sesiones de prono más eficaz; y el secundario, los criterios de cese.

**Resultados:** Un total de 20 artículos cumplieron los criterios de selección. La mayoría realizados durante la pandemia del COVID-19 y con una duración inferior al año. Los pacientes fueron mayoritariamente varones de 50-65 años sin comorbilidades respiratorias. No se vio reflejado el uso del protocolo ARDSnet ni del PROSEVA. La primera sesión de prono fue realizada con SDRA moderado-severo, generalmente a los 2 días de la intubación. La mediana de sesiones fue 2, con mínimo 16 horas por sesión. En más del 60% de los estudios no se registraron los criterios de cese ni la aparición de complicaciones. Por último, la mediana de estancia en UCI fue 17.25 días, con una mortalidad del 44%. Una limitación encontrada, inherente a las revisiones sistemáticas, ha sido la heterogeneidad.

**Conclusiones:** Iniciar precozmente y alargar las sesiones de prono más de 16 horas, parece reducir el número de sesiones necesarias y obtener mejores resultados clínicos, aunque falta evidencia al respecto. Son necesarios protocolos y estudios de prono que estandaricen criterios, especialmente sobre cuándo finalizarlo.

**Palabras clave:** Síndrome de distrés respiratorio del adulto, posición prono, ventilación mecánica invasiva, duración, respondedor.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** COVID-19 pandemic has entailed a challenge in ICUs around the world. Many patients have developed an adult respiratory distress syndrome (ARDS) requiring invasive mechanical ventilation, despite its optimization and in refractory hypoxemia, it has been necessary the use of therapeutic alternatives such as prone position. Several studies consider it an effective, safe and easy implementing practice. However, its use until the pandemic has been limited and the evidence on the best way to do it has not been standardized, especially the number of sessions and its ending criteria.

**Methods:** The search was made in *Pubmed, Web Of Science, Embase, Medline, Scopus* and *Alcorze*. The terms used were “*respiratory distress syndrome*”, “*prone position*”, “*mechanical ventilation*”, “*duration*” and “*responders*”. Studies published in the last 5 years in patients older than 18 years with ARDS, intubated who underwent prone position. The primary objective was the most effective number of prone sessions; and the secondary, the cessation criteria.

**Results:** A total of 20 articles fulfilled selection criteria. Most were conducted during the COVID-19 pandemic and had a duration less than a year. Patients were mainly men aged 50-65 years old without respiratory comorbidities. The use of ARDSnet or PROSEVA protocol was not reflected. The first prone session was performed with moderate-severe ARDS, generally 2 days after intubation. The median number of sessions was 2, with 16 hours minimum per session. In more than 60% of the studies, the criteria for stopping or the appearance of complications were not recorded. Finally, the median stay in the ICU was 17.25, with a mortality of 44%. A limitation found, inherent to systematic reviews, has been heterogeneity.

**Conclusions:** Initiating early and prolonging prone sessions for more than 16 hours, seems to reduce the number of sessions needed and obtain better clinical results, although there is a lack of evidence in this regard. Prone protocols and studies that standardize criteria, especially on when should be ended, are necessary.

**Keywords:** Adult respiratory distress syndrome, prone position, invasive mechanical ventilation, duration, responder.

## 1. INTRODUCCIÓN

Durante los dos últimos años, desde el 11 de marzo de 2020 cuando fue declarada por la OMS, hemos sufrido una pandemia global que si bien se encuentra lejos de sus competidores más letales de la humanidad<sup>1</sup>, sí ha supuesto el mayor reto de la historia del intensivismo<sup>2</sup>.

Causada por un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2, agente infeccioso muy contagioso y virulento cuyo órgano diana ha sido el aparato respiratorio y concretamente su componente alveolar, condicionando en sus formas graves el desarrollo de lo que conocemos como síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha afectado a un gran número de personas, causando millones de muertes en todo el mundo. En una revisión sistemática y metaanálisis sobre el impacto global del COVID-19, en la que se analizaron 45 estudios incluyendo 16561 pacientes de 17 países en 4 continentes, se estimaba que se desarrollaban síntomas graves con necesidad de ingreso hospitalario en el 15% de los infectados, mientras que un 5% de los pacientes requería atención especializada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)<sup>3</sup>.

De la cifra global de infectados con COVID-19, el 5% desarrolla SDRA<sup>3</sup>, pero el porcentaje asciende al 30-40% en los infectados que se encuentran hospitalizados<sup>4</sup>. El SDRA es un proceso inflamatorio pulmonar de carácter agudo y difuso, secundario a una alteración grave de la membrana alveolo-capilar. Como consecuencia, se produce edema pulmonar no cardiogénico al aumentar la permeabilidad capilar en el pulmón. Y esto provoca hipoxemia, disminución de la complianza pulmonar y aumento del shunt intrapulmonar y del espacio muerto pulmonar<sup>5</sup>.

Esta entidad fue definida por primera vez en 1994 por la Conferencia de Consenso Americana-Europea (AECC). En 2011, un grupo de expertos actualizó los criterios, proponiendo la definición de Berlín, expuestos en la Tabla 1<sup>6</sup>. Aunque existen otros, como los criterios de Kigali, los más empleados son los expuestos en el consenso de Berlín. Tienen en cuenta 4 items que han de cumplirse: temporalidad, radiografía, origen del edema y oxigenación. Además, permiten clasificar el SDRA en función de su gravedad (Anexo 1. Definición 1).

**Tabla 1.** Definición de Berlín del SDRA<sup>6</sup>.

<b>Temporalidad</b>	< 1 semana de la aparición del cuadro clínico o de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento	
<b>Radiografía de tórax</b>	Opacidades bilaterales no totalmente explicadas por derrames, colapso lobar o pulmonar, o nódulos.	
<b>Origen del edema</b>	Insuficiencia respiratoria que no es totalmente explicada por una insuficiencia cardiaca o sobrecarga de líquidos. Necesita evaluación objetiva (ej. ecocardiograma) para excluir edema hidrostático si no existe ningún factor de riesgo presente.	
<b>Oxigenación</b>	<b>Leve</b>	200 mm Hg < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mm Hg con PEEP o CPAP ≥ 5 cm H <sub>2</sub> O
	<b>Moderado</b>	100 mm Hg < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 mm Hg con PEEP ≥ 5 cm H <sub>2</sub> O
	<b>Severo</b>	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 100 mm Hg con PEEP ≥ 5 cm H <sub>2</sub> O

**PaO<sub>2</sub>** : Presión arterial de oxígeno. **FiO<sub>2</sub>** : Fracción inspirada de oxígeno. **CPAP**: "Continuous positive airway pressure" o presión positiva continua en la vía aérea. **PEEP**: "Positive end-expiratory pressure" o presión al final de espiración positiva.

El SDRA en pacientes con COVID-19 presenta unas características particulares, que agravan el pronóstico. Se producen con más frecuencia episodios de trombosis microvascular y se altera la vasoconstricción pulmonar por el daño en las células endoteliales. Esto modifica la relación ventilación-perfusión y facilita la producción de shunt pulmonar<sup>4</sup>.

Hay que reseñar que aunque el COVID-19 merece una mención especial causal por su relevancia en la actualidad, la etiología del SDRA es múltiple y heterogénea: sepsis, neumonía, shock no cardiogénico, politraumatismo, broncoaspiración, inhalación de sustancias tóxicas, etc.

El tratamiento del SDRA se basa principalmente en medidas de soporte con ventilación mecánica, ya que en la actualidad no existen terapias dirigidas más allá del uso de glucocorticoides como tratamiento complementario, bajo la base de que el SDRA siendo un proceso inflamatorio pulmonar, se podría beneficiar de ellos. Estos fármacos parecen haber demostrado reducir la mortalidad y disminuir el tiempo de ventilación mecánica. Y en estudios que determinan la seguridad de metilprednisolona, manifiestan la ausencia de relación con eventos adversos en SDRA. No obstante, son necesarios más estudios<sup>7,8</sup>.

Durante las últimas décadas, tras la pandemia de poliomielitis en 1953<sup>9,10</sup>, se han creado y desarrollado mediante un avance imparable de la tecnología, respiradores o ventiladores, capaces de dar una respuesta al soporte de patologías respiratorias graves de inicio agudo, en las que no se puede realizar el intercambio gaseoso y/o la ventilación de forma adecuada. La ventilación mecánica trata de asegurar ese intercambio y/o ventilación y es una medida muy utilizada, no está exenta de complicaciones. Puede emplearse soporte ventilatorio no invasivo a través de gafas nasales, faciales o tipo casco, o bien ventilación mecánica invasiva tras intubación orotraqueal (Anexo 1. Definición 2).

En el tratamiento del SDRA con el fin de conseguir resultados más satisfactorios, desde hace una década se han diseñado diferentes estrategias para optimizar el papel de la ventilación mecánica. Y así en 1994 el grupo NHLBI ADRS Network, con el objetivo de desarrollar tratamientos efectivos para el SDRA, impulsó una serie de ensayos clínicos multicéntricos en búsqueda de evidencia<sup>11</sup>. ADRS net hace referencia a un protocolo de ventilación mecánica que establece la disminución del volumen tidal o volumen corriente ( $V_t$ ), de de 8 ml/kg a 6 ml/kg ajustado a peso ideal, para lograr un objetivo de saturación de  $O_2$  88-95% y/o  $PaO_2$  (55-80 mmHg) con la menor  $FiO_2$  posible, aportando para ello, una tabla que muestra la PEEP que se debe aplicar al respirador antes de seguir aumentando la  $FiO_2$  (Anexo 1. Definición 3. Tabla 2). Se demostró que con el uso de  $V_t$  más bajo (previamente eran habituales valores de 10-15 ml/kg peso ideal) se protegían los pulmones de un estiramiento excesivo y se reducía la mortalidad en un 22%<sup>12</sup>. La evidencia actual reitera el uso de esta ventilación protectora del pulmón<sup>13</sup>. Y en segundo lugar, en un estudio posterior (estudio ALVEOLI), se comprobó que una estrategia de PEEP elevada, disminuía la mortalidad, si bien no era concluyente dado que la titulación de la PEEP se había realizado de forma heterogénea<sup>14</sup>.

Añadido al Vt bajo y las cifras crecientes de PEEP según la FiO<sub>2</sub>, se encuentran las maniobras de reclutamiento, que buscan la apertura de unidades alveolares colapsadas. Para ello se producen aumentos transitorios de la presión media de la vía aérea, con un ajuste final de la PEEP en el nivel óptimo. De esta forma, se consiguen mantener en el tiempo los alveolos reclutados sin que colapsen al final de la espiración y mejorar la oxigenación. Están indicadas con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg a pesar de estrategias de VT bajos.

Sin embargo, en ocasiones, a pesar de emplear estrategias de ventilación mecánica optimizadas, los resultados no son satisfactorios y aparece la hipoxemia refractaria (Anexo 1. Definición 4). A partir de aquí, el manejo debe ser individualizado, pudiendo recurrir a otras terapias como las maniobras de decúbito prono (Anexo 1. Definición 5), la administración de óxido nítrico inhalado y en última instancia la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Tanto el prono como la ECMO han demostrado en algunos estudios una disminución de la mortalidad a 28 días en estos pacientes<sup>13</sup>. En cambio, respecto a la administración de óxido nítrico inhalado como terapia de rescate, aún en la hipoxemia refractaria severa, no se recomienda su uso rutinario en el manejo del ADRS, dado que, si bien ha demostrado mejoría en la oxigenación, no hay evidencia de beneficios clínicamente relevantes en parámetros pronósticos como la mortalidad<sup>15</sup>.

La ECMO es una terapia de rescate que emplea un equipo de asistencia circulatoria pulmonar, mediante el cual se bombea sangre a un aparato de circulación extracorpórea que lleva a cabo la oxigenación de la misma. Se aconseja su uso en SDRA grave con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 80 mmHg o cuando es refractario a estrategias ventilatorias con VT bajo, PEEP alto, maniobras de reclutamiento, bloqueantes neuromusculares y maniobras de prono<sup>5,13</sup>. La evidencia recalca la importancia de un uso precoz del ECMO para conseguir mejoras en la oxigenación. Sin embargo su mayor limitación es la falta de disponibilidad en muchos centros, siendo necesario el traslado de estos pacientes; y a su vez el número limitado de unidades de ECMO en los centros de referencia, lo que convierte este tratamiento en una técnica restringida en casos muy seleccionados. Por contra, las maniobras de prono son una técnica universal sin necesidad de grandes recursos tecnológicos.

De acuerdo al artículo de *Papazian et al.* sobre las recomendaciones terapéuticas del SDRA en base al sistema Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE), las medidas con un nivel de evidencia alta (GRADE 1+ o 1-) son volumen corriente bajo, limitación de la presión meseta (o plateau), ausencia de ventilación oscilatoria y posición en decúbito prono. Por otro lado, intervenciones con un nivel de evidencia bajo (GRADE 2+ o 2-) son elevada presión positiva al final de la espiración (PEEP) en SDRA moderado y severo, bloqueantes musculares, maniobras de reclutamiento y ECMO. Estas recomendaciones se limitan a estadios iniciales del SDRA sometidos a ventilación mecánica invasiva. Además, proponen un algoritmo terapéutico (Anexo 2. Figura 1)<sup>5</sup>.

A pesar de la optimización del uso de la ventilación mecánica, ésta por sí sola no ha logrado incidir en la mortalidad ocasionada por el SDRA, lo que ha motivado buscar otras intervenciones que mejoren el pronóstico de esta patología. Entre ellas y desde el trabajo de *Piehl et al.*<sup>16</sup>, se encuentran las maniobras de prono, en las cuales se va a centrar esta revisión. Diferentes autores han realizado estudios intentando demostrar una mayor supervivencia con su aplicación. Entre ellos destaca el trabajo Guérin con el grupo PROSEVA en 2013 y APRONET en 2018<sup>17,18</sup>. El primer estudio demostró una disminución de la mortalidad a los 28 días en SDRA severo cuando se aplicaban precozmente las maniobras de prono y exponía un protocolo que ha servido de guía en otros estudios y en la práctica clínica. El protocolo PROSEVA fijaba un mínimo de 16 h consecutivas en prono y exponía la estrategia ventilatoria, además de establecer las indicaciones y los criterios para iniciar y finalizar prono (Anexo 1. Definición 6). El segundo fue el primer estudio prospectivo que corroboró los resultados del primero ya que, a pesar de haber transcurrido cinco años entre ambos, el uso de las maniobras de prono no se había generalizado en el SDRA.

El empleo del decúbito prono como terapia para el SDRA puede mejorar la oxigenación tanto en pacientes intubados como en no intubados, con y sin COVID-19. Además de reducir o retrasar la necesidad de UCI y/o de ventilación mecánica invasiva. La posibilidad de no intubación es mayor si se realizan de forma precoz las maniobras de prono con gafas nasales a alto flujo, sobre todo en pacientes con SDRA moderado y una saturación de O<sub>2</sub> > 95 %. En un metaanálisis con pacientes con SDRA no intubados tratados con decúbito prono, la tasa de intubación posterior fue del 33%. Además, se obtuvo una mortalidad del 4% y solo un 7% de los pacientes no toleraron esta maniobra. Otros metaanálisis reflejan una reducción de la mortalidad del 23% en el prono<sup>19,20,21</sup>.

Igualmente, otro beneficio a tener en cuenta es la disminución del daño pulmonar inducido por la ventilación. De hecho en plena pandemia en una revisión sistemática y metaanálisis, sobre la variabilidad de los resultados en diferentes países del uso de ventilación mecánica invasiva en COVID-19 asociado a SDRA, se concluyó que aunque esta terapia implicaba una alta mortalidad; los estudios más recientes reflejaban una mejoría en los resultados<sup>22</sup>.

El decúbito prono altera la mecánica y fisiología del intercambio de gases (Anexo 3. Figura 2)<sup>21,23</sup>. En decúbito supino la distribución del aire durante la ventilación predomina en áreas ventrales o superiores del pulmón, quedando mayoritariamente colapsadas las zonas dorsales o inferiores en el SDRA. Sin embargo, en el prono se produce una redistribución de la ventilación hacia zonas dorsales. Con respecto a la perfusión pulmonar, las áreas dorsales son las mejor perfundidas tanto en decúbito supino como prono. La reducción de la diferencia de presión transpulmonar ventral-dorsal provoca una mejor relación ventilación/perfusión en el decúbito prono, con la consecuente reducción de las áreas de shunt y del espacio muerto alveolar. Y por tanto, con la mejora en la oxigenación arterial: aumento de PaO<sub>2</sub> y reducción de la PaCO<sub>2</sub>.



Existen múltiples factores que explican la redistribución de la ventilación hacia zonas dorsales del pulmón en el decúbito prono. Por un lado, el decúbito prono disminuye el gradiente gravitacional de presión pleural. Este gradiente aumenta por el incremento del peso del pulmón en situaciones de daño agudo pulmonar. Además, disminuye el efecto del peso del corazón sobre el pulmón. En el SDRA, el corazón incrementa su peso por diversos motivos. En sujetos sanos, en decúbito supino el corazón ejerce presión sobre 40% del pulmón, mientras que en decúbito prono es inferior al 4%, mejorando así la ventilación<sup>21</sup>.

Por otro lado, el decúbito prono evita la disminución de la excursión diafragmática (la diferencia en la motilidad del diafragma entre el final de la inspiración y el de la espiración). En la disfunción diafragmática, las zonas pulmonares más afectadas son las dorsales. El decúbito prono también produce un incremento del reclutamiento alveolar inducido por la PEEP, en comparación con el obtenido por el decúbito supino. Además estos efectos perduran más tiempo. Por último, mencionar el efecto protector del decúbito prono con respecto al daño pulmonar asociado ventilación mecánica. Se consigue una distribución más homogénea y menos intensa de las lesiones.

Las maniobras de decúbito prono está indicadas siempre y cuando haya que mejorar la oxigenación, en general en pacientes con SDRA con  $PaO_2/FiO_2 < 150$ , aunque no hay un valor estandarizado<sup>5</sup>. Y solo hay una contraindicación absoluta: la fractura de columna vertebral inestable. Como contraindicaciones relativas se encuentran las fracturas inestables de pelvis o de huesos largos, heridas abdominales abiertas o la inestabilidad hemodinámica. Ha de tenerse en cuenta que los embarazos en el último trimestre podrían considerarse una contraindicación. Si bien se podría realizar el decúbito prono si se garantiza una posición adecuada en la que se limite la compresión abdomino-pélvica y si se realiza un control fetal continuo. Por último, mencionar que la obesidad mórbida no solo no es una contraindicación sino que es una entidad que se beneficia con frecuencia de esta maniobra<sup>24</sup>.

El SDRA, y en especial cuando está asociado a COVID-19, supone un reto en las UCI de todo el mundo. Las tasas de mortalidad se encuentran alrededor del 30-40%, ascendiendo al 70% en SDRA en COVID-19<sup>4</sup>. Algunos factores que pueden explicar estas cifras son la gran incidencia de casos en cortos periodos de tiempo, la necesidad de estancias prolongadas en UCI y la existencia de recursos limitados. En relación a la duración del ingreso en la UCI de pacientes con COVID-19, la media son 10.8 días; el doble que en la neumonía adquirida en la comunidad grave.

Con respecto al manejo terapéutico, y teniendo en cuenta, que no existe un tratamiento etiológico efectivo y que los dispositivos de ventilación mecánica y de ECMO son limitados, es necesario optimizar el tratamiento. Para ello, es recomendable analizar otras terapias complementarias como el decúbito prono. A lo largo de los años esta opción terapéutica parece mejorar el pronóstico del SDRA, ha demostrado una mejoría de la oxigenación en estos pacientes y existen estudios con mejoría de la mortalidad. Además, tiene pocas contraindicaciones y complicaciones y es relativamente sencilla de implementar. A pesar de sus beneficios, no hay un

consenso en la literatura sobre cómo utilizar las maniobras de decúbito prono y la evidencia refleja un uso modesto en las unidades de cuidados intensivos y un número limitado de sesiones por paciente.

Durante la pandemia del COVID-19, ante la incidencia de casos de SDRA con necesidad de ventilación mecánica, los estudios epidemiológicos posteriores objetivaron una proporción mucho mayor del uso de posición de prono. En clínica, el número de las sesiones de prono por paciente aumentó aunque, en la línea de los estudios pre-COVID, siguió siendo reducido. Algunos pacientes respondían inicialmente de forma total y otros sufrían complicaciones que motivaban no repetir las sesiones. Sin embargo, había bastantes pacientes que respondían a las maniobras de prono, no manteniéndose esta mejora tras el supino, pero volviendo a mejorar con una nueva sesión de prono sin disfunción del resto del organismo. Este último grupo son los respondedores iniciales parciales, especialmente relevantes por la incertidumbre en su manejo terapéutico, dado que, al no mejorar lo suficiente como para no necesitar prono ni empeorar tanto como para suspenderlo, no está claro cuántas sesiones de prono deberían recibir (Anexo 1. Definición 7). En este trabajo se pretende evaluar la bibliografía para dar respuesta a cuál es el número adecuado de sesiones de prono y por qué, además de cuáles son los criterios de finalización de esta maniobra.

## **2. MÉTODOS**

### ***2.1. Diseño del estudio***

Este trabajo consiste en una revisión sistemática de acuerdo a las recomendaciones PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)<sup>25</sup>.

### ***2.2. Pregunta PICO***

En este trabajo se intenta identificar la evidencia a través de la siguiente pregunta PICO (P: patient/ population, I: intervention, C: comparator, O: outcome)<sup>26</sup>. En pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto bajo ventilación mecánica invasiva (P) tratados con maniobras de prono (I), en comparación con un respondedor inicial total a esta técnica (C), ¿qué número de sesiones es eficaz en un respondedor inicial parcial (O)?

### ***2.3. Estrategia de búsqueda***

Se buscaron publicaciones en las bases de datos de *Pubmed*, *Web Of Science*, *Embase*, *Medline*, *Scopus* y *Alcorze* (que también incluye bases de datos como *Medline*, *ScienceDirect*, *Scopus*, *Dialnet Plus*, *SciELO*, entre otros) desde los últimos 5 años hasta Abril de 2022. Se llevó a cabo una búsqueda sobre la posición en decúbito prono en pacientes con SDRA. El objetivo era encontrar ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, estudios de cohortes y series de casos y excluir revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Se realizó una búsqueda avanzada, utilizando los términos MeSH introducidos mediante dos secuencias de búsqueda: (“*respiratory distress syndrome*” AND “*prone position*” AND “*mechanical ventilation*” AND “*duration*”) y (“*respiratory distress syndrome*” AND “*prone position*” AND “*responder*”)

La búsqueda se acotó mediante la aplicación de los filtros disponibles en cada base de datos, como la fecha de publicación, el idioma o el tipo de artículo. También se tuvo en cuenta la disponibilidad del mismo y las áreas de investigación. Otros filtros empleados fueron la especie y la edad. De forma que los resultados se restringieron a artículos publicados desde 2017 hasta Abril de 2022, incluyendo únicamente aquellos cuyo idioma era inglés o español. También se limitó la búsqueda a ensayos clínicos, ensayos clínicos aleatorizados, estudios clínicos, estudios multicéntricos y estudios observacionales, cuyos artículos tenían que incluir el abstract y ser de acceso abierto. Se incluyeron artículos correspondientes a las áreas de medicina interna general, aparato respiratorio y medicina de urgencias. Además los estudios debían estar realizados en humanos que fueran adultos<sup>27</sup>.

#### **2.4. Selección de estudios**

Además de la selección automatizada proporcionada por los filtros de las bases de datos, se llevo a cabo una revisión y selección individualizada. En primer lugar se revisó la disponibilidad de los artículos, excluyendo aquellos en los que no fuera posible el acceso al documento completo o estuvieran en otro idioma. También se detectaron las duplicidades.

A continuación, se revisaron el título y el abstract de todas las referencias con el fin de descartar aquellos que no cumplieran criterios. Para evitar un sesgo en esta segunda selección, solo se excluyeron artículos teniendo en cuenta únicamente algunos criterios: el tipo de artículo, la edad, la especie y el uso o no de ventilación mecánica invasiva. De forma que se excluyeron las revisiones, metaanálisis, protocolos, guías de práctica clínica, estudios de coste efectividad, los estudios realizados en la edad pediátrica y aquellos realizados en pacientes no intubados. Si había dudas sobre elegibilidad de algún artículo, se pasaba al pool de textos para una lectura completa sin tener en cuenta esta segunda selección.

En última instancia, se leyó el texto completo de cada una de las referencias seleccionadas y se tuvieron en cuenta todos los criterios de inclusión y exclusión para escoger estudios. La existencia de material complementario (*associated data*) fue valorado positivamente, pero no se excluyó ningún artículo por no tener contenido adicional.

#### **2.5. Criterios de inclusión**

Los estudios seleccionados en la revisión debían incluir personas mayores de 18 años intubadas, en posición prono y con SDRA, independientemente del grado de severidad. La presencia de COVID-19 no fue considerado como criterio de inclusión ni de exclusión. La forma en la que se realizan las maniobras de decúbito prono en cada estudio debía estar especificada, especialmente en lo referente a la duración de las mismas.

En cumplimiento de los criterios previamente mencionados, se incluyeron aquellos artículos que aportasen datos para estudiar el número de sesiones de prono adecuadas en un paciente con SDRA tratado con ventilación mecánica invasiva. Y se valoró positivamente la presencia de un protocolo de ventilación mecánica o parámetros que evaluaran el efecto del prono y que pudiesen predecir la respuesta al mismo.

## **2.6. Criterios de exclusión**

Se excluyeron revisiones y metaanálisis, además de artículos en los que no se podían obtener los resultados buscados. También aquellos en un idioma distinto al español o al inglés. Asimismo se eliminaron artículos publicados con anterioridad a 2017, pero no se rechazaron estudios que habían sido realizados previos a esa fecha. Tampoco se rechazaron artículos en los que no hubiera abstract. Por último, se excluyeron aquellos artículos en los que el prono no era objeto de estudio y no aportaba información relativa al propósito de esta revisión.

## **2.7. Objetivo primario y Objetivo Secundario**

- Objetivo primario: Duración óptima del prono. Número de sesiones utilizadas por paciente.
- Objetivo secundario: Criterios de cese de las maniobras de prono.

## **2.8. Extracción y procesamiento de datos**

Los datos fueron recogidos de forma manual e individualizada para cada estudio por un revisor. Cada estudio fue revisado un mínimo de dos veces para asegurar una correcta recopilación de los mismos. No se emplearon herramientas de automatización.

Se extrajeron datos relativos a las características de las publicaciones y datos específicos del prono, que fueron agrupados en tablas y expresados en forma de mediana (con rango intercuartílico) y/o media  $\pm$  desviación estándar, según disponibilidad en los estudios. En primer lugar, se caracterizó cada estudio y los pacientes que incluían, recogiendo los siguientes datos: revista y año de publicación; fecha de realización, tipo y país de estudio; pacientes incluidos y número de pacientes en prono; edad, sexo, comorbilidades previas respiratorias, índice de gravedad; tipo de SDRA y si estaba definido según los criterios Berlin; y si se emplearon también otras técnicas como el óxido nítrico o ECMO.

A continuación, se recopilaron datos sobre las características de inicio, el protocolo, los criterios de cese y los resultados de las maniobras de decúbito prono: tiempo desde la intubación; si se empleó el protocolo de optimización ARDSnet; valor de  $PaO_2/FiO_2$  antes del primer prono; número y momento de las gasometrías en la primera sesión de prono; si aparecían criterios de responder y el porcentaje de respuesta; si se siguió el protocolo PROSEVA u otro protocolo para llevar a cabo el prono y para los criterios de cese; y el número y duración de las sesiones. Además de la estancia en UCI, las complicaciones derivadas del prono y la mortalidad de los pacientes tratados con esta terapia.

## **2.9. Análisis cualitativo de la revisión sistemática**

Esta revisión se ha realizado y verificado de acuerdo a la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Se utilizó la lista de verificación para revisiones sistemáticas y para resúmenes estructurados (Anexo 4. Tabla 3 y 4)<sup>25</sup>.

## **3. RESULTADOS**

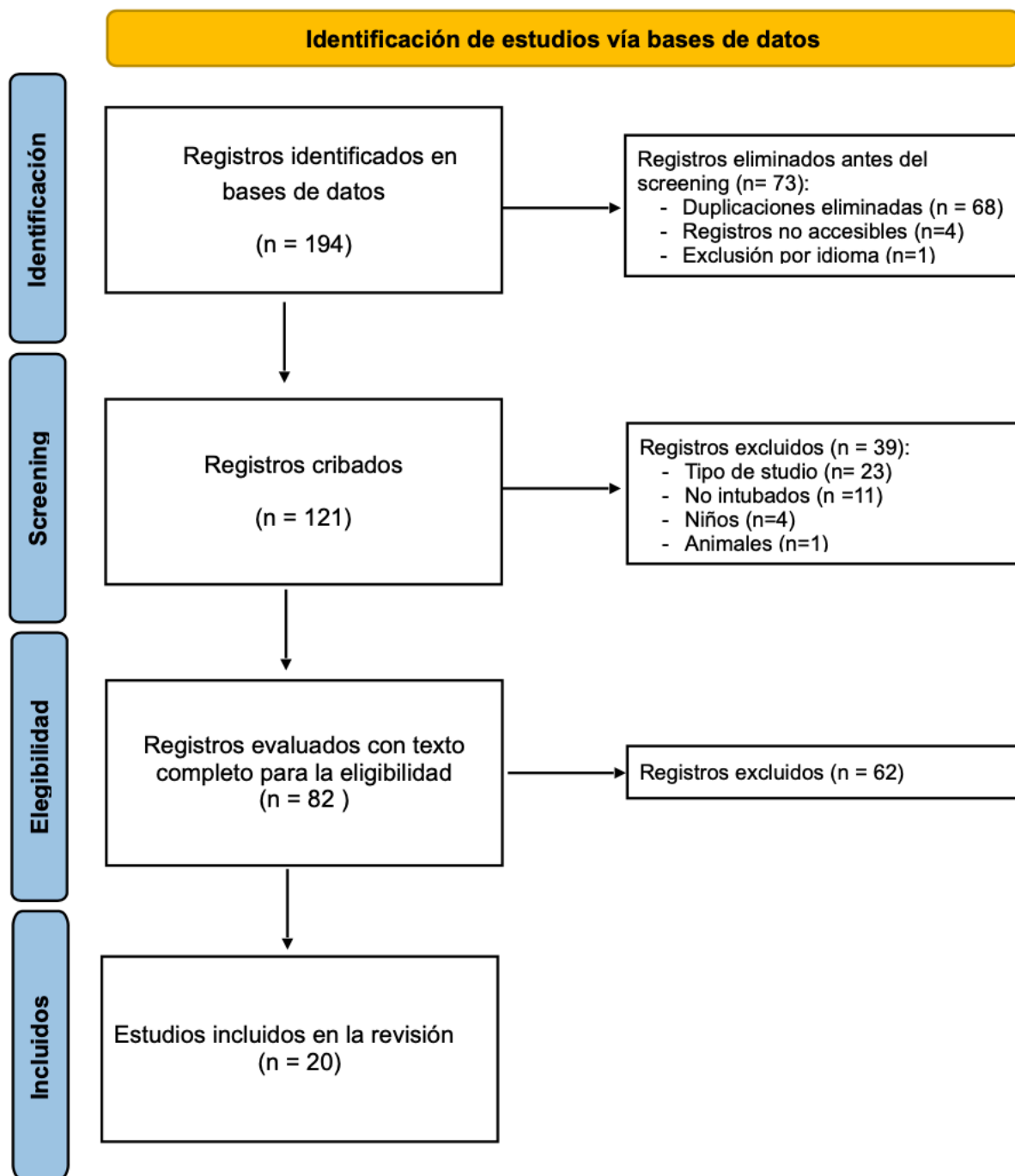
### **3.1. Resultados de búsqueda**

Con la estrategia de búsqueda empleada se obtuvieron un total de 194 referencias bibliográficas de las 6 bases de datos seleccionadas: *Pubmed, Web Of Science, Embase, Medline, Scopus y Alcorze*. Se encontraron 68 duplicaciones y hubo 4 referencias de las no se pudo obtener el documento completo al no tener accesibilidad gratuita. Además, en 1 artículo el texto completo únicamente se encontraba en chino y tampoco pudo ser incluido en la revisión; habiendo un sesgo de selección por idioma y accesibilidad. De forma que quedaron un total de 121 artículos.

En todos los artículos había abstract, a excepción de 7 referencias bibliográficas. Tras someter la búsqueda al screening, se excluyeron 39 referencias por no adecuarse los criterios sobre el tipo de artículo, la edad, la especie y el tipo de ventilación. En relación al primer criterio, se encontraron 3 metaanálisis, 10 revisiones sistemáticas, 6 protocolos para estudios clínicos aleatorizados, 1 guía de practica clínica, 2 encuestas y 1 estudio de coste-efectividad. En 11 de las referencias los pacientes no estaban sometidos a ventilación mecánica invasiva. Hubo 1 estudio realizado en animales. Y en el artículo restante, los pacientes objeto de estudio se encontraban en edad pediátrica; en concreto era un ensayo clínico realizado en niños pretérminos.

De esta forma quedaron 82 artículos, que fueron sometidos a una evaluación para elegibilidad. Tras una lectura completa de las referencias seleccionadas, se descartaron 62 artículos por no adecuarse a los objetivos de esta revisión. Algunos de los motivos de su exclusión fueron la ausencia de descripción de las maniobras de prono, en especial de la duración del mismo; la no presencia de resultados sobre la respuesta a maniobras de prono, especialmente que evaluaran los cambios en parámetros respiratorios antes y después del prono; etc. También se incluyeron artículos, que aunque no cumplieran estas dos condiciones previas, fueran de utilidad para los resultados primarios o secundarios de esta revisión, como por ejemplo: datos de mortalidad en relación al prono o factores que influyesen en la finalización del decúbito prono.

Por lo que finalmente, se obtuvo una selección de 20 artículos. El proceso de identificación, screening, elegibilidad e inclusión queda reflejado en el diagrama de flujo de PRISMA (Figura 3)<sup>25</sup>.



**Figura 3.** Selección de estudios para la revisión. Diagrama de flujo PRISMA<sup>25</sup>.

### 3.2. Características de los estudios

Las características generales de los artículos se exponen en la Tabla 5. La mayoría de los artículos fueron publicados en revistas de cuidados intensivos, habiendo únicamente 5 artículos publicados en revistas que no se centran específicamente en la atención a pacientes en estado crítico como pueda ser el *Journal of Clinical Medicine*.

Especialmente a tener en cuenta es el año de publicación, con 3 artículos publicados en 2022, 8 en 2021, 5 en 2020, 2 en 2019 y 2 en 2018 (Anexo 5. Figura 4). En relación al periodo de tiempo en el que se desarrolló el estudio se encuentran diferencias tanto en su duración como en las fechas de su realización. El estudio de mayor duración fue el de *Luchini et al.*, realizado durante 10 años<sup>43</sup>. A continuación se encuentran el de *Lee et al.* con 4 años y 10 meses, seguido del de *Liu et al.* con 4 años y 7 meses<sup>28,44</sup>. Hubo 3 estudios más con una duración igual o superior a 1 año<sup>31,42,45</sup> y el resto, correspondiendo a la mayoría de los estudios revisados, duraron menos de 1 año. Un total de 12 estudios fueron realizados íntegramente en el periodo post-COVID y 6 en el periodo pre-COVID, habiendo únicamente 1 desarrollado durante ambos periodos. En otro de los estudios no se especificaban las fechas de realización del mismo, si bien se puede interpretar como posterior a la aparición del COVID-19, dando que está realizado en pacientes con esta patología.

La totalidad de los estudios son observacionales, no encontrándose ningún ensayo clínico aleatorizado. 2 fueron prospectivos<sup>18, 42</sup> y el resto retrospectivos. A excepción de uno de los artículos que era ambispectivo, es decir; se recogieron datos retrospectivos y prospectivos de una misma cohorte<sup>37</sup>. Además, hubo un estudio de prevalencia, en concreto de 1 día realizado en 4 momentos temporales (Abril, Julio, Octubre y Enero)<sup>18</sup>. En 8 de los artículos estaba disponible el material complementario.

5 de los 20 artículos incluidos eran estudios multicéntricos<sup>18,29,30,32,33,46</sup>, mientras que el resto se realizaron en único centro. La mayoría de los estudios incluían pacientes en hospitales europeos, en concreto 13 de los 20. En España se llevaron a cabo 2 estudios<sup>36,37</sup> y el estudio de *Camporota et al.* recogió datos de hospitales de 3 países diferentes: Italia, Reino Unido y Francia<sup>29</sup>. También hubo representación del continente Americano y Asiático con países como China o India. Por último, uno de los estudios fue internacional y se incluyeron un total de 20 países distribuidos por todo el mundo<sup>18</sup>. Además de centros europeos, también se encontraban aunque en menor proporción hospitales de Túnez, Arabia Saudi, Canada, México, Ecuador, Argentina, etc. La totalidad de los estudios se realizó en UCI.

El estudio con mayor número de pacientes en prono fue el de *Langer et al.*, con 648 pacientes<sup>32</sup>. Por el contrario, el de *Lee et al.* incluyó únicamente a 5 pacientes, siendo el de menor tamaño muestral en prono<sup>44</sup>. El 25% de los estudios tuvieron menos de 20 pacientes manejados en prono, un 40% tuvo entre 20 y 40; un 25% entre 100 y 200; y solo un 10% tuvo más de 200 pacientes en decúbito prono. Con respecto al porcentaje de prono en relación al total de pacientes admitidos al estudio, en un 20% de los estudios había menos del 50% de los pacientes en prono. Sin embargo, en un 40% de los estudios la totalidad de los pacientes analizados estaban en prono (Anexo 5. Figura 5 y 6).

Entre las características de la población a estudio, destaca la edad, el sexo, el índice de gravedad, y la existencia o no de diversas comorbilidades: hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, patologías cerebrovasculares, cáncer, inmunodepresión, enfermedades pulmonares como asma o EPOC, enfermedad hepática y/o renal crónica, etc. En el 50% de los estudios aparecen las comorbilidades respiratorias previas. De estos estudios, entre el 9-24% de los pacientes tienen enfermedades pulmonares, 4-20% de los pacientes presentan EPOC y 4-11% asma. En el estudio de *Vollenberg et al.*, a pesar de registrar las comorbilidades respiratorias, sus pacientes no presentaban ni asma ni EPOC ni otra patología pulmonar previa<sup>33</sup>.

El total de artículos admitían pacientes mayores de 18 años, encontrándose la mayoría entre los 50 y 65 años. En relación al sexo de la población hay una clara predominancia del sexo masculino. En la totalidad de los estudios hubo un porcentaje de varones por encima del 60%, la única excepción fue el artículo de *Sahoo et al.* en el que había un 73% de mujeres<sup>45</sup>.

El índice de gravedad fue medido por medio del sistema de evaluación SAPS, la escala APACHE y la escala SOFA. En 4 de los artículos este dato no estaba disponible. En relación a la escala específica utilizada se encontraron 4 estudios con SAPS, 8 con APACHE y 11 con SOFA. Se emplearon más de una escala en 6 de los artículos, siendo la combinación de SOFA con APACHE la más empleada.

Con respecto a la etiología del SDRA, 13 de los 20 estudios incluían a pacientes con COVID-19. Y aunque en uno de los estudios no se especificaba la causa del SDRA, se puede deducir que no era debido al COVID-19 dado que fue realizado antes de la aparición de esta enfermedad (Anexo 5. Figura 7)<sup>44</sup>. En uno de los estudios se especificaba el virus de la gripe como responsable.<sup>45</sup> Además se encontraron 2 artículos, el de *Camporota et al.* y el de *Asar et al.* en los que se estudió el efecto del pronó comparando pacientes con y sin COVID-19<sup>29,31</sup>.

El SDRA estaba definido según los criterios Berlin en el 60% de los estudios, mientras que en solo en 1 se definió de acuerdo a los criterios de la AECC<sup>39</sup>. En los restantes, no aparecían datos al respecto. En todos los estudios se realizaban maniobras de decúbito pronó, pero en algunos se incluían subgrupos de pacientes no tratados en pronó. En la totalidad de los artículos seleccionados aparecía el método de ventilación empleado, siendo ventilación mecánica invasiva. Y en 4 estudios se especificó la utilización de otras técnicas como el óxido nítrico o la terapia ECMO para el manejo del SDRA.





**Tabla 5. Datos generales (continuación).**

Autor	Weiss et al. <sup>38</sup>	Gleissman et al. <sup>39</sup>	Mittermaier et al. <sup>40</sup>	Carsetti et al. <sup>41</sup>	Jochmans et al. <sup>42</sup>	Luchini et al. <sup>43</sup>	Lee et al. <sup>44</sup>	Sahoo et al. <sup>45</sup>	Guerin et al. <sup>18</sup>	Kao et al. <sup>46</sup>
Revista	British Journal of Anaesthesia	Acta Anaesthesiologica Scandinavica	EClinicalMedicine (The Lancet)	Critical Care	Annals of Intensive Care	Dimensions of Critical Care Nursing	Critical Care	International Journal of Critical Illness and Injury Science	Intensive Care Medicine	Annals Intensive Care
Año de publicación del artículo	2021	2020	2020	2020	2020	2020	2019	2019	2018	2018
Fecha de realización del estudio	Marzo 2020	Marzo 2020 - Mayo 2020	Marzo 2020 - Abril 2020	NA	Junio 2016- Enero 2018	Enero 2008- Diciembre 2018	Enero 2013 - Octubre 2017	2014-2015	Abril 2016 - Enero 2017	Enero 2016 - Marzo 2016
Tipo de estudio	Estudio observacional retrospectivo monocéntrico	Estudio observacional retrospectivo monocéntrico	Estudio observacional retrospectivo monocéntrico	Estudio observacional retrospectivo monocéntrico	Estudio observacional retrospectivo monocéntrico	Estudio observacional retrospectivo monocéntrico	Estudio observacional retrospectivo monocéntrico	Estudio observacional retrospectivo monocéntrico	Estudio de prevalencia prospectivo multicéntrico	Estudio observacional retrospectivo multicéntrico
País de realización del estudio	Estados Unidos	Suecia	Alemania	Italia	Francia	Italia	Singapur	India	Taiwan	Francia, España, Países Bajos, Portugal, Italia, etc. <sup>45</sup>
Nº promo/ Nº total de pacientes	42/50	44/44	9/23	10/10	103/103	170/170	5/5	11/11	101/735	65/263
Edad	58.5 (51.8-69.3)	62 (52-69)	62 ± 14.2	58 (50-64)	60 ± 13 (58-63)	55 (41-66)	53 (21-77)	48 (26-59)	64 (48-72)	57.5 ± 11.8
Sexo (nºM/nº F)	29/13	32/12	6/3	10	73/30	123/47	5/0	4/11	61 / 40	40/25
Comorbilidades previas respiratorias	SI	SI	SI	NA	NA	NA	NA	NA	SI	NA
Índice de gravedad reflejado (SAPS II, APACHE II, SOFA)	SOFA: 6.8 ± 2.5	SAPS 3: 58 (53-61)	- APACHE II: 26.2 ± 65 - SOFA: 7.4 ± 4.9	NA	- SAPS II: 54 ± 17 (51-57) - SOFA: 9±4 (9-10)	NA	APACHE II: 20 (17-23)	- APACHE II: 20 (16-27) - SOFA: 7 (5-12)	SAPS II: 47 (37-58)	- APACHE II: 24.4 ± 8.7 - SOFA: 11.7 ± 3.6
Criterios ARDS Berlin	NA	NO <sup>44</sup> (AECC criterios)	SI	NA	SI	NA	NA	SI	SI	SI
Tipo de SDFRA	COVID-19	COVID-19	COVID-19	COVID-19	No COVID-19	No COVID-19	NA	No COVID-19	No COVID-19	No COVID-19
Otras técnicas (NO, ECMO...)	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO

\*1 NA: No Aparecen.

\*2 Datos expresados en mediana (con rango intercuartil) y/o media ± desviación estándar, según disponibilidad en los estudios.

\*3 Ambispectivo: estudio con datos retrospectivos y prospectivos.

\*4 ADRS definido por criterios de la Conferencia de Consenso Americana-Europea (AECC).

\*5 Países incluidos en el estudio: Túnez, India, Arabia Saudí, Malasia, España, Francia, Países Bajos, Portugal, Italia, Alemania, Suecia, Reino Unido, Grecia, República Checa, Bélgica, Polonia, Canadá, México, Ecuador y Argentina

### 3.3. Maniobra de decúbito prono

Las Tablas 6, 7 y 8 recogen los datos a tener en cuenta sobre la forma en que se realiza el decúbito prono en los estudios revisados.

Desde que los pacientes con SDRA eran intubados hasta que se ponían por primera vez en prono transcurrían entre 0 y 6 días. La mayoría eran pronados en los primeros 2 días y solo en 2 estudios iniciaron el prono tras más de 2 días desde la intubación<sup>40,44</sup>. En 12 artículos no fue posible encontrar este dato. Por otro lado, en relación a la estrategia de ventilación mecánica, se empleó el protocolo de optimización ARDSnet en el 35% de los estudios.

Con respecto a la indicación y contraindicación de esta modalidad terapéutica se encontró variedad de criterios de actuación: en algunos no se especificaba, en otros se empleaba un valor determinado de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  y en muchos se consideraba a criterio del equipo de profesionales responsables. Por otro lado, a excepción de 2 estudios<sup>33,37</sup>, se registraron los valores de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  que tenían los pacientes antes de realizar la primera maniobra de prono. En 6 de los estudios los pacientes tenían un SDRA severo ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mm Hg) cuando iniciaron el prono, mientras que en el resto el SDRA era moderado ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  100-200 mm Hg). Y solo 2 de los 20 tuvieron una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  de inicio  $>150$  (pero  $<200$ ).

En la mayoría de los estudios no se definió lo que consideraban respondedor, encontrándose únicamente en el 40% de los artículos (Anexo 5. Figura 8). En 3 de ellos, se diferenciaba entre respondedor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  y respondedor de  $\text{CO}_2$ <sup>32,33,45</sup>. Se consideraba respondedor  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  cuando se producía un incremento de la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 20$  mmHg o  $>10$ -20%; mientras que un respondedor  $\text{CO}_2$  era aquel en el que había una disminución de la  $\text{PaCO}_2 < 6$  cmH<sub>2</sub>O o  $\geq 2\%$ . En uno de los estudios con conseguir una mejora de la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ya era considerado como respondedor a esta terapia<sup>39</sup>.

Con respecto al porcentaje de respuesta al primer prono, en torno al 70% de los pacientes fueron respondedores de oxígeno, a excepción de dos estudios. En uno se obtuvieron mejores porcentajes de respuesta con un 97.4% de pacientes respondedores<sup>45</sup> y en el otro el porcentaje de respuesta fue peor (46.7% de respondedores)<sup>42</sup>. Un 40% fueron respondedores de  $\text{CO}_2$ , salvo en un estudio que tuvo un 69% de respuesta<sup>45</sup>. Se revisó un estudio en el que se comparaba la respuesta a la primera sesión de prono entre pacientes con y sin COVID-19, no encontrándose diferencias entre ambos grupos<sup>29</sup>. Por último, uno de los 20 estudios analizados, estudió también el porcentaje de respondedores iniciales totales, que eran aquellos en los que el valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  conseguido se mantenía después de volver a supino. En este estudio no se encontraron diferencias significativas con un 55.9% de respondedores iniciales totales, frente al 56.9% de respondedores durante el prono<sup>30</sup>.

En relación al protocolo del prono, se empleó el protocolo PROSEVA en 3 de los estudios, empleándose un protocolo particular de cada estudio en el resto, a excepción de 2 estudios donde no se encontró un protocolo. En el estudio de *Weiss et al.* el protocolo que empleaban era

una combinación del protocolo PROSEVA y de las decisiones del equipo clínico del centro donde se realizó el estudio<sup>38</sup>.

Se encontró información relativa a las gasometrías en todos los estudios salvo en el de *Rodríguez-Huerta et al*<sup>37</sup>. La media y mediana de gasometrías realizadas por sesión de prono fue de 3, con un rango de 1-7. Entre los parámetros medidos en la gasometría se encontraba la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PEEP, FiO<sub>2</sub>, volumen corriente (o tidal), frecuencia respiratoria, pH arterial, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>... Las gasometrías fueron realizadas en diferentes momentos, pero en general se llevaban a cabo antes, durante y después de realizar las maniobras de prono.

Con respecto al tiempo en decúbito prono, en todos los estudios se especificaba la duración media de cada sesión, mientras que el número de sesiones de prono no se especificó en 2 estudios. En uno de ellos, el de *Asar et al.*, aunque no aparecía el número de sesiones, sí que aparecía la duración total en decúbito prono en horas: COVID-19: 72 (32–106), No COVID-19: 41 (18–50) con  $p=0.006$  ( $p>0.005$ , hay diferencias significativas)<sup>31</sup>. El número sesiones media fue variable, realizándose 2.5 sesiones de media y 2 de mediana. Como mínimo se realizó 1 sesión, mientras que como máximo se llevaron a cabo 9 sesiones de prono.

El rango de tiempo por sesión en el que se mantenía el decúbito prono también era variable. La duración mínima fueron 7 horas y la máxima de 122.4 horas. La mayoría de los estudios tenían una duración mínima de 16 horas, aunque en 5 estudios fue menor. También cabe mencionar 2 estudios en los que la duración fue bastante mayor que el resto, con una mediana de 39 y 70.8 horas por sesión<sup>34,37</sup>.

De acuerdo a los criterios de finalización del prono, se siguieron los criterios de cese del estudio PROSEVA en 3 estudios, mientras que en 4 se emplearon otros criterios específicos. No se encontraron los criterios de cese en el 65% de los estudios revisados (Anexo 5. Figura 8). Cabe mencionar que hubo un estudio en el que no aparecían criterios de cese específicos, pero sí que aparecían criterios para no pronar, los cuales podrían ser interpretados como criterios de finalización de esta maniobra. En el estudio PROSEVA la finalización del prono estaba indicada si había una mejora en la oxigenación definida como una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\geq 150$  mm Hg (con PEEP  $\leq 10$  cm H<sub>2</sub>O y FiO<sub>2</sub>  $\leq 0.6$ ) mantenida durante 4 horas tras el fin de la sesión de prono. O también con una reducción significativa de la misma:  $\downarrow$  PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\geq 20\%$  con respecto a los valores en supino. Y por último se consideraba criterio para suspender prono la aparición de complicaciones potencialmente mortales, obstrucción del tubo endobronquial, hemoptisis, saturación de O<sub>2</sub>  $\leq 85\%$ , PaO<sub>2</sub>  $> 55$  mmHg durante más de 5 minutos con una FiO<sub>2</sub> de 1, presión arterial sistólica  $\leq 60$  mmHg, parada cardíaca o arritmia cardíaca severa, etc. En los otros estudios, los criterios de cese empleados fue el mantenimiento de una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $> 200$  mm Hg o la ausencia de mejoría en los valores de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> o de PaCO<sub>2</sub> tras un periodo de 4 horas, además de la aparición de complicaciones.

### **3.4. Evaluación de la respuesta a prono**

La respuesta obtenida tras realizar las maniobras de decúbito prono fue evaluada en los estudios por medio de la estancia en la UCI, la mortalidad y la aparición de complicaciones. Los resultados se exponen en la Tabla 9.

La estancia en UCI fue registrada en 12 estudios, con una duración mínima de 3 días y máxima de 85 días. La duración media fue de 19.6 días y la mediana de 17.25 días. En relación a la mortalidad, no fue evaluada únicamente en 3 estudios. El porcentaje de mortalidad variaba entre el 4.4% y el 60%. La mediana fue de 44% y la media de 38.8%. En el 35% de los estudios se obtuvo una mortalidad inferior al 35%, mientras que en el 45% de los estudios el porcentaje de mortalidad superó el 40%. Además, en 2 estudios se realizó una comparación entre pacientes con y sin COVID-19, no encontrándose diferencias significativas en relación a la mortalidad entre ambos grupos de pacientes<sup>29,31</sup>.

Por último, se evaluó específicamente la aparición de complicaciones en 9 estudios, lo que supone el 45% de los artículos revisados. Entre las complicaciones destacan la úlceras por presión, el edema facial, las complicaciones relacionadas con la intubación y aquellas debidas al catéter venoso central. También se tuvieron en cuenta lesiones oculares como la presencia de úlcera corneal, hemorragia o aumento de presión intraocular; y también las lesiones del plexo braquial. El porcentaje de aparición de las complicaciones variaba según el estudio. De acuerdo a las úlceras por presión, se encontró desde un 70% hasta un 4.9%. Lo mismo ocurrió con el edema facial, desde un 48% hasta un 100%. En relación a las complicaciones relacionadas con la intubación se observó un 1.9-29.5% de aparición. Las complicaciones derivadas del catéter venoso central solo fueron registradas en un estudio, encontrándose un 2.4% de aparición. Por último el daño ocular apareció en un 0.9%-12% de los pacientes y se observaron un máximo de 2% de lesiones del plexo braquial.

**Tabla 6.** Datos de inicio del pronóstico.

Autor	Liu et al. <sup>28</sup>	Camporota et al. <sup>29</sup>	Bell et al. <sup>30</sup>	Asar et al. <sup>31</sup>	Langer et al. <sup>32</sup>	Vollenberg et al. <sup>33</sup>	Douglas et al. <sup>34</sup>	Berril et al. <sup>35</sup>	Sastre et al. <sup>36</sup>	Rodriguez-Huerta et al. <sup>37</sup>
<b>Tiempo transcurrido desde la intubación (d)</b>	NA	1.3 (0.6-4.2) - COVID: 2.0 (0.7-5.0) - No COVID: 1.0 (0.5-2.9) *p=0.03	NA	NA	NA	0 (0-16)	0.28 (0.11-0.80)	NA	NA	1.5 (1-5)
<b>Protocolo de optimización ARDSnet</b>	SI	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	NO
<b>PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> antes del primer pronóstico (mmHg)</b>	171.6 ± 26.5	97.5 (75-127.5) - COVID: 97.5 (75-112.5) - No COVID: 105 (75-135) *3 p=0.02	115 (80 - 148)	- COVID: 115 (97-132) - No COVID: 121 (100-146) *3 p = 0.5	111 (83-164)	NA	99 (73-128)	87.8 ± 38.2	105 (76-138)	NA
<b>Nº de gasometrías en la primera sesión de pronóstico (de supino a supino)</b>	1	2	4	2	3	7	4	2	4	NA
<b>Definición de respondedor (criterios)</b>	NA	↑ PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> >20 mmHg	↑ PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> >10%	NA	- Respondedor O <sub>2</sub> : ↑ PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> ≥20 mmHg - Respondedor CO <sub>2</sub> : ↓ PaCO <sub>2</sub> ≥ 2%	- Respondedor PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> : ↑ PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> ≥ 15% - Respondedor CO <sub>2</sub> : ↓ PaCO <sub>2</sub> ≥ 2%	NA	NA	NA	NA
<b>Respuesta a primer pronóstico (% de respondedores)</b>	NA	77% - COVID: 76% - No COVID: 78% *p=0.7	- Respondedor: 56.9% - Respondedor mantenido: 55.9%	NA	- Respondedor O <sub>2</sub> : 78% - Respondedor CO <sub>2</sub> : 37.47%	- Respondedor PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> : 77% - Respondedor CO <sub>2</sub> : 42%	NA	NA	NA	NA

**Tabla 6.** Datos de inicio del prono (continuación).

Autor	Weiss et al. <sup>38</sup>	Gleissman et al. <sup>39</sup>	Mittermaier et al. <sup>40</sup>	Carsetti et al. <sup>41</sup>	Jochmans et al. <sup>42</sup>	Luchini et al. <sup>43</sup>	Lee et al. <sup>44</sup>	Sahoo et al. <sup>45</sup>	Guerin et al. <sup>18</sup>	Kao et al. <sup>46</sup>
Tiempo transcurrido desde la intubación (d)	1.1 (0.4-2.3)	NA	3.0 ± 3.9	NA	NA	NA	6 (0-12)	1 (0-2)	NA	NA
Protocolo de optimización ARDSnet	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO
PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> antes del primer prono (mmHg)	127.5 (82.5 - 142.5)	104 (86-122)	118.4 ± 41.9	119 ± 33.65	129±52 (118-139)	108 (80-148)	56 (38-156)	70 (48-100)	101 (76-136)	95.9±54.5
Nº de gasometrías en la primera sesión de prono (de supino a supino)	3	4	2	3	4	4	2	2	2	2
Definición de respondedor (criterios)	↑ PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> ≥20%	↑ PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub>	NA	NA	Cambio valor basal/ valor final sesión prono > 0 < 0% de acuerdo al efecto fisiológico esperado	NA	NA	- Respondedor PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> : ↑ PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> ≥20% - Respondedor CO <sub>2</sub> : ↓ Pa CO <sub>2</sub> <6 cmH <sub>2</sub> O	NA	NA
Respuesta a primer prono (% de respondedores)	72 %	82 %	NA	NA	46.7%	NA	NA	- Respondedor PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> : 97.4% - Respondedor CO <sub>2</sub> : 69.2%	NA	NA

\*1 NA: No Aparecen.

\*2 Datos expresados en mediana (con rango intercuartilico) y/o media ± desviación estándar, según disponibilidad en los estudios.

\*3 Si p<0.005 hay diferencias significativas.

**Tabla 7. Protocolo de prono.**

Autor	<i>Liu et al.</i> <sup>28</sup>	<i>Camporota et al.</i> <sup>29</sup>	<i>Bell et al.</i> <sup>30</sup>	<i>Asar et al.</i> <sup>31</sup>	<i>Langer et al.</i> <sup>32</sup>	<i>Vollenberg et al.</i> <sup>33</sup>	<i>Douglas et al.</i> <sup>34</sup>	<i>Berrill et al.</i> <sup>35</sup>	<i>Sastre et al.</i> <sup>36</sup>	<i>Rodriguez-Huerta et al.</i> <sup>37</sup>
<b>Duración de una sesión de prono (h)</b>	12-16 h/day	16 (15-18)	23 (14-49)	12-24	18.5 (16-22)	>16	70.8 (45.6- 122.4)	16.5 ± 2.7	24 (24-30)	39 (1-120)
<b>Nº de sesiones de prono</b>	3.0 ± 1.1	2 (1-5)	2 (1-3)	NA *3	3 (1-4)	2 (1-6)	1 (1-3)	4 + 2.4	2 (1-3)	3 ± 2.4
<b>Protocolo PROSEVA</b>	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO
<b>Otro protocolo</b>	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO *4
<b>Momento de las gasometrías en cada sesión de prono (sucesión)</b>	- Tras de finalizar prono - < 2h antes de iniciar prono - < 2h antes de fin prono	- Justo antes de iniciar prono - Justo después de iniciar prono - Justo antes de finalizar prono - Justo después de finalizar prono	- Justo antes de iniciar prono - Justo después de iniciar prono - Justo antes de finalizar prono - Justo después de finalizar prono	- Después de iniciar prono - Tras de finalizar prono	- Antes de iniciar prono - < 1h antes de fin prono - 4h tras fin prono	- Antes de iniciar prono - Tras 1h en prono - Tras 2h en prono - Tras 5.5h en prono - Tras 9.5h en prono - Tras 13h en prono - 1h tras fin prono	- Antes de iniciar prono - Tras 1h de iniciar prono - Justo antes de fin prono - 4h tras fin prono	- 3 h tras inicio prono - 3 h tras finalizar prono	- Antes de iniciar prono (en supino) - 6 h en prono - 6 h en supino - 72 h tras 1º pronación	NA

**Tabla 7. Protocolo de prono (continuación).**

Autor	<i>Weiss et al.</i> <sup>38</sup>	<i>Gleissman et al.</i> <sup>39</sup>	<i>Mittermaier et al.</i> <sup>40</sup>	<i>Carsetti et al.</i> <sup>41</sup>	<i>Jochmans et al.</i> <sup>42</sup>	<i>Luchini et al.</i> <sup>43</sup>	<i>Lee et al.</i> <sup>44</sup>	<i>Sahoo et al.</i> <sup>45</sup>	<i>Guerin et al.</i> <sup>48</sup>	<i>Kao et al.</i> <sup>46</sup>
<b>Duración de una sesión de prono (h)</b>	16:1 (16-17)	14 (12-17)	15.4 ± 2.5	36 (33.5- 39)	21.5 ± 5 (20.7-22)	9 (7-12)	25 (16-45)	15 (8-24)	18 (16-23)	> 16
<b>Nº de sesiones de prono</b>	3 (2-6)	2 (1-8)	6.2 ± 3.4	NA	2.2 ± 1.8 (1.9-2.6)	2 (1-3)	1	3 (1-8)	1	3.8 ± 3.1
<b>Protocolo PROSEVA</b>	SI *5	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI
<b>Otro protocolo</b>	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI	NO
<b>Momento de las gasometrías en cada sesión de prono (sucesión)</b>	- 1h antes inicio prono - 2h tras fin prono - 4h tras fin prono	- 1h antes inicio prono - 1h tras inicio prono - 1h antes fin prono - 1h tras fin prono	- Tras 4 h en supino - Tras 12 h en prono	- Antes de inicio prono - Durante prono - Tras fin prono	- Antes de iniciar prono - 2 h en prono - Antes de finalizar prono - 2 h tras finalizar prono	- Antes de inicio prono - Tras 1h de inicio prono - Justo antes de fin de prono - 1h tras fin de prono	- Antes de iniciar prono - Antes de finalizar prono	- Antes de iniciar prono - Tras 30-60 min de inicio prono	- Antes de iniciar prono - Antes de finalizar prono	- Antes de iniciar prono - 1 día después de 1º sesión pron

\*1 NA: No Aparecen.

\*2 Datos expresados en mediana (con rango intercuartilico) y/o media ± desviación estándar, según disponibilidad en los estudios.

\*3 Si aparece la duración total en decúbito prono (h): COVID: 72 (32-106), No COVID: 41 (18-50) con p=0.006 (p>0.005: hay diferencias significativas).

\*4 No hay un protocolo de prono (duración, estrategia ventilatoria...), pero si hay un protocolo de prevención de úlceras en decúbito prono.

\*5 Basado en una combinación del protocolo PROSEVA y de las decisiones del equipo clínico del centro donde se realizó el estudio.



**Tabla 8. Criterios de cese del pronó.**

Autor	Liu et al. <sup>28</sup>	Camporota et al. <sup>29</sup>	Bell et al. <sup>30</sup>	Asar et al. <sup>31</sup>	Langer et al. <sup>32</sup>	Vollenberg et al. <sup>33</sup>	Douglas et al. <sup>34</sup>	Berril et al. <sup>35</sup>	Sastre et al. <sup>36</sup>	Rodriguez-Huerta et al. <sup>37</sup>
<b>PROSEVA</b>	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO
<b>Otros</b>	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI*2	NO

**Tabla 8. Criterios de cese del pronó (continuación).**

Autor	Weiss et al. <sup>38</sup>	Gleissman et al. <sup>39</sup>	Mittermaier et al. <sup>40</sup>	Carsetti et al. <sup>41</sup>	Jochmans et al. <sup>42</sup>	Luchini et al. <sup>43</sup>	Lee et al. <sup>44</sup>	Sahoo et al. <sup>45</sup>	Guerin et al. <sup>18</sup>	Kao et al. <sup>46</sup>
<b>PROSEVA</b>	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI
<b>Otros</b>	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO*3	NO

\*1 NA: No Aparecen.

\*2 Consideran como criterios de cese la aparición de complicaciones.

\*3 No aparecen criterios de cese específicos pero aparecen criterios para no pronar, los cuales podrían ser interpretados como criterios de cese del pronó.

**Tabla 9. Resultado/supervivencia.**

Autor	Liu et al. <sup>28</sup>	Camporota et al. <sup>29</sup>	Bell et al. <sup>30</sup>	Asar et al. <sup>31</sup>	Langer et al. <sup>32</sup>	Vollenberg et al. <sup>33</sup>	Douglas et al. <sup>34</sup>	Berril et al. <sup>35</sup>	Sastre et al. <sup>36</sup>	Rodriguez-Huerta et al. <sup>37</sup>	
<b>Estancia en UCI (d)</b>	7.4 ± 1.8	20 (12-33) - COVID:22 (14-39) - No COVID: 18 (11-26) *3 p<0.001	NA	- COVID: 364 (231-486) - No COVID: 374 (196-575) *3 p = 0.6	18 (11-34)	NA	NA	16.5 (10-25.8)	NA	15 (9-25)	NA
<b>Complicaciones</b>	SI	NA	NA	NA	NA	NA	SI	NA	SI	SI	
<b>Mortalidad (%)</b>	6 (4.4%)	45 % - COVID: 43% - No COVID: 47% *3 p = 0.4	60 %	- COVID: 59% - No COVID: 50% *3 p = 0.6	44 %	53.8%	31 %	48.8%	50 %	48.8%	NA

**Tabla 9. Resultado/supervivencia (continuación).**

Autor	Weiss et al. <sup>38</sup>	Gleissman et al. <sup>39</sup>	Mittermaier et al. <sup>40</sup>	Carsetti et al. <sup>41</sup>	Jochmans et al. <sup>42</sup>	Luchini et al. <sup>43</sup>	Lee et al. <sup>44</sup>	Sahoo et al. <sup>45</sup>	Guerin et al. <sup>18</sup>	Kao et al. <sup>46</sup>
<b>Estancia en UCI (d)</b>	21.5 (14.8 ± 31.5)	NA	50.4 ± 34.9	NA	22.3 ± 13.8 (19.6-24.9)	20 (12-40)	14 (5-29)	15 (3-26)	NA	NA
<b>Complicaciones</b>	NA	SI	NA	NA	NA	SI	SI	SI	SI	NA
<b>Mortalidad (%)</b>	26 %	27.3%	55.6 %	NA	37.9%	58 %	20 %	18 %	NA	26.1%

\*1 NA: No Aparecen.

\*2 Datos expresados en mediana (con rango intercuartilico) y/o media ± desviación estándar, según disponibilidad en los estudios.

\*3 Si p<0.005 hay diferencias significativas.

#### **4. DISCUSIÓN**

En esta revisión sistemática se analizan las maniobras de pronó en pacientes intubados con SDRA realizadas en las 20 referencias bibliográficas encontradas con la intención de obtener evidencia sobre la duración óptima del pronó.

A raíz de la necesidad de dar una respuesta al manejo del SDRA en la pandemia del COVID-19 surgieron una gran cantidad de estudios. Esto queda reflejado en el año de publicación y de realización de los estudios encontrados. Resulta interesante hacer una diferenciación entre el periodo anterior y posterior a la pandemia del COVID-19, dado que la mayoría fueron realizados y publicados con una fecha posterior a la aparición de esta nueva enfermedad. El 60% hacen referencia a los meses de Febrero de 2020 a Junio de 2020, coincidiendo con la primera ola de la pandemia mundial generada por este virus y demostrando el creciente interés en la actualidad por esta forma de manejar el SDRA.

Como hacía falta evidencia de una forma precoz ante los pacientes con COVID-19 que no evolucionaban favorablemente y ante la escasez de recursos por la elevada incidencia de casos, la mayoría de los estudios realizados a partir de la aparición del COVID-19 tuvieron una duración inferior al año. Previamente a la pandemia, la tendencia era a realizar estudios largos como el de como el de *Luchini et al.*, que es el de mayor duración de la bibliografía revisada<sup>43</sup>.

El desafío que han supuesto otras pandemias ha traído avances en la asistencia sanitaria. Las maniobras de decúbito pronó se han usado desde hace años, si bien ha sido en la pandemia actual de COVID-19 cuando se ha puesto en valor esta terapia. De forma que la mayoría de la bibliografía revisada en relación al manejo del pronó en el SDRA corresponde a estudios realizados en pacientes con COVID-19 y con un periodo menor de 1 año.

Otra característica a tener en cuenta a la hora de analizar los estudios encontrados es la ubicación de los mismos, para poder determinar si son representativos de la práctica clínica real. Para ello se evaluó tanto multicentricidad como la internacionalidad. La mayoría fueron realizados en un único centro, no teniéndose en cuenta la variabilidad para poner en practica esta maniobra en diferentes hospitales con diferentes recursos. Con respecto a la distribución mundial, la mayoría fueron estudios europeos (65%). A pesar de esto, la bibliografía revisada tenía representación de los 5 continentes. Además, el estudio de *Guerin et al.* fue realizado en hospitales de 20 países distribuidos por todo el mundo<sup>18</sup>. De forma que, los resultados se pueden interpretar como una muestra bastante representativa de la esfera internacional.

Con respecto a la población a estudio, la mayoría fueron varones en torno a los 50-65 años, de lo cual se puede deducir que es el principal grupo de riesgo de padecer SDRA con criterios de gravedad. En el estudio realizado por el grupo REVA y en el metaanálisis de *Cao et al.*, que analizaba el pronó en SDRA, también se encontraron datos similares relativos a la edad y al sexo<sup>47,48</sup>. Por otro lado, en relación a los factores de riesgo respiratorios, la incidencia de comorbilidades respiratorias no era muy elevada. Por lo que se deduce que las enfermedades

pulmonares previas no son un factor clave para desarrollar un SDRA moderado-severo, ya que la mayoría de los pacientes en estado grave no tenían antecedentes respiratorios. Es decir, son necesarios más elementos que contribuyan a desarrollar el cuadro.

La literatura indica que los pacientes con SDRA severo experimentan un beneficio mayor del pronó comparado con los casos moderados<sup>49</sup>. Esto puede explicarse por los resultados de *Bell et al.* en los que los respondedores son aquellos con unos valores de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y PaCO<sub>2</sub> más bajos y están más tiempo en pronó<sup>30</sup>. Sin embargo, la mayoría de pacientes revisados iniciaron la primera sesión de pronó con un SDRA moderado. Pero también había pacientes con valores de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 100 mm Hg y en otros estudios el inicio de pronó se establecía con un SDRA moderado-severo<sup>17,50</sup>. De forma que aunque el mayor beneficio se obtenga en pacientes en estado severo, también se pueden obtener resultados satisfactorios en pacientes algo menos graves.

A pesar de la gravedad de los cuadros clínicos desarrollados solo se empleó el protocolo de optimización de ARDSnet en el 35% de los estudios, un porcentaje muy reducido teniendo en cuenta la evidencia existente acerca de esta estrategia de ventilación mecánica<sup>11</sup>. Por otro lado, siguiendo la misma línea, solo se empleó el protocolo de pronó elaborado por el grupo PROSEVA en el 15% de los estudios. Pese a la relevancia de este estudio de *Guerin et al.*<sup>17</sup> para el manejo del pronó, la mayoría de los estudios revisados prefirieron emplear un protocolo de pronó particular. La repercusión de no emplear un protocolo unificados se evidenció en la variabilidad acerca del número y momento de realizar las gasometrías. Aunque, en general, se llevaron a cabo 3 gasometrías realizadas antes, durante y después de las maniobras de pronó.

También se observó diversidad en relación a los criterios de finalización del pronó. El porcentaje de estudios que siguieron los criterios de cese propuestos por PROSEVA fue el mismo que el de los que siguieron el protocolo PROSEVA, sin embargo, en el 65% del total de referencias analizadas no aparecían especificados. En general los criterios cese encontrados en esta revisión y en la literatura se pueden resumir en tres: cuando hay una mejora significativa y mantenida de parámetros respiratorios, cuando hay un empeoramiento progresivo y grave de las variables respiratorias o bien cuando aparecen complicaciones potencialmente mortales<sup>23</sup>. La falta de consenso radica en el punto de corte y el tiempo necesario para establecer una mejora o un empeoramiento significativo; es decir, no está establecido que por ejemplo la ausencia de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 200 mmHg mantenido durante 4 horas tras el fin del pronó sea criterio de no respuesta a pronó y por tanto indicación de cese de esta maniobra. Este es uno de los principales problemas encontrados en esta revisión, ya que al no haber evidencia suficiente en este aspecto, resulta difícil establecer una duración óptima del pronó.

Si no está claro cuando hay que dejar de pronar porque no esta haciendo efecto, tampoco se puede saber durante cuánto tiempo mantener esta posición en los casos en los que se obtenga una respuesta limitada. Si bien parece lógico mantenerlo siempre que no aparezcan eventos potencialmente mortales o bien constantes vitales que hagan necesario limitar el esfuerzo terapéutico.

A pesar de que a partir del estudio de *Guerin et al.*<sup>17</sup> ya se había establecido como recomendación la realización de un mínimo de 16 horas por sesión, también se encontró variabilidad tanto en la duración de cada sesión como en el número óptimo de sesiones de prono. La mayoría tuvieron al menos 16 horas por sesión, encontrándose únicamente 5 estudios con una duración menor. En una actualización del manejo del prono se evidenciaban dos tendencias: sesiones repetidas y cortas (6-8h) o bien sesiones únicas y prolongadas (17-20h). En su análisis se decantaban por minimizar los cambios de posición, optando por sesiones más prolongadas, ya que se disminuía la probabilidad de aparición de complicaciones<sup>23</sup>.

Cabe mencionar el metaanálisis de *Munshi et al.* que determinaba una disminución de la mortalidad a partir de las 12 horas en prono<sup>50</sup>. Otros estudios posteriores apoyan los resultados del grupo PROSEVA, en el que se demostraba una reducción de la mortalidad cuando se aplicaban sesiones prolongadas de prono en los pacientes con ADRS severo. En el estudio de *Sebastien et al.* se concluyó que 20 horas en prono era el tiempo mínimo necesario para conseguir los máximos efectos en los parámetros que analizaron<sup>51</sup>.

Posteriormente *Molano et al.* corroboraron la idea de alargar las sesiones de prono. En su estudio compararon pacientes con ciclos de menos de 16 horas por sesión, de entre 16 y 30 horas y de más de 30 horas. Sus conclusiones confirmaron la seguridad de aumentar las 16 horas establecidas por PROSEVA al no producirse un incremento de mortalidad en los pacientes tratados con sesiones más largas. Además, también determinaron que una duración mayor de la sesión se asociaba con un menor número de sesiones por paciente. En el grupo de <16h, el 48% recibieron 4 sesiones con una supervivencia del 5.3%; en el grupo de 16-30h, el 41% recibieron 3 sesiones con una supervivencia del 73%; y por último en el grupo de >30h<sup>52</sup>. De forma que de este estudio se deduce que incrementar la duración del prono no solo reduce el número de ciclos necesarios, sino que también mejora notablemente la mortalidad. El estudio de *Carsetti et al.* incluido en esta revisión apoya estos resultados, determinando que el aumento de la duración de una sesión más allá de 16 horas de prono podría reducir el número de sesiones que necesite cada paciente<sup>41</sup>.

Con respecto a los estudios analizados en esta revisión, el de *Douglas et al.* fue el de mayor tiempo en prono por sesión, con una mediana de 70.8h (rango: 45.6-122.4)<sup>34</sup>. En este estudio fueron necesarias un menor número de sesiones que la mediana de los estudios analizados, 1 frente a 2; y además se obtuvieron mejores resultados de estancia en UCI y de mortalidad, mediana 16.5 días y 31% de mortalidad frente a la mediana global de los estudios de 17.25 días y 31%. Por el contrario, el estudio de *Luchini et al.* fue el que tuvo sesiones más cortas, con una mediana de 9 horas<sup>43</sup>. La mediana de sesiones no difirió de la del conjunto de estudios analizados, pero sí que se obtuvieron peores resultados de estancia en UCI (mediana de 20 días) y de mortalidad (58%). Por lo que, la bibliografía realizada también apoya la idea de sesiones más prolongadas.

Asimismo el grupo PROSEVA determinó que un inicio temprano del prono se relacionaba con mejores resultados de mortalidad. En su estudio, el tiempo desde la intubación al inicio del prono era menor de 36 horas<sup>17</sup>. En los estudios analizados en esta revisión, la mayoría fueron colocados en posición prono en las primeras 48 horas tras el inicio de la ventilación mecánica invasiva. La actualización de *Malhotra et al.*, *Dardeir et al.* y el estudio de *Longino et al.* reafirman la idea de que un inicio precoz de esta maniobra tiene efectos beneficiosos en la oxigenación y en la compliancia pulmonar<sup>23,49,53</sup>. Esta estrategia es positiva independiente de la etiología, ya sea SDRA por COVID-19 o por otras causas como la gripe<sup>45</sup>. Además, en un metaanálisis con pacientes sin ventilación mecánica invasiva se comparó la tasa de intubación y la mortalidad en relación a sesiones de prono de mayor y menor duración, obteniéndose mejores resultados cuanto mayor era el tiempo en prono<sup>19</sup>.

Tras el inicio de la pandemia del COVID-19, se intentaron buscar alternativas que redujesen la necesidad de ventilación mecánica ante la limitación del número aparatos disponibles. Diversos estudios analizaron una estrategia de inicio precoz del prono en pacientes no intubados. En general se conseguía una mejora de la oxigenación y era bien tolerado por los pacientes. Además, podría evitar la intubación en algunos pacientes con SDRA leve-moderado. Sin embargo, estos resultados han de tomarse con cautela ya que se obtuvieron de pacientes con SDRA menos graves que los analizados en esta revisión. El estudio de *Kaur et al.* consiguió una mejora en la mortalidad en pacientes con SDRA leve y el estudio de *Ding et al.* no recomienda esta modalidad terapéutica en SDRA severo<sup>20,54,55</sup>. Pero aunque no puede extenderse a todos los pacientes con SDRA, ha de tenerse en cuenta ya que apoya la estrategia de un inicio temprano del prono.

El tiempo total en decúbito prono y la precocidad en la instauración del mismo son variables que influyen en los resultados obtenidos, pero no son las únicas. La estrategia de ventilación mecánica empleada también influye. En una revisión realizada por *Dardeir et al.* no se encontró una disminución significativa de la mortalidad en ninguno de los estudios que analizaron salvo en uno, que fue el del grupo PROSEVA. Estas diferencias las atribuyeron al tamaño de la muestra, pero también al volumen tidal empleado. El estudio de *Guerin et al.* fue el único de esa revisión que usó volúmenes corrientes bajos, y por tanto el volumen tidal podría ser un factor determinante. De forma que la combinación de una estrategia de ventilación protectora del pulmón con el decúbito prono, al prevenir el daño pulmonar inducido por la ventilación, podría conseguir una reducción de la mortalidad significativa<sup>49</sup>.

Además de la mortalidad, existen otras formas de evaluar los resultados del prono. El porcentaje de respuesta a la primera sesión de prono fue registrado únicamente en el 40% de los estudios. Al igual que ocurría con los criterios de cese, en la bibliografía revisada no se encontró un consenso en los criterios para poder determinar cuando se producía una respuesta favorable al prono. Por lo general se consideraba respondedor a incrementos de la  $PaO_2/FiO_2 \geq 20$  mmHg o  $>10-20\%$  o disminuciones de la  $PaCO_2 < 6$  cmH<sub>2</sub>O o  $\geq 2\%$ . Pero también podría considerarse

como respuesta la simple mejora de la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . En una actualización sobre el manejo del prono en SDRA, se interpretó como respondedor a una mejora mantenida de la oxigenación o del reclutamiento alveolar que no aumentase el riesgo de daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica. Además, en sus resultados la respuesta generalmente se producía en la primera hora. A pesar de esto, recomendaban evaluar la respuesta más allá de la primera hora para aquellos casos en los que los resultados no eran tan precoces<sup>23</sup>.

En la misma línea se encuentran los resultados del estudio de *Jochmans et al.*, que determinaban que la máxima respuesta fisiológica en el grupo de respondedores requería de al menos 24 horas en prono. Es decir, los efectos beneficiosos seguían aumentando incluso después de 16 horas. Dado que es muy complicado predecir los pacientes que se van a beneficiar del prono sugerían alargar las sesiones a 24 horas, con la posibilidad de repetir en caso de valores de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mmHg al finalizar la sesión<sup>42</sup>. De esta forma los respondedores iniciales parciales también tendrían una oportunidad y podría ayudar a disipar las dudas sobre el manejo clínico de estos pacientes.

Lo mencionado en los párrafos anteriores demuestra una vez más necesidad de realizar más estudios que contribuyan a generar evidencia sobre la forma de hacer y evaluar el prono. En la mayoría de los estudios no se diferencia entre respondedor inicial total y respondedor inicial parcial, incluyendo a ambos en el grupo de respondedores. Los estudios suelen analizar si el paciente es respondedor durante el prono, pero es importante saber si ese respondedor se mantendrá cuando vuelva a supino ya que no está claro como actuar ante los pacientes que empeoran al volver a supino. Si se unificaran los criterios para considerar respondedor y se hiciera la mencionada diferenciación, sería más fácil identificar aquellos pacientes que verdaderamente se van a beneficiar de esta maniobra y establecer el tiempo que deben permanecer.

Parece razonable mantener el prono aún en pacientes con una respuesta pobre ya que es considerada una práctica fácil de realizar y segura. Presenta una tasa de complicaciones graves baja, siendo los principales eventos las úlceras por presión o el edema facial<sup>37,43,48,56</sup>. Sin embargo, resulta interesante analizar por qué existe una gran variabilidad en la frecuencia de complicaciones asociadas al prono. Esto podría deberse a las diferentes formas de realizar el prono o al grado de experiencia de cada centro, además de las características basales de los pacientes.

*Guyen et al.* estudiaron la aparición de complicaciones graves comparando dos grupos de pacientes con y sin barotrauma relacionado con la ventilación mecánica. Sus resultados encontraron una asociación directamente proporcional entre la duración de la ventilación mecánica, el tiempo hasta recibir cuidados intensivos y la duración del prono con la aparición de complicaciones<sup>57</sup>. Algunos estudios incluidos en esta revisión apoyan la asociación de las úlceras por presión con variables como el tiempo por sesión y el número de sesiones<sup>37,43</sup>. Sin embargo, en otro estudio concluyeron que la aparición de úlceras por presión era independiente del tiempo en decúbito prono<sup>56</sup>.

De forma que, aunque podría pensarse que a mayor tiempo en prono, mayor incidencia de complicaciones, no siempre es así. La evidencia es contradictoria y sugiere la existencia de otros factores implicados para los cuales hace falta más investigación. A su vez, son necesarios estudios que relacionen las complicaciones con la duración del prono.

Como se ha comentado al inicio de la discusión, gran parte de la bibliografía encontrada correspondía a SDRA en pacientes con COVID-19. Por lo que dado que hay otras etiologías que pueden provocar este cuadro, se hacía necesario evaluar si los resultados de esta revisión podían extrapolarse a otras causas. Gracias a los resultados de 2 estudios, en los que se hizo una comparación del prono en pacientes con y sin COVID-19, se podía confirmar que la mejora en la oxigenación era similar en ambas causas del SDRA. Y la mortalidad tampoco mostraba diferencias significativas. Sin embargo, la forma de realizar el prono en estos estudios no era la misma. Aunque la duración de la primera sesión era igual en ambos grupos, la tendencia era a realizar el prono durante más tiempo y con mayor frecuencia en los pacientes con COVID-19<sup>29,31</sup>.

Los resultados de estos dos estudios han de interpretarse dentro del contexto de una pandemia; es decir; la gran incidencia de casos de COVID-19 y la limitación de recursos podrían influir en un uso más extendido a la par que prolongado del prono como una medida desesperada. Por lo que parece razonable pensar que las circunstancias especiales derivadas de la pandemia pudieran propiciar una diferente duración del prono, pero que fuera de este contexto particular el manejo del prono sea independiente de la etiología. Además, estudios pre-COVID como el de *Jochmans et al.* ya apoyaban la idea de realizar sesiones más prolongadas<sup>42</sup>. Por tanto, las recomendaciones son aplicables a pacientes con SDRA tanto si se debe a COVID-19 como a cualquier otra etiología.

#### **4.1. Limitaciones**

Este estudio presenta varias limitaciones. Una limitación inherente a todas las revisiones sistemáticas consiste en la heterogeneidad y falta de unanimidad de los estudios encontrados. También la limitación de la búsqueda por idioma y accesibilidad al documento completo. Quizás con un meta-análisis se podría aportar más certeza a las conclusiones.

### **5. CONCLUSIONES**

De acuerdo a este trabajo se pueden extraer las siguientes conclusiones:

PRIMERA. La recomendación actual sería emplear una estrategia de prono de inicio precoz y prolongada, con un mínimo de 16 horas. De esta forma, se ha demostrado reducir el número de sesiones necesarias y se obtienen resultados más positivos.

SEGUNDA. Son necesarios protocolos y estudios de prono que unifiquen criterios sobre cómo realizarlo, en especial en lo referente a cuándo finalizarlo en los respondedores iniciales parciales. En la mayoría de las ocasiones se basa en el criterio del equipo clínico a cargo del paciente, variando significativamente entre los distintos centros de atención médica.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **6.1. Registro y protocolo**

La revisión no ha sido registrada ni existe ningún protocolo de la misma. Y por tanto no se han realizado enmiendas con respecto a información relativa a estos aspectos.

### **6.1. Financiación**

No se ha recibido apoyo financiero para la realización de esta revisión.

### **6.3. Conflicto de intereses**

No existen conflictos de intereses relacionados con esta revisión.

### **6.4. Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales**

Toda la información empleada está disponible para el público. Los datos extraídos de los estudios y cualquier otro material utilizado en la revisión están incluidos en los diferentes apartados del trabajo, en los anexos o referenciados en la bibliografía.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Crespo C. Las cinco pandemias más letales de la historia de la humanidad [Internet]. National Geographic. 2020 [updated 2021]. Available in: <https://www.nationalgeographic.es/historia/2020/11/cinco-pandemias-mas-letales-de-historia-de-humanidad>
2. Ferrer R. COVID-19 Pandemic: the greatest challenge in the history of critical care. *Med Intensiva*. 2020;44(6):323–4.
3. Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021;159(2):524–36.
4. Williams GW, Berg NK, Reskallah A, Yuan X, Eltzschig HK. Acute Respiratory Distress Syndrome: Contemporary Management and Novel Approaches during COVID-19. *Anesthesiology*. 2021;134(2):270–82.
5. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):1-18.
6. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
7. Lin P, Zhao Y, Li X, Jiang F, Liang Z. Decreased mortality in acute respiratory distress syndrome patients treated with corticosteroids: an updated meta-analysis of randomized clinical trials with trial sequential analysis. *Crit Care*. 2021;25(1):122.
8. Lv H, Dai L, Lu J, Cheng L, Geng Y, Chen M, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone against acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2021;100(14):e25408.
9. Casabona I, Santos R, Lilo M. Historia y evolución de la ventilación mecánica. *Manual de Ventilación Mecánica para Enfermería*. Soto: Editorial Médica Panamericana; 2017. 3-10.



10. Romero-Ávila P, Márquez-Espinós C, Cabrera-Afonso JR. Historia de la ventilación mecánica. De la Antigüedad a Copenhague 1952. *Rev Med Chile*. 2020;148(6):822–30.
11. NHLBI ARDS network [Internet]. Ardsnet. 2014. Available in: <http://www.ardsnet.org>
12. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
13. Siegel Md, Hyzy RC. Ventilator management strategies for adults with acute respiratory distress syndrome. In: Parsons PE. UpToDate. 2022. Available in <https://www.uptodate-com.ar-bvsalud.a17.csinet.es/contents/ventilator-management-strategies-for-adults-with-acute-respiratory-distress-syndrome>
14. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327-36.
15. Monsalve-Naharro JÁ, Domingo-Chiva E, García S, Cuesta-Montero P, Jiménez-Vizuet JM. Inhaled nitric oxide in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Farm Hosp*. 2017;41(2):292-312.
16. Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1976;4:13-4.
17. Guérin C, Reignier J, Richard JC, 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.
18. Guérin C, Beuret P, Constantin JM, Bellani G, Garcia-Olivares P, Roca O, et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. *Intensive Care Med*. 2018;44(1):22-37.
19. Tan W, Xu DY, Xu MJ, Wang ZF, Dai B, Li LL, et al. The efficacy and tolerance of prone positioning in non-intubation patients with acute hypoxemic respiratory failure and ARDS: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2021;15:1-13.
20. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: A multi-center prospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24(1):28.
21. Cervera GR. Efectos del decúbito prono en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). *Med Intensiva*. 2003;27(7):481-7.
22. Elsayed HH, Hassaballa AS, Ahmed TA, Gumaa M, Sharkawy HY, Moharram AA. Variation in outcome of invasive mechanical ventilation between different countries for patients with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(6):e0252760.
23. Malhotra A. Prone ventilation for adult patients with acute respiratory distress syndrome. In: Parson PE. UpToDate. 2022. Available in <https://www.uptodate-com.ar-bvsalud.a17.csinet.es/contents/prone-ventilation-for-adult-patients-with-acute-respiratory-distress-syndrome>
24. Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2385-96.
25. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
26. Pardal-Refoyo JL, Pardal-Peláez B. Annotations to structure a systematic review. *Rev. ORL*. 2020;11(2):155-60.

27. Hevía J, Huete A, Alfaro S, Palominos V. Useful tools and methods for literature retrieval in pubmed: step-by-step guide for physicians. *Rev Med Chil.* 2017;145(12):1610-8.
28. Liu X, Liu H, Liu S, Zhou W, Lan Q, Duan J, et al. Effects of Prone Positioning for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Pulmonary Contusion: A Single-Center Retrospective Study. *Can Respir J.* 2022;2022:1-8. Available in: <https://www.hindawi.com/journals/crj/2022/4579030/>.
29. Camporota L, Sanderson B, Chiumello D, Terzi N, Argaud L, Rimmelé T, et al. Prone Position in COVID-19 and COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: An International Multicenter Observational Comparative Study. *Crit Care Med.* 2022;50(4):633-43. Available in: [www.ccmjournal.org](http://www.ccmjournal.org).
30. Bell J, William Pike C, Kreisel C, Sonti R, Cobb N. Predicting Impact of Prone Position on Oxygenation in Mechanically Ventilated Patients with COVID-19. *J Intensive Care Med.* 2022;2022:1-7.
31. Asar S, Acicbe Ö, Sabaz MS, Tontu F, Canan E, Cukurova Z, et al. Comparison of respiratory and hemodynamic parameters of COVID-19 and non-COVID-19 ARDS patients. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(6):703-7.
32. Langer T, Brioni M, Guzzardella A, Carlesso E, Cabrini L, Castelli G, et al. Prone position in intubated, mechanically ventilated patients with COVID-19: a multi-centric study of more than 1000 patients. *Crit Care.* 2021;25(1):128.
33. Vollenberg R, Matern P, Nowacki T, Fuhrmann V, Padberg JS, Ochs K, et al. Prone position in mechanically ventilated covid-19 patients: A multicenter study. *J Clin Med.* 2021;10(5):1046.
34. Douglas IS, Rosenthal CA, Swanson DD, Hiller T, Oakes J, Bach J, et al. Safety and Outcomes of Prolonged Usual Care Prone Position Mechanical Ventilation to Treat Acute Coronavirus Disease 2019 Hypoxemic Respiratory Failure. *Crit Care Med.* 2021;49(3):490-502.
35. Berrill M. Evaluation of Oxygenation in 129 Prone Sessions in 34 Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *J Intensive Care Med.* 2021;36(2):229-32.
36. Sastre JA, Lopez T, Vaquero-Roncero LM, Sanchez-Barrado ME, Martin-Moreno MA, Arribas P, et al. Clinical features and respiratory pathophysiology of COVID-19 patients ventilated in the prone position: A cohort study. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2021;53(4):319-24. English.
37. Rodríguez-Huerta MD, Díez-Fernández A, Rodríguez-Alonso MJ, Robles-González M, Martín-Rodríguez M, González-García A. Nursing care and prevalence of adverse events in prone position: Characteristics of mechanically ventilated patients with severe SARS-CoV-2 pulmonary infection. *Nurs Crit Care.* 2021;2021:1-8.
38. Weiss TT, Cerda F, Scott JB, Kaur R, Sungurlu S, Mirza SH, et al. Prone positioning for patients intubated for severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to COVID-19: a retrospective observational cohort study. *Br J Anaesth.* 2021;126(1):48-55.
39. Gleissman H, Forsgren A, Andersson E, Lindqvist E, Lipka Falck A, Cronhjort M, et al. Prone positioning in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory distress syndrome and coronavirus disease 2019. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2021;65(3):360-3.
40. Mittermaier M, Pickerodt P, Kurth F, de Jarcy LB, Uhrig A, Garcia C, et al. Evaluation of PEEP and prone positioning in early COVID-19 ARDS. *EclinicalMedicine.* 2020;28:1-9.
41. Carsetti A, Paciarini AD, Marini B, Pantanetti S, Adrario E, Donati A. Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. *Crit Care.* 2020;24(1):225.
42. Jochmans S, Mazerand S, Chelly J, Pourcine F, Sy O, Thieulot-Rolin N, et al. Duration of prone position sessions: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):66.

43. Lucchini A, Bambi S, Mattiussi E, Elli S, Villa L, Bondi H, et al. Prone Position in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients: A Retrospective Analysis of Complications. *Dimens Crit Care Nurs.* 2020;39(1):39–46.
44. Lee S, Lee Y, Kong A, Ng SY. Case series on airway pressure release ventilation (APRV) in prone position in the critical care setting. 39th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine: Brussels, Belgium, 19-22 March 2019. *Crit Care.* 2019;23(Suppl 2):P374.
45. Sahoo J, Gurjar M, Mohanty K, Majhi K, Sradhanjali G. Prone ventilation in H1N1 virus-associated severe acute respiratory distress syndrome: A case series. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2019;9(4):182-6.
46. Kao KC, Chang KW, Chan MC, Liang SJ, Chien YC, Hu HC, et al. Predictors of survival in patients with influenza pneumonia-related severe acute respiratory distress syndrome treated with prone positioning. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):94.
47. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47(1):60-73.
48. Cao Z, Yang Z, Liang Z, Cen Q, Zhang Z, Liang H, et al. Prone versus Supine Position Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Emerg Med Int.* 2020;2020:1–9.
49. Dardeir A, Marudhai S, Patel M, Ghani MR, Busa V. Factors Influencing Prone Positioning in Treating Acute Respiratory Distress Syndrome and the Effect on Mortality Rate. *Cureus.* 2020;12(10):e10767.
50. Munshi L, del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. Prone position for acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(Supplement 4):S280-8.
51. Jochmans S, Mazerand S, Sy O, Chelly J, Vong LV, Ellrodt O et al. How long should the patient be left in prone position? Proceedings of Réanimation 2018, the French Intensive Care Society International Congress: Paris, France, 24-26 January 2018. *Ann. Intensive Care.* 2018;8(Suppl 1):F-101.
52. Molano D, Estupiñan A, Merino L, Tinoco A, Viruez A, Ayala M. Prone position in patients with ards covid 19 in icu high altitude > 2600 mts. *ESICM LIVES 2021: Part 1: Virtual, 3-6 October 2021. Intensive Care Med Exp.* 2021;9(1):000107.
53. Longino A, Riveros T, Risa E, Hebert C, Krieger J, Coppess S, et al. Respiratory mechanics in a cohort of critically ill subjects with COVID-19 infection. *Respir Care.* 2021;66(10):1601–9.
54. Winearls S, Swingwood EL, Hardaker CL, Smith AM, Easton FM, Millington KJ, et al. Early conscious prone positioning in patients with COVID-19 receiving continuous positive airway pressure: A retrospective analysis. *Open Respir Res.* 2020;7(1):1-4.
55. Kaur R, Vines DL, Mirza S, Elshafei A, Jackson JA, Harnois LJ, et al. Early versus late awake prone positioning in non-intubated patients with COVID-19. *Crit Care.* 2021;25(1):340.
56. Binda F, Galazzi A, Marelli F, Gambazza S, Villa L, Vinci E, et al. Complications of prone positioning in patients with COVID-19: A cross-sectional study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2021;67:1-7.
57. Guven BB, Erturk T, Kompe Ö, Ersoy A. Serious complications in COVID-19 ARDS cases: Pneumothorax, pneumomediastinum, subcutaneous emphysema and haemothorax. *Epidemiol Infect.* 2021;149(e137):1-8.

## 8. ANEXOS

### Anexo 1 - Definiciones

#### 1. ADRS. Definición de Berlin.

Insuficiencia respiratoria aguda grave y difusa secundaria a una enfermedad inflamatoria pulmonar o sistémica. Definida por los criterios Berlin: temporalidad (<1 semana), radiografía de tórax (opacidades bilaterales), origen del edema (no cardiogénico) y oxigenación (leve, moderada, severa) (Tabla 1)<sup>6</sup>.

#### 2. Ventilación mecánica.

Procedimiento de respiración artificial que emplea un ventilador para mejorar la oxigenación y disminuir el trabajo respiratorio. Puede ser invasiva y no invasiva. Este estudio se centra en ventilación mecánica invasiva, que es aquella en la que se realiza intubación endotraqueal o una traqueostomía.

#### 3. ADRS net. Manejo de ventilación mecánica.

Protocolo de ventilación mecánica con VT = 6ml/kg ajustado a peso ideal y valores de PEEP/FiO<sub>2</sub> según tablas (Tabla 2)<sup>11</sup>.

**Tabla 2.** ADRS net<sup>11</sup>.

Lower PEEP/higher FiO <sub>2</sub>														
FiO <sub>2</sub>	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Higher PEEP/lower FiO <sub>2</sub>														
FiO <sub>2</sub>	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5-0.8	0.8	0.9	1.0	1.0
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22	24

#### 4. Hipoxemia refractaria.

Hipoxemia moderada-severa y/o necesidad de una configuración del ventilador inaceptablemente alta para conseguir intercambio de gases (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <150 mmHg y/o Presión Plateau >30cmH<sub>2</sub>O) a pesar de optimizar la estrategia de ventilación protectora pulmonar (VT bajos).

#### 5. Posición prono.

El decúbito prono es una estrategia terapéutica no invasiva que consiste en colocar al paciente boca abajo. Esta indicada en pacientes con SDRA, consiguiendo mejorar la oxigenación y disminuir el daño pulmonar.

#### 6. Protocolo PROSEVA.

Protocolo de prono elaborado en un estudio realizado por *Guerin et al.* en 2013<sup>17</sup>.

- Indicación de prono: SDRA grave (definido como PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <150 mmHg, con FiO<sub>2</sub> ≥0.6 y PEEP ≥5 cmH<sub>2</sub>O, y un VT de 6 ml PBW) en pacientes con ventilación mecánica invasiva.

- Criterios para parar prono:
  - 1) Mejora en la oxigenación (definida como  $PaO_2/FiO_2 \geq 150$  mmHg, con  $FiO_2 \leq 0.6$  y PEEP  $\leq 10$  cmH<sub>2</sub>O) mantenida como mínimo 4 horas en supino.
  - 2) Descenso  $>20\%$  de  $PaO_2/FiO_2$  con respecto a supino, antes de dos sesiones de prono consecutivas.
  - 3) Complicaciones.
- Estrategia ventilatoria: ventilación controlada por volumen con un  $VT=6$  ml PBW y una titulación de PEEP según ADRSnet (Lower PEEP/higher  $FiO_2$ ).
- Mediciones de variables fisiológicas: 4 mediciones. Justo antes de iniciar prono, tras 1 hora en prono, justo antes de finalizar prono, tras 4 horas de haber finalizado prono.
- Posición prono durante al menos 16h, evaluado diariamente con diferentes parámetros durante 28 días.

## **7. Respondedor.**

Todo paciente que experimenta mejoría en los parámetros respiratorios debido al prono, incluyendo respondedor inicial total y respondedor inicial parcial.

No hay un valor establecido en consenso, pero los estudios emplean estos criterios:

- Respondedor O<sub>2</sub> o  $PaO_2/FiO_2$ :  $\uparrow PaO_2/FiO_2 \geq 10-20\%$  o  $\geq 20$  mmHg.
- Respondedor CO<sub>2</sub>:  $\downarrow Pa CO_2 \geq 2\%$  o  $<6$  cmH<sub>2</sub>O

### **7.1. Respondedor inicial total.**

Paciente que responde a 1 sesión prono, de forma que cuando vuelve a supino se mantiene la mejoría en los parámetros respiratorios conseguidos durante el prono.

### **7.2. Respondedor inicial parcial.**

Paciente con una respuesta inicial discreta o dudosa en una sesión de prono, dado que mejora durante la posición de prono pero no se mantiene al volver a supino. Si se realiza una nueva sesión vuelve a mejorar. Necesita mayor número de sesiones para que la respuesta sea mantenida.

### **7.4. No respondedor.**

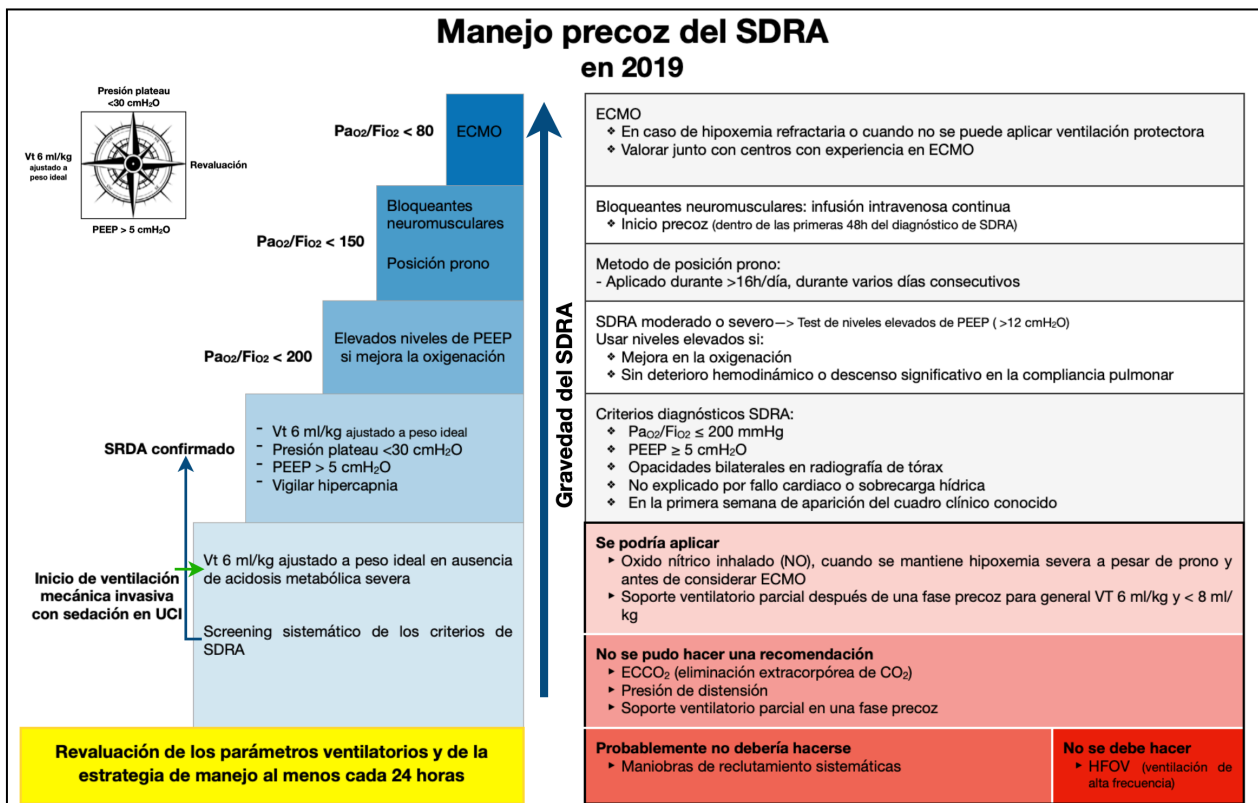
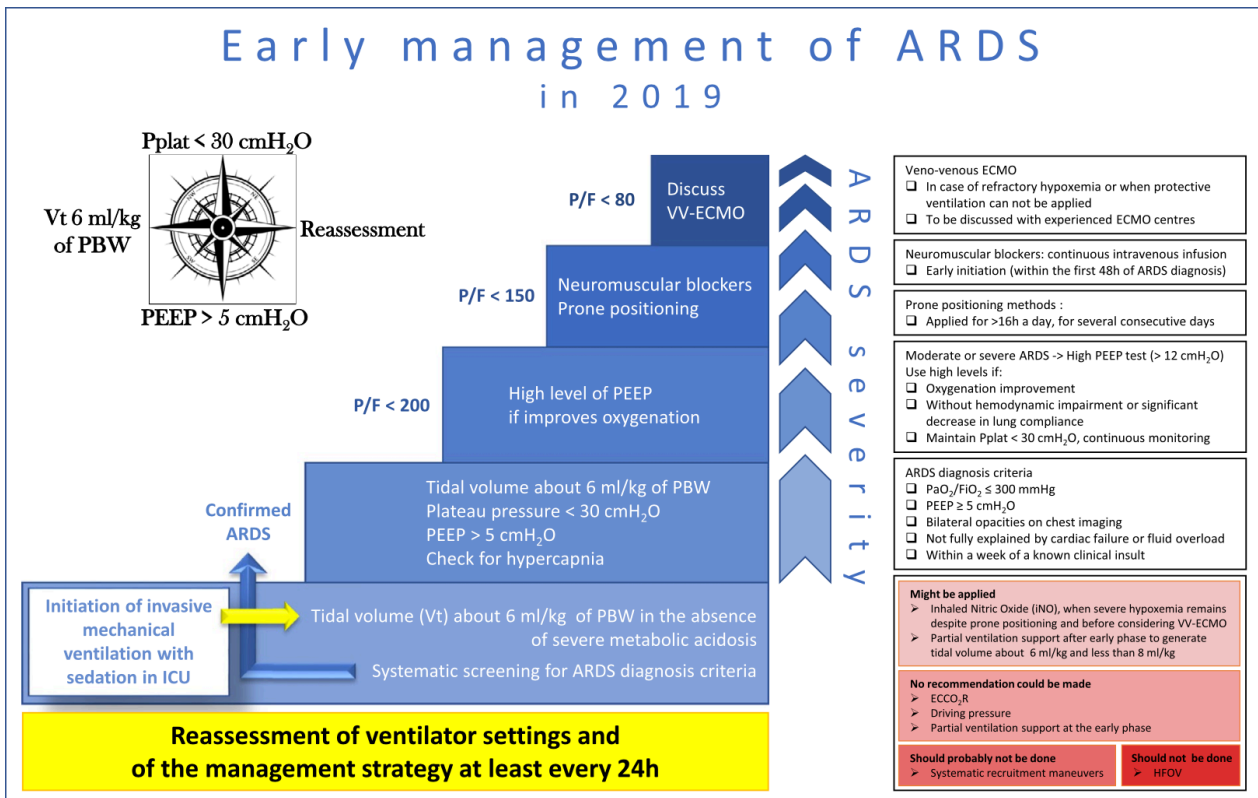
Paciente que durante una sesión de prono no mejora o que presente complicaciones que obliguen a suspenderlo.

## **8. Eficacia.**

Mide la capacidad de que un individuo en una población definida se beneficie de una intervención médica o de un medicamento en particular resolviendo un problema de salud determinado bajo condiciones ideales de actuación. Se establece habitualmente de forma experimental y tiene validez universal.

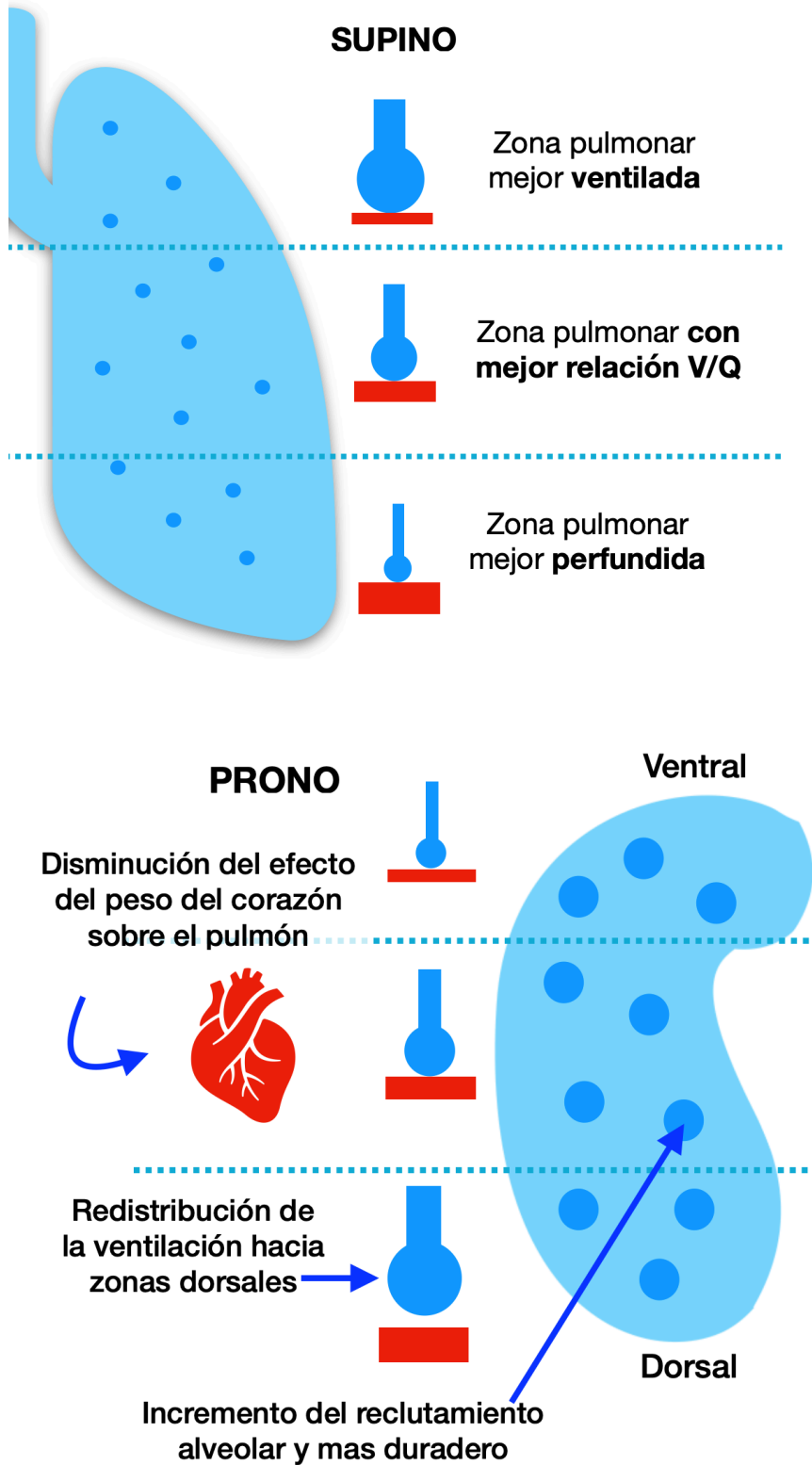
**Anexo 2**

**Figura 1.** Algoritmo terapéutico en el manejo precoz del SDRA. Original y traducción en español<sup>15</sup>.



**Anexo 3**

**Figura 2.** Relación ventilación/perfusión pulmonar en supino (corte sagital) y en prono (corte transversal). Efectos del prono.



## Anexo 4

Tabla 3. Lista de verificación PRISMA 2020<sup>25</sup>.

Sección/Tema	Ítem n°.	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación (página)
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	1
<b>RESUMEN</b>			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (Tabla 4).	3
<b>INTRODUCCIÓN</b>			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	9
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	9
<b>MÉTODOS</b>			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	11
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros sitios, web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	10
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	10
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	10-11
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	10-11
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	11-12
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente o incierta.	11-12



<b>Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios</b>	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	NP
<b>Medidas de efecto</b>	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	1 1
<b>Métodos de síntesis</b>	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n°5).	NP
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	NP
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	NP
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones.	NP
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	NP
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizados para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	NP
<b>Evaluación del sesgo en la publicación</b>	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	NP
<b>Evaluación de la certeza de la evidencia</b>	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	NP
<b>RESULTADOS</b>			
<b>Selección de los estudios</b>	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo.	13-14
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	13-14
<b>Características de los estudios</b>	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	14-15, 19,20
<b>Riesgo de sesgo de los estudios individuales</b>	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	NP
<b>Resultados de los estudios individuales</b>	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	15-18, 21-24

<b>Resultados de la síntesis</b>	20a	Para cada síntesis, resume brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	NP
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas.	NP
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	NP
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	NP
<b>Sesgos en la publicación</b>	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	NP
<b>Certeza de la evidencia</b>	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	NP
<b>DISCUSIÓN</b>			
<b>Discusión</b>	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	25-29
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	29-30
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	29-30
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	30
<b>OTRA INFORMACIÓN</b>			
<b>Registro y protocolo</b>	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	32
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	32
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	32
<b>Financiación</b>	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	32
<b>Conflicto de intereses</b>	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	32
<b>Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales</b>	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantilla de formulación de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	32

\* NP: No procede.

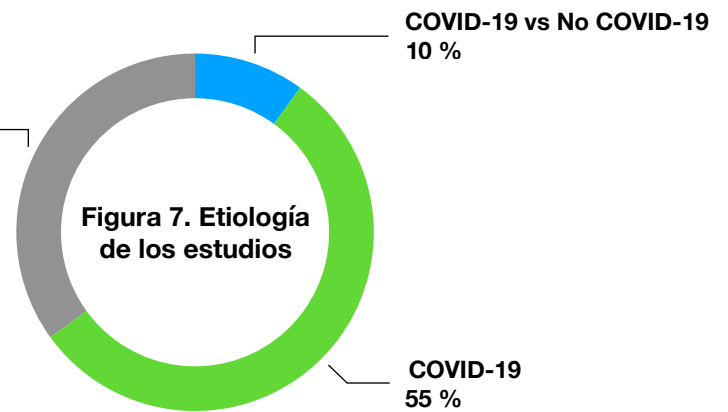
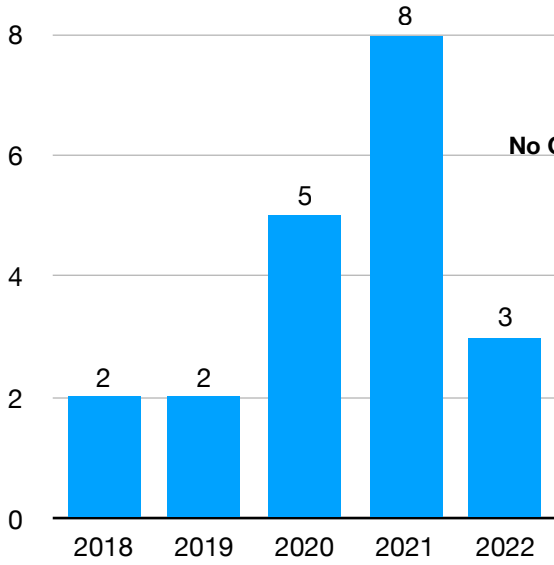
**Tabla 4.** Lista de verificación PRISMA 2020 para resúmenes estructurados<sup>25</sup>.

Sección/Tema	Ítem n°.	Ítem de la lista de verificación	Reportado?
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	SI
<b>ANTECEDENTES</b>			
Objetivos	2	Proporcione una declaración explícita de los principales objetivos o preguntas que aborda la revisión.	SI
<b>MÉTODOS</b>			
Criterios de elegibilidad	3	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión.	SI
Fuentes de información	4	Especifique las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos, registros) utilizadas para identificar los estudios y la fecha de la última búsqueda en cada una de estas fuentes.	SI
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	5	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos.	NP
Síntesis de los resultados	6	Especifique los métodos utilizados para presentar y sintetizar los resultados.	NP
<b>RESULTADOS</b>			
Estudios incluidos	7	Proporcione el número total de los estudios incluidos y de participantes y resuma las características relevantes de los estudios.	SI
Síntesis de los resultados	8	Presente los resultados de los desenlaces principales e indique, preferiblemente, el número de estudios incluidos y los participantes en cada uno de ellos.	SI
<b>DISCUSIÓN</b>			
Limitaciones de la evidencia	9	Proporcione un breve resumen de la limitaciones de la evidencia incluida en la revisión (por ejemplo, riesgo de sesgo, inconsistencia -heterogeneidad- e imprecisión).	SI
Interpretación	10	Proporcione una interpretación general de los resultados y sus implicaciones importantes.	NP
<b>OTROS</b>			
Financiación	11	Especifique la fuente principal de financiación de la revisión.	NP
Registro	12	Proporcione el nombre y el número de registro.	NP

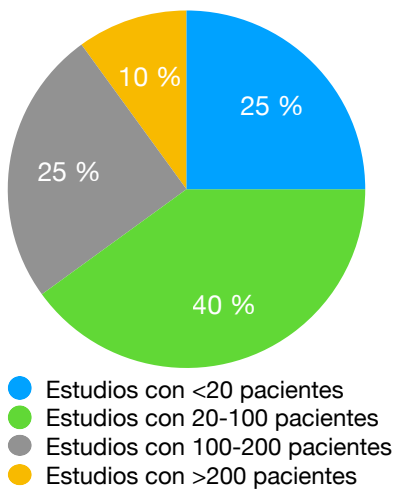
\* NP: No procede.

**Anexo 5**

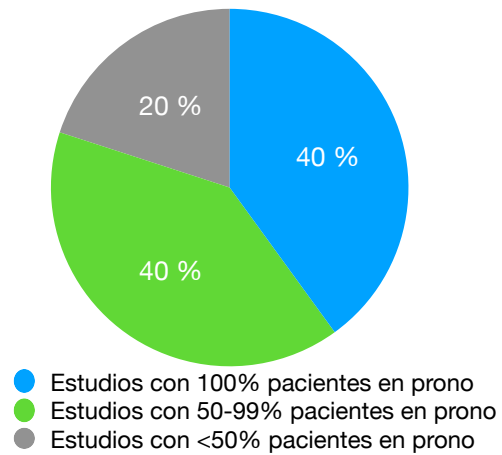
**Figura 4. Año de publicación del estudio**



**Figura 5. Número total pacientes en pronóstico (% de estudios)**



**Figura 6. Porcentaje de pacientes en pronóstico (% de estudios)**



**Figura 8. Protocolo de pronóstico**

