

Revisión de los criterios de exclusión en un ensayo clínico sobre funcionalidad de catéteres arteriales

Changes in the exclusion criteria in a clinical trial about arterial catheters patency

Núria Grané Mascarell, Mercedes del Cotillo Fuente, Maria Llavoré Fàbregas, Salvador Quintana Riera*.
Enfermeras, Servicio de Medicina Intensiva.

* Médico Jefe de Sección, Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa, Barcelona.

Correspondencia:

Núria Grané Mascarell
Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Mutua de Terrassa
Plaza Dr. Robert, 5.
08021 Terrassa
Barcelona
Teléfono 93 7365050 (ext. 1245)
Fax 93 7365006
nugramas@yahoo.es

RESUMEN

En el contexto de un ensayo clínico que se diseñó para comparar la funcionalidad de los catéteres arteriales mantenidos con suero heparinizado vs salino se detectó una tasa de reclutamiento de casos muy lenta. En un intento de buscar posibles soluciones para mejorar la tasa de inclusión de sujetos en el estudio se planteó analizar las posibles causas relacionadas. En función de los resultados obtenidos, se debían plantear enmiendas al protocolo que permitieran facilitar una más rápida selección de casos sin mermar la calidad del estudio.

Metodología: De cada catéter insertado no incluido en el ensayo se recogía, de manera prospectiva, el motivo de no inclusión para su posterior análisis.

Resultados: Los motivos más frecuentes para no incluir un caso en el estudio fueron la inserción del catéter arterial fuera de la UCI, incidencias relacionadas con el consentimiento informado (CI) y más de 5 intentos para canalizar la arteria. El resto se relacionaba con causas hematológicas o competición con otros ensayos.

Conclusiones: Las causas de no inclusión de pacientes más importantes fueron susceptibles de corregirse mediante la presentación de enmiendas al protocolo sin que éste se resintiese en su calidad o en la consecución de sus objetivos. Así, se presentaron cuatro enmiendas al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del centro, dos de las cuales fueron aceptadas y posteriormente comunicadas a la Agencia Española del Medicamento. Actualmente se está acabando la fase de inclusión de casos con menor retraso que si no se hubieran presentado las enmiendas.

Palabras clave: Enfermería, ensayo clínico, catéter, criterios de inclusión, enmiendas.

ABSTRACT

Regarding a clinical trial designed to compare the functionality of arterial catheters kept with heparin vs saline solution, a slow rate of case recruiting was detected. In order to improve this rate an analysis of the reasons for non-inclusion was set up. According to the results, amendments to the protocol had to be proposed to improve case inclusion without reducing the quality of the study.

Methodology: All not included catheter insertions were registered and analysed regarding the reason of non-inclusion.

Results: The more frequent reasons for non including a case in the study were the insertion of the catheter in other ward or department, the issues related with the informed consent (IC) and the need of more than 5 attempts to insert the catheter. The remaining reasons were related to hematological issues as well as competition with other trials.

Conclusions: The main reasons for not including cases in the trial were subject to be changed by including amendments to the protocol, without affecting neither the trial quality nor the proposed goals. So, four amendments were proposed to the local ethical commission, two of which were accepted and subsequently notified to the Spanish Drug Agency. The phase of cases inclusion is now ending with less delay had the amendments not been presented.

Key words: Nursing, clinical trial, catheter, selection criteria, amendments to protocol.

INTRODUCCIÓN

Son muchos los ensayos clínicos que se realizan actualmente en nuestros centros. Sin embargo, los profesionales de enfermería, más que liderar estos proyectos, suele tener un papel de colaboración.

No es frecuente que se comuniquen las dificultades que se encuentran los investigadores cuando pretenden realizar un ensayo clínico. Desde redactar un protocolo bien elaborado, presentarlo y defenderlo ante el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), esperar la aprobación de la Agencia Española del Medicamento, pedir ayudas económicas etc, son muchas las fases que han de ser superadas antes de alcanzar el resultado final de la investigación. Salvadas estas fases, cuando se da inicio a la fase de reclutamiento de los sujetos del ensayo puede surgir una dificultad más: la no inclusión de casos de acuerdo al calendario previsto. No es infrecuente que los grandes ensayos clínicos expongan cuántos sujetos han sido preseleccionados y cuántos fueron finalmente válidos para el análisis. Sin embargo, no es habitual encontrar detallados los distintos motivos de no inclusión de la mayoría de ensayos publicados.

En la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Mútua de Terrassa, se está realizando un ensayo clínico (Beca FIS PI031348) por parte de un equipo de enfermería que investiga la funcionalidad de los catéteres arteriales mantenidos con solución heparinizada vs salina. Este tema lleva muchos años de debate sin que se haya llegado a una respuesta concluyente [1-5]. Para llevar a cabo este ensayo se diseñaron unos criterios de inclusión y exclusión (Anexo 1). Dichos criterios eran básicamente los habituales en un ensayo clínico (edad, consentimiento, hipersensibilidad al fármaco en estudio) y algunos más específicos de este ensayo (indicación de heparinización del paciente, uso de fibrinolíticos, inserción fuera de la UCI o excesiva manipulación). Durante la fase de recogida de datos, se detectó un reclutamiento de casos lento y dificultado por los criterios de selección comentados. Por ello se analizaron los principales motivos de no inclusión, con la finalidad de revisar y detectar aquellos casos susceptibles de poderse incluir en subsiguientes ocasiones y adaptar, mediante enmiendas al protocolo, unos nuevos criterios que, respetando los objetivos del trabajo, fueran menos restrictivos, para poder terminar así la fase de selección de casos dentro del cronograma establecido en el proyecto.

El objetivo del presente trabajo es describir los resultados del análisis de las causas de no selección de sujetos de investigación y exponer las soluciones que se plantearon para poder finalizar satisfactoriamente la fase de inclusión de casos.

METODOLOGÍA

Durante el año 2004 en la UCI del Hospital Mútua de Terrassa, se registraron, de manera prospectiva, los motivos de no inclusión de todos los CA que no cumplían los criterios de selección del ensayo clínico sobre la funcionalidad de los catéteres arteriales. Para ello, se diseñó una hoja de recogida haciendo constar: iniciales del paciente, fecha, diagnóstico y motivos de no inclusión (si había más de un motivo, se escogía el más importante en aquella circunstancia). Esta tarea la llevó a cabo el equipo de soporte de enfermería que tenía por función primaria detectar todos los posibles CA susceptibles de ser reclutados para el ensayo.

Por la naturaleza del estudio no se pidió consentimiento a los sujetos, pero se ha guardado la confidencialidad de los datos y respetado el anonimato de todos los sujetos. Finalizada la recogida de datos, se procedió al análisis descriptivo de los mismos mediante el recuento de frecuencias porcentuales.

RESULTADOS

Se recogieron 123 episodios de canalización arterial (CA) no incluidos en el ensayo clínico. En la figura 1 se muestran las causas de no inclusión y su peso porcentual.

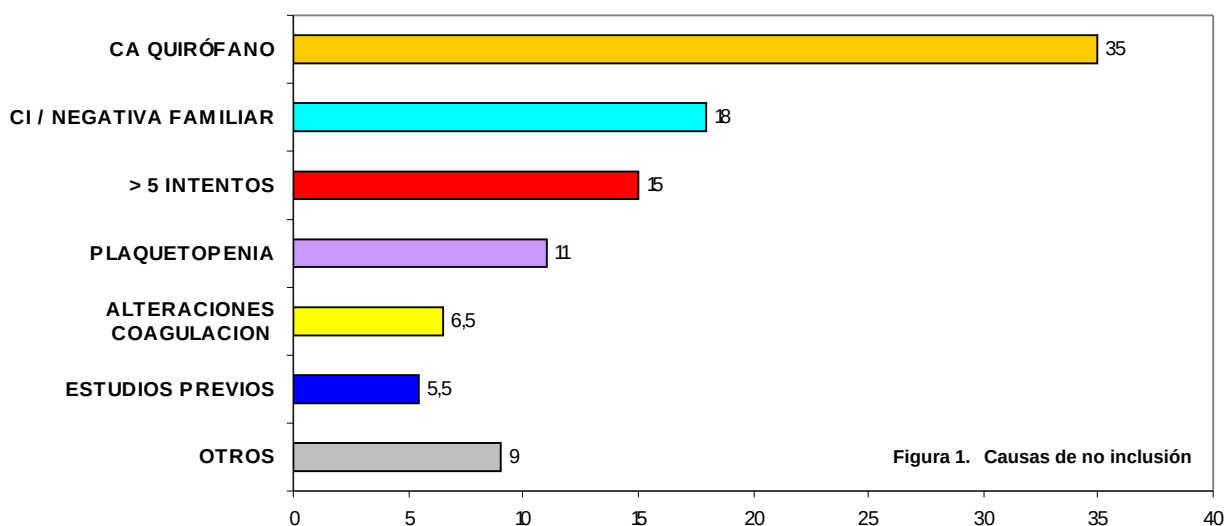


Figura 1. Causas de no inclusión

Observamos que hasta un 50% de los casos no llegaron a ser incluidos en el ensayo por dos causas relacionadas con los criterios de exclusión: CA fuera de la UCI (en quirófano) y necesidad de más de 5 intentos de CA. Sendos motivos de exclusión del ensayo fueron revisados, procediendo a la propuesta de enmiendas al protocolo.

Los casos no incluidos en relación con el consentimiento informado (CI) y/o negativa familiar, se debería destacar que del 18%, sólo un 11,5% correspondía a negativa familiar; el resto (6,5%) de casos estaban relacionados con pacientes sin familia y situaciones en que el estado del paciente (por ejemplo, de muerte cerebral) no hacía viable la solicitud del CI tanto al paciente como a algún representante familiar.

Los casos propiamente médicos, plaquetopenia y descoagulación, no eran numéricamente importantes y tampoco tributarios de ninguna enmienda.

DISCUSIÓN

Observamos que la primera causa de no inclusión viene dada por la inserción fuera de la UCI de los CA y la segunda por las negativas a firmar el CI. No hemos hallado citas específicas referentes a este tema en concreto. Es conocido que en pediatría suele haber un alto rechazo a participar en ensayos clínicos por parte de los padres. Asimismo, y siguiendo con la negativa familiar, hay un ámbito donde este tema se ha analizado exhaustivamente. Se trata de la negativa a la donación de órganos, mal llamada negativa familiar a tenor de la Ley de Trasplantes [8], y aunque tiene poco que ver con la investigación, se sabe que oscila entre el 10-15% en las comunidades que donan más, llegando al 30% en otras [6-7]. Hemos citado dos ejemplos de alto porcentaje de negativas, el primero tiene que ver con la edad de los sujetos de investigación y la falta de capacidad para otorgar el correspondiente consentimiento, imperativo en la investigación clínica y en la práctica diaria. El segundo, el caso de la negativa a la donación de órganos suele relacionarse con la gravedad de la situación (muerte encefálica, a menudo imprevista) y a la falta de tiempo para que los que deben tomar la decisión puedan hacer el duelo. Ambas circunstancias se daban en nuestro escenario aunque en menor cuantía, así también los pacientes solían ser críticos (por ello estaban ingresados en la UCI, aunque como se ha dicho los casos de muerte cerebral se rechazaban por el factor tiempo) y también teníamos un límite temporal para poder seleccionar a los pacientes portadores de catéter arterial. Por ello deducimos que el consentimiento informado del estudio está bien planteado a la familia. Aunque posiblemente, un mayor y mejor contacto con el paciente y sus familiares mejoraría este aspecto, el requisito imprescindible de incluir en el estudio cada caso en las primeras horas de la colocación del catéter no lo permitía.

Como tercera causa, se destaca la de más de 5 intentos de canulación por catéter, asociado a que la UCI donde se realiza el estudio es una unidad docente en la que permanentemente hay residentes en fase de formación. Por ello, se presenta relativamente a menudo la circunstancia mencionada.

Después de analizar todos los motivos de no inclusión se presentaron cuatro enmiendas al CEIC del centro para modificar algunos de los criterios de selección de pacientes.

Las enmiendas propuestas fueron las siguientes: 1) Incluir catéteres insertados fuera de la UCI, siempre que se hubiera utilizado el mismo material y técnica.

2) Aceptar más de 5 intentos para canalizar la arteria (se argumentó que el hecho de que el ensayo fuese ciego y aleatorizado protegía contra el sesgo que se pudiera imputar a este problema).

3) Poder incluir más de un CA por paciente.

4) Coincidencia con otro estudio con un fármaco en experimentación.

El criterio de los investigadores con los dos primeros era intentar cubrir la mitad de las causas reales de no inclusión de CA en el ensayo, en el primer punto se exigía, lógicamente, mantener la misma técnica, material y calidad del proceso de inserción del CA. Para ello se llegó a un acuerdo con el personal de quirófano que estuvo bien dispuesto a colaborar. Se pensó que el objetivo del ensayo se respetaba. Este criterio fue aprobado por el CEIC.

La segunda enmienda fue asimismo aprobada por el CEIC del centro, por lo que pensamos que nuestro argumento de que el enmascaramiento y la aleatorización protegían la consecución de los objetivos del ensayo se tuvo en cuenta.

El CEIC no aprobó la propuesta del tercer punto por aspectos metodológicos, se consideró que un mismo individuo podía ser portador de algún factor desconocido capaz de distorsionar los resultados.

Finalmente el CEIC rechazó la enmienda del cuarto punto por consideraciones éticas. Éste es un punto con el que se pretende proteger a los sujetos de investigación evitando abusos. No está explícitamente mencionado en la Declaración de Helsinki de la Organización Médica Mundial [9] pero se colige de su lectura.

Las enmiendas aceptadas por el CEIC de nuestro centro se comunicaron oportunamente a la Agencia Española del Medicamento. La aceptación de estas dos enmiendas permitió mejorar el ritmo de inclusión de casos para el ensayo clínico, de manera que se pueda finalizar la fase de recogida en el tiempo establecido y poder empezar la fase de análisis y posterior comunicación de resultados.

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro agradecimiento a todas/os las/os compañeras/os de la UCI por su soporte y apoyo en el estudio y muy especialmente a Ángela Garreta, Deme Rodríguez, Montse Serrano, Sònia Flum, Fina Valls, Rosa Pérez y Núria Orgaz por su inestimable colaboración en este ensayo clínico. Y por supuesto a los pacientes que nos enseñan mucho de lo que aprendemos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hook M, Reuling J, Luetttgen M, et. al. Comparison of the patency of arterial lines maintained with heparinized and nonheparinized infusions. Heart Lung 1987;16:693-98.
2. Clifton GD, Branson P, Kelly HJ, et. al. Comparison of normal saline and heparin solutions for maintenance of arterial catheter patency. Heart Lung 1991; 20:115-8.
3. Kulkarni M, Elsner C, Ouellet D, et. al. Heparinized saline versus normal saline in maintaining patency of the radial artery catheter. Can J Surg 1994; 37:37-42.
4. American Association of Critical-Care Nurses. Evaluation of the effects of heparinized and nonheparinized flush solutions on the patency of arterial pressure monitoring lines: the AACN Thunder Project. Am J Crit Care 1993; 2:3-15.
5. De Neef M, Heijboer H, van Woensel JB, et. el. The efficacy of heparinization in prolonging patency of arterial and central venous catheters in children: a randomized double-blind trial. Pediatr Hematol Oncol 2002 ;19(8):553-60.
6. Organització Catalana de Transplantament. Disponible en: <http://www10.gencat.net/catsalut/ocatt/ca/htm/>
7. Organización Nacional de Transplantes. Disponible en: <http://www.ont.es/>
8. Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos
9. World Medical Association. Disponible en: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

Anexo 1

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

1. Hombres o mujeres mayores de 18 años que den su consentimiento.
2. Sólo entrarán en el estudio los catéteres insertados en UCI.
3. Catéteres arteriales monitorizados con más de 12 horas de permanencia.
4. Sólo se analizará un catéter arterial por cada enfermo.

Criterios de exclusión:

1. Aquellos que no den el consentimiento.
2. Hipersensibilidad a la heparina.
3. Más de 5 intentos de canulación en la misma zona.
4. Plaquetopenia: valores inferiores a 100.000 mm³.
5. Sujetos que reciban anticoagulantes a dosis completas o fibrinolíticos.