

A/ ¿Son los resultados del estudio válidos?

Preguntas de eliminación

1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?.....Sí, PERO...

PISTA: Una pregunta se puede definir en términos de:

- La población estudiada
- Los factores de riesgo estudiados
- Los resultados "outcomes" considerados
- ¿El estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial?

Registro del estudio en CLINICALTRIALS.GOV NCT04143503. Estudio de cohortes multinacional prospectivo

P: pacientes ingresados en UCIs europeas (77) en 11 países de Europa (Austria, Bélgica, República Checa, Francia, Alemania, Hungría, Italia, Polonia, España, Suecia y Reino Unido).

Criterios inclusión: adultos 18 – 95 años, índice de masa corporal 18,5 – 45 kg/m², ingresados en cualquier tipo de UCI durante al menos 5 días consecutivos.

Criterios de exclusión:

- Quemados,
- Enfermedad crónica previa neuromuscular, psiquiátrica o neurológica que impide una correcta evaluación de la situación funcional,
- Apoyo nutricional domiciliario o ventilación mecánica (VM) crónica antes del momento de ingreso en UCI,
- En cuidados paliativos,
- O simultánea inclusión en cualquier estudio de intervención relacionado con la nutrición.

FACTORES DE RIESGO, COHORTES DE EXPUESTOS Y NO EXPUESTOS: MÁX QUE ASIGNAR A LOS DISTINTOS GRUPOS, LOS PACIENTES ACABAN INCLUYENDOSE EN UNO DE LOS 3 GRUPOS DE ASIGNACIÓN: ingesta de macronutrientes durante los primeros 15 días tras el ingreso en UCI se calificó de acuerdo con los objetivos de nutrición recomendados por las Guías Clínicas de la ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism). Se modelaron comparaciones entre 3 categorías de ingesta calórica y proteica diaria:

- Nivel I, baja: < 10 kcal/kg de peso, < 0,8 g de proteínas/kg de peso;
- Nivel II, moderada: 10 – 20 kcal/kg, 0,8 – 12 g/kg;
- Nivel III, alta: >= 20 kcal/kg, > 12 g/kg.

Los aportes fueron calculados a partir de todas las fuentes nutricionales: nutrición oral NO, suplementos de nutrición oral SNO, nutrición enteral NE, nutrición parenteral NP y calorías no nutricionales (propofol, clevidipino, citrato, glucosa). Se recomienda un aumento gradual del aporte calórico de 10 kcal/kg de peso el día 1 (aprox 40% de gasto energético GE) hasta 25 kcal/kg los días 7-15 (aprox 100% del GE). De forma similar, se recomienda un aumento gradual del aporte de proteínas, con 0,6 g/kg el día 1 a 1,3 g/kg los días 4-15. Los cálculos se hicieron en base a peso al ingreso para pacientes con índice de masa corporal (IMC) < 30, y como peso ajustado [(peso actual – peso ideal) x 0,33 + peso ideal] cuando el IMC era >= 30 (peso ideal según fórmula de Peterson).

O: resultados clínicos a 90 días (con visita si están hospitalizados; o con llamada telefónica, si ya se han ido de alta).

La situación de movilidad del paciente (ICU mobility score IMS) se valoró antes del ingreso en UCI y en los días 15, 30 y 90 tras ingreso en UCI.

Resultado primario: balance calórico y proteico, calculados como % de desviación del objetivo de la ESPEN hasta el alta de la UCI, en el momento de fallecer si se produce, y hasta un máximo de 15 días de estancia en UCI.

Valoración precoz (primeros 4 días de estancia en UCI), tardía (5-15º días en UCI) o global, con subgrupos (niveles I, II o III de aporte calórico o proteico). Esas terapias nutricionales médicas hipotéticas representan conceptos similares a protocolos establecidos de nutrición, pero no reflejan cohortes de pacientes contenidos en el estudio (NO SELECCIONAS A LOS ENFERMOS A ENTRAR EN UNA COHORTE U OTRA, NO LES EXPONES A UN TIPO DE TRATAMIENTO U OTRO, SINO QUE SON LOS GRUPOS EN LOS QUE POR EVOLUCIÓN LOS PACIENTES SE INCLUYEN).

Riesgo de ocurrencia (Hazard Rates) en relación con el tiempo de mortalidad a 90 días o extubación / retirada de ventilación mecánica invasiva (VM) con éxito. Se modelaron asociaciones entre esas terapias nutricionales controlando los factores de confusión y asumiendo que las otras variables de ajuste eran fijas.

2. ¿La cohorte se reclutó de la forma más adecuada?.....NO

PISTA: Se trata de buscar posibles sesgos de selección que puedan comprometer que los hallazgos se puedan generalizar.

- ¿La cohorte es representativa de una población definida?
- ¿hay algo "especial en la cohorte?"
- ¿Se incluyó a todos los que deberían haberse incluido en la cohorte?
- ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?

Las características de la población incluida están en la tabla 2. Mediana de edad 66 años, 64% varones, IMC 26,8 (rango intercuartil 24 – 31,1). Pacientes con cierto nivel de gravedad: APACHE II al ingreso 18,5 (13 – 26), SOFA al ingreso en UCI 7 (4-11), número de comorbilidades al ingreso en UCI 3 (1-5). Tipo de ingreso: cirugía electiva 18,8%, cirugía urgente 30,7%, emergencia no quirúrgica 48,9%, otros 1,6%. Principal motivo para ingreso en UCI (puede ser múltiple): respiratorio 46,6%, infección 30,9%, cardíaco 29,3%, hepático – digestivo 23,8%, neurológico 11,4%, renal 10,8%, trauma 9,9%. Sedación 75,5%. Vasopresores 75,6%. Apoyo ventilatorio 84,3%. Ventilación mecánica invasiva entre los días 1 y 3 de estancia en UCI 69,4%. Fisioterapia 85,8%. Como bien definen, se tratan de UCIs especialmente concienciadas en el manejo optimizado de la nutrición.

Parece un perfil de enfermos con gravedad no pequeña, con gravedad y afectación de DMO significativa. menos de un 20% de cirugía electiva (que en principio parece el perfil de enfermo "más benigno").

4ª pista: "¿la exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?" El estudio se lleva a cabo de forma prospectiva, pero mide el nivel de exposición y la configuración de las cohortes de forma retrospectiva.

Preguntas de detalle

3. ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?.....APARENTEMENTE SÍ

PISTA: Se trata de buscar sesgos de medida o de clasificación:

- ¿los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas?
- ¿las medidas reflejan de forma adecuada aquello que se supone que tienen que medir?
- ¿se ha establecido un sistema fiable para detectar todos los casos (por ejemplo, para medir los casos de enfermedad)?
- ¿se clasificaron a todos los sujetos en el grupo exposición utilizando el mismo tratamiento?
- ¿los métodos de medida fueron similares en los diferentes grupos?
- ¿eran los sujetos y/o el evaluador de los resultados ciegos a la exposición? (¿si esto no fue así, importa?)

Sesgo de información: el modo en que se obtiene la información o los datos de los participantes supone cometer un error sistemático en el estudio. Este sesgo se produce cuando:

- La información se obtiene de forma diferente en el grupo expuesto y en el no expuesto.
- Un tipo concreto de este sesgo de información es el sesgo del observador. El investigador evalúa de forma sesgada la presencia o no de la condición de interés. Esfuerzo diferencial en el seguimiento de expuestos y no expuestos.
- Sesgo de mala clasificación: respecto de la exposición estudiada o la condición de interés. Debido a instrumentos utilizados y su forma de uso.

Los sesgos pueden minimizarse con un buen diseño, se debe incluir la planificación adecuada y detallada de la constitución de la cohorte, mecanismos de seguimiento y captura de información.

No parece haber datos en el diseño del trabajo que nos hagan pensar que pueda haber un sesgo de información referido a la medida del resultado. Además, tiene en cuenta variables de peso (mortalidad, tiempo de VM) que posiblemente no se midan de forma sesgada en los distintos grupos.

4. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?.....MUY DUDOSO

PISTA: haz una lista de los factores que consideras importantes:

- Busca restricciones en el diseño y en las técnicas utilizadas como, por ejemplo, los análisis de modelización, estratificación, regresión o de sensibilidad utilizados para corregir, controlar o justificar los factores de confusión.

En la realización del modelo de predicción del tiempo de VM incluyen variables que a priori pueden tener influencia en la evolución del paciente: edad, sexo, peso, ingreso en UCI por motivo quirúrgico / no quirúrgico, por motivo infeccioso / no infeccioso, por motivo respiratorio / no respiratorio, número de comorbilidades graves, APACHE II y SOFA en el momento del ingreso en UCI, días previos en UCI antes de contraer una infección nosocomial, status funcional basal, % de calorías aportadas por vía oral o enteral frente al total de aportadas y hospital en que está ingresado el paciente. Pero la medida a posteriori de la exposición, y la distinción muchas veces caprichosa entre el grupo de mayor, intermedio, o menor aporte de calorías o proteínas, supone unas definiciones poco consistentes; puede haber un factor de confusión en la definición de esos grupos de exposición.

5. ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?.....POSIBLEMENTE SÍ

PISTA:

- Los efectos buenos o malos deberían aparecer por ellos mismos.
- Los sujetos perdidos durante el seguimiento pueden haber tenido resultados distintos a los disponibles para la evaluación.
- En una cohorte abierta o dinámica, ¿hubo algo especial que influyó en el resultado o en la exposición de los sujetos que entraron en la cohorte?

Mide los resultados de interés, mortalidad a 90 días o extubación / retirada de ventilación mecánica invasiva con éxito en ese intervalo. Es sorprendente (no sé si tiene sentido biológico) que nutrir de forma adecuada durante pocos días se traduzca en acortamiento del tiempo de VM.

B/ ¿Cuáles son los resultados?

6. ¿Cuáles son los resultados de este estudio?

PISTA:

- ¿Cuáles son los resultados netos?
- ¿los autores han dado la tasa o la proporción entre los expuestos / no expuestos?
- ¿Cómo de fuerte es la relación de asociación entre la exposición y el resultado (RR)?

7. ¿Cuál es la precisión de los resultados?

*Figura 1. 3086 pacientes en fase de cribado / selección. Se descartan 1873 (por no cumplir criterios de inclusión, por cumplir criterios de exclusión, y unos pocos sin razón aportada). Se incluyen inicialmente 1213 pacientes, y de ellos hay 7 abandonos – pérdidas, 28 no tienen autorización (del familiar o consentimiento informado del paciente) y 6 acaban teniendo estancia en UCI < 5 días; al final entran en el análisis N= 1172 pacientes.

*El día 15º todavía el 29% de pacientes continuaban en UCI, 40% aún hospitalizados y 30% se habían dado de alta a casa o se habían transferido a otra institución sanitaria. En el día 90º, 6% aún seguían en el hospital o en UCI. Un 8% de pacientes había fallecido hasta el 15º día, y un 24% hasta el día 90º. La mitad de pacientes que precisó VM entre los días 1º y 3º estaban extubados el día 8º. Hasta un 74% de pacientes se extubaron hasta el día 15º.

*Estancia en UCI 10 días (7-16), estancia en hospital 23 días (15-36), mortalidad en UCI 15,5%, mortalidad hospitalaria 22,6%, mortalidad a 90 días 23,5%.

*Infección nosocomial IN tras el 3er día de ingreso en UCI 19,6%, status de movilidad día preingreso mediana 10, de 5 al día 15º, de 9 al día 30º y de 10 al día 90º.

*Éxito 24% en los primeros 90 días. Estancia 10 días (7 – 16). Hasta un 74% de pacientes pudieron extubarse con éxito.

*El aporte calórico y proteico subió progresivamente a lo largo de los primeros días de ingreso. La mediana de aportes a lo largo de todos los días del estudio fue 15,9 (10,8 – 22) kcal/kg y 0,7 (0,4 – 1) g de proteínas/kg.

*Razones específicas para el ingreso en UCI (sobre todo, enfermedades respiratorias que precisan VM, y motivo hepático de ingreso) se asociaron con mayor ingesta (2,43 de ingesta calórica y 0,14 de ingesta proteica). La ausencia de nutrición en el día previo a su ingreso en UCI se asoció a menor ingesta calórica (-2,74) y proteica (-0,12).

*Un 83% (59 – 107) de los enfermos alcanzaron el objetivo ESPEN de ingesta calórica, y un 65% (41 – 91) el objetivo ESPEN de ingesta proteica.

*En comparación con el grupo de aporte de menos calorías, el grupo de aporte medio (10 – 20 kcal/kg) se asocia a una mayor probabilidad de extubación con éxito (HR 4,59 en el día 12) y mayor supervivencia (menor riesgo de muerte al día 19 -HR 0,19- para el grupo de mayor ingesta calórica). Estas diferencias fueron más importantes con una diferencia de aporte de calorías presente a partir del día 5º de estancia en UCI.

*Los hallazgos en relación con la ingesta de proteínas fueron menos importantes. Una ingesta proteica moderada, de 0,8-1,2 g proteínas/kg/día, se asocia a destete más precoz (HR 2,6 para el grupo de mayor ingesta proteica en el día 12), sin diferencias en mortalidad.

*No hay evidencia de que una alta ingesta calórica o proteica (grupo III) se asocia a posterior mejoría en los resultados. Sorprendentemente, el subgrupo de pacientes con alta ingesta calórica (> 20 kcal/kg/día) y mayor ingesta proteica (>1,2 g/kg/día), comparado con ingestas moderadas de ambos componentes, tenían mayor tiempo hasta la extubación (mínimo HR 0,21 para calorías y 0,28 para proteínas) sin mejoría en la supervivencia.

C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?

8. ¿Te parecen creíbles los resultados?.....A MEDIAS

PISTA: ¡Un efecto grande es difícil de ignorar!

- ¿Puede deberse al azar, sesgo o confusión?
- ¿El diseño y los métodos de este estudio son lo suficientemente defectuosos para hacer que los resultados sean poco creíbles?

Considera los criterios de Bradford Hill (por ejemplo, secuencia temporal, gradiente dosis – respuesta, fortaleza de asociación, verosimilitud biológica)

Tendría sentido pensar que a un adecuado apoyo nutricional supusiera un beneficio en resultados clínicos. El diseño observacional no descarta por completo la influencia de factores de confusión, por lo que debe dar pie a estudios mejor planteados para confirmar sus resultados. Por ejemplo, plantear grupos de intervención con distinto aporte calórico y proteico, más que dividir subgrupos de intervención a posteriori

9. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?..... EN PARTE, NO

En algunos MA se describe la relación “en forma de U” entre la ingesta calórica y el pronóstico del paciente. “Demasiada alimentación”, parenteral o enteral, puede ser perjudicial (“veneno” en el caso de NP). Pocos ensayos clínicos aleatorizados. En la discusión se referencian otros estudios análogos de interés.

Es sorprendente que se postule un aporte de calorías menor que el aceptado hasta las últimas guías, incluso un aporte de proteínas sensiblemente menor, y que los grupos con mayor aporte “de ese objetivo rebajado” tengan peor evolución que los otros. Parece que intentar aportar las calorías que tocan, pero más como lípidos e hidratos de carbono que como proteínas.

10. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?..... NO DEL TODO

PISTA: Considera si:

- Los pacientes cubiertos por el estudio pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área
- Tu medio parece ser muy diferente al del estudio
- ¿Puedes estimar los beneficios y perjuicios en tu medio?

Nuestro hospital no es un centro de referencia nacional en cuanto al manejo nutricional.

Sin embargo, no sería descabellado pensar que, por analogía, pudiéramos obtener resultados similares a los expuestos en el trabajo.

11. ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?..... EN PARTE

Con esa premisa de la discusión, “los hallazgos de este estudio sugieren que una estrategia nutricional con moderado aporte calórico 10-20 kcal/kg y proteico 1,2 g/kg de forma precoz tras el ingreso en UCI tiene el potencial de mejorar el cuidado del paciente”, parece adecuado intentar optimizar el manejo de estos enfermos, HACIENDO COSAS ALGO DISTINTAS DE LAS QUE HACÍAMOS HASTA AHORA. Pero hacen falta estudios en los que se defina “a priori” ese objetivo de nutrición distinto, para reducir en lo posible el sesgo de mala clasificación de los enfermos.