

**Proyecto:**

**Reducción de complicaciones post-operatorias pulmonares  
mediante una estrategia ventilatoria perioperatoria de  
apertura pulmonar individualizada en pacientes intervenidos  
de cirugía torácica**

**iPROVE-OLV**

**Investigadores principales del estudio**

**Carlos Ferrando. Hospital Clínico Universitario de Valencia.**

**Carmen Unzueta. Hospital Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.**

**Promotor de estudio**

**Francisco Javier Belda Nácher. Hospital Clínico Universitario de Valencia.**

## **Resumen**

**Introducción:** Las complicaciones postoperatorias pulmonares son frecuentes en pacientes de alto riesgo, a pesar de la disminución de su prevalencia con el uso de la ventilación de protección pulmonar (LPV). Estas complicaciones se asocian con aumento de la estancia hospitalaria y de la mortalidad global. Diferentes estrategias ventilatorias como la de apertura pulmonar (*Open Lung Approach*, OLA) intraoperatoria y la ventilación no invasiva post-operatoria han reducido la tasa de reingresos en unidades de críticos (UCI) y la estancia hospitalaria. Sin embargo, ningún estudio clínico las ha aplicado conjuntamente hasta la fecha.

**Hipótesis:** La estrategia perioperatoria de apertura pulmonar (que incluye la aplicación de bajo volumen inspiratorio, maniobras de reclutamiento alveolar, ajuste individualizado de la presión positiva final espiratoria) seguida de soporte ventilatorio en el postoperatorio disminuirá las complicaciones postoperatorias, el reingreso no previsto, la estancia y mortalidad en UCI y hospitalaria, comparada con LPV estandarizada en pacientes de alto riesgo.

**Metodología:** Para examinar esta hipótesis realizaremos un estudio comparativo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado mediante una estrategia perioperatoria de apertura pulmonar en 1380 pacientes intervenidos de cirugía torácica en una red de hospitales españoles. Una vez obtenido el consentimiento informado, los pacientes con criterios de inclusión serán aleatorizados en dos grupos: 1) iOLA-iHFNC: estrategia de pulmón abierto individualizada perioperatoria (n=690); 2) STD-O2: ventilación estándar intraoperatoria y postoperatoria (n=690). Analizaremos el número de complicaciones postoperatorias, reingresos no previstos, estancia y mortalidad en UCI y hospitalaria.

**Resultados esperados:** Si se confirma nuestra hipótesis, la aplicación de una técnica ventilatoria de apertura pulmonar intraoperatoria seguida de ventilación no-invasiva postoperatoria disminuirá las complicaciones pulmonares y el periodo de hospitalización.

**Abstract**

**Introduction:** Postoperative pulmonary complications are a common problem in at-risk surgical patients despite that lung protective ventilation (LPV) has decreased its prevalence. These complications are associated with worse prognosis, and an increase in hospital length-of-stay (LOS) and mortality. Some ventilatory strategies, such as intraoperative open-lung approach (OLA) or non-invasive ventilation in the postoperative period have shown to decrease ICU and hospital LOS. However, no studies have evaluated these strategies when applied together.

**Hypothesis:** A perioperative ventilatory management including an intraoperative OLA (using low tidal volume, alveolar recruitment maneuvers, individualized positive end-expiratory pressure) followed by postoperative non-invasive ventilation will decrease postoperative complications, unplanned readmission, ICU and hospital LOS, and mortality compared to a standardized LPV in high-risk surgical patients.

**Methodology:** To examine our hypothesis, we will perform an international multicenter randomized, controlled clinical trial in 1380 patients scheduled to thoracic surgery admitted in a network of Spanish hospitals. After obtaining the informed consent, patients meeting inclusion criteria will be randomized into two groups: 1) iOLA-iHFNC: perioperative open-lung approach (n=690); 2) STD-O2: intra- and postoperative standard ventilation (n=690). We will analyze postoperative complications, unplanned readmission, and ICU and hospital LOS and mortality in both groups,

**Expected Results:** If our hypothesis is supported, the intraoperatively application of OLA followed by a non-invasive ventilation in the post-operative period will reduce pulmonary complication and LOS in high-risk surgical patients.

## **Introducción y estado actual.**

Las complicaciones tras una cirugía mayor son la principal causa de morbilidad y mortalidad, especialmente cuando afectan a los pulmones [1]. La cirugía de resección pulmonar tiene un riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias (CPPs) estimadas en un 30% [2] y de síndrome de distrés respiratorio (ARDS) entre el 4 y el 15% en función del tipo de resección pulmonar [3]. Uno de cada siete pacientes que desarrolla una CPP muere en el hospital, y los supervivientes sufren de una marcada reducción de su estado funcional [1,3]. Esto tiene además **un impacto muy negativo sobre los costes en los sistemas sanitarios** [5].

La ventilación mecánica (VM) es una estrategia crucial durante la anestesia general. Numerosos estudios han demostrado que en pulmones sanos la VM por sí misma puede producir CPPs que empeoran el pronóstico del paciente y aumenta la mortalidad [6-8]. Los mecanismos principales de lesión pulmonar y SDRA relacionados con la VM son el volutrauma y el atelectrauma [6]. **Incluso durante periodos cortos de tiempo, el volutrauma y el atelectrauma producen una respuesta inflamatoria alveolar y sistémica que favorece la aparición de lesión pulmonar [7,9,10], complicaciones pulmonares y/o sistémicas que pueden derivar en disfunción orgánica sistémica** [11]. Las últimas evidencias apuntan a la presión de distensión (*driving pressure*) calculada como la diferencia entre la presión meseta menos la PEEP (P<sub>plat</sub>-PEEP) como el factor de riesgo más importante relacionado con la aparición de CPPs. La aparición de estas CPP (atelectasias, hipoxemia, neumonía y lesión pulmonar) aumentan la necesidad y los días de VM en el postoperatorio, aumenta los reingresos no programados en UCI y alarga la estancia en las unidades de cuidados críticos y en el hospital [12-16].

La VM de protección pulmonar definida como la VM con bajo volumen inspiratorio (VT) y niveles moderados/altos de presión positiva final espiratoria (PEEP) ha demostrado que incluso aplicada en quirófano durante cortos periodos de tiempo en pacientes con pulmón sano reduce la aparición de CPPs [17-18]. Está establecido que el ajuste de un VT de 5-6 ml/kg de peso corporal ideal -tanto en ventilación unipulmonar como bipulmonar- disminuye la aparición de CPPs debido a la atenuación del volutrauma [19,20]. Sin embargo, existe cierta controversia sobre los beneficios de la PEEP en la reducción de las CPP [21]. Durante la ventilación unipulmonar, la PEEP parece disminuir la lesión pulmonar debido al mecanismo de atelectrauma, y además ha demostrado ser necesaria durante el intraoperatorio para mantener al paciente en condiciones óptimas de

oxigenación y ventilación [22-26]. Pero, por una parte, el nivel de PEEP adecuado durante la ventilación unipulmonar siempre ha estado en entredicho y se ha preferido utilizar niveles “moderados” con el objetivo de minimizar los efectos indeseables, fundamentalmente la aparición de PEEP intrínseca y la sobredistensión alveolar [27,28]. Y, por otra parte, a día de hoy no existen estudios que hayan descrito el nivel de PEEP óptimo durante la ventilación unipulmonar para la reducción de las CPPs.

**En relación a esto, nuestro equipo investigador ha hecho grandes avances en la ventilación de protección pulmonar, cuyo objetivo es la disminución de las CPP. Primero, nuestro grupo ha demostrado en diversos trabajos fisiológicos que la manera adecuada de ajustar el nivel de PEEP en términos de oxigenación y mecánica ventilatoria es mediante un ajuste individualizado en cada paciente buscando el nivel de PEEP que se asocie con la mejor *compliance* (C<sub>dyn</sub>) dentro de una estrategia ventilatoria de apertura pulmonar (*open lung approach*, OLA), es decir, tras una maniobra de reclutamiento alveolar. Hemos demostrado que el nivel de PEEP asociado a una mejor C<sub>dyn</sub> mantiene mejores niveles de oxigenación y mecánica respiratoria en diferentes tipos de cirugías entre la que se encuentra la ventilación unipulmonar en cirugía torácica [26,29-31]. Además, esta estrategia conseguiría el menor valor de *driving pressure* a un VT determinado, potencialmente incrementando su valor protector.**

**Segundo, nuestro grupo ha demostrado en un estudio multicéntrico que incluyó a más de 1000 pacientes que el ajuste individualizado de PEEP disminuye las CPPs en incluso algunas complicaciones sistémicas en pacientes de riesgo intervenidos de cirugía abdominal [32].**

A esto hay que añadir que recientes evidencias sugieren que es necesario la combinación de un VT bajo y un nivel adecuado de PEEP para establecer una adecuada estrategia ventilatoria protectora [22].

**Tercero, nuestro equipo investigador, incluyendo todos los hospitales que van a participar en el iPROVE-OLV, recientemente ha publicado los potenciales beneficios de una estrategia ventilatoria individualizada de protección pulmonar en pacientes intervenidos de cirugía torácica [33].**

Finalmente, durante el periodo postoperatorio inmediato existe un mayor riesgo de que se produzca disfunción respiratoria e incremento del riesgo de desarrollar otras CPPs debido a diferentes factores relacionados con el paciente, con la cirugía y con la anestesia

general, como son la presencia de atelectasias producidas durante el periodo intraoperatorio, el dolor postoperatorio o los efectos residuales de la anestesia general. Estos dos últimos factores favorecen además la aparición de disfunción diafragmática postoperatoria. Es por ello que **la utilización de un soporte ventilatorio durante esta fase postoperatoria inicial, como es la oxigenoterapia de alto flujo nasal (HFNC), puede ser beneficioso debido a que suple parcialmente la función respiratoria disminuyendo de manera inmediata el trabajo respiratorio, y a que mantiene la capacidad residual funcional ayudando a mantener una adecuada relación ventilación-perfusión.** Aunque los beneficios del soporte ventilatorio postoperatorio para tratar el fallo respiratorio postoperatorio en cirugía torácica son claros [34-36], los beneficios de la estrategia con HFNC [37-39]. **En relación a esto, nuestro equipo investigador ha demostrado en pacientes de riesgo intervenidos de cirugía abdominal que el soporte respiratorio en el postoperatorio reduce las CPP siempre que el manejo ventilatorio intraoperatorio sea el adecuado [32]. Resultados similares a los encontrados en otro estudio utilizando HFNC [40].**

## **Hipotesis**

La **hipótesis conceptual** del estudio es que, respecto a la ventilación mecánica de protección pulmonar aplicada de manera protocolizada a los pacientes intervenidos de cirugía torácica que requieren ventilación unipulmonar, una estrategia de VM de apertura pulmonar perioperatoria consistente en la utilización conjunta de VT bajo, realización de maniobras de reclutamiento alveolar, ajuste individualizado de la PEEP e individualización del soporte ventilatorio en el postoperatorio inmediato disminuirá las complicaciones postoperatorias pulmonares y con ello, el reingreso no programado, la duración de la estancia en la unidad de cuidados críticos, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad global de estos pacientes.

La **hipótesis operativa** se ha formulado como hipótesis nula de no diferencias en complicaciones postoperatorias entre el manejo ventilatorio individualizado y el estandarizado en los pacientes de riesgo moderado-alto.

## **Objetivos**

### **Objetivo primario:**

Evaluar la eficacia de la estrategia ventilatoria de apertura pulmonar perioperatoria para reducir las complicaciones postoperatorias pulmonares durante los primeros 7 días del postoperatorio, comparado con el manejo ventilatorio de protección pulmonar estandarizado convencional.

### **Objetivos secundarios:**

Evaluar la eficacia de la estrategia de pulmón abierto perioperatoria, respecto al manejo ventilatorio de protección pulmonar estandarizado, para reducir las complicaciones postoperatorias pulmonares y sistémicas, los ingresos no programados, la estancia en la unidad de cuidados intensivos, la estancia hospitalaria y la mortalidad durante los primeros 30 días tras la cirugía.

### **Justificación del estudio.**

Primero. Creemos que un ajuste pragmático y protocolizado de la PEEP, que es a día de hoy práctica habitual, es erróneo puesto que un nivel de PEEP inferior o igual a la presión de cierre alveolar favorecerá la reaparición de colapso alveolar tras la maniobra de reclutamiento, y si es mayor de lo que necesita incrementará el riesgo de sobredistensión. Ambos factores son reconocidos como condicionantes del deterioro de la función pulmonar durante el periodo intraoperatorio y del incremento del riesgo de lesión pulmonar durante el postoperatorio.

Segundo. Si bien se acepta que el factor de riesgo independiente más importante de CPP parece ser la *driving pressure*, a día de hoy no existen estudios prospectivos aleatorizados que comparen estrategias ventilatorias cuyo objetivo sea la disminución de esta presión. Resultados de diferentes estudios realizados por nuestro equipo, en la misma población o sobre pacientes con características ventilatorias similares, sugieren que la estrategia de OLA en la que se incluyen maniobras de reclutamiento alveolar y el ajuste de la PEEP a la mejor Cdyn optimiza la disminución de la *driving pressure* a un VT determinado, potencialmente incrementando el efecto protector de esta estrategia ventilatoria.

Tercero. si bien el soporte ventilatorio durante el postoperatorio inmediato podría reducir las CPP, esto no está claramente demostrado en la literatura y además esta estrategia nunca ha sido aplicada de manera individualizada y en combinación con una estrategia protectora de pulmón abierto en quirófano.

En resumen,

### **1. Problema clínico y magnitud del problema.**

La VM por sí misma, en pulmones sanos, puede producir CPPs. La literatura demuestra que una ventilación con VT elevado y PEEP baja favorece la aparición de CPPs. La utilización de una ventilación de protección pulmonar con VT más bajo y PEEP adecuada podría reducir las CPPs, la necesidad de VM, los reingresos no programados en las Unidades de Cuidados Críticos y la estancia hospitalaria. Así mismo, durante el periodo postoperatorio inmediato existe un mayor riesgo de desarrollar disfunción pulmonar debido a diferentes causas tanto anestésicas como quirúrgicas. Algunos estudios han



mostrado que el soporte ventilatorio durante esta fase podría reducir las complicaciones postoperatorias.

A pesar de que la VM de protección pulmonar ha disminuido la prevalencia de CPPs, su prevalencia en pacientes intervenidos de cirugía torácica es del 20-30%. La aparición de complicaciones empeora el pronóstico del paciente, aumenta el consumo de recursos sanitarios como la necesidad y los días de VM, la estancia en cuidados críticos y hospitalaria e incluso incrementa la tasa de mortalidad postquirúrgica

## **2. Propuesta de actuación.**

Diferentes estrategias ventilatorias como la utilización de un VT fisiológico, las maniobras de reclutamiento, el ajuste de la PEEP individualizado y la VNI en el postoperatorio, no utilizadas de manera generalizada en la práctica clínica habitual, han mostrado disminuir la incidencia de complicaciones e incluso la mortalidad. **Sin embargo, no existe ningún estudio clínico prospectivo, controlado y aleatorizado que demuestre que la utilización de una estrategia de pulmón abierto perioperatoria que consiste en la realización de maniobras de reclutamiento más ajuste de PEEP individualizado durante el intraoperatorio junto con la indicación individualizada del soporte ventilatorio con oxigenoterapia de alto flujo en el postoperatorio inmediato disminuya las complicaciones pulmonares postoperatorias con respecto a una estrategia estandarizada de ventilación de protección pulmonar.**

En este estudio se evaluará la eficacia de la aplicación de una estrategia de pulmón abierto perioperatoria. Si se demostrara que reduce las complicaciones pulmonares y sistémicas postoperatorias, supondría un notable avance en el manejo clínico de estos pacientes. Además, una disminución de las dichas complicaciones disminuiría la utilización de recursos sanitarios al reducir la estancia en la unidad de cuidados críticos y en el hospital.

**Bibliografía.**

1. Serpa N, et al. Incidence of mortality and morbidity related to postoperative lung injury in patients who have undergone abdominal or thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2:1007-15.
2. Canet J, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010; 113:1338-50.
3. Licker MJ, et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:1830–7.
4. Mazo V, et al. Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology* 2014; 121:219-31.
5. Fleisher LE, Linde-Zwirble WT. Incidence, outcome and attributable resource use associated with pulmonary and cardiac complications after major small and large bowel procedures. *Perioper Med* 2014; 3:7.
6. Khuri SF, et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005; 242:326-41.
7. Wolthuis EK, et al. Mechanical ventilation using noninjurious ventilation settings causes lung injury in the absence of preexisting lung injury in healthy mice. *Crit Care* 2009; 13:R1.
8. Putensen C, et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009; 151:566–576.
9. Jabaudon M, et al. Association between intraoperative ventilator settings and plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients without pre-existing lung injury. *Respirology* 2015; 20:1131-8.
10. Mai Y, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003; 289:2104-12.
11. Michelet P, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology* 2006; 105:911 – 919.
12. Eichenberger A, et al. Morbid Obesity and Postoperative Pulmonary Atelectasis: An Underestimated Problem. *Anesth Analg* 2002; 95:1788 –92.

13. Tusman G, et al. Atelectasis and perioperative pulmonary complications in high-risk patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25:1e10.
14. Warner DO et al. Preventing postoperative pulmonary complications: the role of the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2000; 92:1467-72.
15. Brooks-Brunn JA. Postoperative atelectasis and pneumonia. *Heart Lung* 1995; 24:94 – 115.
16. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999; 116:9S – 15S.
17. Serpa Neto A, et al. Association between use of lung- protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308:1651-9
18. Sabine NT, et al. Intraoperative ventilatory strategies to prevent postoperative pulmonary complications: a meta-analysis. *Curr Opin Anesthesiol* 2013, 26:126-33.
19. Slutsky AS, et al. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; 369:2126–36.
20. Blank R, et al. Management of one-lung ventilation. Impact of tidal volume on complications after thoracic surgery. *Anesthesiology* 2016; 124:1286-95.
21. Serpa Neto A, et al. Protective versus conventional ventilation for surgery. A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Anesthesiology* 2015; 123:66-78.
22. Tusman G, et al. Lung recruitment improves the efficiency of ventilation and gas exchange during one-lung ventilation anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 98:1604–9.
23. Park SH, et al. A preemptive alveolar recruitment strategy before one-lung ventilation improves arterial oxygenation in patients undergoing thoracic surgery: a prospective randomised study. *Eur J Anesthesiol* 2011; 28:298–302.
24. Cinnella G, et al. Physiological effects of a lung-recruiting strategy applied during one-lung ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:766–75.
25. Tusman G, et al. Alveolar recruitment strategy increases arterial oxygenation during one-lung ventilation. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:1204–9.
26. Unzueta C, et al. Alveolar recruitment improves ventilation during thoracic surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2012; 108:517–24.
27. De la Rocca G, et al. Ventilatory management of one-lung ventilation. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77:534–6.
28. Karzai W, et al. Hypoxemia during one-lung ventilation: prediction, prevention, and treatment. *Anesthesiology* 2009; 110:1402–11.

29. Ferrando C, et al. Setting individualized positive end-expiratory pressure level with a positive end-expiratory pressure decrement trial after a recruitment maneuver improves oxygenation and lung mechanics during one-lung ventilation. *Anesth Analg* 2014; 118:657-65.
30. Ferrando C, et al. Open lung approach versus standard protective strategies: Effect on driving pressure and ventilator efficiency during anesthesia – A pilot, randomized controlled trial. *PLoS One* 2017; 12(5):e0177399.
31. Ferrando C, et al. Individualized lung recruitment maneuver guided by pulse-oximetry in anesthetized patients undergoing laparoscopy: a feasibility study. *Acta Anaesthesiol Scan* 2018; [Epub ahead of print].
32. Ferrando C, et al. Individualized perioperative open-lung approach versus standard protective ventilation in abdominal surgery (iPROVE): a randomized controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018 [Epub ahead of print].
33. iPROVE Network Investigators. The effects of an open-lung approach during one-lung ventilation on postoperative pulmonary complications and driving pressure: a descriptive, multicenter national study. *J Cardiothor and Vasc Anesth* 2018 [EPub Ahead of Print]
34. Auriant J, et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:117-121.
35. Aguilo R, et al. Noninvasive ventilatory support after lung resection surgery. *Chest* 1997; 112:117–121.
36. Perrin C, et al. Prophylactic use of noninvasive ventilation in patients undergoing lung resection surgery. *Respir Med* 2007; 101:1572–1578.
37. Brainard J, et al. Heated humidified high-flow nasal cannula oxygen after thoracic surgery – A randomized prospective clinical pilot trial. *J Crit Care* 2017; 40:225-228.
38. Yu Y, et al. Effect of high-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy for patients with thoracoscopic lobectomy after extubation. *Canadial Respir J* 2017; ID7894631.
39. Ansari B, et al. A randomized controlled trial of high-flow nasal oxygen (Optiflow) as part of an enhanced recovery program after lung resection surgery. *Ann Thorac Surg* 2016; 101:459-64.
40. Futier E, et al. Effect of early postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on hypoxaemia in patients after major abdominal surgery: a French

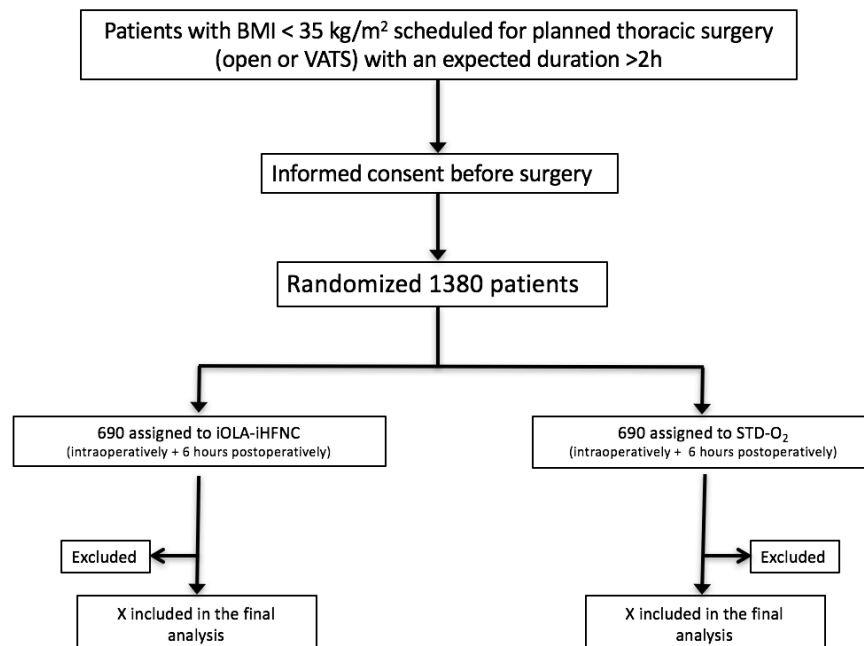
multicenter randomized controlled trial (OPERA). Intensive Care Med 2016; 42:1888-98.

**Diseño.**

El ensayo ha sido diseñado de acuerdo con los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, la Convención del Consejo Europeo relativa a los derechos humanos y la biomedicina, y la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos, y con los requisitos establecidos por la legislación española en el campo de la investigación biomédica, la protección de datos personales y la bioética, que fue clasificada por la Agencia Española de Medicamentos y Medicamentos como un estudio clínico aleatorizado sin medicamentos el 7 de septiembre de 2017 y registrada en 2017 en <http://www.clinicaltrials.gov> con identificación no. NCT03182062. Se requerirá la aprobación del protocolo final por parte del comité local en cada centro de participación antes de la inscripción del paciente.

Ensayo clínico multicéntrico internacional, controlado, no enmascarado, con asignación aleatoria de los pacientes a dos grupos paralelos de manejo ventilatorio (Figura 1).

**Figura 1. Diagrama de flujo CONSORT**



### 1. Grupo STD-O2:

Tras iniciar la ventilación pulmonar selectiva, todos los pacientes recibirán una ventilación de protección pulmonar con un VT de 5-6 ml/kg de peso corporal predicho, PEEP de 4 cmH<sub>2</sub>O y FIO<sub>2</sub> de 0.8. El manejo ventilatorio durante las 6 primeras horas del postoperatorio será con mascarilla Venturi con una FIO<sub>2</sub> mínima para SpO<sub>2</sub> ≥92%.

### 2. Grupo iOLA-iHFNC:

Tras iniciar la VM selectiva (ventilación unipulmonar), a todos los pacientes se les realizará una maniobra de reclutamiento alveolar y se ajustará un nivel individualizado de PEEP. Los pacientes incluidos en este grupo serán ventilados intraoperatoriamente con un VT de 5-6 ml/kg de peso corporal predicho, y con una FIO<sub>2</sub> de 0.8. Tras la extubación, a los 30 minutos una vez ingresado en la unidad de recuperación postanestésica (URPA) se le realizará una maniobra de Air-Test (respiración a FIO<sub>2</sub> 0.21 durante 5 minutos). En el caso de Air-Test negativo (SpO<sub>2</sub> 97%) el paciente será oxigenado con la FIO<sub>2</sub> mínima para mantener una SpO<sub>2</sub> ≥92%. En el caso de Air-Test positivo (SpO<sub>2</sub> <97%) se indicará una oxigenoterapia de alto flujo (HFNC) durante las 6 primeras horas del postoperatorio con un flujo ≥ 50 lpm y con una FIO<sub>2</sub> mínima para SpO<sub>2</sub> ≥92%.

### Población de estudio

Los pacientes que cumplan con todos los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión se incluirán consecutivamente:

Criterios de inclusión: La población de estudio consiste en hombres y mujeres adultos ≥18 años de edad, quienes están programados para una cirugía torácica abierta o videoasistida con ventilación pulmonar selectiva y un tiempo de ventilación mecánica esperado de ≥2 horas (90 min de tiempo quirúrgico).

Criterios de exclusión: 1) Embarazo o lactancia, 2) SDRA moderado o grave definido como PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <200 mmHg, 3) diagnóstico de insuficiencia cardíaca definida como: IC <2,5 ml/min/m<sub>2</sub> y/o soporte inotrópico antes de la cirugía y/o sospecha de insuficiencia cardíaca según los signos clínicos (hipotensión, oliguria, edema pulmonar) junto con NT-proBNP > 13 pg/ml, 4) diagnóstico o sospecha de hipertensión intracraneal (> 15 mmHg), 5) ventilación mecánica en los últimos 15 días (incluido CPAP), 6) presencia de neumotórax o bullas gigantes en una radiografía de tórax o tomografía computarizada (TC), 7) pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que requieren

oxígeno o CPAP, y pacientes que participan en otro estudio con variable de resultado primaria idéntica o similar, 8) Antecedentes de resección pulmonar.

### **Variables de resultado**

#### **Variable principal de resultado (*main endpoint*).**

Endpoint combinado de complicaciones postoperatorias pulmonares aparecidas a partir del momento de la intubación y durante los 7 días siguientes a la intervención quirúrgica. La complicación pulmonar postoperatoria incluirá cualquiera de las siguientes: 1) Atelectasia que requiera broncoscopia, 2) Fracaso respiratorio grave, 3) Neumotórax contralateral al pulmón quirúrgico, 4) Reintubación, 5) SDRA, 6) Infección pulmonar, 7) Fístula broncopleural, 8) Empiema pleural con o sin reintervención.

#### **Otras variables de resultado (*secondary endpoints*).**

- Complicación pulmonar postoperatoria definida como en el endpoint principal pero durante los 30 días siguientes a la intervención.
- Complicaciones pulmonares postoperatorias durante los 7 y 30 días siguientes a la intervención no incluidas en el outcome primario. Se incluyen: 1) Atelectasia sin broncoscopia, 2) Derrame pleural, 3) Broncoespasmo, 4) Fracaso respiratorio leve, 5) Neumonitis por aspiración, 6) Tromboembolismo pulmonar, 7) Reagudización EPOC, 8) Requerimientos de medidas de rescate (CPAP, VMNI, VMI).
- Complicaciones no pulmonares postoperatorias durante los 7 y 30 días siguientes a la intervención. Se incluyen: 1) Isquemia cardiaca, 2) Fibrilación auricular de novo, 3) Sepsis, 4) Shock séptico, 5) Fallo renal agudo, 6) Infección de herida quirúrgica, 7) Otras infecciones, 8) Hemotórax (con o sin reintervención y con o sin transfusión).
- Clasificación de Claven-Dindo (escala de graduación de las diferentes complicaciones quirúrgicas de mayor a menor gravedad).
- Días de estancia en la Unidad de Cuidados Críticos (UCI).
- Ingreso no previsto o reingreso en la UCI.
- Días de estancia hospitalaria.
- Reingreso hospitalario en los 30 días siguientes a la intervención.
- Mortalidad en los 30, 180 y 365 días siguientes a la intervención.



**Otras variables y definiciones.**

- Edad, sexo, altura, peso corporal, índice de masa corporal, estado de ASA, SOFA, escalas ARISCAT e Índice de comorbilidad de Charlson, función pulmonar preoperatoria (gasometría, espirometría, etc.), tipo de intervención, antecedentes personales (patología, medicación, etc).
- Parámetros intraoperatorios de intercambio gaseoso, estado ácido básico y mecánica respiratoria.
- Fármacos anestésicos, técnicas anestésicas (epidural, paravertebral), fluidoterapia y parámetros informativos como tiempo quirúrgico, tiempo de VM, sangrado intraoperatorio, diuresis, etc.

**Figura 2. Cronograma experimental.**

	Aleatorización (Día )	Intraoperatorio (Día 0)	URPA/UCI (Día 0)	Día 1	Día 3	Día 7	Día 30	Día 180	Día 365
<b>PROCEDIMIENTOS</b>									
Consentimiento informado	X								
Historia Clínica	X	X	X	X	X	X	X		
Demografía	X								
<b>INTERVENCIÓN</b>									
Tratamiento/Intervención		X	X						
<b>MEDIDAS DE SEGURIDAD</b>									
Variables de resultado			X	X	X	X	X		
Ingreso UCI/Hospital			X	X	X	X	X		
Mortalidad		X	X	X	X	X	X	X	X
<b>PRUEBAS</b>									
Gasometría arterial		X	X	X (si procede)					
Hemocultivo (si procede)			X	X	X	X	X		
Radiografía de tórax (si procede)			X	X	X	X	X		

## **Método de aleatorización y minimización de sesgos.**

### **Aleatorización:**

Aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión serán aleatorizados (tras obtener el consentimiento informado en la consulta anestésica durante la realización del preoperatorio) a uno de los dos grupos de tratamiento: iOLA-iNIV, y STD-O2.

La aleatorización se realizará online a través del servidor [www.iprove.incliva.es](http://www.iprove.incliva.es) siguiendo el algoritmo Mersenne Twister. Además, en este servidor se pondrán descargar documentos del estudio, consulta de videos formativos, consulta de los IP al centro coordinador, etc.

### **Enmascaramiento:**

Las características del estudio no permiten el enmascaramiento de los investigadores, aunque ambos grupos estarán enmascarados para los investigadores que realicen el análisis estadístico y el promotor del estudio (salvo los análisis en los momentos pre-especificados).

## **Descripción de las intervenciones y operativa del estudio.**

### **Intervenciones:**

A todos los pacientes, independientemente del grupo de estudio al que sea aleatorizado se les realizará una serie de monitorizaciones, tratamientos y cuidados generales óptimos.

### **Monitorización:**

Intraoperatoria: ECG, pulsioximetría, capnografía, temperatura vesical o esofágica, presión arterial invasiva, profundidad anestésica mediante el análisis biespectral (BIS) y relajación neuromuscular con el tren de cuatro (TOF).

Durante la ventilación intraoperatoria se monitorizará el VT, la PEEP, la FIO<sub>2</sub>, la presión pico en vía aérea (Paw), la presión meseta (Pplat), la *driving pressure* (DP) y la compliance dinámica del sistema respiratorio (Cdyn).

El manejo anestésico no relacionado con el manejo ventilatorio, tanto durante el intraoperatorio como en el postoperatorio inmediato (6h), será a elección del médico responsable siguiendo los protocolos establecidos en cada hospital, aunque se establecerán una serie de recomendaciones para garantizar el mejor tratamiento a todos los pacientes del estudio.

**Efectos Adversos**

Se ha diseñado una hoja especial para documentar los efectos adversos en los grupos de pacientes. Por efecto adverso se define a cualquier episodio médico que se produzca, esté o no relacionado con la VM convencional o individualizada, y que no esté relacionado con el estado clínico del paciente. No se estima que los pacientes presenten efectos adversos en relación con este estudio que sean diferentes de los que pueden presentar cualquier paciente ventilado mecánicamente que no participe en este estudio. Los posibles efectos adversos que pudieran aparecer son inestabilidad hemodinámica y excepcionalmente alteración eléctrica cardíaca que asocia inestabilidad hemodinámica y neumotórax. En caso de que estos aparecieran, al igual que durante el manejo clínico estándar se dará tratamiento inmediato. Dicho efecto adverso se documentará en el CRD.

**Duración de la participación de los sujetos.**

Cada paciente se seguirá durante 30 días desde el momento del inicio de la anestesia. El periodo entre el reclutamiento y la intervención quirúrgica puede ser variable en función de la dinámica de cada hospital.

**Momentos de la toma de datos.**

1. Intraoperatoria:
  - T1. 10-20 min tras la IOT en ventilación bipulmonar.
  - T2. Tras iniciar (5-10 min) la ventilación unipulmonar en posición quirúrgica.
  - T3. A los 60 minutos (o final en el caso de que sea antes) de la ventilación unipulmonar.
  - T4. Al final de la cirugía previo a la extubación del paciente (bipulmonar).
2. Postoperatoria:
  - Toma 1: A las 6 h del ingreso en la URPA.
  - Toma 2: A las 24 horas del final de la cirugía.
  - Toma 3: A las 72 h del final de la cirugía.
  - Toma 4: A los 7 días de la cirugía.
  - Toma 5: A los 30 días de la cirugía.

**Aspectos éticos.**

En el presente estudio se respetarán los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo Europeo relativo a los derechos humanos y la biomedicina en la Declaración Universal de la Unesco sobre genoma humano y los derechos humanos, así como los requisitos establecidos por la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética. Se presentará para su autorización al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de referencia. Solo se incluirán en el estudio aquellos pacientes que firmen el consentimiento informado. El promotor del estudio contratará una póliza de seguro que mantendrá activa durante toda la duración del estudio. En todo momento se mantendrá la confidencialidad y seguridad de datos. El promotor del estudio será el responsable de la conservación de registros en cada centro y de la política de publicación.

**Análisis estadístico y tamaño muestral.**

Tamaño de la muestra: Asumiendo un nivel de confianza del 95%, un porcentaje de complicaciones pulmonares de 18% a los 7 días post-intervención, se requieren un total de 655 pacientes por grupo (grupo intervención y grupo control) para poder detectar como significativa, con una potencia del 80%, una reducción absoluta del 5% en la prevalencia de complicaciones pulmonares. Asumiendo un 5% de posibles pérdidas, el tamaño de la muestra final es de 1380 pacientes (690 por grupo).

**Análisis estadístico de los datos.**

Las características de los pacientes se describirán mediante frecuencias y porcentajes, en el caso de variables categóricas, y usando media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico en las variables continuas, dependiendo de la normalidad. Las variables categóricas se compararán usando test Chi-cuadrado o test de Fisher, y se establecerá la magnitud de la asociación con riesgos relativos u odds ratios. Las variables continuas se compararán mediante el test t de Student o el test U de Mann-Whitney, dependiendo de la normalidad. Se compararán las características basales del grupo control y el grupo intervención, y en el caso de encontrar alguna diferencia en variables potencialmente confusoras, se incluirán como variables de ajuste en los modelos multivariantes

correspondientes. La variable principal de resultado será expresada como proporción de complicaciones junto con intervalo de confianza al 95%. Se hará un test de diferencia de proporciones para comparar grupo intervención y grupo control. Las variables de tipo tiempo hasta el evento como tiempo hasta resultado primario o secundario se analizarán usando curvas de Kaplan-Meier y modelos de Cox de riesgos proporcionales. Las variables con diferentes medidas en el tiempo se analizarán usando modelos lineales mixtos. Todos los análisis se harán por intención de tratar y los datos faltantes se imputarán usando métodos de imputación múltiple cuando aparezcan más de un 5% en las variables de resultado primario o secundario. Se considerará un nivel de significación de  $\alpha=0.05$ .

### **Plan de monitorización**

El plan de monitorización se basa en la modificación de los límites de Haybittle-Peto para la paralización de ensayos tras el análisis intermedio en la segunda mitad del periodo de inclusión. El análisis de la variable principal de desenlace será presentada al Comité de Seguridad de manera ciega a los grupos de estudio. El análisis intermedio se realizará una vez obtenidas las variables de eficacia de los primeros 455 pacientes. Si el análisis intermedio es significativo ( $P < 0.001$ ) tanto positivamente como negativamente para el grupo intervención, el comité de seguridad podrá paralizar la inclusión de nuevos pacientes.

### **Limitaciones y Fortalezas del Estudio**

Limitaciones potenciales: No se ha identificado ninguna limitación clínica para este estudio. La única potencial limitación es que debido al estado funcional del paciente durante el intraoperatorio no tolere el aumento de presión intratorácica necesario para revertir las atelectasias y calcular la OL-PEEP o la negativa del paciente a la ventilación no-invasiva durante el postoperatorio.

Solidez e impacto: Este es el primer estudio aleatorizado que evalúa a nivel multicéntrico los beneficios de la estrategia de pulmón abierto perioperatoria. Si nuestra hipótesis es correcta, dicha estrategia tendrá un impacto considerable en la reducción de las complicaciones postoperatorias, reduciendo los reingresos no programados en cuidados críticos los días de hospitalización y los costes sanitarios.

## Metodología de estudio.

### Descripción del manejo experimental perioperatorio de los grupos de estudio.

#### Manejo general para todos los pacientes (ambos grupos de estudio):

- A todos los pacientes se realizará pre-inducción anestésica con FIO<sub>2</sub> de 1.0 durante 5 min.
- Todos los pacientes incluidos en el estudio serán ventilados en modo controlado por volumen (VCV) con VT intraoperatorio de 8 ml/kg (durante la ventilación bipulmonar) y de 5-6 ml/kg (durante la ventilación unipulmonar) de peso corporal ideal y **PEEP de 4 cmH<sub>2</sub>O** manteniendo una presión meseta (Pplat)  $\leq 25$  cmH<sub>2</sub>O. En caso de Pplat  $> 25$  cmH<sub>2</sub>O se descenderá el VT en 1 ml/kg hasta Pplat  $\leq 25$  cmH<sub>2</sub>O. Flujo cuadrado, tiempo de meseta del 5-10% del tiempo inspiratorio con una relación inspiración: espiración (I:E) de 1:2 que podrá ser modificada a elección del anesthesiólogo responsable con el objetivo de evitar la aparición de PEEP intrínseca. Frecuencia respiratoria ajustada para mantener una presión de dióxido de carbono al final de la espiración (etCO<sub>2</sub>) de entre 35-45 mmHg. **La FIO<sub>2</sub> será de 0.8. Al finalizar la ventilación unipulmonar se realizará a TODOS los paciente del estudio una maniobra de reclutamiento con el ajuste de PEEP previo en función del grupo asignado.**

- **En TODOS los pacientes DEBE comprobarse la correcta colocación del TET bajo visión FIBROBRONCOSCÓPICA**

- Durante la educación anestésica (cuando el paciente comience con ventilación espontánea) la FIO<sub>2</sub> será de 1.0. Durante la fase de destete intraoperatoria (hasta la extubación) se mantendrá el nivel de presión espiratoria en vía aérea que el paciente tenga pautado durante el intraoperatorio, bien con PEEP o bien con CPAP.

- Está contraindicada la extubación con presión positiva o aspiración a través del dispositivo traqueal. En caso de necesidad (por acúmulo de secreciones), la aspiración se realizará al menos 10 min antes de la extubación. Tras la aspiración se conectará de nuevo a VM. En caso de que el paciente esté aleatorizado en el grupo iOLA-iHFNC se realizará una nueva maniobra de reclutamiento alveolar ajustando el nivel de PEEP previamente programado.

- **Una vez extubado y hasta la llegada a la unidad de reanimación postanestésica (URPA), el paciente se oxigenará a través de una mascarilla Venturi con FIO<sub>2</sub> de 0.5**

**hasta 15 min posteriores al ingreso donde se le pautará la terapia en función del grupo aleatorizado.**

Maniobra de reclutamiento alveolar y ajuste de PEEP (Grupo iOLA-iHFNC).

La maniobra de reclutamiento alveolar (MRA) se realizará cuando el paciente esté posicionado, se haya iniciado la ventilación unipulmonar y tras la toma de datos en VM unipulmonar. Previo a la realización de la maniobra se debe asegurar una adecuada estabilidad hemodinámica (presión arterial media (PAM)  $>70$  mmHg y/o índice cardiaco (IC)  $>2,5$  ml/min/m<sup>2</sup>) durante al menos 5 min previos a la maniobra y adecuada relajación neuromuscular con 0 respuestas de 4, mediante el tren de cuatro (TOF). Si durante la MRA aparece inestabilidad hemodinámica (disminución IC o de la PAM  $>30\%$  se abortará la maniobra, se administrarán 5-15 mg de Efedrina o 0,10-0,15 mg de Fenilefrina y se realizará de nuevo la MRA.

La efectividad de MRA y ajuste de PEEP será evaluado cada 40 min durante el intraoperatorio. Si se produce una caída de Cdyn  $\geq 10\%$  se realizará una nueva MRA y ajuste de PEEP.

#### **Maniobra de reclutamiento alveolar:**

Para iniciar la MRA cambiaremos el modo ventilatorio a ventilación controlada por presión (PCV) con una presión control de 20 cmH<sub>2</sub>O. Una frecuencia respiratoria (FR) de 15 rpm, relación I:E de 1:1, FIO<sub>2</sub> de 0.8 y PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O. Se aumentará el nivel de PEEP de 5 en 5 cmH<sub>2</sub>O cada 5 ciclos respiratorios aumentando a 10 ciclos en el último nivel de PEEP (20 cmH<sub>2</sub>O), consiguiendo una presión de apertura en vía aérea de 40 cmH<sub>2</sub>O (Duración de la maniobra: 80 seg).

#### **Cálculo de PEEP óptima (OL-PEEP):**

Cambiaremos de nuevo el modo ventilatorio a ventilación controlada por volumen (VCV) con un VT de 5-6 ml/Kg, FR de 15 rpm y ajustaremos una PEEP de 20 cmH<sub>2</sub>O. Descenderemos el nivel de PEEP de 2 en 2 cmH<sub>2</sub>O cada 15 segundos hasta conseguir la PEEP con mejor Cdyn. **En el caso de que durante la maniobra de cálculo de PEEP óptima la mejor Cdyn sea obtenida con varios niveles de PEEP, se escogerá como óptimo el de menor driving pressure (Pmeseta – PEEP).** Una vez conocido el nivel de







**Despresurización accidental de la vía aérea**

Cuando se produzca una desconexión del TET o de las tubuladuras, se realizará una nueva MRA y se ajustará el nivel de PEEP pautado previamente en el grupo iPROVE-iHFNC.

**Disminución de la Cdyn**

Se realizará una nueva MRA y ajuste de OL-PEEP. A diferencia del primer cálculo de OL-PEEP, en los posteriores se comenzará con un nivel de PEEP de 3 niveles superior al nivel de OL-PEEP previo (ej: si la OL-PEEP era de 8 cmH<sub>2</sub>O, se comenzará el cálculo en 14 cmH<sub>2</sub>O).

**Maniobras de rescate intraoperatorio:**

En caso de hipoxemia arterial definida como SpO<sub>2</sub> < 92%,

- **Grupo iOLA-iHFNC:** Nueva MRA y ajuste de OL-PEEP. Si persiste la SpO<sub>2</sub> <92%, aumentos de FIO<sub>2</sub> en niveles de 0.1 hasta FIO<sub>2</sub> de 1.0. Si persiste SpO<sub>2</sub> <92% se iniciará CPAP en pulmón no-dependiente.

- **Grupo STD-O<sub>2</sub>:** Aumento de FIO<sub>2</sub> en niveles de 0.1 hasta el 1.0. Si persiste SpO<sub>2</sub> <92%, aumentos de PEEP de 2 en 2 cmH<sub>2</sub>O hasta 10. Si persiste SpO<sub>2</sub> <92% se iniciará CPAP en pulmón no-dependiente.

**Maniobra de reclutamiento pulmón no dependiente:**

En caso de que se requiera la realización de una maniobra de reclutamiento en el pulmón no dependiente bien para un test de fugas o como rescate a una hipoxemia, este se realizará conectando un sistema de CPAP con un flujo de oxígeno adecuado, incrementando el nivel de CPAP en pasos de 5 en 5 cmH<sub>2</sub>O desde 5 hasta 10 cmH<sub>2</sub>O cada 5 segundos. En el caso de que se realice la maniobra para el test de fugas, tras esta se despresurizará el pulmón. En el caso de hipoxemia se mantendrá el nivel mínimo de CPAP que mantenga una SpO<sub>2</sub> ≥92%.

**Manejo postoperatorio:**

Todos los pacientes del estudio permanecerán un mínimo de 6 h en la URPA. Durante los primeros 15 min TODOS los pacientes del estudio serán oxigenados con mascarilla Venturi FIO<sub>2</sub> 0.5. **A TODOS los pacientes del estudio se les realizará el Air-Test a los 15-30 minutos de ingreso en la URPA.**

- **Grupo iOLA-iHFNC:** El manejo se indicará en función del Air-Test. Si Air-Test negativo (SpO<sub>2</sub> ≥97%) se oxigenará al paciente con mascarilla Venturi con una FIO<sub>2</sub>

mínima para  $SpO_2 \geq 92\%$ . Si Air-Test positivo ( $SpO_2 < 97\%$ ) se iniciará terapia HFNC durante 6 horas **con un flujo  $\geq 50$  lpm y**  $FIO_2$  mínima para  $SpO_2 \geq 92\%$ .

- **Grupo STD-O<sub>2</sub>**: Mascarilla Venturi con una  $FIO_2$  mínima para  $SpO_2 \geq 92\%$ .

### **Maniobra de rescate postoperatoria:**

Se iniciarán maniobras de rescate si se produce hipoxemia postoperatoria definida como  $SpO_2 < 92\%$ .

**Grupo iOLA-iHFNC:** 1) Se iniciará ventilación mecánica no invasiva con una presión inspiratoria (IPAP) de 8 cmH<sub>2</sub>O. Este nivel de presión podrá variar entre 4 y 12 cmH<sub>2</sub>O para mantener una FR < 25 rpm, presión espiratoria (EPAP) de 5 cmH<sub>2</sub>O y  $FIO_2$  mínima para  $SpO_2 \geq 92\%$ . 2) Si persiste hipoxemia, se incrementará la EPAP a 10 cmH<sub>2</sub>O; 3) Si paciente con IMC > de 30 o persiste hipoxemia y/o hipercapnia, ( $PaCO_2 > 50$  mmHg con pH < 7.30), taquipnea (FR > 25 rpm) o utilización de la musculatura respiratoria accesoria, incrementar la IPAP a 12 cmH<sub>2</sub>O (la interface y el ventilador utilizado será el disponible en cada centro).

**Grupo STD-O<sub>2</sub>:** 1) Se iniciará el tratamiento con una CPAP de 5 cmH<sub>2</sub>O. 2) Si paciente con IMC >30 o persiste hipoxemia y/o hipercapnia, ( $PaCO_2 > 50$  mmHg con pH <7.30), taquipnea (FR >25 rpm) o utilización de la musculatura respiratoria accesoria, iniciar VMNI con EPAP de 5 cmH<sub>2</sub>O e IPAP de 8 cmH<sub>2</sub>O (la interface y el ventilador utilizado será el disponible en cada centro).

Se procederá a la IOT tras una hora de VMNI si los pacientes presentan al menos 1 de los siguientes: 1) Hipoxemia severa ( $SpO_2 < 80\%$  con  $FIO_2$  de 1.0); 2) Acidosis respiratoria (pH <7,25 con  $PaCO_2 > 60$  mmHg); 3) Signos de distrés con utilización de musculatura accesoria, movimientos paradójicos tóraco-abdominales.

Se procederá a la IOT SIN pautar VMNI si además los pacientes presentan al menos 1 de los siguientes: Inestabilidad hemodinámica (PAS <80 mmHg o PAS <40% de la basal o requerimientos de drogas >2h para mantener PAS >80mmHg; 5) Arritmias ventriculares con repercusión hemodinámica o signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica; 6) Coma Glasgow Scale (CGS) <9; 7) Requerimiento de sedación por agitación.

### **Etapas de desarrollo y distribución de tareas**

Dentro del estudio se pueden distinguir las siguientes fases, algunas de las cuales ya iniciadas.

### **1. Redacción del protocolo y difusión a nivel nacional para la inclusión de centros.**

Desde los Servicios de Anestesiología del Hospital Clínico y Sant Pau se está difundiendo una invitación para que los anesestesiólogos interesados puedan participar incluyendo los pacientes de sus centros. Esta etapa está siendo desarrollada por el Dr. Ferrando y la Dra. Unzueta.

Posteriormente se realizará la tramitación de las autorizaciones legalmente establecidas, así como la definición de los centros e investigadores.

### **2. Periodo de formación**

Esta etapa ya ha sido parcialmente desarrollada por la mayoría de centros participantes en un registro multicéntrico nacional donde se incluyeron un total de 690 pacientes y que actualmente está en fase de análisis de resultados. El resto de formación complementaria se realizará mediante videoconferencia y videos tutoriales de formación en el manejo ventilatorio de aquellas maniobras específicas del estudio. Responsables: Dr. C. Ferrando, Dra. C. Unzueta.

### **3. Inclusión de los pacientes y recogida de datos.**

Esta etapa se iniciará en cada centro, tras la aprobación de cada CEIC local y la obtención de la resolución favorable de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma implicada, conforme al protocolo establecido. La inclusión de pacientes y la recogida de datos se desarrollará durante los tres años de ejecución del proyecto (2018-2020). La recogida de datos del Hospital Clínico de Valencia será realizada por todo el equipo investigador. En el resto de hospitales la recogida se realizará por los investigadores colaboradores.

Simultáneamente con el periodo de reclutamiento, se prevé realizar 15 experiencias a la semana (60 al mes), iniciándose cada experiencia en el momento de la inclusión del paciente en el estudio según el protocolo de trabajo, y finalizándose 30 días después de la inclusión en el estudio. Se establece un periodo mínimo de 2 meses extra cada año puesto que es posible que algún mes debido a la sobrecarga de trabajo o a la falta de pacientes con criterios de inclusión o bien por no obtener la firma del consentimiento informado.

De este modo se ha elaborado el siguiente CRONOGRAMA ANUAL:

Primer año:

Reclutamiento, desarrollo de las experiencias y recogida de datos: 8 meses.

Procesamiento de datos, análisis estadístico y desarrollo de la memoria anual: 2 meses.

Meses extra por las razones detalladas anteriormente: 2 meses.

Segundo año:

Reclutamiento, desarrollo de las experiencias y recogida de datos: 8 meses.

Procesamiento de datos, análisis estadístico y desarrollo de la memoria anual: 2 meses.

Meses extra por las razones detalladas anteriormente: 2 meses.

Tercer año:

Reclutamiento, desarrollo de las experiencias y recogida de datos: 8 meses.

Procesamiento de datos, análisis estadístico y desarrollo de la memoria definitiva: 2 meses.

Meses extra por las razones detalladas anteriormente: 2 meses.

**4. Análisis estadísticos intermedios y análisis final de los datos.**

En el 4º trimestre del 1º, 2º y 3º año, y siguiendo lo descrito en el apartado de “Diseño del Estudio” el epidemiólogo clínico del equipo **Julian Librero**, en colaboración con la persona contratada como *project manager*, los IP y Gerardo Tusman como investigador consultor experto, realizarán los análisis intermedios y los finales, respectivamente.

**5. Redacción de manuscritos**

A finales del mes de septiembre del 3º año, se iniciará la redacción de manuscritos. Todos los miembros del equipo investigador y el resto de investigadores participantes serán autores de las publicaciones que genere este estudio. Los sucesivos borradores serán distribuidos entre todos ellos para recoger sus aportaciones y correcciones.

**6. Comunicación de resultados y/o publicación de los mismos**

Los resultados del presente estudio está previsto comunicarlos en los congresos nacional y europeo de Anestesiología y Reanimación.

La publicación de los resultados se realizará en alguna de las revistas científicas internacionales relacionadas con el tema del estudio.

Así mismo, en base a los resultados obtenidos, se difundirán por primera vez las recomendaciones de manejo ventilatorio perioperatorio en pacientes intervenidos de

cirugía torácica que requieran ventilación unipulmonar. A las recomendaciones se les dará difusión nacional e internacional.

**Plan de difusión:**

Relevancia del proyecto en cuanto a su impacto clínico y asistencial

Cada día son más los pacientes que cumplen con los factores de riesgo de desarrollar una complicación pulmonar postoperatoria y que se someten a intervenciones quirúrgicas. Si se demuestra que un manejo ventilatorio perioperatorio consistente en una estrategia de pulmón abierto disminuye la incidencia de complicaciones pulmonares postoperatorias y la estancia hospitalaria, se obtendría un notable avance clínico en el manejo de estos pacientes. Cabe recordar que las complicaciones postoperatorias son muy frecuentes en cualquier paciente intervenido quirúrgicamente y que requiera de ventilación mecánica. La aparición de estas complicaciones genera un aumento en el consumo de recursos sanitarios muy importante, a nivel material, farmacológico y de recursos humanos. Una de las consecuencias más importantes de la aparición de estas complicaciones es el aumento de los reingresos no programados en las UCIs que oscilan entre un 9 y 90%, aumento de 4 días de media en la estancia en las UCI con aumento de 8 días de media en la estancia hospitalaria e incluso un aumento de la mortalidad perioperatoria.

Hay que resaltar que cada día estrategias ventilatorias más fisiológicas demuestran más beneficios en los pacientes con lesión pulmonar y en los pacientes con pulmón sano. Sin embargo, a día de hoy no existe ningún estudio clínico que demuestre en este tipo de pacientes que una estrategia perioperatoria de pulmón abierto disminuya la incidencia de complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria.