

Finfer S et al. Balanced multielectrolyte solution versus saline in critically ill adults. NEJM 2022. Doi: 10.1056/NEJMoa2114464

Hugo Arrando, Marina García, María Gil, Miguel Ángel García

14 - MARZO - 2023

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.*

P: “pacientes críticos”. Criterios de inclusión:

- >= 18 años, ingresados en alguna de las 53 UCIs participantes durante el periodo entre septiembre 2017 y diciembre de 2020.

- pacientes en los que se consideró necesaria la resucitación con fluidos (bolus de fluidos para administrarse a lo largo de 1 hora o menos) para aumentar o mantener el volumen intravascular, o fluidos específicos para reemplazar pérdidas no fisiológicas de fluidos, PERO NO FLUIDOTERAPIA “DE MANTENIMIENTO”; se esperó que estuviesen en UCI durante 3 días consecutivos (al menos “2 noches de estancia en UCI”); la necesidad de fluidos se apoyó en al menos 1 de 7: FC >90, TAS <100, PA media <75, PVC <10, PCPE < 12, tiempo de relleno capilar > 1 seg, V orina < 0,5 ml/kg durante al menos 1 hora.

Criterios de exclusión:

- alguna necesidad específica de fluidos
- han recibido resucitación con fluidos por un motivo distinto del motivo del estudio (> 500 ml) prescrito en la UCI durante el actual estudio;
- en riesgo inminente de muerte o una esperanza de vida menor de 90 días,
- TCE o riesgo de edema cerebral.

No se menciona la expansión, ni como indicación, ni como contraindicación, de un volumen de 30 ml/kg ya aceptado como estándar en el manejo de la sepsis (por los resultados expuestos, más parece de exclusión).

I: solución multielectrolítica balanceada (BMES) (Plasmalyte) versus suero salino como fluidoterapia en la UCI durante, como máximo, los primeros 90 días de estancia en UCI, para “resucitación con fluidos y terapia cristalóide compatible”. Otros fluidos, sobre todo SG5%, se usaron para diluir fármacos que no eran diluibles en otros fluidos. El médico tratante decide la cantidad y la velocidad de administración. Una vez que el paciente sale de UCI, el tipo de fluido no fue el dictado por el protocolo del estudio. Los restantes tratamientos se administraron según el criterio del médico tratante.

O: Resultado principal:

- muerte por cualquier causa en los primeros 90 días tras la aleatorización;

Resultados secundarios:

- necesidad de terapia de reemplazo renal
- máxima concentración de creatinina en plasma durante los primeros 7 días de estancia en UCI
- máximo aumento y concentración pico de la creatinina sérica durante la estancia en UCI

- haber recibido y duración de la terapia con drogas vasoactivas
- duración de VM en UCI
- estancias en UCI y en el hospital
- muerte por cualquier causa durante la estancia en UCI, estancia en hospital y durante los primeros 28 días tras aleatorización.

Análisis del resultado principal en 6 subgrupos (sí/no): gravedad de enfermedad antes de aleatorización, presencia de sepsis, daño renal, edad, sexo, ingreso postoperatorio en UCI.

2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.....SÍ

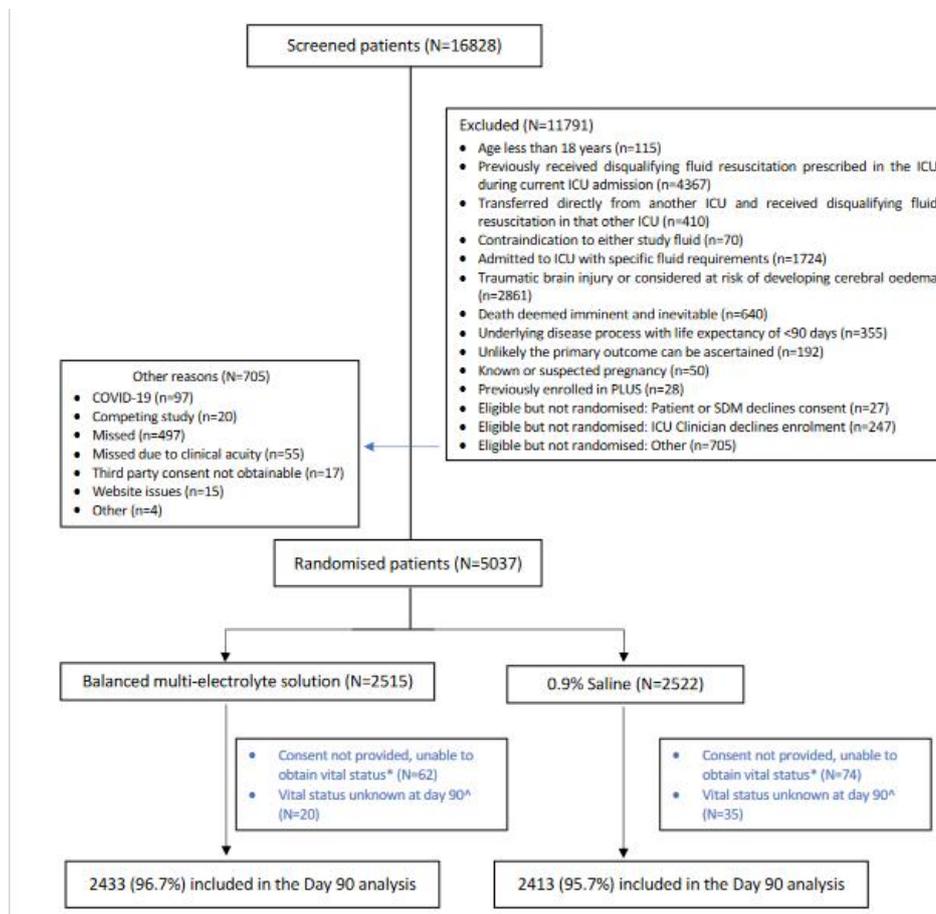
- *¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?*

El estudio se describe como aleatorizado. La aleatorización se llevó a cabo con bloques permutados de tamaño variable, estratificada de acuerdo a la UCI participante, y llevada a cabo a través de un sitio web seguro.

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?*

No aclara que sean pacientes consecutivos. No sabemos en el artículo cuántos de los que podrían haber sido incluidos finalmente no lo son, pero sí en la Figura S1 (flow chart) del Apéndice: 16828 pacientes en el screening, de los que se excluyen 11791 + 705. Se aleatorizan 5037 (2515 a BMES y 2522 a SF 0,9%). De ellos se descartan 82 y 109 porque no se obtiene el consentimiento para entrar en el estudio y por situación vital desconocida (pérdidas de seguimiento). Al final se valoran a los 90 días 2433 y 2413 pacientes en cada rama (figura S1 del Apéndice). Dice que hace análisis por intención de tratar, pero no lo realiza porque no incluye en denominadores los asignados a cada grupo; en realidad, hace un análisis por protocolo que incluye a los pacientes aleatorizados en cada grupo que finalmente recibieron el tratamiento con fluidos en cuestión.



Preguntas de detalle

4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?.....Sí

El estudio se describe como doble ciego. Las bolsas de 1000 ml fueron idénticas, y la asignación fue oculta (ciega) para los pacientes, los representantes de los pacientes legalmente autorizados, investigadores y médicos tratantes antes de la aleatorización.

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. edad media 61,9+/-16,5 años. Apache-II medio 19. Mediana de peso 84,3-83,8 kg. SOFA mediana al ingreso, apartado respiratorio 2 puntos, apartado cardiovascular 3 puntos.

45,2% ingreso desde quirófano o sala de reanimación, 79% recibían VM en el momento de la aleatorización y 42,3% tenían sepsis. Láctico medio al ingreso 2,7 mmol/l. En las primeras 24 horas antes de la aleatorización habían recibido una cantidad similar de fluidos iv: 1060 y 1006,7 ml de SF 0,9%, 606 y 655,9 ml de BMES, (55,5% en el grupo BMES habían recibido \geq 500 ml de SF 0,9% y 23,2% del grupo SF 0,9% habían recibido \geq 500 ml de BMES). Además, tras la aleatorización, “de forma abierta” (de forma deliberada, sabiendo que administraban ese fluido en cuestión) 63% en el grupo BMES recibieron \geq 500 ml de SF 0,9%, y 3,5% en el grupo SF 0,9% recibieron BMES.

Duración mediana de tratamiento 6 días (3-10), con volumen mediano de esas sobrecargas de fluidos con intención de “resucitación de volumen” de 3,9 l en el grupo BMES vs 3,7 l en el grupo SF 0,9% (lo que supone, aproximadamente, 700 ml/día). Pero el efecto está muy mezclado:

El ensayo con fluidos se interrumpió por un cambio del objetivo terapéutico hacia la paliación en 4,1% del grupo BMES y 5% en grupo SF 0,9%.

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

Datos recogidos por coordinadores de la investigación empleados / pagados por los hospitales participantes. Fue financiado por asociaciones de investigación de Australia y Nueva Zelanda. Los fluidos los aportó la compañía Baxter. Los autores escribieron el manuscrito, y no influyeron en su redacción / publicación ni las asociaciones de investigación ni Baxter.

No hay nada en el estudio que nos haga pensar que los pacientes incluidos en un grupo u otro sean tratados de forma distinta por el hecho de haber caído en un grupo de tratamiento o en el otro.

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?

Planteamiento inicial: intentar demostrar reducción absoluta de mortalidad a los 90 días del 2,9% con una mortalidad basal del 23%. Con la irrupción del COVID se decidió interrumpir el reclutamiento el 31 diciembre 2020. Se estimó un tamaño muestral de 5000 que aportaría una potencia estadística del 90% para detectar una RAR del 3,8% sobre la misma asunción de mortalidad basal.

Se usó un análisis de regresión logística con el resultado primario “Mortalidad a 90 días”, con ajustes por sexo, APACHE II, presencia de sepsis, origen previo del paciente antes del ingreso en UCI (postquirúrgico u otros). Además se realizan imputaciones de valores perdidos.

Se describen en el planteamiento del trabajo que, cuando se detectan problemas para reclutar pacientes, puede ser conveniente interrumpir el reclutamiento de pacientes en una fase no final, demostrando que es imposible lograr un resultado estadísticamente significativo; esas reglas para parar un estudio se denominan Reglas de Futilidad.

*N= 5037 pacientes reclutados de 53 UCIs de Australia y Nueva Zelanda (2515 a BMEs y 2522 a salino).

*Muerte en los primeros 90 días: 530 / 2433 pacientes (21,8%) grupo BMES vs 530/2413 pacientes (22%) en grupo salino. Reducción absoluta de riesgo RAR -0,15% (-3,6 a +3,3).

- Si hacemos análisis de sensibilidad “en el peor de los casos”, y suponemos que las pérdidas que se producen tras la aleatorización son en realidad el evento principal que queremos medir (éxitus, en nuestro trabajo), sumaríamos esas pérdidas (82 en rama BMES y 109 en el grupo SF 0,9%) a los resultados obtenidos: 82 + 550, y 109 + 530, y se obtendrían resultados similares al previo, siempre SIN SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA y sin diferencia clínicamente importante: reducción absoluta del riesgo RAR -1% (IC 95% de -3,4% a +1,4%).

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	2522	2515
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	639	612
Pacientes evaluados	2522	2515
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	25,3%	23,6% a 27,0%
RA experimental	24,3%	22,7% a 26,0%
RR	0,96	0,87 a 1,06
RRR	-4,0%	-12,8% a 5,7%
RAR	-1,0%	-3,4% a 1,4%
NNT	-100	-29 a 71
OR	0,95	0,83 a 1,08

- No hay diferencias significativas en el análisis de subgrupos de la mortalidad por cualquier causa en los primeros 90 días: edad ($< o \geq 65$ años, sexo, fallo renal, sepsis, ingreso por motivo quirúrgico, y APACHE II $< o \geq 25$ puntos) (en el forest plot de la figura 3B todos los intervalos de confianza alcanzan la unidad).

*Inicio de nueva terapia de reemplazo renal: 306/2403 (12,7%) vs 310/2394 (12,9%), RAR -0,20 (-2,96 a +2,56).

*Máximo aumento de creatinina sérica (media y DE): 0,41 +/- 1,06 vs 0,41 +/- 1,02 (diferencia de medias 0,01 (-0,05 a +0,06)).

*Días sin VM, días vivos y sin terapia de reemplazo renal, días vivos y sin fármacos vasoactivos, días vivos fuera del hospital SIMILARES. Sin variación de las medidas de FMO.

*Uso de SF 0,9% supuso un mayor concentración de cloruro y menor pH pero sin efecto significativo sobre la función renal.

*Número de eventos adversos similar en ambos grupos

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?.....QUIZÁ NO

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

Pacientes no muy añosos (media 61,9 años), posiblemente más jóvenes que los enfermos de nuestra UCI.

Población australiana y neozelandesa. Porcentaje elevado (45%) de postoperatorios.

Los enfermos recogidos en el estudio parecen estar graves (SOFA hemodinámico y respiratorio, y APACHE-II no bajos), y resulta sorprendente el aporte de fluidos en las 24 horas previas (1060 - 1006 ml de SF 0,9% + 606 - 656 ml de BMES de media) parece ser algo menor del que usaríamos en nuestra UCI.

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

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

Quizá sólo un detalle: ¿se podría haber valorado de alguna forma el efecto del fluido aportado durante la resucitación frente al efecto de la fluidoterapia de mantenimiento?

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

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

La hipótesis inicial de mejoría del riesgo de muerte o fallo renal agudo que se extraía de algunos estudios previos no se vio confirmada en este trabajo.

La intervención (administración de sobrecargas de 500 ml de RL o SF0,9%) parece de poco volumen en comparación con la restante fluidoterapia de los pacientes recibida en UCI, y luego durante su estancia en sala. Como hemos dicho, que el aporte de fluidos sea algo exiguo en las

horas previas a su entrada en el estudio, sobre todo teniendo en cuenta que hasta el 42-43% de estos enfermos tenían sepsis, es sorprendente.

El efecto de la intervención parece estar muy atenuado por el planteamiento del trabajo. En las horas - días antes de UCI, en el tiempo en UCI con la fluidoterapia de mantenimiento programada, y cuando los enfermos abandonan la UCI y la fluidoterapia en planta se hace a criterio de su médico tratante.

Se podría cambiar el título del estudio, aclarando su intención: "Uso de solución multielectrolítica balanceada versus salino en expansiones de volumen / resucitación con volumen en pacientes críticos adultos".