Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar

ORIGINAL

Factores de ventilación potencialmente modificables asociados a los resultados de los pacientes neurocríticos frente a los no neurocríticos: fundamento y protocolo para el análisis desde el nivel del paciente de PRoVENT, PRoVENT-iMiC y ENIO (PRIME)

S.C. Serafini[a,b,c,*], R. Cinotti[d], K. Asehnoune[d], D. Battaglini[a,e], C. Robba[a,e], A.S. Neto[f,g,h,i], L. Pisani[c,j,k], G. Mazzinari[l,m,n], E.M. Tschernko[b] y M.J. Schultz[b,c,k,o], para el PRoVENT, el PRoVENT–iMiC y ENIO, los investigadores[1 2 3]

[a] *Department of Surgical Sciences and Integrated Diagnostics (DISC), University of Genoa, Genova, Italia*
[b] *Clinical Department of Cardiothoracic Vascular Surgery Anesthesia and Intensive Care Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria*
[c] *Department of Intensive Care, Amsterdam UMC, location AMC, Amsterdam, Países Bajos*
[d] *Department of Anesthesiology and Critical Care, CHU Nantes, Nantes Université, Nantes, Francia*
[e] *Anesthesia and Critical Care, San Martino Policlinic Hospital, IRCCS for Oncology and Neurosciences, Genoa, Italia*
[f] *Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre (ANZIC-RC), School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia*
[g] *Department of Critical Care, Austin Hospital, Melbourne Medical School, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia*
[h] *Department of Critical Care, Data Analytics Research and Evaluation Centre, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia*
[i] *Department of Critical Care, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo, Brasil*
[j] *Anesthesia and Critical Care, Giovanni XXIII Policlinic Hospital, Bari, Italia*
[k] *Mahidol Oxford Research Unit (MORU), Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Tailandia*
[l] *Department of Anesthesiology, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España*
[m] *Perioperative Medicine Research group, Instituto de Investigación Sanitaria, Valencia, España*
[n] *Department of Statistics and Operational Research, Universidad de Valencia, Valencia, España*
[o] *Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, Reino Unido*

Recibido el 17 de agosto de 2024; aceptado el 21 de septiembre de 2024
Disponible en Internet el 28 de enero de 2025

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: simonserafini@gmail.com (S.C. Serafini).

[1] Práctica de ventilación en pacientes críticos sin ARDS.
[2] Práctica de ventilación en pacientes críticos de países de renta media.
[3] Estrategias de extubación y en pacientes de la unidad de cuidados neurointensivos y asociaciones con los resultados.

https://doi.org/10.1016/j.redar.2024.501690
0034-9356/© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY licencia (http://creativecommons.org/licencias/by/4.0/).

PALABRAS CLAVE
UCI;
Pacientes neurocríticos;
Cuidados neurocríticos;
Ventilación;
Soporte ventilatorio;
Factores modificables;
Mortalidad;
Mortalidad en la UCI;
Metaanálisis

Resumen
Introducción: Los ajustes ventilatorios y las variables y parámetros de ventilación varían entre los pacientes neurocríticos y los no neurocríticos. Nuestro objetivo es comparar el manejo ventilatorio en los pacientes neurocríticos y no neurocríticos con soporte mecánico ventilatorio invasivo, así como determinar qué factores relacionados con el manejo ventilatorio tienen una asociación independiente con el resultado en los pacientes neurocríticos.
Métodos y análisis: Metaanalizamos los datos individuales armonizados de pacientes de 3 estudios observacionales (*PRactice of VENTilation in critically ill patients without ARDS* [PRoVENT], *PRactice of VENTilation in critically ill patients in Middle-income Countries* [PRoVENT-iMiC] y *Extubation strategies and in neuro-intensive care unit patients and associations with outcomes* [ENIO]), agrupados en una base de datos denominada PRIME. El criterio de valoración primario es la mortalidad en la UCI por cualquier motivo. Los criterios de valoración secundarios son los ajustes de ventilación y las variables y parámetros de ventilación clave. Para identificar los factores potencialmente modificables y no modificables que contribuyen a la mortalidad en la UCI, se construirá un modelo multivariable utilizando factores demográficos, comorbilidades, severidades de la enfermedad y variables respiratorias y de laboratorio. En los análisis que examinan el impacto de las variables ventilatorias en el resultado, calcularemos el riesgo relativo de la mortalidad en la UCI para los pacientes neurocríticos y no neurocríticos, dividiendo la población de estudio sobre la base de las variables y parámetros de ventilación claves.
Ética y divulgación: Este metaanálisis abordará una cuestión de investigación clínicamente significativa comparando los pacientes neurocríticos y no neurocríticos. Al tratarse de un metaanálisis, no se requiere la aprobación adicional del comité de ética. Los hallazgos serán distribuidos a la comunidad científica mediante resúmenes y artículos originales en publicaciones revisadas por pares. Además, se hará accesible la base de datos PRIME para análisis futuros *post hoc*.
Registro: PROVENT, PROVENT-iMiC y ENIO, así como la base de datos agrupada PRIME están registrados en clinicaltrials.gov (NCT01868321 para PRoVENT, NCT03188770 para PRoVENT-iMiC y NCT03400904 para ENIO, estando pendiente para PRIME).
© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY licencia (http://creativecommons.org/licencias/by/4.0/).

KEYWORDS
ICU;
Neurocritical patients;
Neurocritical care;
Ventilation;
Ventilatory support;
Modifiable factors;
Mortality;
ICU mortality;
Meta-analysis

Potentially modifiable ventilation factors associated with outcome in neurocritical care *vs*. non-neurocritical care patients: Rational and protocol for a patient-level analysis of PRoVENT, PRoVENT-iMiC and ENIO (PRIME)

Abstract
Introduction: Ventilator settings and ventilation variables and parameters vary between neurocritical care and non-neurocritical care patients. We aim to compare ventilation management in neurocritical care patients versus non-neurocritical care patients under invasive mechanical ventilation support, and to determine which factors related to ventilatory management have an independent association with outcome in neurocritical patients.
Methods and analysis: We meta-analyze harmonized individual patient data from 3 observational studies (PRactice of VENTilation in critically ill patients without ARDS [PRoVENT], PRactice of VENTilation in critically ill patients in Middle-income Countries [PRoVENT-iMiC] and Extubation strategies and in neuro-intensive care unit patients and associations with outcomes [ENIO]), pooled into a database named PRIME. The primary endpoint is all cause ICU mortality. Secondary endpoints are key ventilator settings and ventilation variables and parameters. To identify potentially modifiable and non-modifiable factors contributing to ICU mortality, a multivariable model will be built using demographic factors, comorbidities, illness severities, and respiratory and laboratorial variables. In analyses examining the impact of ventilatory variables on outcome, we will estimate the relative risk of ICU mortality for neurocritical and non-neurocritical care patients by dividing the study population based on key ventilator variables and parameters.
Ethics and dissemination: This meta-analysis will address a clinically significant research question by comparing neurocritical care with non-neurocritical care patients. As this is a meta-analysis, additional ethical committee approval is not required. Findings will be disseminated to the scientific community through abstracts and original articles in peer-reviewed journals. Furthermore, the PRIME database will be made accessible for further post-hoc analyses.

Registration: PRoVENT, PRoVENT-iMiC and ENIO, and the pooled database PRIME are registered at clinicaltrials.gov (NCT01868321 for PRoVENT, NCT03188770 for PRoVENT-iMiC, and NCT03400904 for ENIO, and for PRIME is pending).
© 2025 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Antecedentes

En los últimos años, se ha realizado un esfuerzo concertado por adaptar el soporte respiratorio a la condición pulmonar del paciente, a fin de mitigar el daño potencial causado por la ventilación con presión positiva[1]. Se introdujo el concepto de ventilación de protección pulmonar, que consiste en ventilación con bajos volúmenes y bajas presiones, de cara a mitigar la denominada lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica[2]. Los estudios recientes encontraron asociaciones entre la presión de impulso (ΔP)[3,4] y la potencia mecánica de la ventilación (PM) y los resultados clínicos importantes[4–6], aunque principalmente en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Sin embargo, una amplia mayoría de pacientes críticos que reciben ventilación invasiva no tienen SDRA, incluyendo la mayoría de los pacientes neurocríticos[7].

Los principios de la ventilación mecánica en los pacientes neurocríticos difiere de los correspondientes a los no neurocríticos de diversas maneras[8–11]. Por ejemplo, los pulmones de los pacientes neurocríticos raramente están dañados, lo cual origina una aireación más uniforme y generalmente un mayor desempeño del sistema respiratorio[12–15]. Además, el objetivar el equilibrio acumulativo de líquidos puede variar entre los pacientes neurocríticos y no neurocríticos, originando diferencias en cuanto a la cantidad de agua pulmonar extravascular[16–18]. En los pacientes neurocríticos, la frecuencia respiratoria (FR) está a menudo regulada de una manera más estricta[19], manteniéndose más alto el volumen corriente, por lo general[20], para mantener el nivel de dióxido de carbono arterial dentro de los límites de seguridad para protección cerebral[21,22]. Asimismo, en los pacientes neurocríticos se evita normalmente un valor elevado de la presión positiva al final de la espiración (PEEP), dado que puede incrementar potencialmente la presión intracraneal[12,23], calibrándose de manera más detenida, o incluso liberal, la fracción de oxígeno, para prevenir la hipoxemia e hiperoxemia, ya que ambas están asociadas a malos resultados[24,25]. En solitario o en conjunto, dichas diferencias pueden originar una intensidad distinta en los pacientes neurocríticos[12]. Debido a estas condiciones, se excluye a menudo a los pacientes con daño cerebral de los estudios mayores sobre ventilación de protección pulmonar. Por tanto, el número de estudios centrados en las diferencias en términos de manejo ventilatorio entre pacientes neurocríticos y no neurocríticos sigue siendo extremadamente limitado.

Para abordar esta cuestión, armonizamos datos individuales de los pacientes de 3 estudios prospectivos y observacionales denominados *PRactice of VENTilation in critically ill patients without ARDS* (PRoVENT)[26], *PRactice of VENTilation in critically ill patients in Middle-income Countries* (PRoVENT-iMiC)[27] y *Extubation strategies and in neuro-intensive care unit patients and associations with outcomes* (ENIO)[28] en una base de datos agrupada denominada PRIME. Destacamos aquí la estructura de esta base de datos y presentamos un plan analítico detallado para la realización de un análisis centrado en los ajustes ventilatorios, las variables y parámetros de ventilación, y los factores potencialmente modificables asociados al resultado, comparando los pacientes neurocríticos y no neurocríticos. Conjeturamos que el manejo ventilatorio en los pacientes neurocríticos difiere del de los no neurocríticos. Además, proponemos que ciertos factores potencialmente modificables tienen asociaciones independientes con el resultado en los pacientes neurocríticos.

Métodos

Diseño del estudio

PRIME es un conjunto de datos armonizado y agrupado que incluye datos individuales de los pacientes incluidos en 3 estudios prospectivos observacionales orientados al manejo ventilatorio en pacientes críticos. Los protocolos de estudio para cada uno de ellos fueron aprobados por un comité de revisión institucional central, y por comités de ética local, cuando ello fue necesario. Se obtuvo consentimiento informado escrito de considerarse necesario, de acuerdo con la legislación local. PRoVENT, PRoVENT-iMiC y ENIO, así como la base de datos agrupada PRIME, están registrados en clinicaltrials.gov (NCT01868321 para PRoVENT, NCT03188770 para PRoVENT-iMiC y NCT03400904 para ENIO, estando pendiente para PRIME). La creación de la base de datos agrupada, incluyendo la armonización de los datos recopilada, no requirió aprobación ética adicional ni consentimiento informado individual del paciente. PRIME fue construida bajo la responsabilidad de la red PROtective VEntilation (PROVE)[29]. Cada análisis de PRIME se adaptará a la declaración STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology –STROBE–[30].

Pacientes

PRoVENT y PRoVENT-iMiC tuvieron en común la inclusión de pacientes consecutivos de edad superior a 18 años que recibieron ventilación invasiva en una UCI. Los motivos de la intubación fueron insuficiencia respiratoria, anestesia para cirugía, paro cardiaco, conciencia deprimida debido a: «daño cerebral traumático», «hemorragia subaracnoidea», «hemorragia intracraneal», «ictus» e «infección del sistema nervioso central». ENIO también incluyó pacientes mayores de 18 años que recibieron ventilación invasiva en una UCI,

Tabla 1 Criterios de inclusión y exclusión en los 3 estudios originales

Estudio	Criterios de elegibilidad	Criterios de exclusión
PRoVENT	• Edad superior a 18 años • Ingresados en una UCI • Reciben ventilación invasiva, incluso iniciada fuera del hospital, en el servicio de urgencias, en planta o en quirófano, o iniciada en la UCI tras el ingreso	• Pacientes en los que se inició ventilación antes de la semana de selección para el estudio • Pacientes que reciben solo VNI • Pacientes trasladados de otro hospital con ventilación
PRoVENT-iMiC	• Ingresados en una UCI • Reciben ventilación invasiva, incluso iniciada fuera del hospital, en el servicio de urgencias, en planta o en quirófano	• Pacientes menores de 18 años • Pacientes que reciben solo VNI • Pacientes trasladados de otro hospital con ventilación
ENIO	• Pacientes mayores de 18 años • Ingresados en la UCI con GCS basal $\leq$ 12 antes de la intubación endotraqueal • Requirieron ventilación mecánica invasiva durante 24 h o más • Sometidos a intento de liberar al paciente de la ventilación, definido como ensayo de extubación o traqueostomía	• Embarazadas • Pacientes con daño medular superior a T4 • Individuos reanimados tras paro cardiaco • Pacientes con síndrome de Guillain-Barré, enfermedad neuromotora, distrofia muscular y miastenia grave • Pacientes que murieron antes de la extubación • Retirada del tratamiento de soporte vital en el plazo de 24 h desde el ingreso en la UCI • Extubación terminal • Comorbilidades respiratorias mayores (por ejemplo: oxígeno domiciliario crónico, EPOC de grado III o IV de la clasificación de Gold) • Traumatismo torácico $\geq$ 3 • Pacientes que reciben traqueostomía antes del ingreso en la UCI

ENIO: *Extubation in neurocritical care patients: The ENIO international prospective study;* EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GCS: *Glasgow Coma Scale;* PRoVENT: *Practice in VENTilation in critically ill patients without ARDS;* PRoVENT-iMiC: *Practice of VENTilation in critically ill patients in Middle-income Countries;* UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VNI: ventilación no invasiva.

aunque solo aquellos con daño cerebral agudo y con puntuación de la *Glasgow Coma Score* de 12 o menos antes de la intubación endotraqueal. Los investigadores de PRoVENT y PRoVENT-iMiC incluyeron pacientes consecutivos a lo largo de un periodo fijo de 4 semanas. Los investigadores de ENIO cribaron e incluyeron pacientes durante un periodo de al menos 6 meses. Tanto PRoVENT como PRoVENT-iMiC excluyeron a los pacientes en los que se inició la ventilación antes de la semana de inclusión en el estudio, los que solo recibieron ventilación no invasiva, y aquellos que fueron trasladados a la UCI desde otro hospital con ventilación. Se aporta una descripción detallada de los criterios de inclusión y exclusión de PRoVENT, PRoVENT-iMiC y ENIO en la tabla 1. Los datos de todos los pacientes incluidos en PRoVENT, PRoVENT-iMiC y ENIO pudieron armonizarse y agruparse en la base de datos PRIME.

Todos los pacientes incluidos en la base de datos PRIME fueron elegibles para participar en el análisis inicial aquí presentado, excepto aquellos con SDRA al inicio de la ventilación, según la definición de los criterios de Berlín[31]. No se aplicaron criterios adicionales de exclusión.

Datos recopilados en los estudios originales

En PRoVENT, PRoVENT-iMiC y ENIO se recopilaron los datos siguientes:

- Variables basales y demográficas al ingresar: edad, sexo, peso corporal actual, altura, índice de masa corporal, tipo de ingreso (médico, quirúrgico o traumático), comorbilidades incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, cáncer activo, insuficiencia cardiaca e insuficiencia hepática crónica, así como motivos para realizar ventilación invasiva.
- Características ventilatorias: desde el primer día natural, definido como 0, el paciente recibió ventilación invasiva en la UCI hasta el día 7 (PRoVENT) y (PRoVENT-iMiC), y los días 1, 3 y 7 tras el ingreso en la UCI (ENIO): modo de ventilación, PEEP, V_T, FR, presión máxima −Ppeak− o presión meseta −Pplat−, fracción de oxígeno, datos de gasometría, de existir, pH arterial, presión parcial de sangre arterial y tensión de dióxido de carbono arterial.
- Resultados: proporción de pacientes en la UCI que tuvieron riesgo de SDRA, definido mediante el *Lung Injury Prediction Score*, estratificándose a los pacientes en los grupos de riesgo de SDRA sobre la base de su puntuación en el *Lung Injury Prediction Score*, manejo ventilatorio, incidencia de SDRA y otras complicaciones pulmonares (tales como: neumonía, neumotórax, efusión pleural, atelectasia y edema pulmonar cardiogénico), duración de la ventilación, número de días sin ventilación, duración de la estancia en la UCI y el hospital, y mortalidad en la UCI, intrahospitalaria, y a los 90 días (PRoVENT); ajustes ventilatorios y variables y parámetros adicionales de

ventilación, proporción de pacientes con riesgo de SDRA o con SDRA, incidencia de complicaciones pulmonares, duración de la estancia en la UCI y mortalidad de todo tipo en la UCI (PRoVENT-iMiC). PRoVENT y PRoVENT-iMiC difirieron en cuanto a que PRoVENT revisó las notas médicas para las complicaciones ventilatorias del día 1 al 7, así como el alta de la UCI y hospitalaria, mientras que PRoVENT-iMiC sólo examinó el periodo del día 1 al 7. Fallo de extubación, reintubación, traqueostomía, duración de la ventilación mecánica no invasiva (mascarilla y oxígeno por cánula nasal de alto flujo), duración de la estancia en la UCI, mortalidad en la UCI y mortalidad intrahospitalaria (ENIO).

Armonización y fusión

Se armonizaron y fusionaron en PRIME los motivos de la ventilación invasiva, según se refleja en la tabla 2, e incluyeron las categorías «exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica», «ventilación postoperatoria no planificada», «insuficiencia cardiaca crónica», «neumonía adquirida en la comunidad», «neumonía nosocomial», «sepsis (no siendo neumonía)», «encefalitis metabólica/hepática», «intoxicación» y condiciones neurológicas como «daño cerebral traumático», «hemorragia subaracnoidea», «hemorragia intracraneal», «ictus», e «infección del sistema nervioso central». Los días de ventilación se armonizaron y fusionaron como «día 0» para la primera observación de las variables ventilatorias en el paciente que recibió ventilación mecánica invasiva en la UCI, «día 2» para la evaluación transcurridos 2 días, y «día 6» para la última evaluación. La mortalidad en la UCI se definió como cualquier muerte, por cualquier motivo, acaecida en la UCI (tabla 3).

Cuando un estudio recopiló una variable de manera diferente, categorizando por ejemplo a los pacientes sobre la base de la escala *Glasgow Coma Scale* en grupos tales como < 7, entre 8 y 12, y > 13, se adoptó el mismo método de categorización en todos los estudios. Durante la operación de agrupamiento, de no encontrarse una variable en 2 conjuntos de datos y 2 diccionarios de datos al menos, dicha variable fue excluida.

Criterios de valoración

El criterio de valoración primario fue la mortalidad en la UCI por cualquier causa. Los criterios de valoración secundarios fueron los ajustes ventilatorios y las variables y parámetros de ventilación claves.

Cálculos y definiciones

V_T se expresa en ml/kg de peso corporal predicho (PBW), calculándose de la manera siguiente:

$$\text{En varones, PBW} = 50 + 0{,}91 * (\text{altura [cm]} - 152{,}4\,\text{cm}) \quad \text{(Eq. 1)}$$

$$\text{En mujeres, PBW} = 45{,}5 + 0{,}91 * (\text{altura [cm]} - 152{,}4\,\text{cm}) \quad \text{(Eq. 2)}$$

Para la FR, expresada en respiraciones/min, utilizamos la FR total, según lo reportado en los estudios originales.

ΔP dinámica se expresa en cmH_2O, calculándose como sigue:

$$DP = \text{Pplat (cmH2O)} - \text{PEEP (cmH2O)}$$
$$\text{(en ventilación controlada por volumen)} \quad \text{(Eq. 3)}$$

$$DP = \text{Ppeak (cmH2O)} - \text{PEEP (cmH2O)}$$
$$\text{(en ventilación controlada por presión)} \quad \text{(Eq. 4)}$$

C_{RS} *(compliance respiratory system)* dinámico se expresa en ml/cmH_2O y se calcula como sigue:

$$C_{RS} = \text{VT (ml)} / \text{DP (cmH2O)} \quad \text{(Eq. 5)}$$

PM dinámica se expresa en J/min, y se calcula como sigue:[11]

$$PM = 0{,}098 * VT * FR * (\text{Pmáx} - 0{,}5 * DP) \quad \text{(Eq. 6)}$$

Tamaño de la muestra

No se realizó el cálculo formal del tamaño de la muestra. El tamaño para el análisis inicial de PRIME se basó en el número de pacientes disponibles en la base de datos PRIME. Anticipando una tasa de abandono del 15% debido a la aplicación de los criterios de exclusión para este análisis actual, nuestro objetivo fue incluir al menos 3.270 pacientes.

Análisis estadístico

Los datos continuos se presentarán como mediana con RIC, y las variables categóricas como frecuencias y proporción. Las diferencias de las características basales entre los grupos de pacientes se analizarán mediante las pruebas χ^2 de Pearson o exacta de Fisher para las variables categóricas, y la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para las variables continuas.

En este análisis inicial de PRIME, se categorizará a los pacientes como neurocríticos o no neurocríticos, sobre la base del motivo de la ventilación invasiva, durante el ingreso. Las características basales y demográficas de los pacientes se presentarán en una tabla para todos los pacientes combinados, y separadamente para los pacientes neurocríticos frente a los no neurocríticos. Los ajustes ventilatorios y las variables y parámetros de ventilación clave serán exhibidos en una tabla. Los ajustes ventilatorios y las variables y parámetros de ventilación clave se presentarán en gráficos de distribución acumulada, en los que las líneas punteadas verticales denotan un valor de punto de corte para cada variable o parámetro. También se compararán los ajustes ventilatorios y las variables y parámetros de ventilación a lo largo del tiempo para los días 0, 2 y 6.

Para identificar los factores potencialmente modificables y no modificables que contribuyen a la mortalidad en la UCI, se construirá un modelo multivariable utilizando factores demográficos, comorbilidades, severidades de la enfermedad y variables respiratorias y de laboratorio en el día 0.

En los análisis que examinan el impacto de las variables ventilatorias en el resultado, calcularemos el riesgo relativo de la mortalidad en la UCI para los pacientes neurocríticos

Tabla 2 Datos recopilados en los 3 estudios originales

	Motivo de la intubación	Frecuencia de recopilación de datos
PRoVENT	*Nivel de conciencia deprimido subdividido en:* • DCT • HSA • HIC • ACV • Infección del sistema nervioso central (como: absceso cerebral, empiema, meningitis, encefalitis) *Otros motivos subdivididos en:* • Exacerbación de EPOC • Ventilación postoperatoria no planificada • Insuficiencia cardiaca crónica • Neumonía adquirida en la comunidad • Neumonía nosocomial • Sepsis (no siendo neumonía) • Encefalitis metabólica/hepática • Intoxicación *Otros motivos (no inherentes al daño cerebral)*	Día 0 definido como primer día natural en que el paciente recibió ventilación invasiva; conjunto de datos ampliado recopilado diariamente hasta el día 7 y al recibir el alta de la UCI. Cualquier día que el paciente recibió ventilación mecánica, independientemente de la duración o el tipo de ventilación
PRoVENT-iMiC	*Nivel de conciencia deprimido subdividido en:* • DCT • HSA • HIC • ACV • Infección del sistema nervioso central (como: absceso cerebral, empiema, meningitis, encefalitis) *Otros motivos subdivididos en:* • Exacerbación de EPOC • Ventilación postoperatoria no planificada • Insuficiencia cardiaca crónica • Neumonía adquirida en la comunidad • Neumonía nosocomial • Sepsis (no siendo neumonía) • Encefalitis metabólica/hepática Intoxicación *Otros motivos (no inherentes al daño cerebral)*	Las variables basales y demográficas recopiladas el día del ingreso; conjunto de datos ampliado recopilado diariamente hasta el día 7 y al recibir el alta de la UCI
ENIO	*Pacientes neurocríticos con GCS < 12:* • DCT • HSA • HIC • ACV • Infección del sistema nervioso central (como: absceso cerebral, empiema, meningitis, encefalitis) *Otros motivos (inherentes al daño cerebral, como tumor)*	Los datos demográficos y basales se recopilaron en el momento de la inclusión. Los parámetros ventilatorios, los valores de gases arteriales y los datos respiratorios se recopilaron los días 1, 3 y 7 tras el ingreso en la UCI
PRIME	*Población:* • Pacientes con DCA: DCT, HSA, HIC, ACV, infección del sistema nervioso central • Pacientes sin DCA: resto de motivos	Las observaciones iniciales de los parámetros ventilatorios (etiquetadas como «día 0») se produjeron el día del ingreso para PRoVENT y PRoVENT-iMiC, y el día siguiente para ENIO. Las evaluaciones siguientes tienen lugar transcurridos 2 días en la UCI (etiquetadas como «día 2»), siendo la segunda observación el día 2 para PRoVENT y PRoVENT-iMiC, y el día 3 para ENIO. La tercera evaluación, realizada tras 6 días en la UCI (etiquetada como «día 6»), se registra como el día 6 para PRoVENT y PRoVENT-iMiC, y el día 7 para ENIO

ACV: accidente cerebrovascular agudo; DCA: daño cerebral agudo; DCT: daño cerebral transitorio; ENIO: *Extubation in neurocritical care patients: The ENIO international prospective study*; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GCS: Glasgow Coma Scale; HIC: hemorragia intracraneal; HSA: hemorragia por aneurisma subaracnoideo; PRoVENT: *Practice in VENTilation in critically ill patients without ARDS*; PRoVENT-iMiC: *Practice of VENTilation in critically ill patients in Middle-income Countries;* UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VNI: ventilación no invasiva.

Tabla 3 Resultados de los 3 estudios originales

	Riesgo de SDRA o SDRA en el ingreso	Manejo ventilatorio	Incidencia de SDRA	Duración de la ventilación	Días sin ventilación y vivos el día 28	Duración de la estancia en la UCI	Duración de la estancia hospitalaria	Cualquier causa de mortalidad en la UCI	Fallo de extubación y reintubación	Traqueostomía
PRoVENT	X	X	X	X	X	X	X	X		X
PRoVENT-iMiC	X	X	X			X		X		X
ENIO			X	X		X		X	X	X
PRIME			X			X		X		X

ENIO: *Extubation in neurocritical care patients: The ENIO international prospective study*; PRoVENT: *Practice in VENTilation in critically ill patients without ARDS*; PRoVENT-iMiC: *Practice of VENTilation in critically ill patients in Middle-income Countries*; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

y no neurocríticos, dividiendo la población de estudio sobre la base de la mediana de PM, ΔP, PEEP y V_T evaluados el día 0 de ventilación.

Se ilustrará la *odds ratio* para todas las causas de mortalidad en la UCI de PM mediante curvas que reflejen las *odds ratios* correspondientes a los incrementos de una desviación estándar de PM. Dichas curvas se estratificarán sobre la base de los cuidados neurocríticos y no neurocríticos, ajustándose a las variables incluidas en el modelo final.

Los datos se analizarán utilizando el *software* estadístico R 4.0.3 (www.r-project.org), considerando estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Cuando proceda, la incertidumbre estadística será expresada mediante intervalos de confianza del 95%.

Discusión

Este es el análisis inicial previamente planificado de PRIME, una base de datos agrupada que armonizó y fusionó los datos individuales de los pacientes de 3 estudios globales previamente realizados sobre ventilación invasiva en pacientes críticos. El objetivo primario es comparar los elementos clave del manejo ventilatorio entre pacientes neurocríticos y no neurocríticos. El objetivo secundario es determinar qué factores potencialmente modificables y no modificables tienen una asociación con la mortalidad en la UCI en el grupo de neurocríticos. Los conocimientos adquiridos de este análisis pueden influir considerablemente en el diseño de los estudios futuros en pacientes neurocríticos. Específicamente, la realización de amplios análisis de sensibilidad basados en factores que incluyen el tipo de daño cerebral, la edad del paciente, la gravedad de las condiciones pulmonares y las decisiones relativas a la retirada del cuidado podrían aportar planteamientos valiosos para poder redefinir los protocolos de estudio futuros y mejorar las estrategias de cuidados del paciente.

La base de datos de reciente creación y su análisis inicial de PRIME tiene puntos fuertes. Utiliza una gran base de datos agrupada (fig. 1), que permite la realización de análisis sofisticados y amplios que mejoran la potencia estadística y la fiabilidad de los hallazgos. La participación global (fig. 2), que incluye datos de diversos tipos de hospitales en localizaciones tanto de riqueza como de limitación de recursos, incrementa la generalizabilidad de los resultados, y supera el tamaño sustancial de la muestra de cualquier otra base de datos que hayamos revisado sobre esta cuestión, y evidencia su idoneidad para nuestros objetivos de investigación. Además, el uso de métodos estadísticos consistentes, que incluyen modelos multivariables, garantiza la fiabilidad y validez de los resultados. Adhiriéndonos estrictamente al plan de análisis estadístico predefinido se minimiza el riesgo de desviaciones de las hipótesis de investigación iniciales, manteniendo por tanto la integridad y credibilidad del estudio.

Limitamos el criterio de valoración a todas las causas de mortalidad en la UCI, dado que los 3 estudios tenían periodos de seguimiento inconsistentes. De hecho, el seguimiento fue variable en los 3 estudios: mientras PRoVENT tuvo un periodo de seguimiento de 90 días, el seguimiento en PRoVENT-iMiC se interrumpió al recibir el alta en la UCI, y el seguimiento en ENIO prosiguió hasta el alta hospitalaria, pero se interrumpió

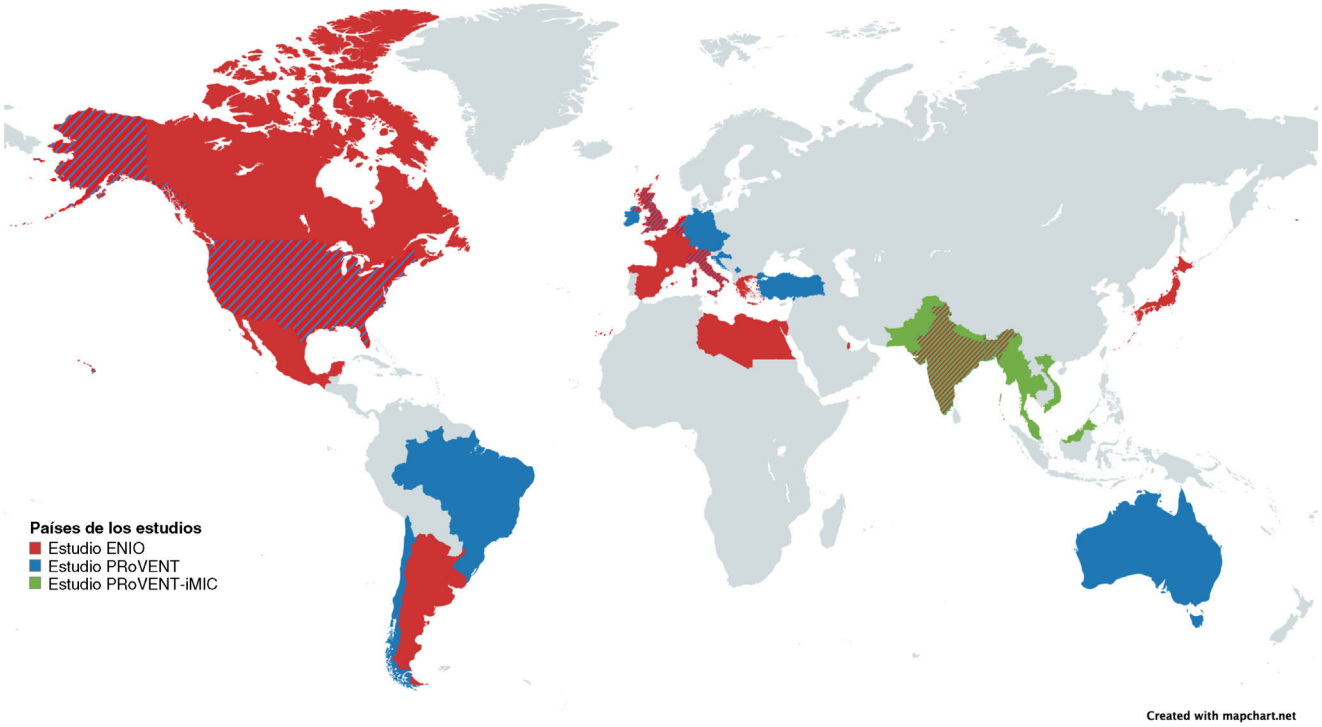

Figura 1 Cuadro-mapa del metaanálisis actual de datos individuales de los pacientes.
ENIO: *Extubation in neurocritical care patients: The ENIO international prospective study*; PRoVENT: *Practice in VENTilation in critically ill patients without ARDS*; PRoVENT-iMiC: *Practice of VENTilation in critically ill patients in Middle-income Countries*.

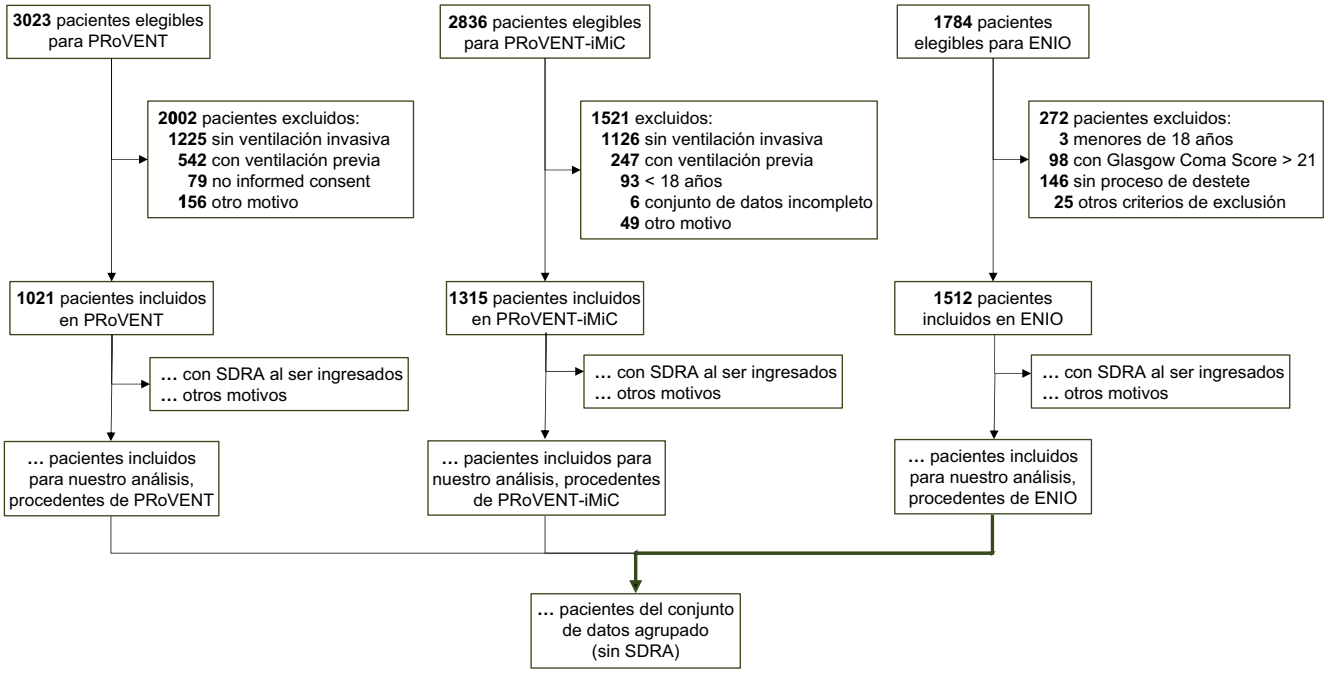

Figura 2 Diagrama de flujo de la inclusión de los datos individuales de los pacientes en el metaanálisis actual.
ENIO: *Extubation in neurocritical care patients: The ENIO international prospective study*; PRoVENT: *Practice in VENTilation in critically ill patients without ARDS*; PRoVENT-iMiC: *Practice of VENTilation in critically ill patients in Middle-income Countries*.

para algunos resultados, cuando la estancia en la UCI excedió de 28 días. La mortalidad en la UCI fue elegida como el único criterio de valoración de este primer análisis, ya que dicho criterio fue recopilado y reportado consistentemente en los 3 estudios.

La base de datos recientemente creada y este análisis inicial de PRIME tienen limitaciones. Los 3 estudios matrices fueron realizados separadamente y en años diferentes, lo cual puede introducir variabilidad en cuanto a los métodos de recopilación de datos, poblaciones de pacientes y prácticas clínicas. De hecho, no podemos corregir los efectos temporales. Como análisis *post hoc* de los datos observacionales previamente recopilados, los hallazgos pueden interpretarse únicamente como generadores de hipótesis, y deben ser confirmados mediante estudios prospectivos para establecer la causalidad. Además, la heterogeneidad de los modos de ventilación mecánica utilizados en los 3 estudios necesita que se adopten fórmulas subrogadas para calcular ΔP, C_{RS} y PM. Aunque pensamos que al utilizar presión de impulso dinámica y PM se deberían sustituir las medidas estáticas, las maniobras de pausa inspiratoria y espiratoria necesarias para obtener valores meseta y PEEP intrínsecos exactos requieren su tiempo y no son siempre compatibles con la actividad clínica. Dicha variabilidad puede afectar a la consistencia y comparabilidad de los resultados.

A pesar de dichas limitaciones, este análisis aporta perspectivas valiosas que podrían orientar a la investigación y práctica clínica futuras. El gran tamaño muestral, la participación a nivel mundial y los métodos estadísticos rigurosos utilizados en este estudio ofrecen un fundamento sólido para la identificación de factores potencialmente modificables que pudieran mejorar el resultado de los pacientes neurocríticos. Dichos hallazgos podrían tener implicaciones clínicas significativas, preparando el camino para aquellos estudios futuros cuyo objetivo sea la mejora de los resultados del paciente en esta área crítica de la atención sanitaria.

De manera notable, tras este análisis inicial de PRIME, la base de datos está disponible para el análisis *post hoc*. Para ello, los investigadores interesados deberán aportar un plan analítico detallado, que contenga una hipótesis probable, criterios de valoración claramente descritos y un plan analítico. Tras la aprobación, a los investigadores se les proporcionará un simulacro de base de datos que les permitirá redactar un guion analítico en R. Seguidamente, la red de investigadores PROVE ejecutará dicho guion en la base de datos PRIME, y proporcionará los resultados a los investigadores. Cualquier publicación de un análisis adicional deberá seguir las normas de publicación establecidas por la red PROVE[32].

Financiación

No recibimos financiación alguna para la realización de este metaanálisis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Juffermans NP, Rocco PRM, Laffey JG. Protective ventilation. Intensive Care Med. 2022;48:1629–31, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-022-06820-z.
2. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. N Engl J Med. 2013;369:2126–36, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1208707.
3. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2015;372:747–55, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa1410639.
4. Urner M, Jüni P, Rojas-Saunero LP, et al. Limiting dynamic driving pressure in patients requiring mechanical ventilation. Crit Care Med. 2023;51:861–71, http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000005844.
5. Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS, et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: A meta-analysis of individual patient data. Lancet Respir Med. 2016;4:272–80, http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00057-6.
6. Costa ELV, Slutsky AS, Brochard LJ, et al. Ventilatory variables and mechanical power in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204:303–11, http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202009-3467OC.
7. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA. 2016;315:788–800, http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0291.
8. Urner M, Jüni P, Hansen B, Wettstein MS, Ferguson ND, Fan E. Time-varying intensity of mechanical ventilation and mortality in patients with acute respiratory failure: A registry-based, prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2020;8:905–13, http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30325-8.
9. Vasques F, Duscio E, Pasticci I, et al. Is the mechanical power the final word on ventilator-induced lung injury?—We are not sure. Ann Transl Med. 2018;6:395, http://dx.doi.org/10.21037/atm.2018.08.17.
10. Gattinoni L, Marini JJ, Collino F, et al. The future of mechanical ventilation: Lessons from the present and the past. Crit Care. 2017;21:183, http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1750-x.
11. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, et al. Ventilator-related causes of lung injury: The mechanical power. Intensive Care Med. 2016;42:1567–75, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4505-2.
12. Wahlster S, Sharma M, Taran S, et al. Utilization of mechanical power and associations with clinical outcomes in brain injured patients: A secondary analysis of the extubation strategies in neuro-intensive care unit patients and associations with outcome (ENIO) trial. Crit Care. 2023;27:156, http://dx.doi.org/10.1186/s13054-023-04410-z.
13. Matin N, Sarhadi K, Crooks CP, et al. Brain-lung crosstalk: Management of concomitant severe acute brain injury and acute respiratory distress syndrome. Curr Treat Options Neurol. 2022;24:383–408, http://dx.doi.org/10.1007/s11940-022-00726-3.
14. Mrozek S, Constantin JM, Geeraerts T. Brain-lung crosstalk: Implications for neurocritical care patients. World J Crit Care Med. 2015;4:163–78, http://dx.doi.org/10.5492/wjccm.v4.i3.163.
15. Ziaka M, Exadaktylos A. Brain-lung interactions and mechanical ventilation in patients with isolated brain injury. Crit Care. 2021;25:358, http://dx.doi.org/10.1186/s13054-021-03778-0.
16. Robba C, van der jagt M, Taccone F, Citerio G, Messina A. Fluid balance and hemodynamic monitoring

of traumatic brain injured patients: An international survey. J Neurosurg Anesthesiol. 2024;36:177–9, http://dx.doi.org/10.1097/ANA.0000000000000925.
17. Malbrain MLNG, Langer T, Annane D, et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). Ann Intensive Care. 2020;10:64, http://dx.doi.org/10.1186/s13613-020-00679-3.
18. Malbrain MLNG, van Regenmortel N, Saugel B, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: It is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. Ann Intensive Care. 2018;8:66, http://dx.doi.org/10.1186/s13613-018-0402-x.
19. Cinotti R, Taran S, Stevens RD. Setting the ventilator in acute brain injury. Intensive Care Med. 2024;50:1513–5, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-024-07476-7.
20. Tejerina EE, Pelosi P, Robba C, et al. Evolution over time of ventilatory management and outcome of patients with neurologic disease. Crit Care Med. 2021;49:1095–106, http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004921.
21. Taccone FS, de Oliveira Manoel AL, Robba C, Vincent JL. Use a ''GHOST-CAP'' in acute brain injury. Crit Care. 2020;24:89, http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-2825-7.
22. Robba C, Battaglini D, Abbas A, et al. Clinical practice and effect of carbon dioxide on outcomes in mechanically ventilated acute brain-injured patients: A secondary analysis of the ENIO study. Intensive Care Med. 2024;50:234–46, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-023-07305-3.
23. Robba C, Poole D, McNett M, et al. Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: Recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine consensus. Intensive Care Med. 2020;46:2397–410, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06283-0.
24. Kochanek PM, Bayır H. Titrating the dose of oxygen after severe traumatic brain injury in the era of precision medicine. J Neurotrauma. 2017;34:3067–9, http://dx.doi.org/10.1089/neu.2017.5159.
25. Robba C, Battaglini D, Cinotti R, et al. Individualized thresholds of hypoxemia and hyperoxemia and their effect on outcome in acute brain injured patients: A secondary analysis of the ENIO study. Neurocrit Care. 2024;40:515–28, http://dx.doi.org/10.1007/s12028-023-01761-x.
26. Neto AS, Barbas CSV, Simonis FD, et al. Epidemiological characteristics, practice of ventilation, and clinical outcome in patients at risk of acute respiratory distress syndrome in intensive care units from 16 countries (PRoVENT): An international, multicentre, prospective study. Lancet Respir Med. 2016;4:882–93, http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30305-8.
27. Pisani L, Algera AG, Serpa Neto A, Ahsan A, Beane A, Chittawatanarat K, et al. Epidemiological characteristics, ventilator management, and clinical outcome in patients receiving invasive ventilation in intensive care units from 10 Asian Middle-income Countries (PRoVENT-iMiC): An international, multicenter, prospective study. Am J Trop Med Hyg. 2021;104:1022–33, http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-1177.
28. Cinotti R, Mijangos JC, Pelosi P, et al. Extubation in neurocritical care patients: The ENIO international prospective study. Intensive Care Med. 2022;48:1539–50, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-022-06825-8.
29. PROVE Network [Internet]. Disponible en: https://www.provenetwork.org/home
30. Cuschieri S. The STROBE guidelines. Saudi J Anaesth. 2019;13 Suppl 1:S31–4, http://dx.doi.org/10.4103/sja.SJA_543_18.
31. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al., ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. JAMA. 2012;307:2526–33, http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.5669.
32. PROVE Network [Internet]. Information for researchers. Disponible en: https://www.provenetwork.org/information-for-investigators