

Ronda clínica y epidemiológica: club de revistas

Deibie Yesith Mendoza-Mendoza¹, Camilo Andrés Restrepo-Álvarez¹,
César Caraballo-Cordovez², José Alejandro Galeano-Toro¹

RESUMEN

En esta nueva edición de la Ronda Clínica y Epidemiológica, el lector podrá encontrar cuatro artículos que consideramos de especial interés para la práctica clínica actual. Abuzaid A. *et al.* realizan una revisión sistemática y meta-análisis que compara los desenlaces de la terapia con oxígeno vs. sin oxígeno en escenarios post-infarto agudo de miocardio. Freund Y., *et al.* presentan un ensayo clínico cluster de no inferioridad en el que buscan validar prospectivamente la seguridad de una estrategia basada en criterios clínicos para descartar embolismo pulmonar. Por otro lado, por medio de un diseño de cohorte retrospectiva con emparejamiento por índice de propensión, Pasternak, *et al.* se proponen investigar si el uso de fluoroquinolonas orales se asocia con un incremento en el riesgo de aneurisma o disección aórtica. Por último, el grupo de investigadores SMART evalúa, a través de un ensayo clínico pragmático en pacientes críticamente enfermos, el impacto de soluciones balanceadas en comparación al uso de solución salina normal en el riesgo de desarrollar eventos renales mayores.

PALABRAS CLAVE

Aneurisma Disecante; Aneurisma de la Aorta; Diálisis Renal; Enfermedad Crítica; Embolia Pulmonar; Enfermedad de la Arteria Coronaria; Fluidoterapia; Fluoroquinolonas; Infarto del Miocardio; Insuficiencia Renal; Medición de Riesgo; Mortalidad; Oxígeno; Pronóstico; Protocolos Clínicos; Unidades de Cuidados Intensivos

¹ Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Médico y cirujano, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Deibie Yesith Mendoza-Mendoza; deibie.mendoza@udea.edu.co

Recibido: mayo 4 de 2018

Aceptado: mayo 5 de 2018

Cómo citar: Mendoza-Mendoza DY, Restrepo-Álvarez CA, Caraballo-Cordovez CC, Galeano-Toro JA. Ronda clínica y epidemiológica: club de revistas. *Iatreia*. 2018 Jul-Sept;31(3):312-322. DOI 10.17533/udea.iatreia.v31n3a10.

SUMMARY

Clinical and epidemiological round: journal club

In this new edition of the Clinical and Epidemiological Round, the reader will be able to find four articles that we consider of special interest for current clinical practice. Abuzaid A., et al, performed a systematic review and meta-analysis comparing the outcomes of oxygen therapy vs. no-oxygen therapy in post-acute myocardial infarction settings. Freund Y., et al, present a non-inferiority cluster clinical trial in which they seek to prospectively validate the safety of a strategy based on clinical criteria to rule out pulmonary embolism. Also, using a retrospective cohort with propensity score matching study, Pasternak et al intend to investigate whether the use of oral fluoroquinolone is associated with an increased risk of aortic aneurysm or dissection. Finally, the SMART investigators group assess, through a pragmatic randomized clinical trial in critically ill patients, the impact of balanced crystalloids versus saline in the risk of developing major renal events.

KEY WORDS

Aortic Aneurysm; Aortic Dissection; Clinical Protocols; Coronary artery disease; Critical Illness; Fluid Therapy; Fluoroquinolones; Intensive Care Units; Mortality; Myocardial infarction; Oxygen; Pulmonary Embolism; Prognosis; Renal Dialysis; Renal Insufficiency; Risk Assessment

PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO NO HIPOXÉMICOS ¿CON O SIN OXÍGENO?

Abuzaid A, Fabrizio C, Felpel K, et al. Oxygen Therapy in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Systemic Review and Meta-Analysis. Am J Med. 2018 Mar 5. pii: S0002-9343(18)30017-2.

Pregunta: ¿la terapia de oxígeno suplementario de rutina reduce el riesgo de muerte por cualquier causa, eventos coronarios recurrentes (isquemia o infarto de miocardio), falla cardíaca y ocurrencia de arritmias en pacientes pos-infarto agudo de miocardio (IAM) sin hipoxemia?

Diseño: revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados.

Alcance: se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron desenlaces cardiovasculares en adultos con infarto agudo de miocardio y terapia con oxígeno suplementario, sin hipoxemia. Se excluyó un estudio por tener población con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Se determinaron los siguientes desenlaces de interés: mortalidad por cualquier causa, isquemia o IAM recurrente (ocurrido después del ingreso inicial con angina recurrente o nuevos cambios del segmento ST, un valor positivo de enzima cardíaca > ~99 percentil de límite de referencia superior o nuevos hallazgos angiográficos), falla cardíaca y arritmia.

Método de búsqueda y selección: la búsqueda se realizó en MEDLINE, *Web of Science* y *Cochrane Collaboration*. Comprendió todos los registros hasta noviembre de 2017, empleó términos MeSH y palabras clave y no tuvo restricción de lenguaje. También se hizo búsqueda manual en la bibliografía de los estudios revisados o incluidos. Se revisaron las conferencias cardiovasculares importantes y sus actas, en busca de resúmenes que abordaran el tema. Cualquier discrepancia se resolvió por consenso entre los autores. La calidad de los artículos se evaluó con la herramienta de Cochrane y la calidad general de la evidencia para cada desenlace con el sistema GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*).

Resultados principales: de 94 artículos encontrados, 84 fueron excluidos después de la revisión del título o resumen. Se evaluó la elegibilidad de 10 artículos, de los cuáles 7 fueron incluidos. El total de población combinada fue de 7.702 pacientes; de los cuales 3.842, con un promedio de edad de 62 años, se sometió a terapia de oxígeno suplementario de rutina. El grupo sin terapia de oxígeno suplementario de rutina estuvo conformado por 3.860 pacientes con un promedio de edad de 63 años. Las comorbilidades mayormente reportadas fueron hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y consumo de cigarrillo. La media de seguimiento fue de 2,1 meses.

La terapia de oxígeno suplementario de rutina no redujo la mortalidad por cualquier causa, evaluada en 6 estudios, con un RR agrupado de 0,99 (IC 95 % = 0,81-1,21; $I^2 = 0,0$ %); el efecto de la oxigenoterapia en la isquemia o IAM recurrente fue reportada por 6 estudios; con un RR agrupado de 1,19 (IC 95 % = 0,95-1,48;

$I^2 = 0,0 \%$). En cuanto a ocurrencia de falla cardíaca, solo 3 estudios la reportaron como desenlace y no se encontró ninguna ventaja de la terapia de oxígeno con un RR agrupado de 0,94 (IC 95 % = 0,61-1,45; $I^2 = 5,3 \%$). Por último, la ocurrencia de arritmias no se redujo con el uso de oxígeno de rutina comparado con el no uso (RR = 1,01; IC 95 % = 0,85-1,2; $I^2 = 28,3 \%$).

Conclusiones: con evidencia consistente, este meta-análisis confirma estudios anteriores y apoya la tendencia cambiante en las recomendaciones de evitar el oxígeno suplementario en pacientes con saturación periférica de oxígeno $\geq 90 \%$.

Comentario: la enfermedad coronaria es, actualmente, la causa más frecuente de muerte en el mundo y su frecuencia parece estar en aumento, incluyendo el Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST (IAMCEST), una de sus formas (1). En Colombia estos datos no son diferentes, ya que las enfermedades del sistema circulatorio se situaron en la primera causa de muerte (29,8 %) durante el periodo 2005-2012. Entre éstas, la enfermedad isquémica cardíaca, dentro de la cual se sitúa el IAMCEST, causó el 48,6 % de las muertes, representando 75,58 muertes/100.000 habitantes (2, 3).

Dentro del abordaje inicial y el protocolo para el manejo del IAMCEST, la administración de oxígeno es una terapia a primera vista habitual, tradicional y ampliamente generalizada, bajo la creencia de que aumentar el aporte de éste al miocardio isquémico reduce el tamaño del infarto y las complicaciones posteriores como insuficiencia cardíaca o arritmia. No obstante, esta creencia ha venido siendo rebatida en los últimos años, específicamente para el grupo de pacientes con una saturación periférica de oxígeno (Sat O_2) $\geq 90 \%$, es decir, no hipoxémicos. Es importante aclarar que no existen dudas con respecto al beneficio de esta terapia dentro de los pacientes que presentaron IAMCEST y se encuentran hipoxémicos (Sat $O_2 < 90 \%$) (4). Sin embargo, para el grupo de no hipoxémicos, estudios como el AVOID (*Air Versus Oxygen in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*), realizado en Australia, han concluido que la terapia con oxígeno suplementario puede incrementar la lesión miocárdica temprana y asociarse con un mayor tamaño del infarto del miocardio evaluado a los seis meses (5). Se cree que la hiperoxia puede causar una reducción del flujo sanguíneo coronario y un aumento en la resistencia vascular coronaria, disminuyendo así el

suministro de oxígeno (6, 7). De igual modo, Hofmann *et al.*, aleatorizaron 6629 pacientes con sospecha de IAM y una saturación $\geq 90 \%$ para recibir oxígeno suplementario o aire ambiente, sin encontrar reducción de la mortalidad por cualquier causa a 1 año (8).

De acuerdo con lo anterior, la actual revisión sistemática de Abuzaid A., *et al.*, respalda y confirma los estudios realizados hasta el momento y valida las prácticas expuestas en las guías de manejo. Por otra parte, no hay evidencia concluyente con respecto al posible efecto contraproducente de esta terapia en pacientes con IAMCEST no hipoxémicos. En conclusión, existe evidencia suficiente para discontinuar el uso de terapia de oxígeno suplementario de rutina en pacientes con IAMCEST con saturación $\geq 90 \%$, logrando así reducir los costos y el tiempo empleado en una terapia que, aunque se ha venido usando tradicionalmente, no ha demostrado beneficios.

¿CÓMO Y EN QUIÉNES SE PUEDE EXCLUIR LA EMBOLIA PULMONAR SOLO CON CLÍNICA?

Freund Y, Cachanado M, Aubry A., *et al.* Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on Subsequent Thromboembolic Events Among Low-Risk Emergency Department Patients: The PROPER Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018; 319(6):559-66. DOI 10.1001/jama.2017.21904

Pregunta: ¿son los “*Pulmonary embolism rule-out criteria* (PERC)” no inferiores al dímero D, para descartar con seguridad el diagnóstico de embolia pulmonar (PE) en pacientes con bajo riesgo en el servicio de urgencias?

Diseño: ensayo clínico tipo *cluster* cruzado, de no inferioridad con asignación aleatoria.

Lugar: 14 servicios de urgencias en Francia.

Pacientes: se incluyeron pacientes con disnea de reciente aparición o empeoramiento de la misma o dolor de pecho; con baja probabilidad de PE, según criterio de médico tratante. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico diferente a PE que explicara la sintomatología, presentación grave, contraindicación para la angiotomografía, embarazo, incapacidad para el seguimiento o pacientes usuarios de anticoagulantes.

Intervención: cada centro de urgencias se asignó a un periodo de seguimiento de 14 meses, que consistían en 6 meses de estrategia tradicional (periodo control), seguido de 2 meses de lavado y finalmente 6 meses con estrategia PERC (periodo de intervención), o en orden inverso. En el grupo de intervención se comenzaba el diagnóstico aplicando los criterios PERC, si no cumplía ningún criterio (negativo) se descartaba PE sin exámenes adicionales. Si cumplía al menos un criterio se continuaba con la estrategia tradicional, en la cual, luego de clasificación clínica en baja probabilidad, se medía dímero D en todos los pacientes, si este era positivo se continuaba con una angiografía pulmonar por tomografía computarizada (CTPA) la cual se consideraba positiva incluso en PE subsegmentario aislado.

Periodo de seguimiento: tres meses siguientes a la consulta por el servicio de urgencias.

Desenlace principal: ocurrencia de un evento tromboembólico sintomático dentro de los 3 meses de seguimiento, el cual no fue diagnosticado en la valoración inicial.

Desenlaces secundarios: proporción de pacientes estudiados con angiotomografía, eventos adversos relacionados con la angiotomografía, tiempo de estancia en urgencias, tasa de admisión o readmisión hospitalaria, hemorragia grave en pacientes anticoagulados y muerte por todas las causas en 3 meses.

Asignación: aleatoria por bloques permutados para definir el orden de exposición a la intervención de los servicios de urgencias.

Cegamiento: no hubo cegamiento durante la intervención.

Resultados: se reclutaron 1.916 pacientes, 954 en el grupo control y 962 en el grupo PERC. Cuando se analiza la población según protocolo se obtienen 1.749 pacientes, 902 en el grupo control y 847 en el grupo PERC. La edad promedio fue 44 años (DE: 17) y 980 (51 %) eran mujeres. Se diagnosticó embolia pulmonar en la presentación inicial en 26 pacientes del control (2,7 %) y 14 (1,5 %) pacientes del grupo PERC (IC 95 %, -0,1 % a 2,7 %, $p=0,052$). Durante el seguimiento se diagnosticó un paciente con embolia pulmonar (0,1 %) en el grupo de PERC y ninguno en el grupo control. La diferencia entre ambos grupos es de 0,1 % (95 % IC de un solo lado, $-\infty$ % a 0,8 %).

La proporción de pacientes que fueron a angiotomografía fue de 349 (18 %), siendo menor en el grupo de PERC con 129 (13 %) pacientes vs 220 (23 %) en el grupo control (diferencia de -10 % [IC 95 %, -13 % a -6 %]; $p < 0,001$). En el grupo PERC se encontró una disminución en la estancia hospitalaria de 36 minutos (IC 95 %, 4 a 68) y en la admisión hospitalaria de un 3,3 % (IC 95 %, 0,1 % a 6,6 %). No se encontraron diferencias en mortalidad por todas las causas ni en readmisión hospitalaria a 3 meses. Tampoco se encontraron efectos adversos relacionados con la CTPA.

Conclusiones: en pacientes de bajo riesgo de PE por criterio clínico, la estrategia PERC vs la estrategia convencional no detectó una menor tasa de eventos tromboembólicos a 3 meses de seguimiento.

Comentario: es evidente la problemática actual de sobrediagnóstico de PE y el sobreuso de recursos para descartar este tipo de diagnósticos (9, 10). Por esto es relevante el trabajo de Freund Y., *et al.*, quienes evidencian la seguridad de los criterios PERC para descartar el diagnóstico en pacientes con bajo riesgo de PE. Estos criterios son ocho elementos que el paciente debe cumplir para excluir el diagnóstico de PE y evitar pruebas diagnósticas innecesarias; edad menor de 50 años, frecuencia cardiaca menor de 100, saturación ≥ 95 %, sin hemoptisis, sin uso de estrógenos, sin historia de trombosis venosa profunda (TVP) o PE, sin edema unilateral de miembros inferiores y sin cirugías o traumas recientes en las últimas 4 semanas (11).

Por otro lado, es importante resaltar que el bajo riesgo de los pacientes incluidos en el estudio fue determinado por el criterio clínico en la valoración inicial en el servicio de urgencias, lo cual va en contravía de las recomendaciones actuales de las guías internacionales (12, 13), en las que se sugiere evaluar la probabilidad pretest a través de un modelo predictivo, el puntaje de Wells o Geneva, antes de solicitar el resto de los estudios necesarios para confirmar o descartar el diagnóstico. Aunque el criterio clínico puede tener igual validez que los puntajes mencionados, e incluso algunos estudios sugieren que presenta mejor rendimiento que los modelos predictivos (14, 15), la poca reproducibilidad de una valoración subjetiva del riesgo sería un obstáculo para la aplicabilidad de los resultados.

Las recomendaciones actuales sugieren que en los pacientes con bajo riesgo se puede optar por aplicar

estrategias como los PERC o utilizar métodos más objetivos como el dímero D para excluir el diagnóstico o definir estudios complementarios (11). Con el uso exclusivo de la estrategia PERC en estos pacientes, se disminuyen los exámenes solicitados dentro de los estudios iniciales y, según el estudio actual, se podría reducir el tiempo de estancia en los servicios de urgencias y la admisión hospitalaria. Es importante resaltar una de las limitaciones mencionadas por los autores y es la pérdida de seguimiento de 54 pacientes, en quienes si se aplica un análisis de sensibilidad con el peor escenario no cumpliría con la hipótesis de no inferioridad, por encontrarse el límite superior del IC 95 % por encima del margen estimado de 1,5 %.

Aunque estos criterios han sido validados en otros estudios (15, 16), es importante resaltar que solo deben ser utilizados en los servicios de urgencias y en pacientes con baja prevalencia de PE (< 15 %), ya que en otros contextos y en poblaciones con alta prevalencia de PE (> 15 %), los PERC solos o en combinación con el puntaje de Geneva no excluyen con seguridad a los pacientes con PE (17). Lo anterior indica la importancia y la necesidad de hacer estudios similares en población latinoamericana, para evaluar de manera confiable la aplicabilidad y reproducibilidad de estos criterios en el medio local.

OTRO POSIBLE EFECTO ADVERSO DE LAS FLUOROQUINOLONAS, ¿SE ASOCIAN A ANEURISMAS Y DISECCIÓN DE AORTA?

Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ*. 2018;360:k678.

Pregunta: ¿el uso de fluoroquinolonas se asocia con un incremento en el riesgo de aneurisma o disección aórtica?

Diseño: cohorte retrospectiva con emparejamiento por índice de propensión

Lugar y fecha: Suecia desde julio de 2006 hasta diciembre de 2013

Participantes: usando registros que contienen todas las prescripciones de medicamentos en el país, diagnósticos de consulta al servicio de urgencias u hospitalización y causas de muerte, se incluyeron todas las

personas mayores de 50 años a quienes se les hubiera prescrito fluoroquinolonas como grupo de exposición o amoxicilina como grupo de comparación activa. Posteriormente, se realizó emparejamiento por puntaje de propensión entre ambos grupos mediante un modelo de regresión logística que incluyó 47 variables sobre características demográficas, tratamientos concomitantes, antecedentes médicos y medidas de uso del sistema de salud, entre otros. Se excluyeron aquellos que: a) tenían diagnóstico previo de disección o aneurisma de aorta, b) habían usado fluoroquinolonas o amoxicilina en los últimos 120 días, c) estuvieron hospitalizados en cualquier momento durante los últimos 120 días, d) se les prescribió múltiples antibióticos simultáneamente, e) sufrían de enfermedad terminal o dependencia a drogas o f) que no habían usado el sistema de salud durante el último año.

Seguimiento: 60 días.

Desenlaces: el desenlace principal fue el primer diagnóstico de disección de aorta o aneurisma de aorta torácica, abdominal o toracoabdominal con o sin rotura. Como desenlace secundario se usó el primer diagnóstico de disección aórtica o aneurisma aórtico de forma independiente.

Resultados: de 2.333.219 eventos de tratamientos con fluoroquinolonas o amoxicilina se incluyeron 560.768 y 440.504 individuos, respectivamente, para después realizar el emparejamiento 1:1 por índice de propensión con lo cual se incluyeron finalmente 360.088 sujetos en cada grupo. El 78 % de las prescripciones de fluoroquinolonas fue de ciprofloxacina, el 20 % norfloxacina y 2 % otras. La media de edad en el grupo de exposición fue de 67,9 años (Desviación estándar [DE] 10,8) y en el de control 68 años (DE 10,4). La media de seguimiento fue de 52 días (DE 17) en el grupo de fluoroquinolonas y de 55 días (DE 14) en el grupo de amoxicilina. Se presentaron 64 desenlaces principales en el grupo de expuestos y 40 casos en el grupo de comparación (tasa de incidencia de 1,2 por 1000 personas año y 0,7 por 1000 personas año, respectivamente). Para este desenlace, la incidencia acumulada a 60 días fue de 0,02 % en el grupo de fluoroquinolonas comparado con 0,012 % en el grupo de amoxicilina (HR 1,66; IC 95 %, 1,12 – 2,46), lo que representa una diferencia absoluta de riesgo de 82 (IC 95 %, 15 – 181) casos por un millón de tratamientos en 60 días. De los 64 casos en el grupo de fluoroquinolonas, 26 (41 %) ocurrieron en los primeros 10 días.

En cuanto a desenlaces secundarios, hubo mayor riesgo de aneurisma de aorta en el grupo de fluoroquinolonas comparado con el de amoxicilina (HR 1,9; IC 95 %, 1,22 – 2,96) más no mayor riesgo de disección aórtica (HR 0,93; IC 95 %, 0,38 – 2,29). No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad por cualquier causa entre ambos grupos (HR 1,02; IC 95 %, 0,97 – 1,08).

Conclusión: este estudio apoya la asociación entre el uso de fluoroquinolonas y el aumento de riesgo de sufrir aneurisma de aorta o disección aórtica.

Comentario: las fluoroquinolonas son un grupo de antibióticos ampliamente utilizados para tratar diferentes infecciones bacterianas. Sus efectos adversos más comunes descritos son cefalea, vómito, diarrea, mareo o náuseas, pero pueden ocurrir algunos más graves como tendinitis, rotura tendinosa o hasta psicosis (18). En 2013 la FDA (*Foods and Drugs Administration*) incluyó en la lista de efectos adversos de las fluoroquinolonas la neuropatía periférica permanente (19), riesgo que se ha confirmado en estudios publicados posteriormente (20, 21) — uno de los cuales analizamos en una Ronda Clínica y Epidemiológica anterior (22)—, ante lo cual en 2016 esta misma entidad emitió una alerta de seguridad sugiriendo evitar la prescripción estos medicamentos para condiciones como bronquitis, sinusitis o infección de vías urinarias no complicada, dado que el riesgo de eventos adversos graves sobrepasa el beneficio ofrecido (23). En 2015 se publicaron dos estudios observacionales que asociaron el uso de estos antibióticos y aneurisma aórtico (24, 25), pero en 2017 la FDA informó que teniendo en cuenta toda la información disponible dicha asociación no era contundente (26).

Este estudio gana importancia en este contexto porque mediante un diseño metodológico riguroso y un gran tamaño de muestra parece apoyar finalmente esta asociación entre fluoroquinolonas y aneurisma o disección aórtica. Aun así, entre ambos grupos la diferencia absoluta en la incidencia acumulada fue apenas de 0,008 % a 60 días y los análisis secundarios parecen indicar que la diferencia se debe principalmente a un aumento en el diagnóstico de aneurisma aórtico, no de disección y sin diferencias en la mortalidad.

Por otra parte, el hecho de que no se haya incluido el sitio de infección entre las variables para el modelo

de apareamiento por índice de propensión podría comprometer seriamente la validez de los resultados. Las fluoroquinolonas tienen un espectro antibiótico más amplio, se usa en infecciones más graves y más en focos gastrointestinales o intraabdominales que la amoxicilina, lo que podría exponer al paciente a mayor vigilancia médica y ayudas diagnósticas en búsqueda activa de foco infeccioso, aumentando la probabilidad de hallazgos incidentales de aneurisma aórtico. Lo anterior podría explicar por qué la mayoría de los diagnósticos ocurrieron en los primeros 10 días de prescrito el medicamento y por qué la asociación fue mayor en aneurisma y no en disección aórtica. Estos puntos han sido expuestos también en dos cartas al editor de la revista en la que fue publicada el artículo (27, 28), y son suficientes para sugerir máxima cautela al analizar los resultados del estudio pues la asociación descrita puede deberse a diagnóstico incidental de aneurisma aórtico y no a una relación causa-efecto. De igual forma, es responsabilidad de todo médico hacer un uso racional de las fluoroquinolonas y tener en cuenta el balance entre riesgo y beneficio antes de prescribirlos.

SOLUCIÓN SALINA EN PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS: ¿ESTAMOS HACIENDO DAÑO?

The SMART investigators and the Pragmatic Critical Care Research group. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2018;378:829-39.

Pregunta: en comparación con solución salina normal (SSN 0,9 %), ¿la administración de soluciones balanceadas (Lactato de Ringer o Plasma-Lyte A) se asocia con menor incidencia de muerte, terapia de reemplazo renal (TRR) o disfunción renal persistente (DRP) en pacientes críticamente enfermos?

Diseño: ensayo clínico monocéntrico, pragmático y aleatorizado por clústeres cruzados.

Lugar: cinco Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) en el centro médico de la Universidad de Vanderbilt, Tennessee, Estados Unidos (29).

Pacientes: mayores de 18 años admitidos a UCI entre junio de 2015 y abril de 2017 (29). No hubo criterios de exclusión. Se permitió el reingreso de los pacientes al estudio si requerían nuevamente atención en UCI.

Intervención: administración de SSN 0,9 % o de soluciones balanceadas (Lactato de Ringer o Plasma-Lyte A a criterio de médico tratante). El volumen y la velocidad de administración se dejaron a discreción del médico tratante. Antes de la administración de soluciones balanceadas, un aplicativo instalado en el sistema de historias clínicas electrónicas de las UCI avisaba si existían contraindicaciones relativas para su administración (hiperpotasemia o lesión cerebral). En caso de haberlas, se administraba SSN 0,9 %.

Periodo de seguimiento: 30 días después del ingreso a UCI o antes si se presentaba el desenlace principal.

Desenlace principal: evento renal mayor (desenlace compuesto por muerte, necesidad de TRR, DRP, esta última definida como un valor en la última creatinina intrahospitalaria mayor o igual al 200 % de la basal).

Desenlaces secundarios: desenlaces clínicos (muerte intrahospitalaria o a los 30 y a los 60 días, número de días fuera de UCI, número de días libre de ventilador, número de días libre de vasopresor y número de días libre de TRR); desenlaces renales (necesidad de TRR, DRP, lesión renal aguda (LRA) estadio 2 o mayor, mayor valor de creatinina sérica (Cr) durante estancia en UCI, cambio de Cr de la basal a la más alta, Cr antes del alta y duración de TRR); y desenlaces bioquímicos (valores de cloro y bicarbonato desde el ingreso hasta el alta).

Asignación: se asignó de forma aleatoria a las UCI que recibían a la mayoría de pacientes que ingresaron por urgencias médicas (bloque 1) y a las UCI que recibían a la mayoría de pacientes que ingresaron por cirugía (bloque 2), a recibir en meses pares SSN 0,9 % y en meses impares soluciones balanceadas o viceversa. La asignación se realizó a través de una secuencia simple generada por computadora (29).

Cegamiento: no hubo cegamiento en pacientes, médicos ni investigadores a la asignación. Todos los datos del estudio fueron obtenidos de forma automática a través de extracción electrónica de las historias clínicas (29).

Resultados: de 15.802 pacientes, 7.942 fueron asignados al grupo de soluciones balanceadas y 7.860 al grupo de SSN 0,9 %, sin pérdidas reportadas. La media de edad en ambos grupos fue de 58 años y el 57,6 % (n= 9,097) eran hombres. El 5,4 % (n= 426) de los pacientes en el grupo de soluciones balanceadas

y el 4,4 % (n= 343) del grupo de SSN 0,9 % recibieron alguna cantidad del líquido no asignado. La media de líquidos asignados administrados fue de 1.000 mL (rango intercuartil, RIC: 0-3.210) para el grupo de soluciones balanceadas y de 1.020 mL (RIC 0-3.500) para el grupo de SSN 0,9 %. De base, la media de Cr para ambos grupos estuvo en 0,89 (RIC 0,74-1,10) y el 17,4 % (n= 2.748) se presentó con enfermedad renal crónica estadio 3 o mayor. El 14,8 % (n= 2.336) y el 8,65 % (n= 1.363) ingresaron por sepsis o choque séptico, o por lesión cerebral traumática, respectivamente.

El 14,3 % en el grupo de soluciones balanceadas (n= 1.139) presentó un evento renal mayor en comparación con el 15,4 % en el grupo de SSN 0,9 % (n= 1.211), para un Odds Ratio (OR) de 0,90 (IC 95 % = 0,82-0,99; p= 0,04) y una reducción absoluta del riesgo de 1,1 %, luego de ajustar por UCI de ingreso, edad, sexo, raza, lugar de procedencia, ventilación mecánica, necesidad de soporte vasopresor, sepsis y lesión cerebral traumática (29). En el análisis por subgrupos pre-especificados, dicha diferencia fue mayor entre pacientes que ingresaron con diagnóstico de sepsis (OR de 0,8; IC 95 % = 0,67-0,97; P= 0,02). Ninguno de los componentes del desenlace primario fue estadísticamente significativo de forma aislada.

El único desenlace secundario que presentó significación estadística fue cantidad de días vivo libre de TRR (OR 1,11; IC 95 % = 1,02-1,20). No obstante, la diferencia en término de medias no fue clínicamente significativa (25±8,6 días en el grupo de soluciones balanceadas vs 24,8±8,9 en el grupo de SSN 0,9 %). La media de Cr al alta en ambos grupos estuvo en 0,99 mg/dL, con un aumento desde la basal hasta el valor más alto de 0,04 mg/dL en promedio.

Conclusión: en pacientes críticamente enfermos admitidos a UCI, el uso de soluciones balanceadas sobre SSN 0,9 % se asocia a un menor riesgo de desarrollar eventos renales mayores (muerte, necesidad de TRR o DRP) a 30 días del ingreso.

Comentario: el uso de SSN 0,9 % es amplio en la práctica médica y, por lo general, se tiende a subestimar el potencial iatrogénico de su uso indiscriminado. Dicho efecto deletéreo se explica, entre otros, por dos desenlaces clínicos derivados de su uso inadecuado (y la hipercloremia secundaria): acidosis metabólica (30, 31) y lesión renal aguda por vasoconstricción

renal (31, 32). La principal causa de hipercloremia es el suministro excesivo de SSN 0,9 % y se estima que por cada litro de solución salina se aporta un exceso de cloro de 54 mmol/L, siendo suficiente la administración de 2 litros para causar acidosis metabólica en un adulto susceptible (31, 33). Esto es particularmente relevante dado que el exceso de cloro se elimina por vía renal y deja en mayor vulnerabilidad de trastornos ácido-base a pacientes con enfermedad renal crónica (31), mismos que se encuentran con más frecuencia en las UCI y tienden a tener más trastornos del pH sanguíneo que pacientes sin enfermedad renal crónica o por fuera del ámbito crítico (34).

Con lo anterior en la cuenta, se pudiese pensar que la proporción de eventos adversos significativos con el uso de soluciones con alta concentración de cloro presentada en este estudio fuera modestamente inferior a la esperada (aproximadamente del 15 % vs una proporción esperada del 22 %). No obstante, se debe considerar la gran carga mórbida y las tasas altas de mortalidad que presentan los pacientes en UCI. Por ejemplo, un estudio demográfico de pacientes en UCI realizado en Colombia el año 2002 mostró una mortalidad del 31 % (35), y se han reportado tasas hasta del 52,2 % en otros países de Suramérica dependiendo del motivo de ingreso a la unidad (36). En consecuencia, pequeñas disminuciones del riesgo en población con gran probabilidad de desarrollar el desenlace pudieran representar resultados suficientemente significativos en la práctica clínica como para justificar una conducta específica.

Por otra parte, se acepta que la principal ventaja de los desenlaces compuestos es disminuir la cantidad de muestra necesaria para poder detectar cierta diferencia entre intervenciones, siempre que dichos componentes no sean clínicamente contradictorios. Para que los resultados de un estudio con base en un desenlace compuesto puedan ser aplicados en la práctica, se debe considerar si cada uno de los componentes del desenlace principal tiene la misma importancia clínica, si tienen una frecuencia de ocurrencia similar y si hay una susceptibilidad similar de ser modificado por la intervención (37). En este caso, aunque pareciera que se cumplen estos 3 criterios, para poder tomar decisiones a partir de dichos resultados, debemos considerar que la evaluación de los desenlaces únicamente a 30 días pudiera traducirse en la subestimación del riesgo de muerte y la sobrestimación de

la DRP, esto último dado que una LRA puede demorar hasta 3 meses en resolver (38, 39). Por lo tanto, si hipotéticamente se alargara el seguimiento del estudio, la ocurrencia de dichos desenlaces podría modificarse y cambiaría la magnitud del efecto de las intervenciones. El tamaño del efecto, sin embargo, no es lo único que determina la aplicabilidad de una conducta determinada. Intervenciones poco riesgosas en cuanto a efectos adversos, costo-efectivas y de sencilla ejecución pudieran considerarse pertinentes aunque la disminución del riesgo sea pequeña (40). Por lo tanto, la elección de Lactato de Ringer sobre la SSN 0,9 % en la reanimación hídrica del paciente críticamente enfermo pudiera considerarse de bajo riesgo y, por lo tanto, una conducta válida siempre y cuando esté disponible y resulte costo-efectiva en los diferentes escenarios de nuestro sistema de salud.

Por último, es importante resaltar que los pacientes con hiperkalemia o lesión cerebral traumática fueron asignados exclusivamente a recibir SSN 0,9 % y por tanto no es posible saber cuál de los preparados se asocia a menos eventos renales mayores en este grupo de pacientes. Además, se trata de un estudio sin cegamiento y monocéntrico en donde dos de los 3 componentes del desenlace compuesto son susceptibles de sesgo de imputación y no necesariamente se pueden aplicar como desenlaces centrados en los valores y preferencias de los pacientes (41).

En resumen, los resultados del estudio SMART nos brindan una alternativa razonable al uso tradicional de la SSN 0,9 % que pudiera traer beneficio clínico agregado en el contexto de pacientes críticos. No obstante, la aplicabilidad debe considerarse con precaución y el uso de soluciones balanceadas debe estudiarse con más detalle en pacientes con hiperkalemia, lesión cerebral traumática o sepsis.

FINANCIACIÓN

Trabajo apoyado parcialmente por la Estrategia de Sostenibilidad de la Universidad de Antioquia, 2013-2014.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sutton NR, Li S, Thomas L, Wang TY, de Lemos JA, Enriquez JR, et al. The association of left ventricular ejection fraction with clinical outcomes after myocardial infarction: Findings from the Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network (ACTION) Registry-Get With the Guidelines (GWTG) Medicare-linked database. *Am Heart J*. 2016 Aug;178:65-73. DOI 10.1016/j.ahj.2016.05.003.
2. Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud. Segundo Informe ONS: Mortalidad 1998-2011 y situación de salud en los municipios de frontera terrestre en Colombia [Internet]. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia; 2013 [consultado 2018 Abril 5] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/Segundo%20informe%20ONS.pdf>
3. Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud. Informe técnico: Carga de enfermedad por enfermedades crónicas no transmisibles y discapacidad en Colombia [Internet]. 5ª ed. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia; 2015 [consultado 2018 Abril 5] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/informe-ons-5.pdf>
4. Loscalzo J. Is Oxygen Therapy Beneficial in Acute Myocardial Infarction? Simple Question, Complicated Mechanism, Simple Answer. *N Engl J Med*. 2017 Sep;377(13):1286-1287. DOI 10.1056/NEJMe1709250.
5. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, et al. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2015 Jun;131(24):2143-50. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014494.
6. McNulty PH, Robertson BJ, Tulli MA, Hess J, Harach LA, Scott S, et al. Effect of hyperoxia and vitamin C on coronary blood flow in patients with ischemic heart disease. *J Appl Physiol* (1985). 2007 May;102(5):2040-5.
7. Nicholson C. A systematic review of the effectiveness of oxygen in reducing acute myocardial ischaemia. *J Clin Nurs*. 2004 Nov;13(8):996-1007.
8. Hofmann R, James SK, Jernberg T, Lindahl B, Erlinge D, Witt N, et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017 Sep;377(13):1240-9. DOI 10.1056/NEJMoa1706222.
9. Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal PA, Féral-Pierssens AL, et al. Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on Subsequent Thromboembolic Events Among Low-Risk Emergency Department Patients: The PROPER Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Feb;319(6):559-66. DOI 10.1001/jama.2017.21904.
10. Kline JA. Utility of a Clinical Prediction Rule to Exclude Pulmonary Embolism Among Low-Risk Emergency Department Patients: Reason to PERC Up. *JAMA*. 2018 Feb;319(6):551-3. DOI 10.1001/jama.2017.21901.
11. Thompson TB, Kabrheil C, Pena C. Clinical presentation, evaluation, and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2018 [consultado Abril 10 de 2018]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-evaluation-and-diagnosis-of-the-nonpregnant-adult-with-suspected-acute-pulmonary-embolism>
12. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD, et al. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015 Nov;163(9):701-11. DOI 10.7326/M14-1772.
13. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014 Nov;35(43):3033-69, 3069a-3069k. DOI 10.1093/eurheartj/ehu283. Erratum in: *Eur Heart J*. 2015 Oct;36(39):2666. *Eur Heart J*. 2015 Oct;36(39):2642.
14. Penalzoza A, Verschuren F, Meyer G, Quentin-Georget S, Soulie C, Thys F, et al. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2013 Aug;62(2):117-124.e2. DOI 10.1016/j.annemergmed.2012.11.002.
15. Kline JA, Courtney DM, Kabrheil C, Moore CL, Smitline HA, Plewa MC, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *J Thromb Haemost*. 2008 May;6(5):772-80. DOI 10.1111/j.1538-7836.2008.02944.x.
16. Wolf SJ, McCubbin TR, Nordenholz KE, Naviaux NW, Haukoos JS. Assessment of the pulmonary

- embolism rule-out criteria rule for evaluation of suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2008 Feb;26(2):181-5. DOI 10.1016/j.ajem.2007.04.026.
17. Hugli O, Righini M, Le Gal G, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F et al. The pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule does not safely exclude pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2011 Feb;9(2):300-4. DOI 10.1111/j.1538-7836.2010.04147.x. Erratum in: *J Thromb Haemost.* 2012 Apr;10(4):740.
 18. Sousa J, Alves G, Fortuna A, Falcão A. Third and fourth generation fluoroquinolone antibacterials: a systematic review of safety and toxicity profiles. *Curr Drug Saf.* 2014;9(2):89-105.
 19. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA requires label changes to warn of risk for possibly permanent nerve damage from antibacterial fluoroquinolone drugs taken by mouth or by injection [Internet]. [cited 2018 Apr 5]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM365078.pdf>
 20. Ali AK. Peripheral neuropathy and Guillain-Barré syndrome risks associated with exposure to systemic fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis. *Ann Epidemiol.* 2014 Apr;24(4):279-85. DOI 10.1016/j.annepidem.2013.12.009.
 21. Etminan M, Brophy JM, Samii A. Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy: a pharmacoepidemiologic study. *Neurology.* 2014 Sep;83(14):1261-3. DOI 10.1212/WNL.0000000000000846.
 22. Tibađuiza García MF, Caraballo Cordovez C, Hincapié Osorno C, Garcés Rodríguez DJ, Jaimes Barragán F. Ronda clínica y epidemiológica: una revisión de cuatro artículos relevantes para la práctica clínica. *Iatreia.* 2015 Abr-Jun;28(2):207-213. DOI 10.17533/udea.iatreia.v28n2a12.
 23. Food and Drugs Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together [Internet]. 2016. [cited 2018 Apr 7]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm500143.htm>
 24. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open.* 2015 Nov;5(11):e010077. DOI 10.1136/bmjopen-2015-010077.
 25. Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, et al. Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA Intern Med.* 2015 Nov;175(11):1839-47. DOI 10.1001/jamainternmed.2015.5389.
 26. Food and Drugs Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects [Internet]. 2017. [Cited 2018 Apr 7] Available from: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery
 27. Che-Kim T. Re: Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study [letter to the editor] [internet]. March 2018 [cited 2018 Apr 5]. Available from: <https://www.bmj.com/content/360/bmj.k678/tr-2>
 28. Imfeld S. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study [letter to the editor] [internet]. March 2018 [cited 2018 Apr 5]. Available from: <https://www.bmj.com/content/360/bmj.k678/tr-1>
 29. Semler MW, Self WH, Wang L, Byrne DW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, et al. Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit: study protocol for a cluster-randomized, multiple-crossover trial. *Trials.* 2017 Mar;18(1):129. DOI 10.1186/s13063-017-1871-1.
 30. Yunos NM, Kim IB, Bellomo R, Bailey M, Ho L, Story D, et al. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit Care Med.* 2011 Nov;39(11):2419-24. DOI 10.1097/CCM.0b013e31822571e5.
 31. Nieto-Rios JF, Bello-Márquez DC. Integración en la interpretación de los electrolitos y los gases sanguíneos. En: *Enfoques Prácticos en Medicina Interna.* Medellín: Universidad Pontificia Bolivariana; 2017. p. 53-72.
 32. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012 Oct;308(15):1566-72. DOI 10.1001/jama.2012.13356.

33. Gómez A. Homeostasis del hidrógeno: una aproximación basada en la teoría de Stewart. En: Ordoñez CF, Buitrago R, editors. *Cuidado Intensivo y Trauma*. 2ª ed. Bogotá: Distribuna; 2009. p. 85-102.
34. Rimes-Stigare C, Frumento P, Bottai M, Mårtensson J, Martling CR, Bell M. Long-term mortality and risk factors for development of end-stage renal disease in critically ill patients with and without chronic kidney disease. *Crit Care*. 2015 Nov;19:383. DOI 10.1186/s13054-015-1101-8.
35. Dennis RJ, Pérez A, Rowan K, Londoño D, Metcalfe A, Gómez C, et al. Factores asociados con la mortalidad hospitalaria en pacientes admitidos en cuidados intensivos en Colombia. *AB*. 2002;38(3):117-22. DOI 10.1016/S0300-2896(02)75168-5.
36. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R251-60.
37. Rada G, Roa M. Qué son y cómo se interpretan los outcomes compuestos. *Rev Méd Chile*. 2009 Nov;137(11):1523-6. DOI 10.4067/S0034-98872009001100019.
38. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013 Jun;158(11):825-30. DOI 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
39. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Apr;13(4):241-257. DOI 10.1038/nrneph.2017.2.
40. Walsh M, Perkovic V, Manns B, Srinathan S, Meaden MO, Devereaux P et al. Therapy (Randomized Trials). In: Guyatt G, Rennie D, Meaden MO, Cook DJ, editors. *Users' Guide to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. 3th ed. New York: McGraw Hill Education & The JAMA Network; 2015. p. 59-74.
41. Myburgh J. Patient-Centered Outcomes and Resuscitation Fluids. *N Engl J Med*. 2018 Mar;378(9):862-3. DOI 10.1056/NEJMe1800449.

