

Recomendamos a nuestros lectores visitar la versión online de la revista (www.ramr.org), donde se puede acceder directamente a los links para leer los artículos citados que son de acceso gratuito.

ARTÍCULOS SELECCIONADOS DE LA ESPECIALIDAD

Desviaciones prácticas en ensayos controlados y randomizados: identificación, impacto y posibles soluciones

Artículo original: Practice Misalignments in Randomized Controlled Trials: Identification, Impact and Potential Solutions

Autores: Deans KJ, Minneci PC, Danner RL, Eichacker PQ, Natanson C
Anesth Analg 2010; 111(2): 444–450.

Comentado por: Carlos H. Bevilacqua

El presente comentario bibliográfico da cuenta de una publicación de dos años de antigüedad, sin embargo, la importancia del tema y el prestigio de sus autores merecen su lectura.

En primer lugar se comenta el artículo en cuestión y a continuación la respuesta de los autores a una carta de lectores, que esta publicación mereció.

De cualquier modo, se mencionan las fuentes bibliográficas y se brinda un acceso directo al artículo completo (disponible en la versión electrónica de la Revista).

Una apropiada selección de grupos para estudios controlados randomizados es fundamental en la generación de resultados que sean interpretables y generalizables.

Los grupos control deben verdaderamente reflejar los comportamientos establecidos en la práctica. Este objetivo es particularmente incómodo para los investigadores cuando se trata de tratamientos que son titulados según el paciente, por su peso, sus índices de gravedad, etc. Para eliminar esta heterogeneidad en el diseño del ensayo, muchos han optado por emplear una dosis fija. A pesar de que esta metodología también puede ofrecer resultados que sean estadísticamente significativos, los resultados pueden ser difíciles de interpretar.

Con este diseño se crean grupos que reciben dosis que son distintas de las que verdaderamente empleamos en la práctica clínica diaria. Estos subgrupos “desalineados, fuera de rango o desviados” pueden tener evoluciones peores que las observadas con tratamientos a dosis convencionales. Esto puede ocurrir con cualquier ensayo que investigue una enfermedad, cuyo tratamiento varía con la gravedad del caso en particular u otras características del paciente (edad, peso, comorbilidades, etc).

En este trabajo los autores hacen referencia a tres conocidos ensayos clínicos controlados y randomizados donde esta falta de titulación pudo afectar la seguridad y los resultados. Luego, sobre el final sugieren opciones para el diseño de los ensayos que minimicen el impacto de estas variables.

El primero es el estudio canadiense TRICC sobre Requerimientos de Transfusiones en Cuidados Críticos (Crit Care Med 2007; 35 (6): 1509-1516).

Aquí los pacientes fueron asignados a dos políticas transfusionales: una liberal (Hb < de 10g/dl) y otra rama restrictiva (Hb < de 7g/dl). En este grupo de pacientes la mortalidad fue significativamente mayor en el grupo liberal.

De esta manera, fueron enrolados pacientes en ambas ramas sin considerar sus comorbilidades, edad, condición general, *score* de APACHE II o la existencia de isquemia miocárdica. Estos son algunos de los elementos que usualmente los intensivistas consideran al momento de decidir una transfusión. Obviamente el diseño de este estudio impedía modificar esa decisión. Aquí la mortalidad a los 30 días fue menor en los pacientes con antecedentes

de isquemia miocárdica y sometidos al brazo liberal del estudio.

Estas desviaciones del estudio TRICC hacen difíciles y engañosas las conclusiones del mismo.

El segundo ejemplo que brindan es el ARDS-Network que randomizó pacientes con distress respiratorio para someterlos a ventilación mecánica con volúmenes corrientes de 6ml/Kg vs 12 ml/Kg de peso teórico (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8).

En este caso no se consideraron las prácticas habituales, como ventilar con volúmenes adaptados a la injuria pulmonar existente o a los valores de compliance, presión media en la vía aérea, etc. El estudio debió ser suspendido prematuramente en un análisis interino porque las diferencias eran evidentemente favorables en el grupo protector. Pero el hecho de no comparar 6ml/kg con el tratamiento convencional debilita sus conclusiones.

Para el último ejemplo eligen un trabajo que demuestra que estos errores pueden cometerse en cualquier campo de la medicina (A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med* 2000; 343: 1290-7).

Se trata de un estudio que pretendía evaluar los tratamientos para los pacientes con dependencia de opiáceos.

Carta al Editor

¿Ponerse en los zapatos de quién?

Walk a Mile in Whose Shoes?

Autores: Deans KJ, Minneci P, Eichacker PQ, Danner RL, Natanson, C.

Comentado por: Carlos H. Bevilacqua

Fisher & Shafer plantean tres temas sobre el problema de las distorsiones prácticas en los ensayos clínicos, en un editorial que acompaña nuestro artículo.

En primer término afirman que las distorsiones clínicas ocurren con frecuencia en investigación clínica y son ordenadas por las agencias reguladoras.

Para apoyar esta idea, los autores ofrecen cuatro tipos de ensayos como ejemplos:

Ensayos de la industria farmacéutica

Ensayos en los que el placebo es aceptable

Ensayos de bioequivalencia

Estudios de farmacología clínica para determinación de dosis.

Se asignaron tres grupos para recibir metadona, buprenorfina o acetato de levometadil, todos ellos en dosis mayores a las convencionalmente empleadas en la práctica clínica habitual. El grupo control fue tratado con dosis fijas inamovibles y no titulables de 20mg de metadona/día (una dosis menor que la empleada usualmente).

Las conclusiones fueron que los tres brazos con dosis más altas evolucionaban mejor. Sin embargo, el diseño disponía el incremento de las dosis en los sujetos que faltaban a alguna cita, o en aquellos en que se comprobaba que volvían a consumir opiáceos.

Como queda claro, semejante diseño quita valor a la experiencia.

Conclusiones

Los autores concluyen en que aquellos estudios que no incluyan un grupo control, que refleje los usos y costumbres del tratamiento usual, no permitirán probar que lo que se ensaya es mejor. Es más, el emplear rígidamente un tratamiento, sin adaptarlo a las condiciones del paciente (edad, peso, comorbilidades, etc.) puede provocar daño innecesario en el grupo control.

La escasez de recursos no debe justificar la realización de estudios potencialmente dañinos y cuyos resultados no pueden ser empleados para cambiar la práctica habitual.

El buen diseño del estudio y su factibilidad siguen siendo un desafío para un investigador clínico.

En segundo término, argumentan que las restricciones de costos impiden que los investigadores aborden el tema de la distorsión.

Finalmente, concluyen que a pesar de las largas deliberaciones y preocupaciones, estas distorsiones o faltas de adecuación serían inevitables.

Los ensayos afectados por distorsiones clínicas investigan intervenciones usuales que son tituladas por factores clínicos para maximizar el beneficio o evitar los riesgos. Esos estudios son de poco interés para la industria farmacéutica.

La FDA no requiere diseños de ensayos alterados por distorsiones prácticas.

Es más, esas desviaciones que perjudican la seguridad del paciente son infrecuentes en los estudios en los que el placebo es una alternativa aceptable al tratamiento usual.

Los estudios de bioequivalencia típicamente comparan una droga establecida con una nueva. La dosis no se titula y un grupo de pacientes recibirá una droga ya aprobada.

Los estudios farmacológicos son usualmente pequeños ensayos en la investigación de nuevas drogas en fase I o II que exploran la relación entre la dosis y sus efectos terapéuticos. A pesar de que los pacientes pueden ser dañados en estos estudios, la dosis no está reconocidamente distorsionada con las necesidades del paciente en la randomización.

Como se ha definido previamente, las serias inadecuaciones clínicas ocurren en estudios de intervenciones establecidas y tituladas al pie de la cama, para condiciones que amenazan la vida.

Los grandes ensayos de fase III facilitan la identificación de subgrupos “distorsionados”.

Los estudios afectados no tienen grupo placebo y ninguna de sus ramas representa adecuadamente el tratamiento usual.

La randomización cambia el tratamiento de un paciente de individualizado a un tratamiento fijo, con alcances terapéuticos ampliamente variables, independientemente de la percepción o la determinación de riesgos y beneficios.

La ausencia de un grupo control apropiado impide un adecuado monitoreo de la seguridad, particularmente en ensayos con alta morbimortalidad de base.

Una de las posibles soluciones discutidas en nuestro artículo, para mejorar la seguridad y validez de los ensayos, fue la de incluir una tercer rama, un verdadero grupo control que represente el tratamiento convencional o aceptado como usual.

Fisher y Shafer no manifiestan directamente su desacuerdo con las ventajas de seguridad o los méritos científicos de diseños alternativos de estudios. En cambio, argumentan que agregar un tercer “brazo” al estudio incrementaría el tiempo necesario para completar el ensayo y costaría demasiado dinero.

De todos modos, como se menciona en nuestro artículo, ocuparse de las distorsiones prácticas no requiere invariablemente de una tercera rama.

Por último, el editorial opina que largas deliberaciones no necesariamente evitarán distorsiones.

Aun en ensayos bien diseñados, su calidad y seguridad se beneficiarían si los médicos participantes, las agencias financiadoras y los comités revisores institucionales estuvieran en conocimiento de estos riesgos potenciales.

Fisher y Shafer concluyen que el diseño más eficiente para contestar la pregunta sería un ensayo clínico de dosis fija, a pesar de las inadecuaciones prácticas y nos piden a nosotros que “caminemos una milla en los zapatos de los investigadores”.

La eficiencia no garantiza la seguridad del paciente. Antes de hacerse cargo conscientemente de un ensayo con serias distorsiones clínicas, nosotros debiéramos caminar una milla con los zapatos de un paciente críticamente enfermo, sujeto de investigación.

Bibliografía

1. Fisher D, Shafer SL. Walk a mile in my shoes. *Anesth Analg* 2010; 111: 264-5.
2. Deans KJ, Minneci PC, Danner RL, Eichacker PQ, Natanson C. Practice misalignments in randomized controlled trials: identification, impact, and potential solutions. *Anesth Analg* 2010; 111: 444-50.
3. Deans KJ, Minneci PC, Suffredini AF, Danner RL, Hoffman WD, Ciu X, Klein HG, Schechter AN, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Randomization in clinical trials of titrated therapies: unintended consequences of using fixed treatment protocols. *Crit Care Med* 2007; 35: 1509-16.
4. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8.
5. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-17.

Conozca su ventilador para anular la fuga

Know Your Ventilator to Beat the Leak

Autores: Dean RH, Branson RD
CHEST 2012; 2: 142

Comentado por Lic. Adrián Gallardo
Clínica Modelo de Morón

La aparición de la ventilación no invasiva (VNI), desde hace ya muchos años, pero particularmente

durante los últimos veinte donde ha tomado mayor auge y consideración, ha venido a representar una

herramienta de uso cotidiano y habitual dentro de los cuidados respiratorios ya sea en las unidades de cuidados críticos (UTI, UCO) o en las salas de observaciones o de internación general. Si bien aún continúan los estudios para determinar con precisión la utilidad y beneficios de los distintos equipos, modos ventilatorios e interfaces, ya son reconocidos sus logros en las reagudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en el edema agudo de pulmón de origen cardiogénico. Enfermedades como la fibrosis quística, asma, neumonías o patologías neuromusculares también han sido tratadas con VNI y han obtenido distintos resultados según los estudios observados. Lo cierto es que existen muchas variables que pueden afectar su correcto funcionamiento y determinar el éxito o fracaso en su empleo. Algunas de estas causas son: gatillado prematuro, inefectivo, tardío o auto-gatillado, progresión de la patología de base, excesiva fuga, presurización ineficiente, pobre selección del paciente, entre otras. Todas ellas producen asincronías paciente-ventilador lo que hace mayor la posibilidad de fracaso de la técnica. Los autores del presente artículo sostienen que una de las formas que tenemos para minimizar los eventos asincrónicos, y así aumentar las posibilidades de éxito, es disminuir las fugas para lo cual es indispensable el conocimiento del ventilador con el cual trabajamos.

Hess y Branson mencionan que aunque la utilización de la VNI se ha incrementado, aún así continúa siendo subutilizada y muchos pacientes no responden a su aplicación y deben ser intubados. Estos fallos de la VNI responden a distintos factores (mencionados más arriba) y en algunos casos se ha verificado la falta de equipamiento adecuado como uno de los impedimentos para su uso, esto puede referirse tanto a la interface como al ventilador mismo. La interacción de estos dos últimos elementos es una de las cuestiones más importantes al considerar las asincronías paciente-ventilador; así mencionan que la asincronía más común en VNI es el auto-gatillado, el que podría ser causado por las fugas existentes y la imposibilidad del ventilador de reconocer el esfuerzo del paciente ante la presencia de esa fuga.

Los autores hacen referencia a tres tipos de ventiladores que podemos dividir en: ventiladores binivelados, con un circuito de tubuladura única y un puerto exhalatorio (whisper) que puede estar en la interface o en la tubuladura, proximal a la interface; ventiladores de cuidados críticos, con doble tubuladura (rama inspiratoria y rama espiratoria) y válvula de espiración activa, la que es abierta al ciclarse desde la inspiración a la espiración y luego se cierra; y ventiladores intermedios entre

los dos anteriores, que son utilizados básicamente en cuidados domiciliarios y pueden ser fácilmente transportados, disponiendo de puertos exhalatorios activos o pasivos.

Los equipos de doble circuito usualmente no toleraban las fugas, mientras que en los equipos que cuentan con circuito único no sólo se compensan las fugas sino que además son necesarias para no generar la reinhalación del CO₂ espirado por el paciente. No obstante, la nueva generación de ventiladores para cuidados críticos (Puritan-Bennett 840, por ejemplo) tiene la posibilidad de compensar las fugas, intencionales o no, características de este tipo de ventilación y otros tipos de parámetros que mejoran la sincronía paciente-ventilador tales como limitación del tiempo inspiratorio, ajuste de la sensibilidad y tipo de disparo, entre otras. Distintos estudios se realizaron para evaluar las fugas de los equipos de VNI e incluso fueron comparados con los equipos desarrollados para ventilación invasiva o ventiladores de cuidados críticos (con doble circuito), tal es el caso de Carteaux y cols. El estudio puede verse en el número del mes de agosto de CHEST, sobre el cual versa el editorial de esta revisión.

Los resultados podrían aplicarse a la práctica clínica diaria, según Hess y Branson, si bien poseen la limitación de haber sido realizados sobre un modelo y no sobre pacientes reales (en el estudio de banco). El inconveniente es simple de ver: solo cuentan con un patrón respiratorio, una misma resistencia y compliance, etc. Sabemos que la realidad es bien diferente, aunque en este caso particular Carteaux y cols consiguieron lograr un modelo donde la fuga inspiratoria fue mayor que la espiratoria, lo cual se acerca más al “modelo real” de paciente con VNI. En el caso del estudio clínico, Hess y Branson objetan la utilización de una interface oronasal, por lo cual sus hallazgos no podrían ser trasladados a aquellos pacientes que utilicen interfaces donde pueda existir fuga de aire por la boca (interfaces nasales). No obstante, sus resultados arrojan a la luz aquello que sabíamos, o creíamos saber: “aunque los equipos de cuidados críticos tengan un algoritmo de compensación de fugas, su rendimiento no es lo suficientemente bueno en comparación con aquellos que solo están diseñados para realizar VNI”. Este tipo de equipo tiene una sincronización paciente-ventilador en presencia de fugas equiparable a la que tienen los equipos de cuidados críticos sin ellas. Los equipos de cuidados críticos y los de transporte no tendrían una respuesta consistente y por ello su utilización para realizar VNI debería ser estudiada cuidadosamente en cada caso particular.

Para lidiar con las fugas, los autores proponen: 1) minimizar la fuga (esto podría relacionarse con la elección adecuada de la interface y su ajuste), y 2) compensar la fuga (en este caso la elección del equipo es de vital importancia)

Tal vez la mejor sincronía paciente-ventilador la tengan los equipos binivelados, en comparación con los equipos de cuidados críticos y los de transporte, por estar diseñados para

funcionar con fuga (fuga intencional), ausente en los otros. Cabría preguntarse si los futuros algoritmos de compensación de fugas para los equipos de cuidados críticos, originalmente diseñados para funcionar sin ellas, alcanzarán los niveles de compensación necesarios para proveer una sincronía lo suficientemente eficaz como para prescindir de los equipos binivelados.

Extubación y el mito del "mínimo seteo del ventilador"

Extubation and the Myth of "Minimal Ventilator Settings"

"Deciding when to extubate a patient requires clinical judgment that balances the potential benefits of early extubation against the potential harms and costs of failed extubation"

Babak Mokhlesi MD MSc et al
Resp Care 2007; 52: 12

Autor: Tobin MJ

Am J Resp Crit Care Med 2012; 185: 349-50

Comentado por Lic. Adrián Gallardo

Clínica Modelo de Morón

A propósito de los comentarios realizados sobre el artículo "*Extubation and the myth of minimal ventilator settings*", publicado por el Dr. Martin Tobin en el *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* y presentado en el pasado número del mes de marzo de esta revista, seguimos con las repercusiones del mes de julio.

Comentario I

Los autores de estas "correspondencias" (divididos en dos grupos), sugieren que el Dr. Tobin omite, o desconoce, la intervención de otros factores que serían de relevante importancia. Es así que algunos de ellos, luego de confirmar su interés y de acuerdo con lo expuesto por el autor, mencionan que esa supuesta ayuda mínima reduce tanto las cargas elásticas como resistivas, de tal manera que una buena opción sería utilizar la compensación automática del tubo para no subestimar la elastancia post extubación y evitar las posibles consecuencias indeseadas; si bien, aclaran, este método parece ser efectivo, los estudios han fallado en demostrar su ventaja por sobre el resto de las modalidades de destete.

Estos autores, además, mencionan haber observado eventos similares a los descriptos por el Dr. Tobin ante la presencia de un paciente que

es privado abruptamente de la presión positiva provista por el respirador. Sin embargo, hacen alusión a estudios donde no se reportaron consecuencias catastróficas al comparar el retiro de la ventilación usando tubo en T o presión de soporte. Ensayan la siguiente teoría: "*una simple explicación podría ser que estos eventos son raros*", y especulan que estas situaciones dramáticas podrían darse más frecuentemente en "*pacientes con una reserva cardíaca limitada*". Por estos motivos sostienen que los eventos catastróficos durante el destete deberían estar relacionados con la incidencia de enfermedades cardiovasculares y su severidad. Para sostener la afirmación citan un estudio de Lemaire quien evaluó a 15 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad cardiovascular. Allí, los pacientes con ventilación espontánea desarrollaban rápidamente dilatación ventricular derecha debido al aumento del retorno venoso, reducción de la complacencia del ventrículo izquierdo, aumento de la post carga del ventrículo izquierdo y un notable incremento de la presión de oclusión de la arteria pulmonar. De estos pacientes, nueve pudieron ser destetados exitosamente luego de tratar su condición cardíaca.

Finalmente dicen: "*vale la pena mencionar que aun bajos niveles de presión positiva pueden*

ser terapéuticos para algunos pacientes y el retiro abrupto de ella puede conducir a severos eventos adversos”.

Comentario II

Por otro lado, Hogdson RE y Richards G, dicen que Tobin hace referencia a “*his own experiences*” (sus propias experiencias) aunque coinciden en que un 70% de los pacientes pueden ser extubados luego de pruebas de ventilación espontánea desde presión de soporte o con pieza de tubo en T. El problema es el 30% restante. Luego afirman, respecto del artículo, que el Dr. Tobin apunta a la descompensación cardiovascular como la primera razón del fallo de weaning, ya que al desconectar la ventilación mecánica, estaríamos privando al paciente de un “*inotrópico positivo*”.

Esto es cierto en el punto en que la ventilación mecánica a presión positiva provee de un “microambiente” favorable en aquellos pacientes cuya función cardíaca se encuentra deteriorada, al reducir el retorno venoso y la post carga del ventrículo izquierdo. La presión positiva intratorácica, obtenida con distintos niveles de PEEP, por pequeña que sea, colabora con la función de eyección al impedir la dilatación y estiramiento excesivo del músculo cardíaco y así mejorar su fuerza contráctil.

Mencionan, además, que un grupo de pacientes que también debe considerarse son aquellos con injuria pulmonar aguda, quienes desarrollarían desreclutamiento y atelectasias luego de quitarles PEEP. En estos pacientes uno de los objetivos es mantener cierto nivel de presión positiva espiratoria a fin de evitar el desreclutamiento y el atelectrauma; por ello, es esperable que luego de una prueba de tubo en T los pacientes desarrollen atelectasias e hipoxemia. Sostienen la tesis citando un artículo de Haas CF.

Para finalizar proponen manejar a estos pacientes (con enfermedades cardiovasculares) utilizando presión de soporte + PEEP y ajustar el respirador según el índice de respiración rápida y superficial (índice de Tobin – Young): si es <60, continuar reduciendo parámetros de ventilación mecánica; si está entre 60-80, mantener los parámetros sin cambios; y si es >80, incrementar la ventilación de soporte ya que no están listos para ser extubados. Según sostienen, con este

algoritmo, los pacientes pueden ser extubados de modo seguro, con un índice de fracaso menor del 5% y menos de un 10% de pacientes requieren CPAP como medida de rescate.

Conclusión: no todos los pacientes deberían ser extubados con cero de PEEP, ya que, si bien podría identificar a aquellos con riesgo por enfermedades cardiovasculares, en aquellos pacientes con injuria pulmonar aguda o distress respiratorio agudo puede aumentar la tendencia a desarrollar atelectasias.

Respuesta

Martin Tobin responde a estos comentarios y sostiene que los estudios citados en el primer comentario no fueron diseñados para evaluar el fallo cardiovascular luego de retirar la PEEP, sino para evaluar los tiempos de destete al usar presión de soporte o tubo en T; y como no hallaron diferencias entre ambos, concluyeron que los riesgos son similares para ambos métodos, lo que es incorrecto. Sugiere, entonces, rever los efectos de la presión positiva en la carga respiratoria planteando dos interrogantes: a) el uso de un mínimo seteo de ventilador ¿reduce la carga respiratoria entre un 30-60% en los pacientes ventilados? y, b) un 30-60% de incremento en la carga respiratoria inmediatamente después de la extubación ¿puede causar una catástrofe en pacientes vulnerables? La respuesta a ambas preguntas es positiva aunque es improbable observar tal situación en estudios controlados randomizados.

La respuesta al segundo comentario es, tal vez, algo más dura. No se demora en resaltar que la meta final no es solamente destetar pacientes, sino destetarlos sin aumentar los riesgos de causar daños. De tal modo que el algoritmo propuesto no sería viable. Vuelve a recordar que los pacientes luego de la extubación respiran con PEEP cero; extubarlos desde presión de soporte o con cierto nivel de PEEP y sin cambios hemodinámicos no garantiza que seguirán en las mismas condiciones cuando ya no tengan la ayuda provista por el respirador. Por ello, en aquellos pacientes que podrían llegar a tener alguna dificultad cardiopulmonar luego de la extubación, deberíamos asegurarnos que completen exitosamente una prueba de ventilación espontánea de 30 minutos con cero de PEEP antes de realizar la extubación.