

SEQUENTIAL USE OF MIDAZOLAM AND DEXMEDETOMIDINE FOR LONG-TERM SEDATION MAY REDUCE WEANING TIME IN SELECTED CRITICALLY ILL, MECHANICALLY VENTILATED PATIENTS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. Zhou Y et al. Critical Care (2022); 26: 122

Andrea Catalán, Irene Díaz-Plaza, Miguel Ángel García

31 – MAYO - 2022

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

1. **¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.....Sí**

Una pregunta debe definirse en términos de:

- *La población de estudio.*
- *La intervención realizada.*
- *Los resultados considerados.*

Estudio registrado en Clinicaltrials.gov con número NCT02528513

P: Criterios inclusión: (en fase inicial de screening, todos los pacientes sometidos a intubación orotraqueal (IOT) y con ventilación mecánica (VM) fueron valorados / se les hizo despistaje (screened) **en las primeras 12 horas de ingreso en UCI**).

- Edad 18 – 80 años;
- Con duración predicha – anticipada de VM \geq 72 horas;
- Pacientes que reciben fentanilo (analgesia) y midazolam (sedación) según se considerase por su médico tratante

Criterios de exclusión (Apéndice):

- alergia a midazolam (M), propofol (P) o dexmedetomidina (D) conocida o sospechada;
- historia de alcoholismo o toma de fármacos ansiolíticos o hipnóticos;
- índice de masa corporal \geq 30;
- insuficiencia hepática crónica (Child B-C);
- fallo renal crónico (elevación de creatinina sérica durante más de 2 años o tasa de filtrado glomerular $<$ 60 ml/min/1,73m²);
- trastornos del nivel de consciencia por traumatismo cerebral, neurocirugía o causa desconocida, status epiléptico;
- diálisis de cualquier tipo;
- frecuencia cardíaca $<$ 50 /min; bloqueo AV grado II-III (salvo marcapasos implantado previamente);
- shock refractario (TA media $<$ 60 mmHg pese a expansión de volumen y aporte de vasopresores);
- estado moribundo;
- pacientes sólo con cuidados paliativos.

I: El OBJETIVO diario de sedación se valorará diariamente a juicio del médico tratante. Para la mayoría de pacientes en VM el OBJETIVO de RASS 0 a -2 será adecuado, pero pacientes gravemente enfermos, que experimentan disincronía del VM o que precisen ajustes agresivos de parámetros VM (por ejemplo, distrés respiratorio) pueden precisar sedación profunda (RASS -3 a -5). 3 grupos:

*Grupo M, perfusión continua de M a 0,2-0,4 mg/kg/h.

*Grupo M-P, paso de M a P perfusión continua 0,5 – 3 mg/kg/h (Propofol 2% 1000 mg/50ml = 2 g/100 ml; 3 mg/kg/h = para 70 kg, 210 mg/h = aprox 10,5-11 ml/h)

*Grupo M-D, paso de M a D perfusión continua 0,2-0,7 (máxima 1,4) mcg/kg/h (dilución 1000 mcg de 1 vial / 250ml; para 70 kg, 98 mcg/h = 98 x 250 ml / 1000 mcg ~ 25 ml/h).

O: primario, tiempo de weaning / destete (desde aleatorización a extubación);

Secundarios:

-tiempo de recuperación, desde el STOP infusión sedación hasta el despertar;

-tiempo de extubación (desde STOP sedación hasta extubación);

-incidencia y duración de delirium;

-tiempo de estancia en UCI y en hospital;

-% del tiempo que RASS estuvo en el objetivo de sedación (rango de RASS 0 a -2);

-mortalidad intra-UCI e intrahospitalaria;

-eventos adversos (HTA >180/100mmHg/ hipoTA <80/50mmHg/ bradicardia <50/min / taquicardia >140/min; o cambios mayores del 30% de aloes basales) registrados desde el inicio del estudio hasta 48 horas tras la finalización del fármaco en estudio; concentración de triglicéridos (en inclusión en estudio y al STOP sedación).

-delirium (evaluado diariamente con la CAM-ICU desde la aleatorización hasta el alta de UCI);

-costes (sedantes, coste de tratamiento en UCI).

2. ¿Fue aleatoria la asignación de los tratamientos?.....Sí

- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?

Se realiza la secuencia de aleatorización con un ordenador en bloques permutados de 6 participantes con estratificación según la duración de la VM (< vs >= 5 días). Se ocultó la secuencia de aleatorización (OSA) en sobres opacos cerrados con numeración consecutiva. Se asignaron a los grupos M-D, M-P y M.

3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?.....SÍ

- ¿El seguimiento fue completo?
- ¿Se interrumpió precozmente el estudio?
- ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?

Figura 1, protocolo del estudio.

Fase de screening inicial, con seguimiento diario de los enfermos por parte del personal del estudio: siguieron recibiendo fentanilo y midazolam con titration (titulación, ajuste de dosis) para lograr los *targets* (objetivos) de analgesia y sedación individuales. Desde el día siguiente a su inclusión en el estudio, a todos los enfermos se les realizó diariamente una “prueba de despertar espontáneo” (spontaneous awakening trial, SAT; “ventana de sedación”) seguida de una “prueba de respiración espontánea” (spontaneous breathing trial, SBT) durante el periodo de VM.

Fase confirmatoria:

En todos los pacientes con RASS <-2 los médicos realizan todas las mañanas, desde la mañana siguiente tras el screening, una ventana de sedación. **En los que aprueban la “pantalla/lista de seguridad de respiración espontánea”** (sin contraindicaciones:

*hipoxemia grave,

*isquemia miocárdica,

*crisis hipertensiva,

*estatus asmático,

*agitación mantenida con necesidades aumentadas de fármacos sedantes)

Se realiza esa ventana de sedación (se interrumpe la perfusión de sedación y analgesia).

Se considera que **aprueban esa ventana de sedación si realizan 3 tareas simples:**

*apertura ocular,

*apretar la mano y mover dedos, y

*expresar disconfort).

Se suele asociar a que:

*las causas subyacentes de fallo respiratorio se han resuelto total o parcialmente,

*tienen una adecuada oxigenación ($PaO_2 \geq 60$ mmHg con $FiO_2 \leq 50\%$ y $PEEP \leq 10$ cmH₂O),

*situación cardiovascular estable sin isquemia miocárdica ni hipotensión, y

*ausencia o mínimo uso de vasopresores (dopamina o dobutamina ≤ 5 mcg/kg/min o noradrenalina ≤ 2 mcg/min).

No obtienen resultado favorable en la ventana de sedación si el paciente desarrolla

*agitación mantenida,

*marcada disnea, SpO₂ <88% durante ≥ 5 minutos o

*arritmias.

En ese caso, se reinicia la sedación y analgesia a la mitad de la dosis previa y posteriormente se ajusta para lograr el objetivo de sedación. Los enfermos se reevaluarán la mañana siguiente.

En aquellos pacientes con RASS -2 a 0 se parará la infusión de sedante y analgésico sin ventana de sedación previa.

Los pacientes que “aprueban” la ventana de sedación, o los que tienen un RASS -2 a 0 con sedación parada se someten a una **prueba de ventilación espontánea (SBT)**: 30 minutos de ventilación espontánea, con P soporte 5-8 cmH₂O sobre PEEP 5 cmH₂O y FiO₂ 40% (no prueba de tubo en T). Los pacientes **fallan o suspenden en ese intento** si se observa algún signo de los siguientes:

*FR >35 o <8/min,

*hipoxemia (SatO₂<90%),

*cambios abruptos del estado mental,

*situación cardiovascular inestable con cambio de FC o TA >20% respecto al nivel previo,

*arritmia cardíaca aguda, taquicardia >140 o bradicardia >60,

*dificultad respiratoria, signos de aumento de trabajo respiratorio (uso de musculatura accesoria, respiración paradójica abdominal).

Si los pacientes fracasan en el intento de respiración espontánea o pasan ese intento sin indicación de extubación y continúan precisando sedación según la valoración del médico tratante, se confirman como elegibles para el estudio y se incluyen; enfermería reinicia la sedación y analgesia a la mitad de la dosis prevista, y posteriormente ajusta la dosis en función del objetivo de sedación; en los restantes casos se excluyen del estudio.

Las enfermeras a la cabecera de la cama del paciente titulan, ajustan la dosis de sedación para lograr un nivel de sedación RASS -2 a 0 (“leve sedación -breve despertar con contacto visual a la voz de menos de 10 seg”; hasta “alerta y calma”).

Tras la inclusión en el estudio, todas las mañanas los pacientes se manejan con ventana de sedación (SAT) e intento de respiración espontánea (SBT) por el médico y el terapeuta respiratorio (TR). Si el enfermo aprobaba la SBT, el médico y el TR decidieron extubar al paciente. Si la condición del paciente se deterioraba, se podría retirar del estudio a juicio del médico.

Figura 2. Flow-chart del estudio. Pacientes inicialmente valorados 579, descarta 190 con sus motivos de exclusión, y tiene 389 pacientes con seguimiento. De ellos 137 se excluyen (muertes, retiradas de tratamiento LTSVs, traqueostomías, extubaciones precoces, no uso de midazolam por criterio médico, agravamiento de la enfermedad, y otros) y se someten a aleatorización 252: 84 se asignan a M-D, 84 a M-P y 84 a M. En algo menos del 10% de pacientes (24) se retiró el consentimiento informado, por lo que finalmente se incluyeron en el análisis por intención de tratar (ITT) 77, 78 y 73.

Preguntas de detalle

4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?.....NO

No hace cegamiento, no parece haber forma de hacerlo, para los clínicos y para el personal del estudio. No hace una evaluación ciega del resultado. Los pacientes sometidos a VM son ciegos a uno u otro tratamiento, pero parece poco relevante porque el comportamiento de los pacientes no cambiaría de saber si recibe un tipo u otro de sedación. De todos modos, los resultados medidos (salvo quizá el tiempo de estancia en UCI) aparentemente no se van a modificar si sabemos que lleva un tipo de sedación u otro. Quizá se podría haber cegado la administración de sedantes, pero la coordinación del estudio no lo planteó.

5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?.....Sí

- *En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.*

Tabla 1. ¡¡¡Baja edad!!! (algo mayor en el grupo M-D, 54,5 vs 51 y 50,8 años), APACHE II relativamente alto (20), SOFA medio 6, con predominio de enfermos con sepsis/neumonía (40-45% del total), pancreatitis aguda 28-22%, trauma grave 15-17%. Procedencia: Urgencias 34-52%, quirófano sólo 18-26%. 44-47% recibieron VM menos de 5 días. Se describe delirium en muy pocos pacientes (8/228).

6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?.....¿?

No se hizo cegamiento. No se describen otras intervenciones añadidas del enfermo, pero quizá la ausencia de cegamiento influyera en un tratamiento algo distinto en unos u otros grupos de tratamiento. Pero aclara en la Discusión que las enfermeras fueron aleatoriamente implicadas en el cuidado de los pacientes, y los terapeutas respiratorios los manejaron de acuerdo con el protocolo de destete de VM habitual.

B. ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

Cálculo de tamaño muestral en función de datos de estudios previos de tiempo de destete con M, P y D. La valoración de diferencias en variables continuas con distribución normal se hizo con ANOVA (3 grupos) y t Student (2 grupos), con Kruskal Wallis (3 grupos) y U Mann Whitney (2 grupos) para variables continuas con distribución no normal, y JI CUADRADO y prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Se usó un modelo de riesgos competitivos (los riesgos competitivos ocurren cuando los sujetos pueden experimentar uno o más eventos o resultados que 'compiten' con el resultado de interés. En esos casos, el riesgo competitivo dificulta la observación del evento de interés o modifica la probabilidad de que ese evento ocurra), y un análisis de supervivencia (en la valoración de los tiempos evaluados).

Estudio desarrollado en un hospital universitario de China entre diciembre 2015 y junio 2018. Antes de la inclusión en el estudio los pacientes tenían tiempos de RASS adecuados del 84,2% (manejo anestésico muy fino)

Resultados, tabla 2.

*Comparaciones M-D vs M-P: significativamente menores tiempo de recuperación (0,3 vs 2 h) y tiempo de extubación (0,5 vs 3,5) en el grupo M-D, sin diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de destete (25 vs 32 h) aunque sí pueden ser clínicamente importantes.

*Comparaciones M-D vs M: significativamente menores tiempo de destete (25 vs 49 h) y menor incidencia de delirium (19,5 vs 43,8%), menores tiempos de recuperación (0,3 vs 7 h) y tiempo de extubación (0,5 vs 7,8 h). Menor estancia en UCI en el grupo M-D (14,8 vs 17,9 días).

*Comparaciones M-P vs M: con la opción M-P se observan menores tiempos de recuperación (2 vs 7 h), extubación (3,5 vs 7,8 h) y destete (32 vs 49 h).

*La valoración gráfica de los tiempos de destete muestra curvas de supervivencia muy superpuestas, aunque con tiempos más cortos en las opciones de combinación (M-D y M-P) y algo mayores en el grupo M (con p significativa). Como dato significativo, aproximadamente el 50% de los pacientes se extubó en los primeros 2 días, y el 80% se extubó en los primeros 3-4 días de inclusión en el estudio.

Los análisis por protocolo mostraron datos similares a los análisis por intención de tratar.

Análisis de subgrupos VM < o >= 5 días: tiempo de recuperación y de extubación es mayor en ambos subgrupos en el grupo M que en los otros 2. No hubo diferencias significativas en cuanto a extubación con éxito, traqueostomía, duración de delirio y muerte durante estancia en UCI o estancia en el hospital.

Porcentaje de tiempo dentro del objetivo de sedación (RASS 0 a -2): mayor en grupo M-D y M-P que en grupo M (71,4 y 42,9 y 39,2%). El grupo M-D precisó menos fentanilo y administración de sedación más breve que en los otros grupos. Sólo 3 pacientes necesitaron dosis > 0,7 mcg/kg/h de D, y ninguno precisó sedantes adicionales. Hubo diferencias de costes entre los 3 grupos, con coste mayor en el grupo M-P que en los otros, aunque sin diferencias en el coste global en UCI.

Pocos frecuentes eventos adversos.

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?

- *¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?*

Da la impresión de que el estudio se hace en un medio hospitalario peculiar, con un manejo muy optimizado y distinto del habitual de la sedación de este tipo de enfermos. Ya este hospital ha participado en estudios de valoración de estrategias de sedación (M vs P vs M seguido de P; publicado en 2014). Se describen tiempos en los que el nivel de sedación está fuera del rango recomendable mucho mayores que en estudios previos (61-85%). Quizá el bajo uso de fentanilo contribuye al porcentaje bajo de delirium. Es llamativa la baja dosis de D usada, quizá porque se usó en un estadio de la enfermedad relativamente estable. Quizá el uso de sedación leve apoyada en el uso de D lo antes posible durante el periodo de destete podría resultar en menor uso y menos acumulación de M, con despertar, respiración espontánea y destete más precoces. Es un estudio **unicéntrico**. Es necesario realizar estudios similares a este en otros hospitales para validar la eficacia de esta estrategia. Además, sólo se incluyeron pacientes que iniciaron sedación con M según indicó su médico.

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?

- *En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?*

Menciona la tasa de reintubación, que es muy baja (8/252), con un porcentaje algo mayor en el grupo M. También muy pocos éxitos (2/252) y traqueostomías (3/252). Quizá estos datos tan benignos guarden relación con la selección de la población.

Descartar a los enfermos en los que se ha retirado su consentimiento informado (hasta 24/252) y no incluirlos en el análisis por intención de tratar puede hacer que haga perder utilidad a la aleatorización, podría ser que descartemos al principio los pacientes que peor vayan a ir. ¡¡¡Hay muchas retiradas de consentimiento informado!!! Y en estos enfermos, pese a que ya no siguen el protocolo del estudio, habría que seguirles para valorar los resultados finales.

Se miden variables fuertes, objetivas, poco volubles.

No aporta datos de monitorización con BIS.

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

- *Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?*

Aparentemente sí. Se acortan los tiempos de atención con un coste dentro de la atención del enfermo en UCI totalmente asumible. En algunos análisis económicos de D frente a otros sedantes se mostró que el tratamiento con sedación con D no sólo es coste-efectivo, sino incluso es una opción dominante (más eficaz y menos caro en su conjunto).

El coste de una ampolla de dexdor de 1 g es cercano a 20 € (67,50 € / caja de 4 ampollas). El coste de una caja de 50 ampollas de midazolam 15 mg es 23,40 €.