



# UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Análisis de la Calidad Metodológica en los Ensayos Clínicos  
Aleatorizados Publicados sobre Ventilación No Invasiva

**D. Pablo Safwat Bayoumy Delis**  
**2022**





## TESIS DOCTORAL

**Análisis de la Calidad Metodológica en los Ensayos Clínicos Aleatorizados  
Publicados sobre Ventilación No Invasiva**

AUTOR

**D. Pablo Safwat Bayoumy Delis**

DIRECTORES

**D. Andrés Carrillo Alcaráz**

**D. Victoriano Soria Aledo**

TUTOR

**D. Victoriano Soria Aledo**

**2022**



## AGRADECIMIENTOS:

A la UCI del Hospital Morales Meseguer, con todos sus integrantes, enfermería, TCAEs, celadores y limpiadoras, por todos estos años en los que me he sentido absolutamente como en casa, en los que me habéis soportado, cuidado y mimado.

A mis compañeros de residencia. Ángel, compañero de batallas, de resacas, de errores y de victorias. Diego y Ana, siempre mis R3, siempre siempre en mi corazón. Laura, Fernando, Augusto, Lola y Gonzalo, Maricarmen. Ha sido un placer compartir los mejores años con vosotros, siempre tendréis un amigo en mí. A las pequeñas, Aurea, Elena y Pilar, de las que he aprendido, espero haberos ayudado en lo que haya podido.

A mis adjuntos, mis profesores, culpables de cualquier éxito que yo pueda tener como profesional, es mérito vuestro. He recibido broncas como el que más, y siempre he podido sentir cariño, paciencia y confianza. Gracias por todo lo que me habéis enseñado, espero poder seguir compartiendo vestuario, unidad, sesiones y cubiertos con vosotros muchísimos años.

A Víctor Soria, gracias por tu amabilidad y tu ayuda inestimable en este trabajo.

A mis amigos, Manuel, Erika, Lois, David, Mariano, Dani, Isidro, Mónica y Esteban. Vosotros también habéis puesto vuestro grano de arena aquí, sacándome de paseo cuando lo necesitaba y dándome la fuerza necesaria para afrontarlo todo. A Pablo, Jaime, Darry, Pepe, Chus y Juan, empezamos el camino juntos y seguimos caminando.

A mi familia, grande y genial, que me ha dado la oportunidad de conocer mil y una formas de pensar. A mi familia otra familia, Paco, Dori e Iván, a los que quiero con locura. A mi tío Salvador y a mi tío Pablo, con gran culpa en todo esto. A mis hermanas, dos titanes con la fuerza de un huracán, la sangre caliente y el corazón enorme. Blanca y Fátima, gracias de corazón por quererme tanto.

A mi padre, con la tremenda fuerza necesaria para ser un hombre bueno (y para más cosas), el escalón más alto al que se puede llegar, espero seguir cada año pareciéndome más a ti. A mi madre, que me dio la vida y mi forma de ser, que es la suya, y que me llevó tantos años de la mano, haciéndome sentir un amor tan incondicional que es la responsable de que piense que el ser humano es bueno por naturaleza y merece ser salvado.

A Andrés, por tu ayuda y tu soporte infinito, no puedo escribir unas palabras de agradecimiento para ti sin recordar el trabajo que ha supuesto esto y emocionarme profundamente con la generosidad que me has demostrado. Te conocí en un momento crucial de mi vida, y me empujaste a seguir trabajando, estudiando y luchando por poder llegar a parecerme siquiera un poco a ti.

A Melody, el amor de mi vida. A mi lado siempre, pase lo que pase, por mucho que tropiece y me equivoque, haciéndome sentir querido a pesar de mis defectos. La que pone luz en mis días, y por la que la música suena. Gracias mi vida por estar ahí.



*“La ciencia, muchacho, está hecha de errores, pero de errores útiles de cometer, pues poco a poco, conducen a la verdad.”*

*Julio Verne (1828-1905)*



---

## *ÍNDICE*

---

<b>ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b>	<b>13</b>
<b>RESUMEN/ABSTRACT</b>	<b>17</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>23</b>
<b>I.1 ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL SISTEMA RESPIRATORIO</b>	<b>24</b>
<b>I.2 FACTORES IMPLICADOS EN EL INTERCAMBIO GASEOSO</b>	<b>24</b>
<b>I.3 INSUFICIENCIA RESPIRATORIA</b>	<b>27</b>
I.3.1 Tipos de insuficiencia respiratoria	27
I.3.2 Tratamiento de la insuficiencia respiratoria	28
<b>I.4 LA VENTILACIÓN NO INVASIVA</b>	<b>31</b>
I.4.1 Epidemiología y utilización de la VNI en la insuficiencia respiratoria aguda	31
I.4.2 Recomendaciones actuales de uso de ventilación no invasiva	34
<b>I.5 LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA</b>	<b>37</b>
I.5.1 El papel del azar	37
I.5.2 El nivel de evidencia científica según el tipo de estudio	38
I.5.3 El ensayo controlado aleatorizado	39
I.5.4 Fases del ensayo controlado aleatorizado	39
I.5.5 Tipos de ensayo controlado aleatorizado	40
I.5.6 Los ensayos clínicos para dispositivos médicos	41
<b>I.6 LA DECLARACIÓN CONSORT</b>	<b>43</b>
I.6.1 Introducción	45
I.6.1.1 Título y resumen	45
I.6.1.2 Introducción	46
I.6.2 Material y métodos	47
I.6.2.1 Diseño del ensayo clínico	47
I.6.2.2 Modificaciones del diseño	48
I.6.2.3 Criterios de inclusión y exclusión	48
I.6.2.4 Lugar y ámbito	48
I.6.2.5 Número de centros	49
I.6.2.6 Intervenciones	49
I.6.2.7 Resultados	50
I.6.2.8 Cálculo del tamaño muestral	50
I.6.2.9 Análisis intermedio	52
I.6.2.10 Secuencia y tipo de aleatorización	53
I.6.2.11 Asignación oculta	55
I.6.2.12 Implementación	56
I.6.2.13 Enmascaramiento	57
I.6.2.14 Similitud de las intervenciones.	58
I.6.2.15 Métodos estadísticos y estadística adicional.	59
I.6.3 Resultados	60
I.6.3.1 Flujo de participantes. Exclusiones y pérdidas.	60
I.6.3.2 Reclutamiento	62
I.6.3.3 Detención del ECA	62
I.6.3.4 Datos basales	63
I.6.3.5 Números analizados y tipo de análisis	63
I.6.3.6 Resultados y estimación	65
I.6.3.7 Medidas de asociación	66
I.6.3.8 Análisis complementarios	68
I.6.3.9 Eventos adversos	68
I.6.4 Discusión	69
I.6.4.1 Interpretación	69
I.6.4.2 Generalización	70
I.6.4.3 Limitaciones	70

I.6.4.4 Registro	71
I.6.4.5 Protocolo	71
I.6.4.6 Financiación	72
I.6.4.7 Especialidad y número de autores	72
I.6.4.8 Internacional	72
I.6.4.9 Dispositivo placebo	73
I.6.4.10 Revista y año. Factor de impacto	73
I.6.4.11 Objetivo primario y secundario	73
I.6.4.12 Resultados	74
I.6.4.13 Conflicto de intereses	75
I.6.4.14 Conclusiones	76
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>77</b>
<b>II. 1 HIPÓTESIS</b>	<b>78</b>
<b>II. 2 OBJETIVO DEL ESTUDIO</b>	<b>79</b>
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>81</b>
<b>III.1 MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>82</b>
<b>III.2 DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>82</b>
<b>III.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<b>82</b>
<b>III.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	<b>83</b>
<b>III.5 PROTOCOLO DE ESTUDIO</b>	<b>84</b>
<b>III.6 VARIABLES ANALIZADAS</b>	<b>85</b>
<b>III.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>101</b>
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>103</b>
<b>IV.1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO</b>	<b>104</b>
<b>IV.2 ANALISIS DESCRIPTIVO DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS</b>	<b>106</b>
IV.2.1 Población analizada	106
IV.2.2 Área geográfica y país	107
IV.2.3 Sección Título y Resumen	107
IV.2.4 Sección Introducción	108
IV.2.5 Sección Métodos	108
IV.2.6 Sección Resultados	113
IV.2.7 Sección Discusión	115
IV.2.8 Sección Información adicional	115
<b>IV.3 COMPARACION ENTRE ESTUDIOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS DE GRUPOS PARALELOS Y CRUZADOS</b>	<b>119</b>
IV.3.1 Población analizada	119
IV.3.2 Área geográfica y país	120
IV.3.3 Sección Título y Resumen	121
IV.3.4 Sección Introducción	122
IV.3.5 Sección Métodos	122
IV.3.6 Sección Resultados	128
IV.3.7 Sección Discusión	130
IV.3.8 Sección Información adicional	131
<b>IV.4 COMPARACION ENTRE ESTUDIOS CONTROLADOS PARALELOS ALEATORIZADOS UNICÉNTRICOS Y MULTICÉNTRICOS</b>	<b>135</b>
IV.4.1 Población analizada	135
IV.4.2 Área geográfica y país	136

IV.4.3 Sección Título y Resumen-----	137
IV.4.4 Sección Introducción-----	138
IV.4.5 Sección Métodos-----	138
IV.4.6 Sección Resultados-----	144
IV.4.7 Sección Discusión-----	147
IV.4.8 Sección Información adicional-----	147
<b>IV.5 COMPARACION ENTRE LOS ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS SEGÚN EL CUARTIL DE LA REVISTA CIENTIFICA -----</b>	<b>152</b>
IV.5.1 Población analizada-----	152
IV.5.2 Área geográfica y país-----	153
IV.5.3 Sección Título y Resumen-----	154
IV.5.4 Sección Introducción-----	155
IV.5.5 Sección Métodos-----	155
IV.5.6 Sección Resultados-----	161
IV.5.7 Sección Discusión-----	164
IV.5.8 Sección información adicional-----	165
<b>IV.6 COMPARACION ENTRE LOS ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS SEGÚN EL AÑO DE PUBLICACIÓN -----</b>	<b>168</b>
IV.6.1 Población analizada-----	168
IV.6.2 Área geográfica y país-----	169
IV.6.3 Sección Título y Resumen-----	170
IV.6.4 Sección Introducción-----	171
IV.6.5 Sección Métodos-----	171
IV.6.6 Sección Resultados-----	178
IV.6.7 Sección Discusión-----	181
IV.6.8 Sección información adicional-----	181
<b>V. DISCUSIÓN-----</b>	<b>187</b>
<b>V.1 GENERALIDADES -----</b>	<b>188</b>
<b>V.2 CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS Y FORMALES DE LOS ECAs ANALIZADOS -----</b>	<b>195</b>
<b>V.3 EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS Y FORMALES DE LOS ECAs ANALIZADOS SEGÚN EL TIPO DE ENSAYO PARALELO O CRUZADO-----</b>	<b>221</b>
<b>V.4 EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS METODOLOGICAS Y FORMALES DE LOS ECAs ANALIZADOS SEGÚN EL TIPO DE ENSAYO UNICÉNTRICO O MULTICÉNTRICO -----</b>	<b>229</b>
<b>V.5 EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS METODOLOGICAS Y FORMALES DE LOS ECAs ANALIZADOS SEGÚN EL CUARTIL DE LA REVISTA DE PUBLICACIÓN-----</b>	<b>236</b>
<b>V.6 EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS METODOLOGICAS Y FORMALES DE LOS ECAs ANALIZADOS SEGÚN EL AÑO DE PUBLICACIÓN-----</b>	<b>242</b>
<b>V.7 LIMITACIONES -----</b>	<b>247</b>
<b>VI. CONCLUSIONES-----</b>	<b>249</b>
<b>VI.1 CONCLUSIONES-----</b>	<b>250</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA-----</b>	<b>251</b>
<b>VII. 1 BIBLIOGRAFÍA -----</b>	<b>252</b>

---

## *ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS*

---

## A

- AVAPS: Average volume-assured pressure support. Soporte de presión con volumen medio asegurado

## B

- BIPAP: Bilevel positive airway pressure. Presión positiva con dos niveles de presión

## C

- CPAP: Continuous positive airway pressure. Presión positiva continua en la vía aérea
- CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono
- CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials. Normas consolidadas de notificación de ensayos.

## D

- DE: Desviación estándar
- DR: Diferencia de riesgos

## E

- ECA: Ensayo controlado aleatorizado
- EPAP: Expiratory positive airway pressure. Presión positiva al final de la espiración en la vía aérea
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

## F

- FB: Fibrobroncoscopia
- FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno

## I

- IC-95%: Intervalo de confianza al 95%
- IRA: Insuficiencia respiratoria aguda
- IRC: Insuficiencia respiratoria crónica
- IRCA: Insuficiencia respiratoria crónica agudizada
- IOT: Intubación orotraqueal

## M

- MBE: Medicina basada en la evidencia
- mmHg: Milímetros de mercurio

## N

- n: Número
- NAVA: Neurally adjusted ventilatory assist. Asistencia ventilatoria ajustada neuralmente
- NNT: Número necesario a tratar
- NPPV: Noninvasive positive pressure ventilation. Ventilación no invasiva con presión positiva.

## O

- O<sub>2</sub>: Oxígeno
- OAF: Oxigenoterapia de alto flujo
- OR: Odds ratio

## P

- p: valor de significación estadística
- PaCO<sub>2</sub>: Presión parcial arterial de dióxido de carbono

- PaO<sub>2</sub>: Presión parcial arterial de oxígeno
- PAV: Proportional assist ventilation. Ventilación asistida proporcional

## Q

- Q1: Primer cuartil
- Q2: Segundo cuartil
- Q3: Tercer cuartil
- Q4: Cuarto cuartil

## R

- RAR: Reducción absoluta de riesgo
- RIQ: Rango intercuartílico
- RR: Riesgo relativo

## S

- SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo
- SNC: Sistema nervioso central

## U

- UCI: Unidad de cuidados intensivos
- USA: United States of America. Estados Unidos de América
- UTMO: Unidad de trasplante de médula ósea

## V

- VM: Ventilación mecánica
- VMI: Ventilación mecánica invasiva
- VNI: Ventilación mecánica no invasiva

---

*RESUMEN/ABSTRACT*

---

**Justificación.** La ventilación no invasiva es una técnica de soporte respiratorio ampliamente utilizada. En las últimas cuatro décadas se han realizado múltiples estudios en diferentes ámbitos médicos y patologías. A pesar de ello, la evidencia sobre la que se basa su utilización consiste en ensayos clínicos aleatorizados muy heterogéneos cuyas características metodológicas no han sido estudiadas. El objetivo del presente estudio consiste en analizar y comparar las características formales y metodológicas de los ensayos clínicos aleatorizados publicados sobre ventilación no invasiva, dependiendo del tipo de ensayo clínico, del número de centros en los que se ha realizado, del año y del factor de impacto de la revista de publicación.

**Métodos.** Se realizó un estudio transversal analítico, en el que se revisaron los ensayos clínicos aleatorizados publicados en Medline, Embase y Cochrane desde 1980 hasta 2019 sobre ventilación no invasiva en el paciente agudo. La extracción de las variables fue llevada a cabo por dos miembros del equipo investigador, de forma independiente, previamente formados en metodología de la investigación. Ante la discrepancia en un resultado, un tercer investigador era consultado. Las variables se expresan como frecuencias absolutas y relativas. Las comparaciones se realizaron mediante la prueba  $\text{Chi}^2$  de Pearson.

**Resultados.** Se han analizado 294 ensayos clínicos aleatorizados, publicados desde 1980 hasta 2019. De los 294 artículos analizados, la adecuada especificación del diseño del estudio estuvo presente en 59 (20,1%, IC-95% 15,7 a 25,1), se especificó la realización del cálculo del tamaño muestral en 152 (51,7%, IC-95% 45,8 a 57,5), el método de generación de la secuencia de aleatorización en 142 (48,3%, IC-95% 42,5 a 54,2) y la ocultación de la asignación en 140 (47,6%, IC-95% 41,8 a 53,5). El número de registro se publicó en 90 (30,6%, IC-95% 25,4 a 36,2) estudios. Los estudios paralelos mostraron con mayor frecuencia la especificación del diseño (17,6% vs 30,9%,  $p = 0,026$ ), cálculo del tamaño muestral (56,1% vs 32,7%,  $p = 0,002$ ), la generación de la secuencia de aleatorización (53,1% vs 27,3%,  $p < 0,001$ ), el método de ocultación de la asignación (56,1% vs 10,9%,  $p < 0,001$ ) y el número de registro (31,8% vs 25,5%,  $p = 0,357$ ). Los estudios multicéntricos especificaron de forma adecuada el diseño con mayor frecuencia (37,3% vs 10,4%,  $p < 0,001$ ). Un mayor número de estudios

multicéntricos presentaron un cálculo del tamaño muestral (85,1% vs 46,3%,  $p < 0,001$ ), generación de la secuencia de aleatorización (70,1% vs 47,6%,  $p = 0,002$ ), ocultación de la asignación (80,6% vs 47,6%,  $p < 0,001$ ) y número de registro (49,3% vs 26,2%,  $p < 0,001$ ). Los artículos publicados en revistas de primer cuartil presentaron con mayor frecuencia un cálculo de tamaño muestral (65,4% vs 59,4% vs 46% vs 47,1%,  $p = 0,012$ ) y ocultación de la asignación (60,3% vs 50% vs 42% vs 47,1%,  $p = 0,03$ ), sin diferencias en cuanto a la especificación del diseño, generación de la secuencia de aleatorización y número de registro. Los artículos publicados de 2010 a 2019 mostraron con mayor frecuencia que los publicados en 2000-2009, 1990-1999 y 1980-1989 la especificación del diseño (31,1% vs 9,3%, 6,7%, 0%,  $p < 0,001$ ), cálculo del tamaño muestral (64,2% vs 45,5% vs 20% vs 0%,  $p < 0,001$ ), la generación de la secuencia de aleatorización (58,3% vs 45,4% vs 13,3% vs 20%,  $p < 0,001$ ), el método de ocultación de la asignación (53% vs 48,1% vs 23,3% vs 20%,  $p = 0,004$ ) y el número de registro (54,4% vs 7,4% vs 0% vs 0%,  $p < 0,001$ )

**Conclusiones.** Los ensayos clínicos aleatorizados publicados sobre ventilación no invasiva presentan frecuentes deficiencias metodológicas y formales que condicionan la calidad de la evidencia científica que sostiene su uso, pudiendo esta considerarse subóptima.

**Justification.** Noninvasive ventilation is a widely used respiratory support technique. In the last four decades, numerous studies have been performed analyzing this technique within different medical fields and pathologies. Despite this, the evidence on which its use is based consists of very heterogeneous randomized clinical trials whose methodological characteristics have not been studied. The aim of the present study is to analyze and compare the formal and methodological characteristics of the randomized clinical trials published on noninvasive ventilation, based on the type of clinical trial, the number of centers in which it was performed, and the year and impact factor of the journal in which it was published.

**Methods.** An analytical cross-sectional study was performed, in which randomized clinical trials on noninvasive ventilation in the acute patient published in Medline, Embase and Cochrane from 1980 to 2019 were reviewed. The extraction of variables was carried out independently by two members of the research team, previously trained in research methodology. In the event of a discrepancy in a result, a third researcher was consulted. The variables are expressed as absolute and relative frequencies. Comparisons were made using Pearson's Chi-squared test.

**Results.** We analyzed 294 randomized clinical trials published from 1980 to 2019. Of the 294 articles analyzed, adequate specification of study design was present in 20.1% (CI-95% 15.7 to 25.1), performance of sample size calculation was specified in 51.7% (CI-95% 45.8 to 57.5), method of randomization sequence generation in 48.3% (CI-95% 42.5 to 54.2), and allocation concealment in 47.6% (CI-95% 41.8 to 53.5). Registration number was published in 30.6% (CI-95% 25.4 to 36.2) studies. Parallel studies more frequently showed design specification (17.6% vs 30.9%,  $p = 0.026$ ), sample size calculation (56.1% vs 32.7%,  $p = 0.002$ ), randomization sequence generation (53.1% vs 27.3%,  $p < 0.001$ ), allocation concealment method (56.1% vs 10.9%,  $p < 0.001$ ) and registration number (31.8% vs 25.5%,  $p = 0.357$ ). Multicenter studies more often adequately specified the design (37.3% vs. 10.4%,  $p < 0.001$ ). More multicenter studies had a sample size estimate (85.1% vs 46.3%,  $p < 0.001$ ), randomization sequence generation (70.1% vs 47.6%,  $p = 0.002$ ), allocation concealment (80.6% vs 47.6%,  $p < 0.001$ ) and registration number (49.3% vs 26.2%,  $p < 0.001$ ). Articles published in first

quartile journals more frequently presented sample size calculation (65.4% vs 59.4% vs 59.4% vs 46% vs 47.1%,  $p = 0.012$ ) and allocation concealment (60.3% vs 50% vs 42% vs 47.1%,  $p = 0.03$ ), with no differences in design specification, randomization sequence generation, and registration number. Articles published from 2010 to 2019 more frequently showed design specification (31.1% vs 9.3%, 6.7%, 0%,  $p < 0.001$ ), sample size calculation (64.2% vs 45.5% vs 20% vs 0%,  $p < 0.001$ ), generation of the randomization sequence (58.3% vs 45.4% vs 13.3% vs 20%,  $p < 0.001$ ), method of allocation concealment (53% vs 48.1% vs 23.3% vs 20%,  $p = 0.004$ ) and record number (54.4% vs 7.4% vs 0% vs 0%,  $p < 0.001$ ) compared to those published in 2000-2009, 1990-1999 and 1980-1989.

**Conclusions.** The randomized clinical trials published on noninvasive ventilation frequently present methodological and formal deficiencies that influence the quality of the scientific evidence supporting its use, which can be considered suboptimal.

**Key words:** noninvasive ventilation, respiratory failure, research methodology, randomized controlled trial.



---

## *I.INTRODUCCIÓN*

---

### I.1 ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL SISTEMA RESPIRATORIO

La función del sistema respiratorio es el intercambio gaseoso. El pulmón también realiza otras funciones, como el metabolismo de ciertos compuestos, el filtrado de materiales de desecho de la circulación o la de actuar como reservorio sanguíneo, pero su principal función es el paso de oxígeno ( $O_2$ ) desde el medio ambiente a la circulación sanguínea y la eliminación del dióxido de carbono ( $CO_2$ ), producto de desecho del metabolismo celular aeróbico<sup>1</sup>. De esta forma, el sistema respiratorio, en su conjunto, es el encargado de transportar las moléculas de oxígeno presentes en el aire ambiente a la superficie alveolar, donde se producirá el intercambio entre estos dos gases por difusión simple<sup>2</sup>.

### I.2 FACTORES IMPLICADOS EN EL INTERCAMBIO GASEOSO

La alteración de uno o una combinación de varios de los siguientes factores puede determinar un desbalance en el intercambio gaseoso:

- La concentración de oxígeno en el aire inspirado. Esta se encuentra alrededor del 21% a nivel del mar. En el ámbito médico se denomina fracción inspirada de  $O_2$  ( $FiO_2$ ) a la concentración de oxígeno que un paciente recibe durante el manejo de la insuficiencia respiratoria<sup>1</sup>.
- El sistema de control de la respiración del sistema nervioso central (SNC). Controla la frecuencia y el ritmo respiratorio de forma automática mediante el centro neumotáxico, el centro apnéustico, los centros bulbares, el grupo respiratorio dorsal y el grupo respiratorio ventral, situados en el troncoencéfalo, y los sensores musculares y químicos situados en el SNC y en el resto del organismo<sup>3</sup>.
- La vía aérea. Para una correcta ventilación se precisa de un flujo aéreo adecuado en todo el recorrido desde el exterior del organismo al interior del alveolo capilar. La ausencia de alteraciones tanto en la inspiración normal (aumento de la resistencia al flujo aéreo o incremento de la carga elástica)

como en la espiración (presencia de hiperinsuflación pulmonar) dará lugar a una adecuada presión parcial de ambos gases en el alveolo permitiendo la difusión simple<sup>4</sup>.

- Sistema muscular. La función de la bomba muscular, que permite la entrada de aire desde el medio ambiente hasta el alveolo, depende de los músculos principales (diafragma, recto anterior del abdomen) y accesorios de la respiración (intercostales, escalenos, esternocleidomastoideo, abdominales oblicuos y transversos)<sup>5</sup>. La función muscular se ve alterada en múltiples circunstancias, desde la presencia de patología muscular primaria o alteraciones sistémicas extra-musculares, siendo estas las más frecuentes en el caso del paciente grave
- La barrera alveolocapilar. La integridad de esta combinación de membranas epiteliales delgadas adosadas permitirá un adecuado intercambio de gases en la cantidad y tiempo necesario, precisando la ausencia de ocupación alveolar por material extraño y el adecuado estado del epitelio alveolar<sup>1</sup>.
- Sistema vascular. Es el responsable de que la sangre circule por el organismo aportando O<sub>2</sub> a los tejidos y recogiendo el CO<sub>2</sub> producto del metabolismo celular. La circulación de la sangre por los capilares alveolares permite el intercambio de gases<sup>1</sup>. Alteraciones en el sistema vascular darán lugar a un cortocircuito en el flujo de sangre a través de los grandes vasos, las arterias pulmonares o el capilar alveolar que impida un adecuado intercambio gaseoso alveolocapilar.
- El sistema hematológico. La hemoglobina es una proteína tetrámera compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas unidas a un grupo hemo que contiene una molécula de hierro, presente en los eritrocitos. Su función es la de transportar una molécula de dioxígeno. Es necesaria una cantidad y calidad adecuada de la hemoglobina para transportar el O<sub>2</sub> a través del sistema vascular hasta los

## INTRODUCCIÓN

tejidos. También es necesario que la hemoglobina no se encuentre ocupada por otros gases que no le permitan unir O<sub>2</sub><sup>6</sup>.

- Metabolismo. En situaciones de incremento del catabolismo se puede producir un aumento exagerado de las necesidades de O<sub>2</sub> por parte de los tejidos sistémicos que produzcan un desbalance entre el aporte y la necesidades de O<sub>2</sub> que conduzcan a hipoxia tisular<sup>7</sup>.

### I.3 INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

La insuficiencia respiratoria se define como la incapacidad para realizar un correcto intercambio gaseoso que permita mantener el metabolismo y la homeostasis interna de una forma adecuada<sup>8</sup>.

#### I.3.1 Tipos de insuficiencia respiratoria

Podemos diferenciar la insuficiencia respiratoria en distintos tipos dependiendo de múltiples factores:

- El parámetro gasométrico que se altera principalmente por el deterioro del intercambio gaseoso<sup>9</sup>:
  - Insuficiencia respiratoria hipoxémica. Cuando no es posible mantener un adecuado nivel de O<sub>2</sub> en sangre, definido como la presencia de una presión arterial de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) menor de 60 mmHg respirando aire ambiente y a nivel del mar.
  - Insuficiencia respiratoria hipercápnica. Definida como la presencia de una presión arterial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) mayor de 45 mmHg respirando aire ambiente y a nivel del mar.
  - Insuficiencia respiratoria global. Cuando se producen a la vez las dos situaciones anteriores: hipoxemia e hipercapnia.
- El tiempo de instauración de la alteración:
  - Insuficiencia respiratoria aguda (IRA). Cuando el episodio de fracaso respiratorio tiene lugar en minutos u horas.

## INTRODUCCIÓN

- Insuficiencia respiratoria crónica (IRC). Cuando el proceso que conlleva la alteración en el adecuado intercambio gaseoso tiene lugar a lo largo de meses o años.
- Insuficiencia respiratoria crónica agudizada (IRCA). Cuando un proceso agudo acelera el deterioro del intercambio gaseoso de un paciente con insuficiencia respiratoria crónica previa.

### I.3.2 Tratamiento de la insuficiencia respiratoria

El tratamiento etiológico de la insuficiencia respiratoria varía según la causa subyacente. El adecuado manejo de la insuficiencia respiratoria es crucial a la hora de evitar el deterioro clínico del paciente, pues la incapacidad de aportar una adecuada cantidad de oxígeno a los tejidos puede producir el fracaso de otros órganos o sistemas en un corto periodo de tiempo que conduzca finalmente, al fallecimiento del paciente<sup>9</sup>.

El manejo de la insuficiencia respiratoria se basa, por tanto, en el tratamiento etiológico de la causa que condiciona el fracaso respiratorio, pero también en las medidas de soporte orgánico que intentan mejorar la oxigenación de la sangre y, por tanto, de los tejidos.

El tratamiento con oxígeno u oxigenoterapia es utilizado en todas las causas de insuficiencia respiratoria independientemente de su etiología. Con ello se pretende aumentar la presión parcial de O<sub>2</sub> en el interior alveolar, facilitando el proceso de difusión simple a través de la membrana alveolocapilar al torrente sanguíneo. El aporte de oxígeno puede realizarse principalmente de tres formas<sup>10-12</sup>:

- Oxigenoterapia convencional. Consiste en la administración de un caudal de oxígeno que se mezcla con el aire ambiente, de forma simple mediante gafas nasales, sistema de tipo Venturi o mediante una bolsa tipo reservorio, lo que

nos permite aumentar la fracción inspirada de oxígeno, sin realizar ningún cambio en las presiones en la vía aérea.

- Oxigenoterapia de alto flujo. Consiste en la aplicación de grandes flujos de gas enriquecido con oxígeno mediante dispositivos capaces de añadir calor y humedad a través de unas cánulas nasales con gran tolerabilidad. Han sido estudiados en distintos ámbitos, domiciliarios y hospitalarios, en insuficiencia respiratoria principalmente hipoxémica, con buenos resultados. Diversos autores atribuyen su eficacia al aporte de una mayor y más constante fracción inspirada de oxígeno, a la reducción del espacio muerto y a la generación de cierto grado de presión positiva en el interior de la vía aérea.
- Ventilación mecánica (VM). Es una terapia de soporte respiratorio en la que se utilizan dispositivos que generan de forma artificial un gradiente de presión entre la vía aérea y el interior del alveolo, produciendo un flujo de aire oxigenado al interior de este, alterando la fisiología de la respiración. Dependiendo de la interfaz utilizada (dispositivo que comunica la vía respiratoria del paciente con la maquina suministradora de gas), la VM puede diferenciarse en:
  - Ventilación Mecánica Invasiva (VMI). El flujo de aire se produce a través de un dispositivo que altera las defensas naturales de la vía aérea superior, introduciéndose hasta la tráquea bien a través de la glotis (tubo orotraqueal y nasotraqueal), o directamente intratraqueal (traqueostomía). Estos dispositivos disponen de un sellado que minimiza, pero no suprime totalmente, el paso de material por el exterior del tubo hacia la vía respiratoria inferior (neumotaponamiento). Permite el aporte de una FiO<sub>2</sub> del 100% con capacidad de actuar sobre el volumen tidal, las presiones dentro de la vía aérea y muchos otros parámetros, considerándose durante décadas el referente en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria.

## INTRODUCCIÓN

- Ventilación No invasiva (VNI). Consiste en la aplicación de flujos aéreos a través de diferentes dispositivos sin la necesidad de canalizar la tráquea. En las últimas décadas, la ventilación no invasiva ha sido muy utilizada en las diferentes etiologías de la IRA tanto hipoxémica como hipercápnica con mayor o menor grado de evidencia científica.

## I.4 LA VENTILACIÓN NO INVASIVA

### I.4.1 Epidemiología y utilización de la VNI en la insuficiencia respiratoria aguda

La VNI, como otras técnicas de soporte orgánico, ha recorrido el camino lógico hasta su implantación en la práctica clínica diaria. Por un lado, ha sido precisa la disponibilidad de un cuerpo doctrinal basado en la realización de estudios científicos bien diseñados que avalaran de forma fehaciente la utilidad de la técnica. Por otro lado, ha sido necesario el convencimiento de los médicos para cambiar su forma de hacer, cimentada en años de experiencia, para asignar un papel a la VNI en el tratamiento de la IRA.

Debido a ello y a pesar de que la VNI se utilizó por primera vez para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda hace más de 70 años, no ha sido hasta los últimos 30 años cuando se ha generalizado su uso<sup>11</sup>. Esto ha motivado una lenta pero progresiva implantación de la VNI en los hospitales de agudos. Ya en 2009, en España, Chiner et al publicó un estudio observacional en el que encuestaron al 100% de los hospitales de la Comunidad Valenciana (24 centros), obteniendo respuesta del 70% de ellos. En este estudio, el 100% de las UCIs de los centros que respondieron utilizaban la VNI, así como el 88% de las plantas de neumología y el 69% de los departamentos de urgencias, datos que según los autores podrían ser extrapolables en ese momento al resto del país<sup>13</sup>.

Los diferentes estudios epidemiológicos publicados han mostrado la evolución en el uso de la VNI a lo largo de los años. Estos estudios pueden agruparse según la población analizada en estudios realizados en población mixta (con diferentes etiologías de IRA), los realizados en patologías concretas que producen fracaso respiratorio y los realizados en pacientes ingresados en UCI.

Entre los primeros destaca el estudio retrospectivo realizado sobre la base de datos de la Nationwide Inpatient Sample (NIS), Healthcare Cost and Utilization Project, Agency

## INTRODUCCIÓN

for Healthcare Research and Quality. En este trabajo fueron analizados 2.380.630 pacientes mayores de 18 años ingresados en los años 2000 y 2008 en USA. Los pacientes fueron analizados ante la presencia de diagnóstico de fracaso respiratorio y su etiología mediante el análisis de los códigos ICD-9-CM. Entre los dos años incluidos, la tasa de pacientes afectados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tratados con VNI aumenta de 8,6 a 39 casos por 100.000 habitantes, mientras que en el resto de patologías subsidiarias de terapia no invasiva se incrementó de 6 a 30 por 100.000 habitantes. El porcentaje de pacientes con EPOC tratados con soporte no invasivo aumentó del 3,5% al 12,3%, y de 1,2% al 6% en el resto de patologías<sup>14</sup>.

Las patologías en las que existe mayor evidencia científica que apoye el uso de la VNI son la EPOC con exacerbación grave y el edema agudo de pulmón cardiogénico<sup>15</sup>. Los diferentes estudios que analizan patologías concretas subsidiarias de recibir tratamiento con VNI, sobre todo la EPOC, han sido recientemente analizados en una revisión narrativa<sup>16</sup>. Los investigadores analizan 12 estudios basados en encuestas, publicados entre 2002 y 2015, tres de ellos internacionales. Entre los hallazgos más importantes, además del incremento en el uso de esta modalidad terapéutica, destacan la enorme variabilidad en el uso de la VNI entre los diferentes estudios y que la EPOC es la causa más frecuente de uso de VNI fuera de la UCI o del área de emergencias. En este trabajo también se muestra una síntesis de los trabajos realizados sobre grandes bases de datos, observando un incremento del uso de esta terapia en los últimos años acompañado de una disminución del uso de la modalidad invasiva.

Stefan con diferentes colaboradores ha publicado diferentes estudios epidemiológicos sobre el uso de la VNI en diferentes patologías respiratorias, analizando diferentes bases de datos. En 2015 analiza una cohorte retrospectiva de 723.560 pacientes hospitalizados por EPOC en 475 hospitales estadounidenses entre los años 2001 y 2011. El uso de ventilación mecánica, invasiva y no invasiva muestra variación en el uso en los años de estudio. Pero el comportamiento de ambos tipos de ventilación fue diferente, mientras que el uso de la VNI creció desde el 5,9% hasta el 14,8%, la invasiva

disminuyó desde el 8,7 a 5,9%<sup>17</sup>. Un año más tarde publica los resultados sobre el uso de ventilación mecánica en paciente con exacerbación de asma. Los autores analizan 13.930 pacientes ingresados entre 2009 y 2012 en 97 hospitales norteamericanos. La VNI como tratamiento inicial se utilizó en el 4% de los pacientes analizados y el 44,% de los ventilados, mientras que la modalidad invasiva fue utilizada en el 5% y 55,7%, respectivamente. El uso de VNI como primer método de ventilación se incrementó en el periodo analizado desde un 2,3% en 2009 al 4,8% en 2012<sup>18</sup>. Por último, en 2018, analizó los pacientes ingresados entre 2009 y 2012 con diagnóstico de neumonía y necesidad de soporte ventilatorio. De 3971 pacientes analizados, el 27,9% precisó terapia con soporte no invasivo<sup>19</sup>.

En la insuficiencia cardiaca aguda el uso de soporte no invasivo es muy variable. Entre los pacientes ingresados en hospitales por esta patología, la necesidad de VNI durante la estancia oscila entre el 11,2% del registro AHEAD<sup>20</sup> y el 36,1% del ATTEND<sup>21</sup>. En un estudio multicéntrico realizado en España, donde se analizan los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda<sup>22</sup> durante 4 periodos de tiempo en el año 2007, 2009 2011 y 2014, se evidenció un aumento de la utilización de la VNI desde el 3,2% en el año 2007 al 6,9% en 2014.

Finalmente, los estudios realizados en pacientes críticos también muestran un incremento en la utilización de este soporte orgánico respiratorio. Girou et al<sup>23</sup> analizando los pacientes afectos de EPOC e insuficiencia cardiaca ingresados en UCI durante un periodo de 8 años, evidenciaron un incremento del uso de la VNI en pacientes con EPOC e insuficiencia cardiaca desde el 20% de los pacientes en 1994 al 90% en 2001. Este incremento en la utilización de la VNI se acompañó de un descenso significativo en la incidencia de infección nosocomial y de mortalidad en UCI.

De igual forma, un estudio multicéntrico realizado en países francófonos a lo largo de 15 años, donde se analizan pacientes en ventilación mecánica en tres periodos, años 1997, 2002 y 2010/11, la VNI como primera modalidad de soporte ventilatorio fue

utilizada en el 24% de los pacientes en el último periodo analizado, similar a la del periodo previo, pero más elevado que en 1997. Este incremento no es uniforme según la indicación del soporte ventilatorio. Mientras que la utilización de la VNI debido a IRCA se incrementó entre 1997 a 2002, esto no ocurrió en el último periodo. Sin embargo, la VNI en el edema agudo de pulmón se utilizó con mayor frecuencia en el último periodo que en los dos previos, y la VNI en la IRA de novo de origen pulmonar, a pesar de que su uso aumentó entre 1997 a 2002, disminuyó nuevamente en 2010/11<sup>24</sup>.

En un estudio multicéntrico internacional realizado en 927 UCI de 40 países, donde analizaban durante un mes, durante los años 1998, 2004 y 2011, todos los pacientes que recibían ventilación mecánica al menos 12 horas, se evidenció un incremento en el uso de la VNI desde el 5% al 14%<sup>25</sup>. Finalmente, Peñuelas et al<sup>26</sup> muestra los resultados de las UCIs españolas incluidas en el anterior estudio y ampliándolo al año 2016. A lo largo del tiempo se observa un aumento significativo en la aplicación de la VNI como primer modo de soporte ventilatorio, aunque con una tendencia a disminuir en el año 2016 (4%, 18%, 21% y 17%, respectivamente). En este estudio además se evidencia un descenso en el uso de VNI sobre todo en pacientes con EPOC y SDRA, mientras que su uso se incrementa en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Los hallazgos de todos estos estudios vienen a confirmar el incremento de la VNI tanto en las etiologías del fracaso respiratorio con mayor evidencia para su uso, pero también en aquellas patologías respiratorias donde, en la actualidad, el uso de la VNI es más controvertido<sup>18,27</sup>.

### I.4.2 Recomendaciones actuales de uso de ventilación no invasiva

Con el objetivo de establecer unas bases científicas que permitan mejorar la práctica clínica, surgen las Guías de Práctica Clínica. El Institute of Medicine las define como: “Conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y

en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria de los pacientes”<sup>28</sup>.

Las Guías de práctica clínica realizadas por la European Respiratory Society y la American Thoracic Society<sup>10</sup>, publicadas en 2017, establecen mediante el sistema GRADE<sup>29</sup> recomendaciones fuertes o débiles, basadas en evidencia de calidad alta, moderada o baja:

- Debe considerarse el uso de la VNI en el tratamiento del edema pulmonar cardiogénico con grado de recomendación fuerte, basado en evidencia moderada, incluido en el periodo previo a la hospitalización, con grado de recomendación débil, basado en evidencia baja.
- Debe considerarse el uso de la VNI en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes inmunodeprimidos, con grado de recomendación débil, basado en evidencia baja.
- Debe considerarse el uso de la VNI en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda postoperatoria, con grado de recomendación débil, basado en evidencia moderada.
- Debe considerarse el uso de la VNI en el tratamiento paliativo de la insuficiencia respiratoria en el paciente con enfermedad neoplásica terminal, con grado de recomendación débil, basado en evidencia moderada.
- Debe considerarse el uso de la VNI en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda secundaria a traumatismo torácico, con grado de recomendación débil, basado en evidencia moderada.
- Debe considerarse el uso de la VNI en el destete de la ventilación mecánica en pacientes con insuficiencia respiratoria global, con grado de recomendación débil, basado en evidencia moderada, sin formular recomendaciones en el

destete de la ventilación mecánica en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica.

- No debe considerarse el uso de la VNI en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria postextubación, con grado de recomendación débil, basado en evidencia baja. No formulan recomendaciones a favor o en contra del uso de la VNI en la exacerbación del asma debido a la ausencia de evidencia de calidad.

Mientras que la utilización de la VNI se ha generalizado, se ha desarrollado cierta controversia sobre la evidencia científica en la que se apoya el uso de esta técnica, que está relacionada con la calidad de los estudios realizados. Muchos de los ensayos clínicos sobre los que se sustentan las recomendaciones de uso en las guías clínicas han generado cierta controversia. A menudo son estudios de pequeño tamaño muestral, como ocurre en las recomendaciones para la EPOC donde se hace referencia a estudios como el de Keenan et al<sup>30</sup>, de 52 pacientes, y el de Barbe et al<sup>31</sup> de solo 24 pacientes, estudios heterogéneos como los de Squadrone et al<sup>32</sup> y Jaber et al<sup>33</sup> en IRA postoperatoria, con distintos pacientes, modos ventilatorios e interfaces, o estudios en los que las variables objetivo no eran relevantes clínicamente, como ocurre en el edema agudo de pulmón cardiogénico, donde se cita principalmente un estudio, el de Gray et al<sup>34</sup>, un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado con 1069 pacientes que encontró superioridad de la ventilación no invasiva en determinadas variables clínicas, sin encontrar diferencias en cuanto a mortalidad o intubación. Para intentar esclarecer este tema, conviene analizar cómo se genera la evidencia científica sobre cualquier intervención en medicina.

## I.5 LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

### I.5.1 El papel del azar

Se define como azar la causa que determina que un suceso predecible o no tenga lugar de una manera o de otra. A lo largo de la historia, el azar ha condicionado el progreso de la medicina de dos formas principalmente. La primera es cuando, de una forma no intencionada, tiene lugar un descubrimiento médico. La segunda, cuando el avance científico ha intentado mejorar los métodos con los que excluir el azar en la experimentación<sup>35</sup>.

Si repasamos la historia de los descubrimientos científicos en medicina, podemos encontrar ejemplos en los que el azar ha determinado el descubrimiento de un avance científico, como es el caso de Anton Van Leeuwenhoek con el microscopio, Fleming con la penicilina, Röntgen con los rayos X, casos en los que la serendipia, una mezcla entre fortuna y astucia, ha sido crucial<sup>36</sup>.

Sin embargo, ha sido el control del azar el que ha permitido desarrollar una sistemática que permita estudiar el efecto de factores ambientales, intervenciones, tratamientos y técnicas en medicina.

Ya en el siglo XIX, Laplace y su discípulo Poisson, padres del cálculo de probabilidades, plantearon que una de sus posibles aplicaciones podría ser la comparación de casos con distintos tratamientos médicos<sup>37</sup>. Años más tarde, Quetelet sentó las bases de la utilización de la media como variable fundamental en el diagnóstico médico, alertando sobre el papel perjudicial de las desviaciones extremas<sup>38</sup>. Posteriormente, Francis Galton describió el fenómeno de regresión a la media, y propuso medir el grado de relación entre variables mediante el coeficiente de correlación<sup>39</sup>. Fisher introdujo la incertidumbre que permitió estudiar los factores de confusión y Austin Bradford Hill realizó el primer ensayo clínico controlado y aleatorizado, en la década de los 40 del

siglo pasado, para comprobar la eficacia de la estreptomicina en pacientes con tuberculosis<sup>40</sup>.

### I.5.2 El nivel de evidencia científica según el tipo de estudio

En el campo de la investigación en medicina, existen distintos métodos mediante los que se puede intentar avanzar en el conocimiento científico. El método científico es aquel en el que el investigador genera una hipótesis y trata de demostrarla mediante un experimento que sea reproducible en condiciones similares, obteniendo un resultado o conclusión que se explique mediante esa hipótesis generada inicialmente. El análisis crítico de los diferentes estudios que se pueden realizar en el ámbito de la investigación biomédica, y la aplicabilidad de los resultados obtenidos en el manejo clínico de los pacientes dio lugar al método conocido como Medicina basada en la Evidencia (MBE)<sup>41</sup>.

Existen diferentes tipos de estudios, que ofrecerán distintos niveles de evidencia. La publicación de un caso puede resultar en la demostración de que un acontecimiento clínico es posible. Una serie de casos demostrará ciertos acontecimientos clínicos que pueden estar relacionados a expensas de un gran sesgo de selección<sup>42</sup>. Las bases de datos y los estudios observacionales pueden servirnos para plantear hipótesis, sin poder establecer relación entre causa y efecto.

Por otra parte, los estudios experimentales son aquellos que permiten al investigador controlar la intervención, disminuyendo la posibilidad de que los resultados puedan verse alterados por el azar, con el objetivo de evaluar una relación causa-efecto<sup>43</sup>. Dentro de los estudios experimentales, el que aporta mayor nivel de evidencia es el ensayo controlado aleatorizado (ECA), también conocido como ensayo clínico aleatorizado. Un ECA diseñado para determinar la eficacia de un tratamiento permite evaluar unos objetivos de forma cuidadosa con unos análisis planteados a priori.

### I.5.3 El ensayo controlado aleatorizado

El ECA es el estudio científico de referencia a la hora de evaluar una intervención en medicina, cuando su diseño, realización y presentación son las adecuadas.

Un ECA consiste en un experimento prospectivo y planificado para comparar dos o más intervenciones, que son asignadas de forma individualizada mediante mecanismos debidos al azar, con el fin de evaluar la eficacia o seguridad de dichas intervenciones en el ser humano<sup>42,43</sup>. La única razón por la que los sujetos recibirán la intervención es el cumplimiento del protocolo, comparándolos con un grupo denominado control, que no recibirá la intervención en estudio<sup>44</sup>.

Las características fundamentales del ECA son la naturaleza controlada del experimento y la asignación de los sujetos a una u otra intervención mediante el azar<sup>45</sup>. El término controlado hace referencia a que todo el proceso de administración de la nueva intervención y su control esta mediado por el investigador. La aleatorización elimina el sesgo de selección y permite controlar los factores que intervienen en el resultado, relacionados con las características personales, la patología y los cuidados aplicados.

### I.5.4 Fases del ensayo controlado aleatorizado

Un ensayo clínico se divide en varias fases<sup>46</sup>:

- Fase I. En ella se prueba el nuevo fármaco en población sana, generalmente voluntarios, o en menor medida enfermos refractarios al tratamiento habitual. El objetivo es esclarecer la farmacocinética y farmacodinamia del nuevo fármaco y determinar la seguridad. Suelen ser controlados, de corta duración y bajo tamaño muestral.
- Fase II. En ella se administra el fármaco a pacientes por primera vez, con el objetivo de estudiar las curvas de dosis-respuesta. También suelen ser de

duración corta y bajo tamaño muestral, pudiendo incluir también como objetivo la evaluación de la dosis óptima.

- Fase III. Se prueba el fármaco con un grupo control que recibirá placebo o el tratamiento habitual, monitorizándose la toxicidad y la eficacia de la nueva intervención. Estos estudios suelen tener una mayor duración y tamaño muestral.
- Fase IV. Se realizan una vez comercializado el nuevo fármaco, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo, posibles interacciones o efectos adversos infrecuentes. También suelen tener un gran tamaño muestral y duración.

### I.5.5 Tipos de ensayo controlado aleatorizado

Podemos dividir los ECAs en varios tipos<sup>47</sup>:

- Ensayo clínico paralelo: se trata de un estudio prospectivo en el que la muestra es dividida en un grupo intervención y otro control, con una temporalidad concurrente. La asignación aleatoria de individuos a cada grupo favorece que los dos grupos sean similares excepto por la intervención.
- Ensayo clínico cruzado: Cada uno de los participantes recibirá todas las intervenciones, actuando como control propio. Entre intervenciones, tendrá lugar lo que conocemos como periodo de blanqueo o lavado, que debe ser lo suficientemente largo como para que el efecto de la intervención previa desaparezca. Precisan de un tamaño muestral menor, pero esto los hace más sensibles a las pérdidas.
- Ensayo clínico factorial: Se trata de un tipo de ensayo clínico en el que se evalúan dos o más intervenciones, con la condición de que los mecanismos de acción de ambos sean distintos. En su expresión más sencilla, la de dos intervenciones distintas, un grupo recibirá ambos tratamientos, un grupo

recibirá primero tratamiento con el placebo del segundo, otro grupo el segundo tratamiento con el placebo del primero, y el cuarto grupo recibirá los dos placebos. Este diseño permite evaluar tratamientos con acción antagónica o sinérgica.

- Ensayo clínico con asignación por grupos: Se trata de un estudio en el que los grupos han sido previamente establecidos para evitar la posible contaminación entre los factores por un motivo concreto. El ejemplo sería el de una intervención de tipo no farmacológico y un grupo control llevados a cabo por el mismo profesional. Son estudios vulnerables al sesgo de selección.
- Ensayo clínico comunitario. Aquellos en los que la intervención se lleva a cabo sobre la comunidad a la que pertenecen los participantes. Sirven principalmente para evaluar intervenciones de salud pública.

De este tipo de estudios depende la utilización de tratamientos, medidas preventivas, técnicas o uso de dispositivos en la práctica clínica habitual. Problemas en el diseño o metodología de los ECAs pueden inducir a error, ya que cuando la evidencia científica disponible sobre una intervención no tiene una calidad adecuada no se pueden extraer conclusiones acertadas sobre su utilización. Si la evidencia científica es de mala calidad, esa intervención puede ser más beneficiosa, más perjudicial o más irrelevante de lo que es realmente.

#### 1.5.6 Los ensayos clínicos para dispositivos médicos

Estudios recientes han llegado a la conclusión de que los datos clínicos con los que evaluamos dispositivos médicos son inadecuados o limitados<sup>48,49</sup>. La propia naturaleza de los dispositivos médicos puede impedir el diseño de un ensayo clínico paralelo para evaluarlos, por lo que otros diseños experimentales han sido propuestos para ello. En 2014 la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des

## INTRODUCCIÓN

Technologies de Santé, una agencia dependiente del Ministerio de Salud francés, elaboró una serie de recomendaciones con el objetivo de identificar métodos y condiciones para realizar una evaluación de calidad en lo que se refiere a dispositivos médicos, identificando varios puntos a tener en cuenta<sup>50</sup>:

- El momento de la evaluación. Un estudio realizado cuando los profesionales todavía no han aprendido la técnica puede no reflejar su verdadero rendimiento, mientras que un estudio realizado demasiado tarde puede reflejar la generalización del uso de la técnica sin una evidencia científica real.
- La población elegible y reclutamiento. El menor tamaño de la población elegible hace dificultosos y caros los estudios con gran tamaño muestral. Una selección estricta de paciente nos permitirá evaluar qué población se beneficiará más del dispositivo, en detrimento de la validez externa. Por el contrario, criterios de inclusión más laxos permitirán facilitar el reclutamiento sin poder optimizar la relación riesgo/beneficio para determinadas poblaciones.
- El cegamiento. El desconocimiento acerca de la intervención que recibe el paciente por parte de éste mismo, del médico, del comité evaluador y del investigador permite reducir el sesgo de medición. Los estudios abiertos, en ausencia de cegamiento, pueden sobreestimar el efecto de la intervención evaluada hasta en un 14% comparados con los estudios a doble ciego<sup>51</sup>.

## I.6 LA DECLARACIÓN CONSORT

El planteamiento de un estudio de investigación precisa de la descripción de forma detallada y transparente el diseño, metodología y resultados de un ECA, fundamentalmente para evaluar la calidad del estudio. Durante los años noventa del siglo pasado surgen varios trabajos evidenciando que la pobre calidad de los estudios puede asociarse con sesgos y con unos resultados erróneos de los estudios. En 1996 se redacta la declaración CONSORT (CONSolidated Standards Of Reporting Trials), revisada en dos ocasiones, una en 2001 y otra en 2010, y compuestas por una serie de recomendaciones para mejorar la transparencia en los estudios y facilitar su lectura crítica<sup>52-54</sup>.

La declaración CONSORT se define según sus autores como “un conjunto mínimo de recomendaciones basadas en pruebas para informar sobre ensayos aleatorios. Ofrece una forma estándar para que los autores preparen informes de los hallazgos de los ensayos, facilitando su reporte completo y transparente, ayudando a su evaluación e interpretación crítica.”<sup>55</sup>.

Consiste en un listado de 25 ítems y un diagrama de flujo centrados en indicar los detalles sobre el diseño, análisis e interpretación del ensayo, presentando un documento adjunto explicativo y extensiones aplicables a distintos tipos de ensayos. La revisión de 2010 focaliza en los ECAs de dos grupos paralelos por ser los más comunes. Se realizó una revisión específica sobre aquellos aspectos de los ECAs relacionados con los tratamientos no farmacológicos de difícil control, como podría ser la dificultad a la hora del cegamiento en estudios que evalúen intervenciones como, además de otras muchas, las intervenciones quirúrgicas, procedimientos o dispositivos.

Los ítems analizados con su correspondiente explicación de la declaración CONSORT en su última revisión publicada en 2010<sup>53</sup> es mostrada en la Figura 1.

Figura 1. Declaración CONSORT revisada<sup>53</sup>.

*Table. CONSORT 2010 Checklist of Information to Include When Reporting a Randomized Trial \**

Section/Topic	Item Number	Checklist Item	Reported on Page Number
<b>Title and abstract</b>	1a	Identification as a randomized trial in the title	
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance, see CONSORT for abstracts [21, 31])	
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	
	2b	Specific objectives or hypotheses	
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial), including allocation ratio and important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	
	3b		
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	
	4b	Settings and locations where the data were collected	
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	
Outcomes	6a	Completely defined prespecified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	
Sample size	7a	How sample size was determined	
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	
<b>Randomization</b>			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	
	8b	Type of randomization; details of any restriction (such as blocking and block size)	
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analyzed for the primary outcome	
	13b	For each group, losses and exclusions after randomization, together with reasons	
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	
	14b	Why the trial ended or was stopped	
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	
Numbers analyzed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing prespecified from exploratory	
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance, see CONSORT for harms [28])	
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations; addressing sources of potential bias; imprecision; and, if relevant, multiplicity of analyses	
Generalizability	21	Generalizability (external validity, applicability) of the trial findings	
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	

CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials.

\* We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration (13) for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomized trials (11), noninferiority and equivalence trials (12), nonpharmacologic treatments (32), herbal interventions (33), and pragmatic trials (34). Additional extensions are forthcoming. For those and for up-to-date references relevant to this checklist, see [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org).

El análisis de un ECA mediante la aplicación de la lista de verificación propuesta por la declaración CONSORT se basa en un análisis crítico de las diferentes partes que componen el trabajo de investigación.

## 1.6.1 Introducción

### 1.6.1.1 Título y resumen

En numerosas ocasiones, el resumen o abstract es la única parte de un artículo que leen los clínicos, debido a la falta de tiempo o a la ausencia de disponibilidad del artículo completo. Un resumen correctamente elaborado favorece la búsqueda de artículos específicos en bases de datos electrónicas. No es infrecuente que un investigador no elija adecuadamente la forma de realizar un resumen de su trabajo para exponerlo al resto de profesionales de la medicina, motivo por el que las revistas científicas más importantes están adoptando el “resumen estructurado”. Éste debe contener los encabezamientos de los apartados en párrafos separados, en cuanto a título y autores, diseño, métodos, resultados, conclusiones, número de registro y financiación.

En 2008, Hopewell et al<sup>56</sup> subraya la importancia de que sean las mismas revistas científicas las que proporcionen las directrices específicas sobre como presentar los abstracts de ensayos clínicos aleatorizados, encontrando que solo el 4% de las 35 revistas encuestadas daban instrucciones para ello. Por ello, en colaboración con el grupo de trabajo CONSORT establecen una lista de los ítems que debe contener un abstract de un ensayo aleatorizado.

Day y Gastel<sup>57</sup> definieron el título óptimo como “el menor número posible de palabras que describen adecuadamente el contenido de un artículo”. El título del trabajo tiene la obligación de describir con exactitud y precisión el contenido del mismo, con una sintaxis correcta, y además debe carecer de abreviaturas o sobre-explicaciones sin prescindir de la información necesaria.

El título de un estudio aleatorizado debe identificarlo como tal. En cuanto a los métodos, el resumen debe contener cómo y dónde se incluyeron los pacientes, las intervenciones aplicadas a cada grupo, el motivo específico o hipótesis, el objetivo primario definido adecuadamente, el modo mediante el cual se asignó cada participante a una intervención y si hubo o no y, en caso positivo, cómo se realizó el cegamiento.

El apartado de resultados comprende el número de participantes aleatorizado en cada grupo y el número de participantes analizado en cada grupo. En referencia al objetivo primario debe aparecer el resultado de cada grupo, el tamaño estimado del efecto de la intervención y su precisión, así como los posibles efectos adversos.

Debe incluirse una interpretación general de los resultados a modo de conclusiones, y una nota final de transparencia que muestre el número de registro y la fuente de financiación.

### *1.6.1.2 Introducción*

La introducción de un artículo debe contener los elementos necesarios para crear una contextualización inicial del tema a tratar, situarlo dentro de un marco científico inicial y enfocar la atención al motivo que ha llevado a realizar el trabajo. Es posible separar en tres apartados el esquema clásico de la introducción:

- Problema: Para ello, se debe presentar el tema adecuadamente, con una breve iniciación a aquellos aspectos conceptuales a tratar, la definición de aquel problema a estudiar o una idea presentada por el autor<sup>58</sup>.
- Conocimiento actual sobre el tema: En lo que se refiere al ECA, es conveniente hacer referencia a aquellos trabajos realizados con anterioridad sobre el mismo o similares temas al que nos ocupa, sin exagerar el marco teórico, siendo la

discusión el apartado adecuado para profundizar en la bibliografía relacionada<sup>59,60</sup>. Dejar constancia de la ausencia de trabajos similares cuando no los hubiera podría ser considerado también una práctica adecuada, habiendo realizado previamente una exhaustiva revisión bibliográfica.

- **Objetivo específico o hipótesis:** La conclusión de los apartados anteriores debe materializarse en forma del objetivo expuesto de forma clara y concisa, así como una hipótesis formulada por el investigador sobre la que se sustenta el motivo por el que se realiza el trabajo, que deberá aparecer de forma comprensible y sencilla. Los mismos autores deben justificar el estudio con razonamientos válidos propios, evitando suposiciones de otros trabajos reflejos del criterio de terceros<sup>57</sup>.

Las citas bibliográficas a otros trabajos se presentarán referenciadas en superíndice, siendo una recomendación general de los comités editoriales el no exceder las 10 referencias.

## 1.6.2 Material y métodos

### *1.6.2.1 Diseño del ensayo clínico*

Habitualmente se especifica el tipo de trabajo que se ha llevado a cabo en una frase al inicio del apartado de material y métodos. Debe incluirse una referencia explícita del diseño llevado a cabo en el ECA, aclarando el tipo de ensayo clínico realizado (paralelo, cruzado, factorial, etc), la ratio de asignación entre pacientes de los grupos analizados, la naturaleza controlada del estudio, si ha existido cegamiento y la fase del ensayo clínico. Esto aportará transparencia y calidad al trabajo<sup>61</sup>.

La rigurosidad con la que se haya diseñado y llevado a cabo un ECA puede quedar en entredicho si el autor lo describe de forma escueta o sin especificar todos aquellos

detalles que el lector necesita para efectuar una adecuada crítica del artículo, y aplicar o no sus conclusiones a la práctica clínica.

### *1.6.2.2 Modificaciones del diseño*

Problemas acontecidos a la hora de llevar a cabo el ensayo clínico tal y como se había diseñado inicialmente o errores metodológicos que se intenten subsanar una vez iniciado el transcurso del ensayo pueden dar lugar a modificaciones del diseño<sup>62</sup>. Estas modificaciones no tienen por qué restar valor al trabajo, siempre y cuando se detalle adecuadamente cuáles han sido, la razón o razones por las que se han llevado a cabo y qué es lo que se pretende con ellas, aportando calidad al artículo<sup>51</sup>. Incluso es recomendable especificar explícitamente si no se ha llevado a cabo ninguna modificación<sup>63</sup>.

### *1.6.2.3 Criterios de inclusión y exclusión*

Los criterios de inclusión y exclusión determinan cómo han sido escogidos los pacientes que se van a incluir en el estudio y qué motivos han propiciado que otros hayan sido excluidos. Según las características de los pacientes incluidos y excluidos, podemos determinar si las conclusiones obtenidas en el trabajo son aplicables al tipo de pacientes con los que trabajamos. Por ejemplo, la presencia de unos criterios de inclusión demasiado inespecíficos puede dar lugar a gran variabilidad clínica en los sujetos elegidos. El investigador debe realizarse una pregunta relevante para la comunidad científica en base a la cual y apoyándose en una revisión exhaustiva de la literatura, determinar que pacientes incluirá o no en su investigación<sup>64</sup>. Esto favorece la calidad académica, metodológica y la generalización de las conclusiones obtenidas.

### *1.6.2.4 Lugar y ámbito*

En el artículo debe quedar constancia del lugar o lugares en los que se ha llevado a cabo el trabajo y la recogida de datos. En el caso de la VNI, al ser una técnica utilizada

por distintos tipos de especialidades médicas en diferentes ámbitos como el extrahospitalario, urgencias, planta médica convencional, unidades de cuidados intensivos o unidades de intermedios, las conclusiones a las que se llegue mediante el estudio tendrán distintas connotaciones según el ámbito en el que se use. El uso de la VNI no es comparable en el ámbito extrahospitalario, llevada a cabo dentro de una ambulancia por un médico de urgencias, que en una unidad de cuidados intensivos por un intensivista, aunque el paciente en ambos casos presente insuficiencia respiratoria aguda de la misma causa.

#### *1.6.2.5 Número de centros*

Un estudio multicéntrico es aquel que tiene lugar en más de un centro. Un investigador con formación, experiencia, y los medios adecuados disponibles puede añadir valor a las conclusiones de su estudio llevándolo a cabo en más de un centro. Si los resultados fruto de su investigación son consistentes en los distintos centros, con todas las diferencias en el escenario de implantación de la intervención que eso conlleva, se apoya la hipótesis de que los resultados serán más ampliamente generalizables que si el estudio se llevara a cabo en un solo centro<sup>65,66</sup>. Debido a esto, debe especificarse el número de centros donde se realiza el estudio y cuáles son de forma clara para el lector.

#### *1.6.2.6 Intervenciones*

Las intervenciones de cada grupo deben de ser explicadas detalladamente, de tal manera que sea posible la reproducción del experimento, incluyendo el cómo y cuándo se llevó a cabo cada intervención. En el contexto de la VNI, es necesaria una información completa acerca del tipo de ventiladores utilizados, el modo ventilatorio, la interfaz utilizada, la duración de los periodos de ventilación, los periodos de descanso, las presiones utilizadas, el motivo y la forma en que se han modificado las presiones, si ha habido variaciones, así como la intervención llevada a cabo en el grupo control.

### *1.6.2.7 Resultados*

En el apartado de métodos deben aparecer explícita y claramente las variables que representan los objetivos primario y secundario, especificando escalas de medida o unidades, y aportando cuando sea posible cualquier método utilizado para potenciar la calidad de las mediciones, como por ejemplo las observaciones repetidas o el entrenamiento específico del observador. En el caso de que, tras el diseño del ensayo clínico y una vez comenzado, se realice algún cambio en los objetivos primario o secundario, debe especificarse con los motivos por los que se ha producido. En el caso de la VNI, la mayoría de ECAs que valoran su eficacia tienen como objetivo el evitar la intubación endotraqueal en pacientes con insuficiencia respiratoria. Por ello es importante que en estos estudios se expongan explícitamente los criterios que condicionen su realización.

### *1.6.2.8 Cálculo del tamaño muestral*

Uno de los factores que determina la validez externa de un estudio es el cálculo del tamaño muestral. Con ello, se pretende estimar qué número de participantes es necesario reclutar en un ensayo clínico para que nuestro experimento sea capaz de detectar diferencias significativas entre dos intervenciones en una medición concreta cuando ésta realmente existe<sup>67</sup>.

Para concretar el cálculo es preciso establecer previamente la hipótesis de trabajo, que se basará en una magnitud medible que será el objeto de la comparación, el nivel de significación o error  $\alpha$  (probabilidad de que rechacemos la hipótesis nula siendo esta verdadera), el poder o error  $\beta$  (probabilidad de que no rechacemos la hipótesis nula cuando esta es falsa), el poder estadístico, que será la probabilidad con la que nuestro estudio detectará una diferencia significativa que realmente exista (el poder es el valor inverso del error  $\beta$ ), y la variabilidad o dispersión esperada en los datos<sup>68</sup>.

Existen distintas fórmulas para el cálculo del tamaño muestral según el tipo de diseño, partiendo la mayoría del supuesto de una distribución normal de los valores de la variable a analizar, existiendo herramientas para calcular el tamaño cuando esta condición no se cumpla.

Dado que el cálculo del tamaño muestral se realiza en base al número de participantes al final del estudio, se debe adicionar entre un 10 y un 20% de participantes en relación a las pérdidas esperadas<sup>69</sup>.

Las pérdidas antes de la aleatorización pueden afectar a la extrapolación de resultados o validez externa, por lo que los autores recomiendan que los criterios de exclusión sean los mínimos, con el objetivo de que el ensayo sea amplio y simple, pues ciertos criterios de exclusión pueden convertir el estudio en irrelevante o no representativo de la población que es analizada<sup>70-72</sup>.

Las pérdidas tras la aleatorización pueden producir sesgo a la hora de comparar ambos grupos, afectando a la validez interna. Es por ello que existe consenso en cuanto a que aquellos pacientes asignados a un grupo de intervención deben ser analizados como parte de ese grupo inicial, lo que se conoce como análisis por intención de tratar<sup>73</sup>. Se podría considerar válido la realización de análisis por protocolo o según tratamiento siempre que se hayan planeado previo al inicio del ensayo y se aclare su carácter secundario<sup>74</sup>.

La existencia de pacientes aleatorizados que posteriormente son retirados por presentar criterios de exclusión puede sesgar seriamente un estudio, puesto que frecuentemente estos hallazgos no suelen ser aleatorios. Pacientes que presentan un efecto secundario o menor respuesta a la intervención son situados en el foco de atención, lo que facilita que sean considerados inadecuados<sup>75</sup>. Así mismo, pacientes aleatorizados a una intervención que son retirados del ensayo, por ejemplo, por haber fallecido sin haber cumplido el total del tratamiento, argumentando que la muerte no

es atribuible a la intervención cuando no se ha cumplido, pueden producir importantes sesgos, teniendo en cuenta que a ningún fallecido en un supuesto grupo placebo puede atribuirse el resultado a su intervención<sup>76</sup>.

Una peculiaridad de los ensayos clínicos en dispositivos médicos tiene que ver con las desviaciones del protocolo, y cruzamiento de pacientes asignados a un grupo a recibir la terapia asignada al otro grupo, siendo frecuentes en ensayos clínicos con VNI. Algunos autores apoyan el excluir o incluir a los pacientes en el grupo final, pudiendo generarse un importante sesgo al resultar los dos grupos de comparación finales definitivamente distintos. Todos aquellos pacientes en los que se cambió la intervención deben ser seguidos y analizados de acuerdo al grupo al que inicialmente pertenecieron<sup>70</sup>.

En cuanto a las pérdidas de seguimiento, un valor aceptable aunque poco realista sería del 0%, aceptando algunos autores estudios con pérdidas por debajo del 5% como estudios fiables y por encima del 20% como sesgados<sup>75</sup>.

### *1.6.2.9 Análisis intermedio*

Los análisis intermedios permiten monitorizar los datos que estamos recogiendo durante el transcurso de un ensayo clínico. Consiste en el análisis estadístico de los datos recogidos al alcanzar cierto número de pacientes reclutados, preestablecido por lo general antes del comienzo del estudio, para un objetivo concreto. Se utilizan en los ensayos clínicos para ayudar a decidir si se continúan aleatorizando pacientes cuando pueden existir datos suficientes que apoyen la superioridad de una intervención sobre otra, o por el contrario una igualdad en los resultados de los dos grupos que hace innecesario seguir el reclutamiento<sup>77</sup>. Pueden realizarse uno o varios, dependiendo del tamaño muestral. En estudios con un tamaño muestral considerable, deben planearse un número de análisis previo al comienzo del mismo, debiéndose indicar si, una vez realizado alguno de estos análisis, se decide finalizar el estudio y el motivo, que puede ser por beneficio, futilidad de la intervención, por incremento de efectos secundarios, por falta de reclutamiento o por falta de financiación.

Deben tenerse en cuenta ciertas consideraciones en cuanto a los análisis intermedios, como que los ensayos clínicos terminados prematuramente tienden a sobreestimar el efecto de la intervención<sup>78</sup> y que la interpretación debe enfocarse a los resultados finales al terminar el estudio y no en los resultados de estos análisis<sup>79</sup>.

#### *1.6.2.10 Secuencia y tipo de aleatorización*

La asignación únicamente por azar de un individuo a un grupo u otro en el marco del ECA es fundamental para obtener la similitud de los grupos de estudio, no solo en las variables analizadas sino también en aquellas características no medidas que pueden actuar como factores de confusión. La capacidad de los ECAs de minimizar los sesgos depende en gran medida de la capacidad del investigador de implementar su principal herramienta para disminuir los sesgos: la aleatorización. La aleatorización depende de dos procesos separados pero relacionados entre sí: la generación de una secuencia de aleatorización no predecible y la ocultación de dicha secuencia hasta que tenga lugar la asignación<sup>65,80</sup>.

Los métodos de aleatorización más utilizados son los siguientes:

- Aleatorización simple. Aunque se trata del enfoque de aleatorización más básico, análogo al lanzamiento de una moneda, este método mantiene la completa imprevisibilidad de cada asignación de intervención. Ningún otro método de asignación independientemente de su complejidad y sofisticación supera la imprevisibilidad y la capacidad de prevenir sesgos de la aleatorización simple, sin embargo, esto también puede ocasionar problemas en tamaños muestrales pequeños dando lugar a grupos de intervención desequilibrados<sup>81</sup>. El lanzamiento de monedas, dados o el reparto de sobres previamente barajadas representan enfoques razonables para la generación de secuencias de aleatorización simples y completas. Estos métodos manuales de sorteo conducen teóricamente a esquemas de asignación aleatoria, pero con

frecuencia, en la práctica, puede tentar a los investigadores a alterar los resultados de un lanzamiento o una serie de lanzamientos, por ejemplo cuando se obtiene una serie de resultados similares, pues, muchas veces, los propios investigadores no entienden la teoría de la probabilidad, por ejemplo, ante una secuencia de lanzamientos de moneda con varias caras consecutiva<sup>80</sup>. Debido a esto, a la difícil aplicabilidad y a la imposibilidad de poder realizar una auditoría posterior, se recomienda evitar métodos como el lanzamiento de dados, monedas o los sobres barajados. Son métodos de aleatorización simple más fiables, fáciles y verificables las tablas de números aleatorios o la generación de una secuencia aleatoria por ordenador.

- Aleatorización por bloques. El objetivo de este tipo de aleatorización es conseguir grupos de comparación del mismo tamaño, que no estén sesgados. El método más utilizado para lograr una aleatorización equilibrada es el de los bloques permutados aleatorios. El tamaño de los bloques puede ser fijo o variar según el azar<sup>82</sup>. De hecho, si se utiliza este tipo de aleatorización en un ensayo clínico que no sea doble ciego, el tamaño de los bloques debe ser variado al azar para reducir las posibilidades de que el programa de asignación sea conocido por los encargados del reclutamiento<sup>83</sup>. La elección de bloques de tamaño fijos y pequeños pueden ayudar a predecir el patrón de asignación, dando lugar a un sesgo de selección. Los investigadores deben informar explícitamente de que se ha aleatorizado en bloques, la proporción de asignación (normalmente 1:1), el método de selección (tabla de números aleatorios, generada por ordenador) y el tamaño de los bloques (o tamaños, si se varían al azar)<sup>82</sup>.
- Aleatorización estratificada. La aleatorización puede crear desequilibrios en los grupos de intervención relacionados con las características basales de los pacientes. Para evitarlo, los investigadores recurren a la estratificación previa a la aleatorización según factores pronósticos relevantes, como la edad o la gravedad de la enfermedad<sup>53</sup>. Para aprovechar los beneficios de la estratificación, los investigadores deben utilizar una forma de aleatorización

restringida, como por bloques, que permita generar programas de aleatorización separados para subconjuntos de participantes estratificados según factores pronósticos potencialmente relevantes. Sería especialmente útil en ensayos con pequeño tamaño muestral en los que podrían producirse desequilibrios importantes entre grupos de intervención <sup>84</sup>.

La estratificación en los grandes ensayos clínicos resulta bastante complicada mientras que ofrece ventajas insignificantes, pues en ellos la aleatorización ya crea grupos equilibrados de todos modos, pudiendo ajustarse estadísticamente esas variables pronóstico (preferiblemente antes de que comience el estudio)<sup>65</sup>. Sin embargo, la estratificación por centros en los ensayos multicéntricos ofrece ventajas sin que ello suponga una complejidad añadida<sup>82</sup>, recomendándose en estos casos.

#### *1.6.2.11 Asignación oculta*

La ocultación adecuada de la asignación asegura la aplicación estricta de una secuencia de aleatorización sin conocimiento previo, por parte de los investigadores, de las asignaciones de tratamiento a los próximos pacientes. La ocultación de la asignación es la técnica utilizada para implementar la secuencia, no para generarla<sup>85</sup>. Algunos autores identifican la ocultación de la asignación con lanzamiento de monedas al aire o uso de tablas de números aleatorios, o la confunden con el cegamiento del tratamiento<sup>85-87</sup>. El conocimiento de la siguiente asignación puede llevar a la exclusión de ciertos pacientes en función de su pronóstico, o a la dirección de algunos participantes a los grupos considerados “apropiados” por el investigador, algo fácilmente realizable simplemente retrasando el ingreso de un participante en el ensayo<sup>88</sup>. Evitar ese sesgo depende de la ocultación de la asignación. La decisión de aceptar o no a un paciente, y la obtención del consentimiento informado, deben tomarse en desconocimiento de la próxima asignación del sujeto a uno u otro tratamiento.

## INTRODUCCIÓN

La omisión, inadecuación o la falta de mención de una adecuada ocultación en la secuencia de asignación de los sujetos, en comparación con una ocultación adecuada, sobreestimaron el efecto de la intervención a estudio hasta en un 40%<sup>87,89,90</sup>. Encuestas anónimas revelan que los investigadores frecuentemente utilizan métodos para descifrar la secuencia de asignación como observar sobres translucidos a la luz de una bombilla incandescente, abrir sobres no numerados hasta encontrar el tratamiento deseado, pedir varias asignaciones a la vez a la central telefónica encargada de la asignación o incluso utilizar al servicio de radiología para descubrir qué hay dentro de los sobres<sup>91</sup>. Los investigadores del ensayo frecuentemente invierten tiempo y esfuerzo en descifrar la secuencia de asignación, por lo que los investigadores deben hacerlo también en evitar que la secuencia pueda ser descifrada.

Diferentes métodos se han utilizado para preservar una adecuada ocultación de la secuencia de aleatorización, desde la utilización de sobres cerrados opacos hasta la utilización de una central telefónica o mediante internet. En estos últimos casos, la independencia del centro emisor de la aleatorización garantiza de forma conveniente la ocultación.

### *1.6.2.12 Implementación*

Otro elemento importante del diseño y la presentación de un ECA, y que generalmente se suele descuidar, muchas veces de forma no intencionada, es la implementación. Las personas encargadas de generar la secuencia de aleatorización no deben participar en la determinación de la elegibilidad, la administración del tratamiento o la evaluación de los resultados, pues al tener acceso a la secuencia, tienen la oportunidad de introducir un sesgo<sup>91</sup>. Por ello los investigadores deben identificar quién generó la secuencia de aleatorización, quién inscribió a los participantes y quién los asignó, debiendo cada tarea ser realizada por personas independientes<sup>52,53</sup>.

En el caso de que el investigador sea el encargado de generar la secuencia, inscribir y/o asignar, debe garantizar la imprevisibilidad del programa de asignación y mantenerlo alejado de todos, especialmente de sí mismo.

#### *1.6.2.13 Enmascaramiento*

El enmascaramiento o cegamiento hace referencia a las medidas adoptadas para asegurar que todas las personas que participan en un ensayo no conozcan el tipo de tratamiento o intervención que recibe cada participante, pues el conocimiento del tratamiento por parte de aquellos relacionados con el ensayo puede influir en el resultado final, introduciendo sesgos<sup>54</sup>. Un estudio sin cegamiento se conoce como estudio abierto.

El término “ciego simple” indica que solo los pacientes o los investigadores desconocen la intervención; “doble ciego” indica que tanto los investigadores como los pacientes se encuentran cegados a la intervención, mientras que “triple ciego” indica lo mismo sobre pacientes, investigadores y los encargados de evaluar y analizar los datos. El cegamiento es posible cuando las intervenciones son similares o se pueden asemejar. En aquellos en las que la intervención sea un dispositivo médico o una técnica, es más difícil o muchas veces no puede realizarse enmascaramiento, pudiéndose introducir un sesgo, dependiendo de la neutralidad de los investigadores.

El sesgo introducido por la falta de enmascaramiento tiende a sobreestimar los efectos del nuevo tratamiento<sup>53,54</sup>. El sesgo puede ser de selección, de selección tras la aleatorización (el paciente colaborará menos con el tratamiento que no sea de su agrado), sesgo del observador (los pacientes que conocen su tratamiento podrían responder de forma distinta según si este es de su agrado, efecto Hawthorne) o sesgo en el manejo de datos por parte del investigador (si se conocen los datos se tiende a favorecer la intervención preferida)<sup>65</sup>. Si el cegamiento de las intervenciones no es posible para el paciente y el investigador que administra el tratamiento, el cegamiento podría realizarse para el personal encargado de proveer los cuidados, evaluar los resultados o analizar los datos.

El cegamiento en un ensayo clínico es la herramienta que permite disminuir o eliminar el sesgo de selección, que tiende a sobreestimar el efecto de la intervención preferida

por el paciente, el investigador o el estadístico<sup>92</sup>. Para ello, es necesario que todos sean totalmente incapaces de diferenciar entre la intervención o el placebo. Este hecho cobra relevancia si tenemos en cuenta que en aquellos ensayos clínicos realizados con dispositivos médicos, el efecto de la intervención preferida por el médico se sobreestima en un 14% mayor<sup>51</sup>.

El cegamiento en ensayos clínicos con dispositivos médicos es a menudo dificultoso o imposible, por muchas razones<sup>93</sup>. Una de ellas es la ética, siendo difícil justificar la exposición del paciente a una técnica o dispositivo invasivo, que comporte los mismos riesgos que el auténtico pero sin ofrecer la misma expectativa de beneficio<sup>94</sup>. Esto se puede debatir desde el punto de vista de que la generalización del uso de una técnica o un dispositivo médico del que no se hayan evaluado correctamente sus beneficios y riesgos tampoco es ético, por lo que se debería enfatizar en este detalle a la hora de explicar a los pacientes elegibles las condiciones del ensayo. En cuanto a dispositivos médicos, se han descrito distintos tipos: dispositivos ocultos, dispositivos idénticos pero inactivos, dispositivos activos hechos inefectivos o uso de equipamiento similar<sup>95</sup>.

Existen medidas que deben adoptarse para reducir el sesgo por falta de cegamiento, como el establecimiento de procesos normalizados y la captación y entrenamiento del personal asociado al ensayo, debiendo especificarse si se han llevado a cabo métodos para paliar la falta de enmascaramiento, o, en el caso de que no haya sido posible, los motivos.

### *1.6.2.14 Similitud de las intervenciones.*

Para determinar si los resultados de un estudio corresponden a una estimación no sesgada del efecto del tratamiento, debe existir similitud en las cointervenciones, esto quiere decir que las intervenciones distintas a aquella en estudio, cuando son aplicadas de forma diferente a los distintos grupos de tratamiento, pueden tener gran relevancia clínica, en especial en estudios de diseño abierto o cuando se autorizan tratamientos con gran eficacia que no son aquellos que estamos evaluando. Para asegurar que las

diferencias encontradas entre los distintos grupos del ensayo deben atribuirse a la intervención en estudio, el manejo de los pacientes de ambos grupos debe tener la máxima similitud.

#### *1.6.2.15 Métodos estadísticos y estadística adicional.*

Deben especificarse los métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos de intervención en los objetivos primario y secundario<sup>53</sup>, y si se ha utilizado algún método de análisis adicional, como análisis por subgrupos, análisis de supervivencia o análisis multivariante.

La distribución de la probabilidad acota los posibles valores que puede tomar una muestra estadística, permitiendo corroborar o rechazar supuestos o hacer estimaciones. Las más utilizadas en intervalos de confianza y pruebas de hipótesis son la distribución normal, la ji-cuadrado y la T de Student<sup>43</sup>.

Frecuentemente puede resultar de interés la realización de estadística adicional, como en el caso de que características como la edad o el género pueden estar relacionadas con la variable primaria. La realización de análisis por subgrupos debería estar prevista en el protocolo antes de comenzar el estudio, con las variables que se espera que puedan influir previamente identificadas, debiendo interpretarse como una herramienta generadora de hipótesis y nunca como un resultado definitivo<sup>96</sup>.

En ocasiones, resulta de interés analizar el tiempo que transcurre entre un evento inicial y uno final, en lo que denominamos análisis de supervivencia. No es necesario que el evento final sea el fallecimiento, este puede consistir en el alta médica o cualquier otro u otros eventos que se definan previamente. Las diferencias entre las curvas de supervivencia de los distintos grupos se miden mediante la prueba de Log-Rank<sup>97</sup>, y el estimador de Kaplan-Meier mide las tasas de supervivencia cuando hay pérdidas en el seguimiento<sup>98</sup>.

Otro análisis complementario frecuentemente utilizado es el análisis multivariante, en el que se realizan múltiples mediciones de condiciones inherentes a la intervención en estudio, o una combinación de diversos eventos, con el objetivo de intentar averiguar hasta qué punto se puede estimar o probar la influencia de una variable sobre otra, o hasta qué punto una variable puede ser prevista conociendo otra, mediante lo que se conoce como métodos de regresión<sup>99</sup>.

Todos los análisis estadísticos realizados deben especificarse en el apartado material y métodos, incluida la estadística adicional, indicando de manera explícita aquellos que estaba previsto realizar antes del comienzo del ensayo, y aquellos que se han realizado a posteriori y las razones que lo han motivado, mientras que en el apartado resultados debemos encontrar los datos y tablas fruto de esos análisis.

### I.6.3 Resultados

#### *I.6.3.1 Flujo de participantes. Exclusiones y pérdidas.*

Debe incluirse información sobre el flujo de participantes en cada fase del ensayo, para lo que se recomienda la utilización de un diagrama. El número de pacientes asignados a cada grupo debe detallarse de forma específica, así como cuántos recibieron el tratamiento previsto, cuántos finalizaron el protocolo y sobre cuántos se realizó el análisis de la variable final de resultado. Las desviaciones del protocolo inicial y sus razones deben ser descritas<sup>100</sup>. Los pacientes excluidos tras la asignación pudieron experimentar una exacerbación aguda de su enfermedad o un efecto secundario grave al tratamiento. Conocer el número de pacientes que no recibieron el tratamiento previamente asignado o no lo terminaron permite al lector evaluar en qué medida puede subestimarse la eficacia de la intervención en comparación con circunstancias ideales. El número de personas elegibles es un indicador útil para saber si los participantes del ensayo eran representativos de todos los participantes elegibles<sup>101,102</sup>.

Deben especificarse las exclusiones y pérdidas de cada grupo y los motivos para ello, en forma de diagrama de flujo (Figura 2) o texto desarrollado. Para ello se divide el ECA en 4 fases:

- Reclutamiento. Fase inicial en la que se evalúan los posibles participantes. Debe especificarse el número de pacientes evaluados y los excluidos en este punto debido a no cumplir los criterios de inclusión, a rechazar el ensayo o por otros motivos.
- Asignación. Tras la aleatorización de los pacientes incluidos en el estudio a cada una de las ramas de tratamiento, deben especificarse cuántos de los pacientes aleatorizados a cada rama recibieron el tratamiento asignado y cuántos de ellos no lo recibieron, especificándose los motivos que llevaron a ello y si recibieron como tratamiento de rescate otro de los evaluados en el ECA.
- Seguimiento. Una vez iniciada la intervención, debe especificarse aquellos pacientes que interrumpieron el tratamiento con su correspondiente motivo o aquellas pérdidas de seguimiento que pudieran haberse producido.
- Análisis. Una vez finalizado el ECA, deben especificarse el número de pacientes que finalmente recibieron la intervención a la que fueron aleatorizados, indicando si se han excluido pacientes de cada grupo en esta fase de análisis y los motivos que han llevado a que se decida no incluir a dichos pacientes en el análisis.

Figura 2. Flujograma. Declaración CONSORT revisada<sup>53</sup>.

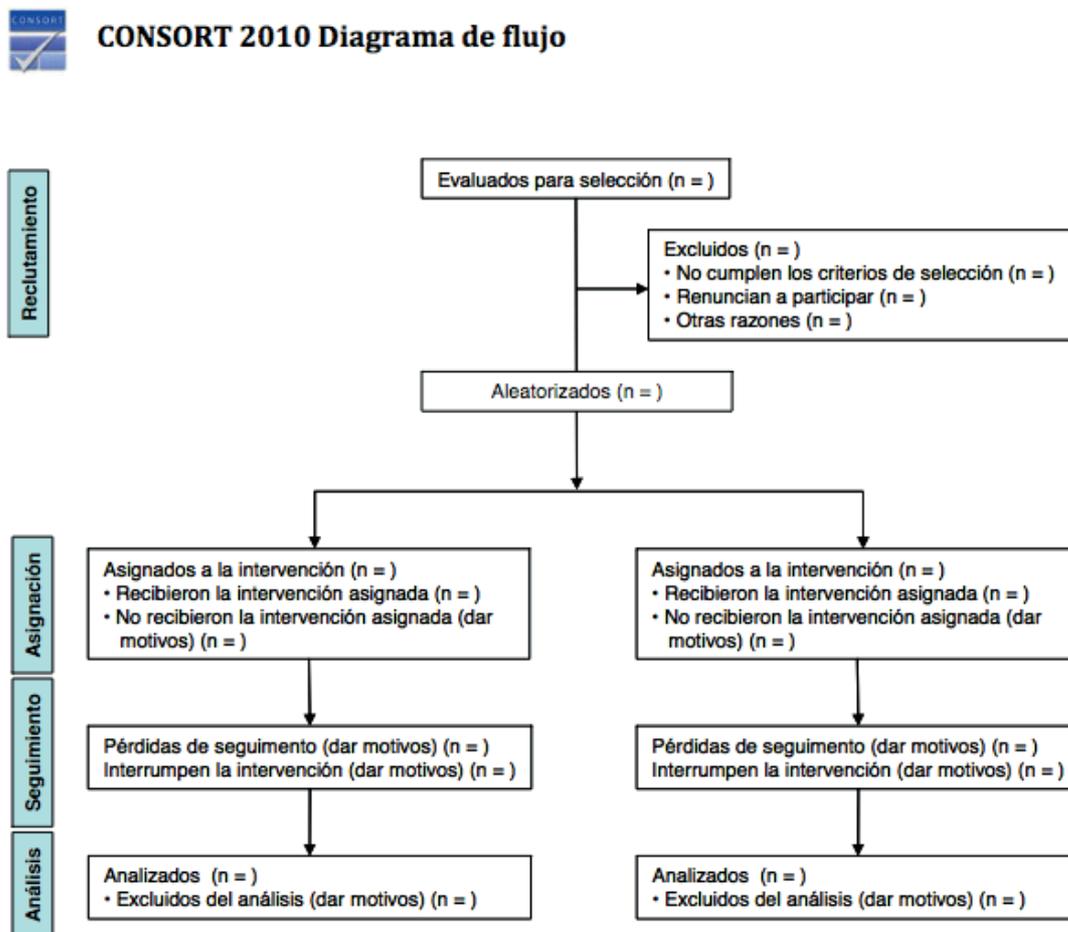


Diagrama de flujo del progreso a través de las fases de un ensayo clínico aleatorizado paralelo de dos grupos (esto es, reclutamiento, asignación de la intervención, seguimiento y análisis)

### 1.6.3.2 Reclutamiento

El reclutamiento hace referencia al periodo de tiempo en el que se han incluido los pacientes en el estudio. El plazo normalmente suele fijarse previo al inicio del estudio, aunque también puede ser indefinido al inicio. Las fechas de inicio y fin de reclutamiento deben incluirse en la redacción del estudio.

### 1.6.3.3 Detención del ECA

Debe especificarse si el ensayo terminó prematuramente y las causas que llevaron a ello. Entre los motivos más frecuentes por los que se finaliza un estudio se encuentran

la baja tasa de reclutamiento, la falta de fondos, o la aparición de datos que sugieran daño o beneficio en el análisis intermedio.

#### *1.6.3.4 Datos basales*

Una aleatorización adecuada disminuye el sesgo de selección, pero no asegura que las características basales de los grupos sean comparables. Deben especificarse las características clínicas y demográficas de cada grupo con el objetivo de que el lector pueda evaluar si los grupos son similares y comparables, en lo que comúnmente se conoce como tabla 1 en los ECAs. En dicha tabla se suelen presentar las variables continuas simétricas como media y desviación estándar (DE), las variables continuas asimétricas como mediana y rango intercuartílico, y las categóricas como frecuencias absolutas y relativas.

#### *1.6.3.5 Números analizados y tipo de análisis*

Debe especificarse el número de pacientes analizado en cada grupo y el tipo de análisis que se ha llevado a cabo. Con el objetivo de valorar adecuadamente una intervención, es preciso conocer el efecto de la misma sobre el grupo de pacientes que la recibió. Tras haber verificado que un paciente cumple los criterios de inclusión, se le asigna de forma aleatoria a uno de los grupos de tratamiento. Un grupo recibirá el tratamiento a evaluar, y el otro un tratamiento control. Transcurrido un tiempo, se evaluará en todos los pacientes una o varias variables respuesta.

No obstante, durante la realización de un ECA, existen multitud de situaciones por las que un paciente puede acabar recibiendo un tratamiento distinto al que le fue asignado en la aleatorización. Por este motivo, dependiendo de cómo se organicen los datos recogidos, encontramos distintos tipos de análisis:

- Análisis por intención de tratar. En una situación ideal, cada paciente recibirá el tratamiento que le fue asignado durante la aleatorización, tal y como debe haber sido fijado previamente en el protocolo. Sin embargo, con frecuencia

encontramos problemas de dosificación o adherencia al tratamiento, o pacientes que reciban el tratamiento de la rama en comparación como rescate. También es posible que un sujeto reciba un tratamiento diferente al que debía de recibir por aleatorización, simplemente por error.

En el análisis por intención de tratar se incluyen todos los pacientes aleatorizados en cada intervención a su grupo inicial, independientemente de que cumplieran o no los criterios de entrada, del tratamiento que recibió finalmente o de que abandonaran el tratamiento, preservando la estrategia de diseño del ensayo. Este tipo de análisis preserva el equilibrio de los factores pronósticos entre los grupos y mantiene el poder estadístico de un estudio, disminuyendo el error  $\alpha$  y mejorando la generalización de resultados, por lo que siempre debe aparecer en un ECA, con independencia de que otros tipos de análisis sean realizados complementariamente. Varias revisiones<sup>103,104</sup>, incluyendo artículos en las revistas médicas más importantes, mostraron que este análisis se utiliza en menos del 50% de los ECAs, y cuando se realiza, es de manera inadecuada. También presenta ciertas limitaciones, como la infraestimación del efecto de la intervención en estudio cuando se incluyen pacientes que no la recibieron. Sin embargo sus condiciones se asemejan a la vida real, en la que existen pacientes con diagnósticos erróneos o adherencia desigual, proporcionándonos información más sobre la efectividad (efecto en condiciones reales) que sobre la eficacia (efecto en condiciones ideales)<sup>105</sup>.

- Análisis por protocolo. Mediante este método se analizan los pacientes según la intervención recibida independientemente del grupo al que fueron asignados durante la aleatorización. Se define como el análisis del subgrupo de pacientes que cumplieron el protocolo. Este análisis demuestra con mayor probabilidad diferencias entre los grupos, cobrando especial relevancia cuando el objetivo es analizar seguridad y posibles efectos adversos de una intervención<sup>106</sup>. Es por ello que muchos autores coinciden en que un ECA debe presentar resultados de eficacia mediante análisis por intención de tratar y datos sobre seguridad y

efectos adversos mediante análisis por protocolo<sup>107</sup>. Cuando ambas conclusiones coinciden, aumenta la confianza en los mismos<sup>43,108</sup>.

- Análisis por intención de tratar modificada. Este método analiza un subgrupo de pacientes del análisis por intención de tratar tras la exclusión de pacientes aleatorizados por alguna causa justificada. Muchos autores coinciden en que se utiliza comúnmente de forma irregular y arbitraria con el objetivo de excluir subgrupos que magnifiquen el efecto de una intervención<sup>109</sup>.

#### *1.6.3.6 Resultados y estimación*

Debe indicarse, para cada objetivo primario y secundario, los resultados de cada grupo para cada variable de valoración, así como la estimación de la importancia del efecto y de su precisión.

Las pruebas de hipótesis o pruebas de significación estadística precisan que, una vez planteada una hipótesis de nulidad, se establezca un margen de equivocación tolerable, también conocido como valor de significación o error  $\alpha$ , y posteriormente calcular el valor de  $P$ , la probabilidad de observar la diferencia entre ambos grupos si la hipótesis nula es verdadera. Si el valor de  $P$  es menor que  $\alpha$ , se considera que la diferencia encontrada entre las mediciones de los grupos no puede deberse al azar, por lo que se descarta la hipótesis nula. Si  $P$  es igual o mayor que  $\alpha$ , se considera que no existe suficiente evidencia para descartar la hipótesis nula. El uso de las pruebas de hipótesis puede inducir a varios errores, como establecer que el valor de  $P$  tiene relación con la magnitud de la diferencia encontrada, considerar que cuando  $P$  es igual o mayor que  $\alpha$  confirma que la hipótesis nula es verdadera cuando realmente indica que no hay suficientes indicios para descartarla, pensar que un estudio puede carecer de significación cuando con una muestra suficientemente grande cualquier resultado puede cobrar significación estadística, o usar valores de  $\alpha$  fijados por convención sin haber analizado el problema particular a examen.

Por todos los posibles errores de interpretación asociados, hay autores que promulgan el uso del intervalo de confianza. Se trata de un intervalo de valores basados en una muestra poblacional, en el que se supone que se encuentra el valor poblacional real con cierto grado de confianza, que puede ser del 95% si tomamos, en una distribución normal, el valor de la media  $\pm$  dos veces la desviación estándar, o del 99% si tomamos los valores de media  $\pm$  tres veces la desviación estándar. La interpretación que cabe realizar del intervalo de confianza al 95% es que si se repitiesen las mediciones en condiciones similares pero con muestras aleatorias distintas dentro de la misma población, 95 de cada 100 veces se obtendrían intervalos entre los que estaría el valor poblacional real. Un error común de interpretación es establecer que con un 95% de probabilidad el valor real se encuentra dentro del intervalo, o dar significación estadística cuando el intervalo contiene el 0 (o el 1 cuando se calcula el intervalo de confianza de una razón de probabilidades o riesgo relativo, al tratarse de una proporción), y al contrario de lo que ocurre con el valor  $P$ , el intervalo de confianza si refleja la magnitud y la precisión del efecto observado.

### *1.6.3.7 Medidas de asociación*

Son varios los factores a tener en cuenta a la hora de determinar si un estudio es relevante clínicamente o no, como la variable que hemos medido (qué relación directa presenta con el escenario clínico), la escala con la que se ha medido (discreta, ordinal o continua), la precisión, la reproducibilidad, la aplicabilidad y el ámbito de interés.

El tamaño del efecto será distinto dependiendo de la variable elegida. Distinguimos entre variables cualitativas (que miden una cualidad, hallazgo o suceso) de las cuantitativas (expresadas como números), que a su vez se dividen en discretas (variable que solo puede representarse como números enteros) de las continuas (aquellas que pueden obtener cualquier valor). Para la evaluación de la asociación entre dos variables cualitativas se utilizará con frecuencia la comparación de porcentajes, entre una cuantitativa y una cualitativa mediante el cálculo de las diferencias de medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviación

estándar y rango intercuartílico), y entre dos variables cuantitativas mediante el cálculo de coeficientes de correlación.

Para expresar la frecuencia de enfermedad en grupos de pacientes utilizamos la incidencia, que se define como el número de casos nuevos en un intervalo de tiempo entre la población total susceptible al inicio del intervalo, y la prevalencia, el número de casos totales en un punto del tiempo entre la población susceptible en ese momento.

Para expresar el riesgo de un acontecimiento, utilizamos principalmente el riesgo relativo y la odds ratio. El riesgo relativo se obtiene de la división de la incidencia en expuestos a un factor entre la incidencia en no expuestos a este mismo factor, midiendo la fuerza de asociación entre exposición a un factor y la aparición de un evento, con un rango de valores entre 0 e infinito, indicando protección frente al evento cuando se encuentra por debajo de 1, y riesgo cuando toma valores superiores a 1, con una fuerza de asociación directamente proporcional a cuán alejado se encuentre el valor de 1, siendo este el valor nulo. La odds ratio se calcula en estudios en los que no existe un seguimiento, no siendo posible el cálculo de la incidencia, por lo que se obtiene de la división entre la posibilidad de exposición en casos entre la posibilidad de exposición en controles, con una interpretación similar a la del riesgo relativo.

Para expresar el impacto de una exposición (o intervención) se utilizan frecuentemente medidas de estimación del efecto absoluto de una exposición en la incidencia de un evento, como la diferencia de riesgos, el riesgo atribuible, la reducción absoluta de riesgo o el número necesario a tratar. La diferencia de riesgos (DR) se obtiene de la resta de la incidencia en el grupo sometido a exposición o intervención a la incidencia en el grupo control, con un rango de valores entre 0 y 1. El riesgo atribuible (RA) corresponde, dentro de una muestra de sujetos expuestos, a la proporción de nuevos casos atribuibles a la exposición.

Sin embargo, en un ECA, en el que pretendemos evaluar el efecto beneficioso de una intervención encaminada a reducir el riesgo de que ocurra un evento, se utiliza la reducción absoluta del riesgo (RAR), que se obtiene al restar el riesgo en el grupo control al riesgo en el grupo intervención, y que a su vez nos sirve para calcular el número necesario a tratar (NNT), que será el inverso a la RAR, definido como el número de pacientes en los que es preciso aplicar una intervención para evitar que aparezca el evento objetivo de nuestro estudio.

### *1.6.3.8 Análisis complementarios*

En el apartado de resultados deben aparecer aquellos análisis complementarios cuya realización se ha previsto realizar, indicados previamente en el apartado Métodos. No es infrecuente que el autor del estudio indique en el apartado de estadística que se han realizado análisis complementarios como análisis de supervivencia, multivariante o análisis de subgrupos sin que se finalmente se añadan los resultados derivados de estos análisis en el apartado dedicado para tal fin.

### *1.6.3.9 Eventos adversos*

Un estudio que evalúe la posible eficacia de una intervención en un grupo de sujetos debe de contemplar la posibilidad de eventos adversos o efectos secundarios a la utilización de la medida evaluada. Debe incluirse la relación de eventos adversos y efectos secundarios ocurridos en todos los grupos analizados. Un estudio de cohortes realizado en Dinamarca que analizó los datos de los comités éticos de 102 ensayos clínicos realizados en la década de los 90 mostró que el 65% de los estudios reportaron los riesgos o eventos adversos de forma incompleta<sup>110</sup>.

El grupo CONSORT publicó en 2004 una revisión<sup>111</sup> sobre cómo mejorar la publicación de riesgos y complicaciones. En ella recomiendan indicar en el título si el objetivo del ECA es valorar eventos adversos, enumerar en el apartado de resultados los eventos adversos con una descripción, señalar explícitamente si no se han producido eventos

adversos, así como quién fue el encargado de recogerlos, y el motivo de no incluirlos si no se ha hecho.

También proponen agrupar los eventos adversos en esperados o inesperados, especificar si entran dentro de los eventos adversos conocidos de la intervención en estudio o si son desconocidos, realizar estadística adicional como resultados dicotómicos o análisis de subgrupos sobre los más relevantes, e incluir una discusión sobre ellos.

#### I.6.4 Discusión

##### *I.6.4.1 Interpretación*

La interpretación tiene como objetivo el llegar a la explicación más aproximada posible a los resultados que se ha obtenido en la investigación, teniendo en cuenta todos los posibles factores que pueden haber influido en un sentido u otro del resultado, y en aquellos que no hemos tenido en cuenta a priori. El objetivo sería asociar una causa a un efecto, interpretar en base a nuestros conocimientos y nuestra capacidad nuestra propia visión sobre los datos obtenidos basando nuestras afirmaciones de forma estricta en los datos obtenidos, trasladar a un lenguaje escrito un resultado numérico de un experimento científico, exponer los resultados obtenidos de diferentes maneras que permitan valorar distintos matices y emplear varias formas de expresar los datos arrojados por nuestra investigación.

La interpretación conlleva también un análisis acerca de si el problema planteado en el trabajo ha sido solucionado, si la hipótesis planteada inicialmente resultó ser acertada o no, si los resultados obtenidos no fueron los esperados, o si el trabajo abre camino a futuras investigaciones siguiendo la línea de determinado objetivo secundario.

## INTRODUCCIÓN

Por ello el trabajo debe contener una interpretación de los resultados, partiendo de la hipótesis de estudio, teniendo en cuenta los posibles sesgos e imprecisiones, un balance de riesgos y beneficios, realizando distintos análisis sobre todo ello.

### *1.6.4.2 Generalización*

La validez externa del trabajo se traduce en la aplicabilidad de los resultados a distintas poblaciones. Para ello, es necesario que previamente se haya realizado una labor adecuada en la eliminación de sesgos, en el diseño del estudio en base al rigor científico, con el propósito de aumentar la validez interna, requisito previo para la validez externa, generalización o aplicabilidad<sup>105</sup>. Una aplicabilidad absoluta solo sería posible en el escenario ideal de un tamaño muestral igual al total de la población, por lo que una explicación razonada de la aplicabilidad de nuestros resultados a distintas poblaciones, teniendo en cuenta las diferencias en cuanto a niveles de atención sanitaria, dosis, vía de administración (o demás factores implicados en la administración de un tratamiento no farmacológico) es fundamental y debe aparecer en la discusión.

### *1.6.4.3 Limitaciones*

Las características metodológicas de los ECA hacen que este tipo de estudios sean los más adecuados para extrapolar sus resultados a poblaciones mayores, al ofrecer múltiples herramientas para poder limitar el sesgo. Sin embargo, reducir o eliminar los sesgos por completo es complejo, por lo que el autor debe destacar aquellas debilidades de su trabajo que puedan dar lugar a sesgos, ofreciendo al lector la posibilidad de valorar de forma más acertada las conclusiones al estudio.

Un análisis de 30 estudios publicados en diferentes revistas médicas de alto factor de impacto expuso que las limitaciones más frecuentemente reportadas, en el 33% de los estudios, eran aquellas relacionadas con la intervención en estudio, como el tiempo de inicio de la intervención o dosis inadecuadas, seguido por la aplicabilidad clínica por criterios de elegibilidad, en cerca de un 27% de los estudios, y en tercer lugar la corta

duración del seguimiento, presente en un 26% de los trabajos<sup>112</sup>. En el apartado de discusión deben incluirse de forma detallada las posibles limitaciones y sesgos.

#### *1.6.4.4 Registro*

Debe aparecer el registro oficial en el que se ha inscrito el ECA, con su número de identificación. Hace más de 4 décadas comenzaron a surgir registros de ensayos clínicos, con el objetivo de evitar que los estudios con resultados no deseados para investigadores o la industria farmacéutica fueran silenciados<sup>113</sup>. Las estimaciones apuntan a que un porcentaje menor del 50% de los ECAs realizados finalmente fueron publicados, y de ellos solo una parte se encuentra disponible en distintas bases de datos, incurriendo en un sesgo de publicación que tiende a sobreestimar el efecto de los tratamientos nuevos, generalmente más caros, y a infraestimar los efectos secundarios, que suelen ser silenciados o publicados de forma deficiente<sup>114,115</sup>.

La Declaración de Helsinki nace con el propósito de esclarecer si la comunidad científica debe tener acceso a un registro de los resultados de todos los ECAs realizados, así como los efectos secundarios descritos<sup>116-118</sup>.

En 2004 comienzan a surgir registros como ClinicalTrial.gov de la National Library of Medicine, con el objetivo de que el acceso a estos datos sea universal, público y gratuito. Esto produjo un claro efecto en el número de ECA registrados en los años siguientes, que se vio notablemente incrementado, siempre susceptibles de mejora como en el caso de numerosos estudios patrocinados por la industria, que siguen describiendo variables relevantes de forma imprecisa<sup>119</sup>.

#### *1.6.4.5 Protocolo*

Si el protocolo completo del ECA está disponible, debe indicarse cómo es posible acceder a él. Un protocolo adecuadamente diseñado tiene como objetivo minimizar los sesgos que puedan afectar al estudio. Existe evidencia que señala que los autores a

menudo ignoran, durante el transcurso de un estudio, lo que establecieron previamente en el protocolo<sup>110,120,121</sup>. Esto puede dar lugar a desviaciones del protocolo que pueden, de forma intencionada o no, favorecer un resultado sesgado del estudio. La condición de tener que publicar el protocolo original fuerza a los investigadores a seguirlo con mayor cautela, lo que favorece la ausencia de sesgo.

### *1.6.4.6 Financiación*

La probabilidad de que un estudio arroje resultados positivos sobre un nuevo fármaco o dispositivo varía dependiendo del tipo de financiación que haya tenido el estudio. Un análisis sobre 324 ECAs publicados en revistas médicas de prestigio encontró que el 67% de los estudios financiados únicamente por organizaciones con ánimo de lucro encontraban superioridad en el fármaco nuevo sobre el tratamiento habitual, mientras que aquellos financiados por organizaciones sin ánimo de lucro lo hacían en aproximadamente un 50%<sup>122</sup>. Este hecho cobra relevancia si añadimos que el 60% de los ECAS se financian por la industria<sup>123,124</sup>, por lo que señalar de forma clara si el estudio ha sido financiado por fondos públicos, organizaciones sin ánimo de lucro, o la industria farmacéutica o de dispositivos biomédicos favorece una mejor valoración de los resultados.

### *1.6.4.7 Especialidad y número de autores*

Debe especificarse el número de autores que han publicado el estudio, así como su especialidad y afiliaciones, y la correspondencia del autor principal, con el objetivo de aclarar la relación de los autores con el tema a tratar y su experiencia.

### *1.6.4.8 Internacional*

Los ensayos clínicos internacionales son más complejos y costosos, pero tienen ciertas ventajas, como favorecer un mayor volumen de reclutamiento, especialmente importante en patologías con baja incidencia, y permitir el estudio de un fármaco o dispositivo en distintos países, con diferente contexto socioeconómico, distintos medios y poblaciones, lo que aumenta la validez externa del estudio<sup>125</sup>.

#### *1.6.4.9 Dispositivo placebo*

Existen varios puntos que tenemos que tener en cuenta a la hora de evaluar la utilización de un dispositivo placebo en un ensayo clínico. El primero es que cualquier tratamiento no farmacológico puede tener un efecto beneficioso derivado de la relación médico-paciente por lo que los estudios con placebos pueden infraestimar el efecto real del tratamiento<sup>95,126</sup>. Otra consideración tiene en cuenta la ética de ciertos tratamientos placebo, como una cirugía “fingida”<sup>127-129</sup>. También debemos tener en cuenta que en ocasiones no resulta posible cegar la intervención, como ocurre con determinadas intervenciones placebo, como un dispositivo de VNI que aporta oxígeno sin presión, con el consecuente riesgo de introducir sesgo.

#### *1.6.4.10 Revista y año. Factor de impacto*

La publicación de una investigación es la forma de comunicar a la comunidad científica los hallazgos obtenidos en ella. La forma más frecuente de comunicación científica es la publicación en una revista científica, siendo esta la encargada de verificar su calidad y rigurosidad, lo que tiene lugar habitualmente por medio de la revisión anónima por pares de los artículos científicos. No todas las revistas médicas tienen la misma calidad y rigurosidad en la evaluación de los trabajos publicados. Existen varias formas e índices de evaluación para analizar la calidad de las revistas<sup>130</sup>, entre ellos destacan el factor de impacto o índice de impacto, que mide la frecuencia con la que una revista ha sido citada en un año concreto, y el cuartil, que es un indicador o medida de posición de una revista en relación con todas las de su área. Si dividimos en 4 partes iguales un listado de revistas ordenadas de mayor a menor factor de impacto, cada una de estas partes será un cuartil. Las revistas con el factor de impacto más alto estarán en el primer cuartil.

#### *1.6.4.11 Objetivo primario y secundario*

El objetivo primario hace referencia a la medición que se pretende realizar con un ensayo clínico, con el objetivo de esclarecer la pregunta o hipótesis principal del

trabajo<sup>131</sup>. Debe ser relevante desde el punto de vista clínico, sencillo de evaluar, carecer de sesgo y debe ser sensible a la intervención en estudio<sup>132</sup>.

Dado que una misma intervención puede afectar a diferentes niveles fisiopatológicos y producir distintos efectos secundarios, pueden generarse varias hipótesis. Los objetivos secundarios serán las mediciones realizables en el mismo experimento que puedan aportar nuevas hipótesis sobre las que realizar nuevos ensayos clínicos con el objetivo de generar o ampliar el conocimiento científico sobre una materia.

Otra posibilidad es la de confeccionar un protocolo en el que se intente resolver más de una cuestión sobre la intervención en estudio, dotándolas de similar importancia en lo que conocemos como variable resultado combinadas, reuniendo de forma conjunta los datos de los pacientes que han presentado durante el estudio como mínimo una de las variables incluidas como primarias<sup>133</sup>. Las variables resultado combinadas pueden ocasionar problemas de interpretación asociados a la multiplicidad de análisis.

Existe evidencia de que gran parte de los ensayos clínicos presentan información errónea o incompleta sobre los objetivos, así como de que en muchas ocasiones los objetivos planteados en el protocolo inicial es distinto al que finalmente se evalúa y publica<sup>134</sup>. Por ello, todas las variables objetivo primarias o secundarias deben estar perfectamente identificadas y definidas, y siempre que sea posible, deben medirse estas variables con instrumentos o escalas validadas<sup>135,136</sup>, con el objetivo de mejorar la calidad de las mediciones y facilitar la comparación con estudios similares.

### *1.6.4.12 Resultados*

El resultado de la comparación de dos o más intervenciones puede ser positivo, si la intervención en estudio es superior a aquella con la que se pretende comparar; negativo, si ocurre al contrario, o indiferente, si no se ha podido demostrar una diferencia significativa en los resultados de ambas intervenciones en el ECA realizado. El resultado de la comparación de las intervenciones en cada uno de los objetivos, primario y secundarios, debe quedar expresado de forma clara y concisa.

#### *1.6.4.13 Conflicto de intereses*

Se define el conflicto de intereses como aquella situación en la que determinados intereses empresariales o personales de un individuo, asociación o empresa pueden influir en el resultado de una investigación u obligación personal.

Puede producirse de diversas formas, pudiendo quedar comprometido el interés primario de una investigación, que debe encaminarse al beneficio del paciente mediante investigación reproducible y extrapolable, por intereses secundarios, como la retribución económica, la búsqueda de promoción personal o reconocimiento profesional<sup>137</sup>.

El más común de todos es la financiación por parte de empresas privadas de la investigación médica, que se ha convertido en uno de los pilares fundamentales del progreso de la ciencia en la sociedad actual, no estando exenta de intereses que pueden llevar a la ocultación de estudios con resultados desfavorables<sup>138</sup>, conocido como sesgo de publicación, o la manipulación de resultados con el objetivo de favorecer la intervención deseada<sup>139</sup>, conocido como sesgo del financiador.

En los últimos años ha aumentado en gran medida la publicación de artículos y guías con el objetivo de prevenir y minimizar este problema<sup>140-143</sup>. Los conflictos de intereses son difícilmente controlables, debiendo quedar constancia de ellos en el caso de que no sean evitables, de retribuciones o pagos por servicios, intereses patrimoniales y derechos de propiedad intelectual.

Por ello, los autores deben declarar explícitamente sus relaciones con empresas farmacéuticas, sociedades científicas o entidades gubernamentales, los revisores deben reconocer sus propios conflictos de interés y sus relaciones con los autores a los editores, y los editores por su parte no deben tener conflicto de ningún tipo, debiendo

mantenerse al margen tanto revisores como editores si existiera tal conflicto, o especificarlo claramente, permitiendo al lector juzgar si puede existir sesgo.

### *1.6.4.14 Conclusiones*

Las conclusiones de un estudio de investigación consisten en una representación escrita de los resultados obtenidos derivados de la comparación del número de eventos analizados en los grupos de estudio. Cuando se comparan dos fármacos o dos dispositivos, el resultado de la comparación puede ser positivo, si la intervención en estudio es superior a aquella con la que se pretende comparar; negativo, si ocurre al contrario, o indiferente, si no se ha podido demostrar una diferencia significativa en los resultados de ambas intervenciones en el ECA realizado. El resultado de la comparación de las intervenciones en cada uno de los objetivos, primario y secundarios, debe quedar expresado de forma clara y concisa.

---

## *II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS*

---

### II. 1 HIPÓTESIS

La utilización de la ventilación no invasiva está basada en ensayos clínicos aleatorizados que en su mayoría tienen tamaños muestrales demasiado pequeños, errores metodológicos graves o sesgos importantes que condicionan la calidad real de la evidencia científica sobre su uso.

## II. 2 OBJETIVO DEL ESTUDIO

### **Objetivo Principal:**

- Analizar las características metodológicas de los ensayos controlados y aleatorizados realizados en pacientes o sujetos sanos en los que se evalúa la eficacia de la ventilación no invasiva o la de algunos de sus componentes.

### **Objetivos Secundarios:**

- Evaluar las diferencias de las características metodológicas entre ensayos controlados y aleatorizados de tipo paralelo con los ensayos cruzados.
- Comparar las características metodológicas entre los ensayos clínicos multicéntricos y unicéntricos de tipo paralelo.
- Analizar las características entre ensayos clínicos publicados en revistas de primer cuartil con respecto al resto de revistas.
- Determinar las diferencias entre los ensayos controlados y aleatorizados dependiendo del año de publicación.



---

### *III. MATERIAL Y MÉTODOS*

---

### III.1 MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio ha sido realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Morales Meseguer, en la ciudad de Murcia, en España. El personal investigador ha estado formado por dos médicos adjuntos de este servicio con una amplia experiencia en el manejo del paciente con insuficiencia respiratoria aguda y en la utilización de la ventilación no invasiva. Los dos investigadores estaban formados en metodología de la investigación y específicamente en lectura crítica de artículos científicos. También ha contribuido un tercer investigador, ajeno al servicio de UCI, pero con amplia experiencia en metodología de la investigación.

### III.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

**Diseño:** Estudio transversal y analítico

**Unidades de estudio:** Artículos publicados en revistas científicas.

**Tipos de artículos.** Ensayos controlados y aleatorizados, incluyendo los ensayos de grupos paralelos y los estudios cruzados.

**Criterios de selección.** Los artículos a analizar debían cumplir al menos uno de los criterios de inclusión y no cumplir ninguno de exclusión.

### III.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ECA donde al menos uno de los brazos del estudio haya recibido cualquier modo ventilatorio no invasivo y donde la población analizada fuera pacientes con Insuficiencia Respiratoria Aguda Hipoxémica o Crónica agudizada de cualquier etiología.
- ECA realizados para analizar la eficacia o las complicaciones de la interfaz utilizada en VNI, tanto en pacientes afectados de insuficiencia respiratoria como en voluntarios sanos.
- ECA realizado para valorar una terapia complementaria de la VNI.

- ECA con utilización de VNI para prevenir deterioro de la función respiratoria en el marco de:
  - El periodo postextubación
  - Tras intervención quirúrgica
  - Técnica invasiva diagnóstica o terapéutica

#### III.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ECA en pacientes con Insuficiencia Respiratoria Crónica estable
- ECA en pacientes con una terapia complementaria pero una vez finalizada la VNI o donde no se mencione expresamente las características de la VNI
- Estudios post hoc de un ECA previo
- Protocolo de un ECA
- Estudios experimentales realizado sin personas
- ECA niños o adolescentes
- ECA publicados en forma de abstract
- ECA publicados exclusivamente en un idioma distinto al español, inglés o portugués
- ECA no publicados en revistas científicas

### III.5 PROTOCOLO DE ESTUDIO

Se realizó una revisión exhaustiva y sistemática de la evidencia disponible enfocada a la ventilación no invasiva y su uso como tratamiento de la insuficiencia respiratoria. La identificación de los ECA se realizó mediante una búsqueda electrónica donde fueron revisadas las siguientes bases de datos: MEDLINE vía PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y EMBASE. La búsqueda bibliográfica se realizó hasta diciembre del 2019.

La búsqueda fue realizada por dos investigadores independientes, realizándose una puesta en común entre ellos.

Las palabras claves utilizadas para la búsqueda electrónica fueron:

"noninvasive ventilation", "NIV", "noninvasive positive pressure ventilation", "NPPV", "CPAP", "BIPAP", "bilevel positive airway pressure" or "continuous positive airway pressure".

Fueron revisadas las referencias bibliográficas de los artículos originales identificados y analizados para detectar ECA no seleccionados previamente. Así mismo, fueron revisadas las referencias bibliográficas de las revisiones sistemáticas disponibles hasta la fecha de finalización de la búsqueda electrónica para detectar ECA no identificados previamente por otros medios.

Tras la identificación de los artículos mediante la búsqueda electrónica y manual de las referencias de otros artículos, se procedía a la lectura del resumen del artículo. Si con ello se podía determinar que el artículo era un ECA, se procedía a la lectura completa del artículo y su análisis. La lectura del apartado "Material y Métodos" de cada uno de los trabajos condicionaba la inclusión o exclusión del artículo.

Tras la revisión de las características incluidas para valorar un ensayo clínico en la declaración CONSORT, se procedió a la creación de una lista de verificación donde se

incluyeron 36 ítems que formaban parte de este documento, incluidos en la Sección Título y Resumen, Sección Introducción, Sección Métodos, Sección Resultados y Sección Discusión. Tras una revisión de la literatura, se añadieron otros ítems relacionados con las características sociodemográficas y clínicas de la población analizada, de localización de la zona geográfica donde se realizaron los estudios, y sobre características relacionadas con el soporte ventilatorio no invasivo que resultan necesarias para el correcto análisis de un ECA sobre ventilación no invasiva.

Finalmente el cuestionario constaba de 85 ítems, de los que 58 eran definidos como variables cualitativas dicotómicas, 19 cualitativas politómicas, 7 cuantitativas discretas y una cuantitativa continua (Anexo I).

La extracción de la información de los artículos originales se ha realizado por dos investigadores, de forma independiente, previamente formados en metodología de la investigación. Posteriormente se realizaba una puesta en común de cada uno de los ítems analizados. La presencia de una discrepancia en los ítems analizados se resolvía mediante discusión y técnica de consenso. En los casos de persistencia de discrepancias, esta se resolvía mediante la inclusión de un tercer investigador. Durante la realización del estudio no se realizaron modificaciones al diseño original.

### III.6 VARIABLES ANALIZADAS

La lista de verificación de los ítems analizados han generado las siguientes variables

#### ***Sección Título y Resumen***

1. *Título*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó la presencia en el título del artículo si la asignación de los sujetos fue aleatoria.
2. *Resumen*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó la presencia en el resumen del artículo si la asignación de los sujetos fue aleatoria.

3. *Número de participantes*. Variable cuantitativa discreta. Se definió como la presencia de número de participantes en el resumen del estudio.
4. *Resumen estructurado*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si el resumen seguía las directrices CONSORT, independientemente de si lo hacía de forma tradicional o esquematizada, siguiendo el modelo de introducción, material y métodos, resultados y conclusiones.

### ***Sección Introducción***

5. *Antecedentes*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó la presencia, en este apartado del trabajo, de referencias a publicaciones que hubieran analizado cuestiones similares al ECA en evaluación, ensayos clínicos aleatorizados o revisiones sistemáticas, y en caso negativo si se especificaba la ausencia de estudios.
6. *Objetivos específicos o hipótesis*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó la aparición clara en el texto del objetivo concreto que persigue el estudio o cuál es la hipótesis a comprobar. Todo el resto del manuscrito debe estar en concordancia con lo planteado en este punto.

### ***Sección Métodos***

7. *Diseño del ensayo clínico*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se especificaba en el texto las características metodológicas según se recoge en la declaración CONSORT, como marco conceptual, ratio o factor de asignación entre los distintos grupos de intervención, o la fase del ensayo.
8. *Estudio de no inferioridad*. Variable cualitativa dicotómica. Se definió como la presencia de un tipo de ensayo de no inferioridad en el diseño del estudio analizado.

9. *Modificaciones del diseño.* Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si en el trabajo se especificaba la existencia o ausencia de modificaciones desde el protocolo inicial, y si detallan tales modificaciones en el caso afirmativo justificando los motivos que han llevado a tales modificaciones y cómo afecta eso a la posible aparición de sesgos.
10. *Criterios de inclusión.* Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se especificaban los métodos utilizados para realizar el reclutamiento de pacientes, especificando claramente los criterios de inclusión.
11. *Criterios de exclusión.* Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se especificaban los métodos utilizados para realizar el reclutamiento de pacientes, especificando claramente los criterios de exclusión.
12. *Ubicación del estudio.* Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se especificaba en que servicio o área clínica se había realizado el estudio.
13. *Número de servicios o áreas clínicas.* Variable cuantitativa discreta. Se definió como el número de servicios o áreas clínicas donde se había realizado el estudio.
14. *Área clínica.* Variable cualitativa politómica. Se definió como el servicio o área clínica donde se realizó el estudio. Los diferentes servicios o áreas clínicas fueron:
  - Unidad de Cuidados Intensivos general
  - Unidad de Cuidados Intensivos monográficas
  - Emergencias hospitalarias
  - Unidad de Cuidados Intermedios
  - Planta médica
  - Planta quirúrgica
  - Extrahospitalaria
  - Laboratorio de pruebas especiales

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Unidad de Alta Dependencia
- Reanimación postquirúrgica
- Laboratorio de hemodinámica
- Quirófano
- Unidad de trasplantes de médula ósea
- Unidad de Endoscopias
- Domicilio

15. *Centro sanitario*. Variable cualitativa dicotómica. Se definió como la presencia en el manuscrito del centro donde se realizó el estudio.

16. *Número de centros sanitarios*. Variable cuantitativa discreta. Se define como la presencia en el manuscrito del número de centros sanitarios donde se realizó el estudio.

17. *Estudio Multicéntrico*. Variable cualitativa dicotómica. Se definió como la realización del estudio en varios centros sanitarios independientes.

18. *Número de grupos a comparar*. Variable cuantitativa discreta. Se analizó si se había descrito de forma detallada cuantos grupos de intervenciones realizadas en los grupos de estudio, incluyendo tanto aquellas a las que se puede atribuir el efecto como aquellas utilizadas como control, incluyendo intervenciones combinadas o múltiples grupo de comparación.

19. *Grupos de estudios*. Variable cualitativa politómica. Se definió qué tipo de intervención era evaluada en los grupos analizados. Las intervenciones evaluadas fueron agrupadas en:

- VNI (incluida CPAP) frente a oxigenoterapia convencional
- VNI frente a CPAP
- VNI frente a ventilación invasiva convencional
- VNI frente a oxigenoterapia de alto flujo
- Diferentes tipos de interfaz
- VNI frente a CPAP frente a oxigenoterapia convencional

- Diferentes tipos de humidificación en VNI
- Diferentes presiones
- VNI frente a oxigenoterapia de alto flujo frente a oxigenoterapia convencional
- VNI más helio frente a VNI sin helio
- VNI más oxigenoterapia de alto flujo frente a VNI sin oxigenoterapia de alto flujo
- Diferentes modos ventilatorios
- Diferentes modos de nebulización en VNI
- Diferentes modos ventilatorios y diferentes interfaces
- CPAP frente a espirometría incentivada frente a oxigenoterapia convencional
- Ventiladores específicos de no invasiva frente a convencionales
- VNI frente a ventilación invasiva convencional frente a oxigenoterapia convencional
- Algoritmo VNI en ventilador convencional frente a no algoritmo VNI
- Diferentes tiempos de aplicación de CPAP frente a espirometría incentivada
- Diferentes tipo de CPAP
- Diferentes tipos de fisioterapia respiratoria durante VNI
- Diferente duración de doble nivel de presión frente a PEEP frente a tratamiento convencional
- Diferentes interfaces con diferentes programación del ventilador con diferentes posicionamientos del paciente
- Diferentes sensores de presión
- Diferentes tipos de trigger
- VNI a presión positiva frente a VNI a presión negativa
- Utilización de diferentes medicamentos durante VNI
- VNI con monitorización de gráficos frente a VNI sin monitorización de gráficos
- Diferentes protocolos de destete de la VNI

## MATERIAL Y MÉTODOS

- VNI frente a CPAP frente a ventilación invasiva convencional
- CPAP frente a fisioterapia respiratoria especial
- Diferentes tipos de medicación
- Medidas de reclutamiento durante VNI
- Duración del soporte no invasivo
- Momento de inicio de VNI
- Diferentes niveles en las tasas de presurización
- Utilización de fibrobroncoscopia en la VNI
- Cánula nasal durante VNI
- Duración soporte no invasivo con fisioterapia frente a fisioterapia
- Diferentes modos ventilatorios más diferentes interfaces
- Diferentes niveles de presión y diferentes interfaces
- Música durante VNI
- VNI frente diferentes generadores de CPAP

Las comparaciones pueden agruparse en los siguientes grupos:

- VNI (incluida CPAP) frente a oxigenoterapia convencional
- VNI frente a ventilación invasiva convencional
- VNI frente a oxigenoterapia de alto flujo
- Diferentes modos de VNI
- Diferentes tipos de interfaz
- Diferentes tipos de terapia complementaria durante VNI
- Diferentes parámetros de programación o funcionamiento
- Estudios que mezclan diferentes parámetros, modos o interfaz
- Diferentes tipos de ventiladores
- Diferentes protocolos de actuación en VNI
- Diferentes tipos de medicación

20. *Motivo del estudio.* Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si el motivo del estudio era la demostración de la eficacia de la VNI o de alguna terapia complementaria relacionada con la VNI.

21. *Resultados*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se definieron con claridad las variables utilizadas para medir el efecto de la intervención, incluyendo el uso de herramientas y escalas validadas.
22. *Modificaciones de resultados*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se especificaba la existencia o ausencia de modificaciones en los resultados una vez comenzado el estudio.
23. *Tamaño de la muestra*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se especifica cómo se determinó el tamaño muestral, los posibles ajustes por pérdidas y el poder con el que se realizó dicho cálculo.
24. *Poder utilizado*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se utilizó el poder para realizar el cálculo del tamaño muestral.
25. *Nivel de poder utilizado*. Variable cuantitativa discreta. Se definió como el valor de poder utilizado en el cálculo del tamaño muestral. Esta variable también fue manejada como una variable cualitativa politómica ordinal.
26. *Número de pacientes*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó la presencia del número de pacientes resultantes de aplicar el cálculo de tamaño muestral.
27. *Número de pacientes estimados*. Variable cuantitativa discreta. Se definió como la presencia en el artículo del número de pacientes estimados resultantes del cálculo del tamaño muestral.
28. *Análisis intermedio*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se identificaba la existencia o ausencia de cualquier análisis intermedio durante la realización del estudio. En caso afirmativo el número de análisis realizados, y la especificación de una o varias reglas de interrupción del ensayo que pudieran originar variaciones entre el tamaño muestral calculado y el número de sujetos realmente reclutados.

29. *Generación de la secuencia de aleatorización.* Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se realizaba una correcta descripción del método utilizado para generar la secuencia de aleatorización.

30. *Modo de realización de la generación de la secuencia de aleatorización.* Variable cualitativa politómica nominal. Se analizó si se especificaba en el artículo como se había generado la secuencia de aleatorización.

31. *Tipo de aleatorización.* Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si en el artículo se indicaba algún tipo de aleatorización.

32. *Descripción del tipo de aleatorización.* Variable cualitativa politómica nominal. Se definieron tres tipos de aleatorización:

- Simple
- Bloques
- Estratificada

33. *Asignación oculta.* Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se describió o no el procedimiento utilizado para ocultar la asignación de los pacientes a cada grupo de tratamiento.

34. *Tipo de asignación oculta.* Variable cualitativa politómica. Se analizó el tipo de procedimiento utilizado para realizar la asignación oculta. Las posibilidades fueron:

- Listado en hoja en despacho de secretaria
- Sobre cerrado
- Sobre cerrado opaco / Urna opaca
- Persona ajena al estudio
- Central telefónica / Internet
- Otro método

35. *Implementación.* Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se indicó quién generó la secuencia de asignación, quién incluyó o excluyó a los individuos y

quién los asignó a cada grupo de tratamiento.

36. *Enmascaramiento*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se describió correctamente el tipo de enmascaramiento o la ausencia de él.

37. *Similitud de las intervenciones*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se describían detalladamente las similitudes en el resto del tratamiento aplicado a ambos grupos, quedando patente que el tratamiento que recibieron todos los pacientes reclutados únicamente difirió en la intervención o el control.

38. *Métodos estadísticos*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se indicaba correctamente cuáles fueron los métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en relación con la variable principal y secundarias, y si estos se establecieron previamente o tras la recogida de datos.

39. *Estadística adicional*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se especificó la realización de análisis adicionales, y en caso afirmativo, si se definieron los métodos utilizados.

- Análisis de supervivencia
- Análisis de subgrupos
- Análisis multivariante

### ***Sección Resultados***

40. *Fechas de reclutamiento*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se indicaron las fechas que limitan los períodos de reclutamiento y de seguimiento de los individuos incluidos en el estudio.

41. *Flujo de participantes*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se describieron, mediante un gráfico o en texto libre, las diferentes etapas del flujo de participantes (inclusión, asignación, seguimiento y análisis).

42. *Exclusiones*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se describió claramente el número de sujetos excluidos y sus motivos, el número de sujetos excluidos en cada etapa del flujo de participantes y el grupo al que pertenecían.
43. *Pérdidas*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se produjeron pérdidas de pacientes tras la aleatorización. Se identificó el número de pérdidas tanto en el grupo intervención como en el control.
44. *Detención del ensayo*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se especificó si el ensayo fue interrumpido o terminado de forma prematura, sin llegar a término el reclutamiento previsto.
45. *Motivo detención del ensayo*. Variable cualitativa dicotómica. Se debía de mencionar el motivo que ocasionó la detección del estudio:
- Beneficio
  - Perjuicio
  - Futilidad
  - Bajo reclutamiento).
46. *Discrepancia entre número de aleatorizados*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si el número de pacientes aleatorizados analizados en el apartado de resultados era similar al resultante en el cálculo del tamaño muestral. Esta discrepancia podía ser por un mayor o menor número de pacientes resultantes entre el cálculo de tamaño muestral y los finalmente aleatorizados.
47. *Discrepancia entre número de aleatorizados y el número presentado en resultados*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si el número de pacientes que fueron analizados era el mismo que el de los pacientes presentados en los resultados.
48. *Datos basales*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se definieron claramente las características demográficas y clínicas de base de cada grupo.

49. *Números analizados*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se indicó de forma clara el número de participantes de cada grupo incluido en cada análisis.
50. Tipo de análisis. Variable cualitativa politómica. Se analizó si se indicó el tipo de análisis realizado. Intención de tratar, intención de tratar modificada o por protocolo.
51. *Resultados y estimación*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se describieron los resultados tanto para la variable principal como para las variables secundarias, además del estadístico adecuado que compare los resultados entre los grupos, intervalo de confianza al 95% y el valor de p.
52. *Medidas de magnitud*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se presentaron en los resultados medidas de magnitud del efecto entre la intervención y control, con su correspondiente intervalo de confianza al 95%. Los estimadores de magnitud de efecto evaluados han sido la reducción absoluta de riesgo entre los grupos, el riesgo relativo, odds ratio, hazard ratio y el NNT.
53. *Análisis complementarios*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se informó de forma clara sobre los resultados de los análisis adicionales, como análisis de supervivencia, subgrupos o de ajuste.
54. *Efectos adversos*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se especificó si existieron o no efectos adversos asociados a la intervención, indicando la severidad, frecuencia de individuos con el efecto adverso y la frecuencia de dicho efecto en los individuos.

### ***Sección Discusión***

55. *Limitaciones*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se mencionaron las limitaciones del ensayo clínico, los posibles sesgos y sus fuentes e

imprecisiones.

56. *Generalización*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se discutió acerca de la posibilidad de que los resultados obtenidos sean aplicables a una población de pacientes mayor.

57. *Interpretación*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se presentó un breve resumen de los resultados, teniendo en cuenta la hipótesis del estudio, considerando beneficios y daños, y comparándolo con otros estudios similares.

### ***Sección Información Adicional***

58. *Registro*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si aparecía especificado el número y nombre de la base del registro del ensayo clínico.

59. *Protocolo*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se especificó dónde se puede acceder al texto completo del protocolo.

60. *Financiación*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se identificaron las fuentes de apoyo económico o de otro tipo, como donación de medicamentos, aclarando que rol jugaron los financiadores en el ensayo clínico, y si esta financiación pertenecía al sector público o privado, y en caso de pertenecer al sector privado, si la financiación provenía de sociedades u otras organizaciones o de la industria farmacéutica.

61. *Especialidad médica de los investigadores*. Variable cualitativa politómica. Se analizó si se especificaba la especialidad de los facultativos participantes en el ensayo clínico. Las especialidades analizadas fueron:

- Medicina Intensiva/Anestesiología
- Neumología
- Emergencias
- Rehabilitación
- Cirugía

- Otros

62. *Internacional*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se realizó el ensayo en más de un país.

63. *País*. Variable cualitativa politómica nominal. Se analizó el país donde fue realizado el ECA. En caso de presentar múltiples nacionalidades, se escogió la nacionalidad del primer autor.

64. *Área geográfica*. Variable cualitativa politómica nominal. Se analizó el continente donde fue realizado el ECA.

65. *Dispositivo placebo*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se utilizó un dispositivo placebo, especificando las características del dispositivo en aquellos ensayos realizados de tal forma.

66. *Número de autores*. Variable cuantitativa discreta. Se analizó cuál fue el número de autores implicados en el ensayo.

67. *Grupo de Investigación*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó la presencia de un grupo colaborador de investigación formando parte de la autoría del estudio.

68. *Revista científica*. Variable cualitativa politómica nominal. Se analizó la revista científica donde se había publicado el ensayo clínico.

69. *Año de la publicación*. Variable cualitativa politómica ordenada. Se analizó el año en el que se publicó el ensayo clínico.

70. *Factor de impacto*. Variable cuantitativa continua. Se analizó cuál es el factor de impacto de la revista de publicación y el cuartil al que pertenecían en el año de la publicación del artículo.

71. *Cuartil de la revista*. Variable cualitativa politómica ordenada. Se analizó la posición de la revista donde se publica el ensayo clínico en relación al resto de revistas según el valor del factor de impacto.

72. *Cegamiento*. Variable cualitativa politómica ordenada. Se analizó si se realizó un enmascaramiento entre el grupo control e intervención. Se analizó la presencia de simple, doble o triple ciego.

73. *Objetivo primario*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se especificó de forma clara cuál fue el objetivo primario del estudio.

74. *Tipo de objetivo primario o principal*. Variable cualitativa politómica nominal. Se analizó si el objetivo primario del estudio pertenecía a una de las siguientes características:

- Mortalidad
- Morbilidad
- Estancia hospitalaria
- Duración de la ventilación mecánica
- Complicaciones de la ventilación no invasiva
- Intercambio gaseoso
- Parámetros respiratorios
- Otros

También se analizó el número de objetivos principales que los autores nombraban en el artículo.

75. *Objetivo secundario*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se especificó de forma clara cuál o cuáles fueron los objetivos secundarios.

76. *Tipo de objetivo secundario*. Variable cualitativa politómica nominal. Se analizó si el objetivo primario del estudio pertenecía a una de las siguientes características:

- Mortalidad

- Morbilidad
- Estancia hospitalaria
- Duración de la ventilación mecánica
- Complicaciones de la ventilación no invasiva
- Intercambio gaseoso
- Parámetros respiratorios
- Otros

También se analizó el número de objetivos secundarios que los autores nombraban en el artículo.

77. *Conflicto de intereses*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se especificó claramente la existencia o ausencia de conflicto de intereses y, en caso afirmativo, las posibles consecuencias o sesgos derivados.

78. *Criterios explícitos de IOT*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se definieron claramente los criterios de intubación en aquellos estudios donde se evaluaba el uso de VNI en insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada.

79. *Dispositivo respiratorio utilizado*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si en el artículo se mencionaba el tipo de dispositivo respiratorio no invasivo utilizado.

80. *Tipo de dispositivo no invasivo*. Variable cualitativa politómica. Se analizó si se especificó el tipo o tipos de ventilador o generadores de presión utilizados. Fueron consideradas las siguientes opciones:

- Ventiladores específicos no invasivos
- Ventiladores convencionales
- Ambos tipos de ventiladores
- Generadores de presión continua

81. *Modo ventilatorio no invasivo*. Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se

especificó el modo ventilatorio utilizado en los pacientes con VNI.

82. *Tipo de modo ventilatorio no invasivo.* Variable cualitativa politómica. Se analizó el modo ventilatorio no invasivo utilizado. Los diferentes modos fueron:

- CPAP
- Soporte de presión
- Doble nivel de presión
- PAV
- Presión negativa
- AVAPS
- CPAP y Doble nivel de presión
- EPAP
- Presión de soporte sin algoritmo VNI
- Presión de soporte con algoritmo VNI
- NAVA sin algoritmo VNI
- NAVA con algoritmo VNI
- Otros

83. *Interfaz utilizada.* Variable cualitativa dicotómica. Se analizó si se especificó el tipo de interfaz utilizada.

84. *Tipo de interfaz.* Variable cualitativa politómica. Se analizaron la utilización de las siguientes interfaces:

- Mascarilla facial
- Mascarilla nasal
- Mascarilla facial total
- Helmet
- Otras

85. *Resultado.* Variable cualitativa politómica. Se analizó si se hallaron diferencias significativas entre la intervención y el control, con resultado positivo, negativo o indiferente en el objetivo primario del estudio.

### III.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas continuas se expresan como medias  $\pm$  desviación estándar y las discretas como mediana (primer y tercer cuartil). Las variables cualitativas como frecuencias absolutas y relativas.

Se ha calculado los intervalos de confianza al 95% para las principales variables analizadas.

Las comparaciones entre dos variables cualitativas se han realizado mediante las pruebas  $Ji^2$  de Pearson o la exacta de Fisher. La comparación entre una variable dicotómica y otra politómica ordenada mediante la  $Ji^2$  de tendencia lineal.

Las comparaciones entre una variable cualitativa de dos opciones y una cuantitativa continua se han realizado mediante la prueba T de Student, aplicándose la prueba de Mann Whitney en el caso de variable cuantitativa discreta. Las comparaciones entre una cuantitativa, continua o discreta, con una cualitativa de más de dos opciones mediante la prueba ANOVA de un factor o la prueba de Kruskal-Wallis, respectivamente. Todos los análisis se han realizado a dos colas y se ha determinado la significación estadística para un valor p menor o igual a 0,05.

Se realizó un análisis de todos los trabajos incluidos en el estudio como objetivo primario, y posteriormente se realizaron las comparaciones descritas como objetivos secundarios: ensayos controlados paralelos vs cruzados, ensayos unicéntricos vs multicéntricos, trabajos publicados en revistas de primer cuartil vs trabajos publicados en revistas de segundo, tercer y cuarto cuartil, y estudios publicados en 2010-2019 vs estudios publicados en 2000-2009, 1990-1999 y 1980-1989.

El procesamiento estadístico se ha realizado mediante el programa informático SPSS 25.0® (IBM™, Armonk, NY).



---

## *IV. RESULTADOS*

---

### IV.1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

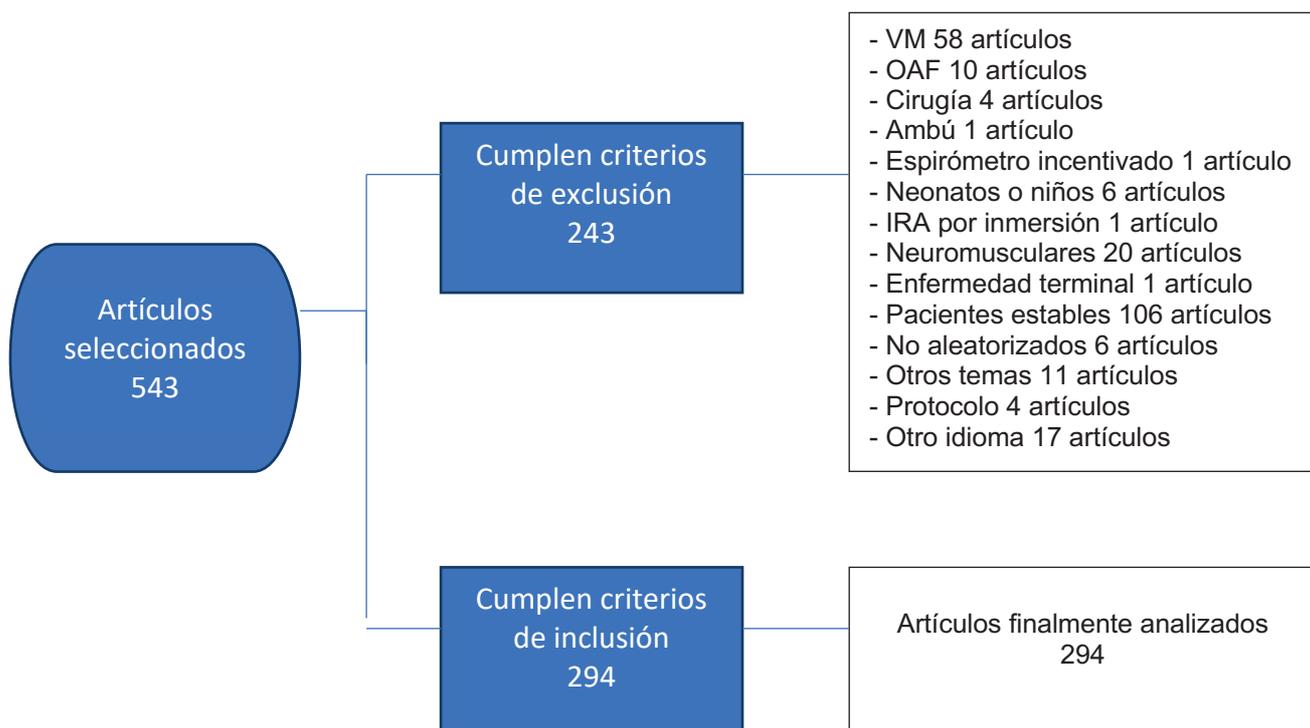
De la búsqueda realizada se obtuvieron 543 estudios, que fueron seleccionados inicialmente. Tras excluir 249 artículos, finalmente se analizaron 294 ECAs. Los motivos de exclusión fueron los siguientes:

- Comparar ventilación invasiva con una intervención distinta a la ventilación no invasiva
- Comparar oxigenoterapia de alto flujo con una intervención distinta a la ventilación no invasiva  
Comparar una técnica quirúrgica con una intervención distinta a la ventilación no invasiva
- Comparar la ventilación con ambú con una intervención distinta a la ventilación no invasiva
- Comparar la espirometría incentivada con una intervención distinta a la ventilación no invasiva
- Analizar la ventilación no invasiva en poblaciones como neonatos o niños
- Evaluar pacientes en insuficiencia respiratoria aguda secundaria a inmersión
- Evaluar pacientes en insuficiencia respiratoria aguda secundaria a enfermedades neuromusculares
- Evaluar pacientes en insuficiencia respiratoria aguda secundaria a enfermedad terminal
- Evaluar pacientes en insuficiencia respiratoria crónica en situación estable
- Tratarse de estudios no aleatorizados, como descriptivos o cohortes

- Al no comparar la ventilación no invasiva con otra intervención, pues tratan temas totalmente distintos
- Existir solo el proyecto publicado
- Estudios publicados exclusivamente en idiomas distintos al español, inglés o portugués.

En la figura 3 se expone el diagrama de flujo del estudio.

Figura 3. Flujograma del estudio.



## RESULTADOS

### IV.2 ANALISIS DESCRIPTIVO DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

#### IV.2.1 Población analizada

Se han analizado un total de 294 estudios. El tipo de pacientes en los que se han realizado los ensayos clínicos se muestran en la Tabla 1. El mayor número de estudios se han realizado en pacientes con diferentes tipos de postoperatorio, 56 (19%), seguido de pacientes EPOC con 41 (13,9%) estudios y en insuficiencia cardiaca aguda, con 36 (12,2%) estudios

Tabla 1. Población analizada.

	n	%	IC-95%
IRA postoperatoria	56	19,0	14,7 a 23,9
EPOC	41	13,9	10,2 a 18,4
Insuficiencia cardiaca aguda	36	12,2	8,7 a 16,5
IRA hipoxémica población mixta	24	8,2	5,3 a 11,9
IRA hipoxémica e IRC agudizada	19	6,5	3,9 a 9,9
Liberación de la VMI	16	5,4	3,1 a 8,6
Prevención IRA postextubación	16	5,4	3,1 a 8,6
Voluntarios sanos	15	5,1	2,9 a 8,3
IRC agudizada población mixta	13	4,4	2,4 a 7,4
Preoxigenación	10	3,4	1,6 a 6,2
IRA postextubación	8	2,7	1,2 a 5,3
Inmunodeprimido	7	2,4	0,97 a 4,9
Asma aguda	6	2,0	0,7 a 4,3
IRA post-traumática	6	2,0	0,7 a 4,3
Depósito pulmonar de aerosol	4	1,4	0,4 a 3,5
Neumonía	3	1,0	0,2 a 2,9
SDRA	3	1,0	0,2 a 2,9
IRA y necesidad de FB	3	1,0	0,2 a 2,9
Fibrosis quística	3	1,0	0,2 a 2,9
Análisis de complicaciones	1	0,3	0,01 a 1,8
Análisis de variables fisiológicas	1	0,3	0,01 a 1,8
Anemia falciforme	1	0,3	0,01 a 1,8
Técnicas diagnósticas en obesos	1	0,3	0,01 a 1,8
Insuficiencia cardiaca aguda y sanos	1	0,3	0,01 a 1,8

(EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FB: fibrobroncoscopia; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; IRC: insuficiencia respiratoria crónica; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; VMI: ventilación mecánica invasiva).

#### IV.2.2 Área geográfica y país

La relación de los ECAS publicados según la zona geográfica donde se realizó el estudio se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Zona geográfica.

	n	%	IC-95%
Europa	171	58,2	52,3 a 63,9
Norteamérica	29	9,9	6,7 a 13,9
Sudamérica	27	9,2	6,1 a 13,1
Asia	52	17,7	13,5 a 22,5
África	9	3,1	1,4 a 5,8
Oceanía	6	2,0	0,7 a 4,4

Entre los países con mayor producción científica destaca Francia con 54 (18,4%) ensayos, seguido de Italia con 48 (16,3%) y Brasil con 27 (9,2%).

#### IV.2.3 Sección Título y Resumen

Las variables analizadas en la sección Título y Resumen se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Variables analizadas en Título y Resumen.

	n	%	IC-95%
Aleatorización en el Título	138	46,9	41,1 a 52,8
Aleatorización en el Resumen	289	98,3	96,1 a 99,4
Número de participantes	289	98,3	96,1 a 99,4
Resumen estructurado	287	97,6	95,1 a 99

De las variables estudiadas, la presencia de aleatorización en el título del estudio fue la que menos se cumplimentó. Únicamente en el 46,9% del total de estudios se especificó.

## RESULTADOS

### IV.2.4 Sección Introducción

La presencia de referencias a publicaciones que abordaran el tema a tratar en la Introducción del artículo o bien la ausencia de evidencia previa estuvo presente en 282 (95,9%, IC-95% = 92,9 a 97,8%) de los ECAs analizados. La presencia de una hipótesis de trabajo o de los objetivos de la investigación estuvo presente en 283 (96,3%, IC-95% = 93,4 a 98,1%) de los estudios.

### IV.2.5 Sección Métodos

Las principales características metodológicas en la evaluación del ensayo clínico se muestran en la Tabla 4.

La adecuada especificación del diseño del estudio estuvo presente en 59 (20,1%) de los estudios analizados. Del total de ECAs analizados, 9 (3,1%) detallaron las modificaciones realizadas al diseño del estudio inicialmente planeado y sus motivos, o informaron sobre la ausencia de modificaciones. Los criterios de inclusión y exclusión fueron definidos correctamente en 283 (96,3%) y 270 (93,5%) de los 294 trabajos analizados, y se indicó que se realizó alguna modificación de los Resultados, o la ausencia de estas modificaciones en dos artículos (0,7%).

Únicamente se especificó la realización del cálculo del tamaño muestral en 152 (51,7%), notificándose el poder utilizado en 147 de ellos (50% del total de ECAs analizados). De los 152 ensayos con cálculo de tamaño muestral, únicamente en 147 (96,7%) ECAs se exponen el número de sujetos calculados para realizar el estudio. Se especificó que no se realizó el cálculo del poder en 6 (2%), mientras que no se mencionó en 141 (48%). El nivel de poder utilizado para realizar el cálculo del tamaño muestral ha sido muy variable, con un predominio del 80% en 112 (38,1%) casos y del 90% en 23 (7,8%) de los casos (Tabla 4). Únicamente en 26 (8,8%) estudios se hace mención a los análisis intermedios.

Tabla 4. Características metodológicas.

	n	%	IC-95%
Diseño	59	20,1	15,7 a 25,1
Modificaciones en el diseño	9	3,1	1,4 a 5,8
Criterios selección			
Inclusión	283	96,3	93,5 a 98,1
Exclusión	270	93,5	90,1 a 96,1
Ubicación	248	84,4	79,7 a 88,3
Número de servicios clínicos	248	84,4	79,7 a 88,3
Servicio único*	232	78,9	73,8 a 83,4
Varios servicios*	16	5,4	3,1 a 8,7
Número grupos a comparar	294	100	
2	240	81,6	76,6 a 85,9
3	41	13,9	10,2 a 18,4
4	10	3,4	1,6 a 6,2
6	2	0,7	0,09 a 2,5
15	1	0,3	0,01 a 1,8
Motivo del estudio	294	100	
Eficacia VNI	264	89,8	85,8 a 93
Terapia complementaria	29	9,9	6,7 a 13,9
Seguridad	1	0,3	0,01 a 1,8
Resultados	286	97,3	94,7 a 98,8
Modificaciones Resultados	2	0,7	0,09 a 2,5
Tamaño muestral	152	51,7	45,8 a 57,5
Poder calculado	147	50	44,1 a 55,9
80	112	38,1	
81	1	0,3	
85	4	1,4	
86	1	0,3	
90	23	7,8	
95	5	1,7	
99	1	0,3	
Número de pacientes	147	50	44,1 a 55,9
Análisis intermedio	26	8,8	5,8 a 12,6
Generación secuencia aleatorización	142	48,3	42,5 a 54,2
Tipo de aleatorización	82	27,9	22,8 a 33,4
Asignación oculta	140	47,6	41,8 a 53,5
Implementación	17	5,8	3,4 a 9,1
Enmascaramiento	37	12,6	9 a 16,9
Similitud intervenciones	197	67	61,3 a 72,4
Métodos estadísticos	287	97,6	95,1 a 99,1
Estadística adicional	93	31,6	26,3 a 37,2

(\*: sobre los estudios donde estaba indicado la ubicación del trabajo;\*\*: sobre los estudios donde se había especificado el poder utilizado para el cálculo del tamaño muestral).

## RESULTADOS

De los estudios analizados, en 71 (24,1%, IC-95% = 19,3 a 29,4%) fueron multicéntricos, en 213 (72,4%) se especificó que se habían realizado en un solo centro, y en 10 de ellos (3,4%) no se especificó el número de centros.

Dentro de las variables analizadas, otras características metodológicas del ensayo clínico también han sido estudiadas. Únicamente siete (2,4%, IC-95% = 0,9 a 4,9%) de los ensayos clínicos han sido realizados mediante estudio de no inferioridad. De ellos seis (2,5%) eran de grupos paralelos y uno (1,8%) cruzado. Los servicios clínicos implicados en la realización del ensayo clínico se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Servicios clínicos implicados en la realización del estudio

	n	%	IC-95%
Numero de servicios implicados	248	84,4	79,8 a 88,3
1	232	78,9	73,8 a 83,4
2	15	5,1	2,8 a 8,3
3	1	0,3	0,01 a 1,8
Servicios implicados			
UCI	142	48,3	42,5 a 54,1
Urgencias	37	12,6	9 a 16,9
UCI respiratoria/coronarias	19	6,5	4 a 9,5
Planta médica	18	6,1	3,6 a 9,5
Reanimación	13	4,4	2,4 a 7,4
Extrahospitalaria	8	2,7	1,2 a 5,3
Laboratorio Respiratorio	8	2,7	1,2 a 5,3
Quirófano	5	1,7	0,6 a 3,9
Intermedios	10	3,4	1,6 a 6,2
Planta quirúrgica	1	0,3	0,01 a 1,8
Hemodinámica	1	0,3	0,01 a 1,8
Unidad de trasplante medula ósea	1	0,3	0,01 a 1,8
Unidad de endoscopias	1	0,3	0,01 a 1,8
Domicilio	1	0,3	0,01 a 1,8

(UCI: unidad de cuidados intensivos)

En 46 (15,6%) de los ensayos no se indicó explícitamente en que servicios clínicos se realizaron los estudios. El servicio clínico más frecuentemente implicado en la realización de los ECAs ha sido la Unidad de Cuidados Intensivos.

La mayoría de los ECAs mostraban únicamente dos grupos de comparación (240, 81.6%), sin embargo 41 (13.9%) estudios analizaron tres grupos, 10 (3.4%) cuatro grupos, dos estudios (0,7%) seis grupos de comparación y uno (0.3%) 16 grupos (Tabla 4). La mayoría de estudios comparan VNI frente a cuidados convencionales, diferentes modos de VNI entre sí, y VNI frente a ventilación invasiva (Tabla 6).

Tabla 6. Grupos de comparación.

	n	%	IC-95%
Comparaciones			
VNI vs cuidados convencionales	129	43,9	38,1 a 49,8
Modos de VNI	45	15,3	11,4 a 19,9
Tipos de interfaz	26	8,8	5,8 a 12,6
VNI vs VMI	24	8,2	5,3 a 11,9
Tipos terapias complementarias	18	6,1	3,6 a 9,5
VNI vs OAF	12	4,1	2, a 7
Programación/funcionamiento	11	3,7	1,8 a 6,5
Protocolos VNI	11	3,7	1,8 a 6,5
Parámetros/modos/interfaz	8	2,7	1,2 a 5,3
Ventiladores	5	1,7	0,6 a 3,9
Medicación	5	1,7	0,6 a 3,9

(VNI: ventilación no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva; OAF: oxigenoterapia de alto flujo)

La generación de la secuencia de aleatorización se realizó en 142 (48,2%, IC-95% = 42,4 a 54,1)) estudios. La herramienta para la realización de la aleatorización se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7. Modo de realización de la aleatorización.

	n	%	IC-95%
Ordenador	109	37,1	31,5 a 42,9
Tabla	30	10,2	7 a 14,2
Número de la historia clínica	1	0,3	0,01 a 1,8
Moneda al aire	1	0,3	0,01 a 1,8
Cuadrado latino	1	0,3	0,01 a 1,8
No se especifica	152	51,7	45,8 a 57,6

## RESULTADOS

De los 82 (27,9%, IC-95% = 22,8 a 33,4) estudios donde se hace referencia a qué tipo de aleatorización fue utilizada, el más frecuentemente utilizado fue en bloques seguido de la aleatorización estratificada (Tabla 8).

Tabla 8. Tipo de aleatorización.

	n	%	IC-95%
Bloques	48	16,3	12,2 a 21
Estratificada	38	12,9	9,3 a 17,3
Simple	9	3,1	1,4 a 5,8
Adaptativa	1	0,3	0,01 a 1,8
No se especifica	212	72,1	66,6 a 77,1

Únicamente en 140 (47,6%, IC-95% = 41,8 a 53,5) ensayos se notificaba el modo de realización de la ocultación de la asignación aleatoria (Tabla 9)

Tabla 9. Tipo de ocultación de la asignación.

	n	%	IC-95%
Sobres cerrados	58	19,7	15,3 a 24,7
Sobres cerrados opacos	54	18,4	14,2 a 23,3
Web centralizada	15	5,1	2,9 a 8,3
Central telefónica	9	3,1	1,4 a 5,8
Persona ajena al estudio	1	0,3	0,01 a 1,8
Urna opaca	1	0,3	0,01 a 1,8
Hoja secretaria	1	0,3	0,01 a 1,8
Sticker	1	0,3	0,01 a 1,8
No se especifica	154	52,4	46,5 a 58,2

El tipo de estadística adicional utilizada en los ensayos analizados se muestra en la Tabla 10. La más utilizada fue el análisis de supervivencia seguido del multivariante.

Tabla 10. Estadística adicional en Métodos.

	n	%	IC.95%
Análisis de supervivencia	57	19,4	15 a 24,4
Análisis de subgrupos	32	10,9	7,6 a 15
Análisis multivariante	44	14,9	11 a 19,5
No se realizaron	201	68,4	62,8 a 73,7

#### IV.2.6 Sección Resultados

Las variables estudiadas en la sección de Resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Variables analizadas en Resultados.

	n	%	IC-95%
Reclutamiento	180	61,2	55,4 a 66,8
Flujograma	166	56,5	50,6 a 62,2
Pérdidas tras aleatorización	89	30,3	25,1 a 35,9
Detención del estudio	28	9,5	6,4 a 13,4
Datos basales	284	96,6	93,8 a 98,4
Tipo de análisis	85	28,9	23,8 a 34,4
Tipos de resultados			
Estimaciones con valor p más IC-95%	42	14,3	10,5 a 18,8
Estimaciones con valor p	252	85,7	81,2 a 89,5
Medidas de magnitud	71	24,1	19,3 a 29,4
Análisis complementarios	103	35	29,6 a 40,7
Eventos relacionados con VNI	200	68	62,3 a 73,3

(IC-95%: intervalo de confianza al 95%; VNI: ventilación no invasiva)

Entre los 147 estudios en los que se determinó el tamaño muestral previo al trabajo de investigación, en 105 (71,4%) existió discrepancia entre el número de sujetos a estudiar y los que finalmente fueron aleatorizados. En 65 (61,9%) casos el número de pacientes aleatorizado fue mayor que el calculado, mientras que en 40 (38.1%) estudios el número de sujetos aleatorizados fue menor que el calculado.

En 105 (35,7%) de los estudios se objetivó una pérdida de pacientes tras la aleatorización. El porcentaje de pacientes perdidos mostró un valor mediana del 4% (RIQ = 2 a 7%).

## RESULTADOS

Entre los 28 (9,5%, IC-95% = 6,4 a 13,4) ensayos clínicos con un final prematuro, la causa más frecuente que motivo la suspensión del estudio fue el resultado positivo de la intervención (Tabla 12).

Tabla 12. Motivo de cese prematuro del estudio

	n	%	IC-95%
Resultado a favor de intervención	12	4,1	2,1 a 7
Resultado en contra de intervención	5	1,7	0,6 a 3,9
Futilidad	2	0,7	0,1 a 2,5
Baja tasa de reclutamiento	7	2,4	1 a 4,9
Falta de fondos	2	0,7	0,1 a 2,5

Entre los 85 (28,9%, IC-95% = 23,8 a 34,4) estudios donde se mencionaba el tipo de análisis realizado entre los grupos de comparación predominaba el análisis por intención de tratar (Tabla 13).

Tabla 13. Tipo de análisis realizado.

	n	%	IC-95%
Intención de tratar	81	27,6	22,4 a 32,7
Protocolo	15	5,1	2,6 a 7,6
Intención por tratamiento asignado	1	0,3	0,03 a 1,1
No se especifica	209	71,1	

En 71 (24,1%, IC-95% = 19,3 a 29,4) de los estudios el análisis estadístico incluyó medidas de magnitud. En 30 (42,3%) se calculó la RAR, en el mismo número se calculó la OR, en 14 estudios (19,7) se calculó el RR, en 12 (16,9) se calculó el HR, en 5 (7%) se calculó el NNT, y de los 71, 64 (90,1) presentaron los valores con su correspondiente IC al 95%. No se calculó ninguna medida de magnitud en 223 trabajos (75,9%) (Tabla 14).

Tabla 14. Medidas de magnitud de efecto.

	n	%	IC-95%
Reducción absoluta de riesgo	30	10,2	7 a 14,2
Riesgo relativo	14	4,8	2,6 a 7,9
Odds ratio	30	10,2	7 a 14,2
Hazard ratio	12	4,1	2,1 a 7
NNT	5	1,7	0,5 a 3,9
IC-95%	64	21,8	17,2 a 26,9
No se realizó	223	75,9	70,6 a 80,7

(IC-95%: intervalo de confianza al 95%; NNT: número necesario a tratar)

En 103 (35%, IC-95% = 29,5 a 40,7) ensayos, en el apartado Resultados, fue notificado algún tipo de estadística adicional, mostrándose los resultados de un análisis de supervivencia en 57 (19,4%, IC-95% = 14,8 a 23,9) trabajos, análisis de subgrupos en 50 (17%, IC-95% = 12,7 a 21,3) y análisis multivariante en 35 (11,9%, IC-95% = 8,2 a 15,6), no presentándose ningún tipo de resultado relacionado con estadística adicional en 191 trabajos (65%, IC-95% = 59,2 a 70,4).

#### IV.2.7 Sección Discusión

Las principales características de la Discusión se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Variables analizadas en Discusión.

	n	%	IC-95%
Generalización	277	94,2	90,9 a 96,6
Interpretación	287	97,6	95,1 a 99
Limitaciones	211	71,8	66,3 a 76,9

De las variables analizadas, destaca que sólo el 71,8% de los ensayos clínicos analizados presentan limitaciones del estudio en el apartado Discusión.

#### IV.2.8 Sección Información adicional

Las diferentes variables analizadas en este apartado se muestran en la Tabla 16.

## RESULTADOS

Tabla 16. Variables analizadas en Información adicional.

	n	%	IC-95%
Registro	90	30,6	25,4 a 36,2
Protocolo	21	7,1	4,4 a 10,7
Financiación	152	51,7	45,8 a 57,5
Desconocida	16	5,4	3,1 a 8,7
Privada no industria farmacéutica	34	11,6	8,2 a 15,8
Privada industria farmacéutica	47	16	12 a 20,7
Pública	84	28,6	23,5 a 34,1
Especialidad del investigador	280	95,2	92,1 a 97,3
Internacional	14	4,8	2,7 a 7,9
Dispositivo placebo	5	1,7	0,5 a 3,9
Grupo colaborador	19	6,5	3,9 a 10
Año de publicación			
1980-1989	5	1,7	0,5 a 3,9
1990-1999	30	10,2	7 a 14,2
2000-2009	108	36,7	31,2 a 42,5
2010-2019	151	51,4	45,5 a 57,2
Cuartil	235	80	75 a 84,4
Primero	136	46,3	40,5 a 52,2
Segundo	32	10,9	7,6 a 15
Tercero	50	17	12,9 a 21,8
Cuarto	17	5,8	3,4 a 9,1
Objetivo Principal	211	71,8	66,3 a 76,9
Objetivos secundarios	172	58,5	52,6 a 64,2
Conflicto de intereses	146	49,7	43,8 a 55,6
Criterios IOT			
Si	121	41,2	35,5 a 47,1
No	139	47,3	41,5 a 53,2
No necesario	34	11,6	8,2 a 15,8
Tipo de dispositivo ventilador utilizado	271	92,2	88,5 a 95
Tipo modo ventilatorio utilizado	286	97,6	95,1 a 99
Tipo de interfaz utilizada	267	90,8	86,9 a 93,8
Resultado final			
Positivo para intervención	179	60,9	55,1 a 66,5
Negativo para intervención	12	4,1	2,1 a 7
No diferencias entre grupos	102	34,7	29,3 a 40,4
No consta	1	0,3	0.01 a 1,8

(IOT: intubación orotraqueal)

En 280 (95,2%, IC-95% = 92,1 a 97,3) ensayos se especificó la especialidad o especialidades de los autores del estudio, evidenciándose que en 196 (66,6%) estudios participaron especialistas en críticos, ya sean intensivistas o anestesiólogos, en 94

(32%) participaron neumólogos, y en 34 (11,6%) participaron médicos de urgencias (Tabla 17).

Tabla 17. Especialidad de los investigadores.

	n	%	IC-95%
Medicina intensiva/Anestesiología	196	66,6	60,9 a 72
Neumología	94	32	26,7 a 37,7
Emergencias	34	11,6	8,2 a 15,8
Rehabilitación	19	6,4	3,9 a 9,8
Cirugía	16	5,4	3,1 a 8,6
Otras	40	13,6	9,9 a 18,1

La presencia en el manuscrito del número y tipos de objetivos primarios y secundarios se muestran en las Tablas 18 y 19. Únicamente en 211 (71,8%, IC-95% = 66,3 a 76,9) ensayos clínicos se especificó el objetivo primario a evaluar.

Tabla 18. Número y tipos de objetivos primarios.

	n	%	IC-95%
Número objetivos primarios			
1	171	58,1	52,2, a 63,8
2	30	10,2	7 a 14,2
3	10	3,4	1,6 a 6,2
Tipos de objetivos primarios			
Mortalidad	23	7,8	5 a 11,5
Morbilidad	95	32,3	27 a 38
Estancia hospital	10	3,4	1,6 a 6,2
Duración ventilación mecánica	15	5,1	2,9 a 8,3
Complicaciones de VNI	23	7,8	5 a 11,5
Intercambio gaseoso	53	18	13,8 a 22,9
Otros	19	6,4	3,9 a 9,8

(VNI: ventilación no invasiva)

Los objetivos relacionados con la morbilidad se analizaron en 95 (32,3%) estudios. El intercambio gaseoso fue el objetivo primario de 53 (18%) ECAs, y tanto la mortalidad como las complicaciones relacionadas con el uso de la VNI fueron con igual frecuencia el objetivo primario en 23 (7,8%) estudios.

## RESULTADOS

Únicamente en 172 (58,5%, IC-95% = 52,6 a 64,2) de los ensayos clínicos se especificó el o los objetivos secundarios a evaluar. El número y tipos de objetivos secundarios analizados se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19. Número y tipos de objetivos secundarios.

	n	%	IC-95%
Número de objetivos secundarios			
1	26	8,9	5,9 a 12,7
2	41	13,9	10,2 a 18,4
3	48	16,3	12,3 a 21
4	36	12,2	8,7 a 16,5
5	15	5,1	2,9 a 8,3
6	8	2,7	1,7 a 5,3
Tipos de objetivos secundarios			
Mortalidad	89	30,3	25,1 a 35,9
Morbilidad	92	31,3	26,1 a 36,9
Estancia hospital	97	33	27,6 a 38,7
Duración ventilación mecánica	48	16,3	12,3 a 21,1
Complicaciones de VNI	28	9,5	6,4 a 13,4
Intercambio gaseoso	58	19,7	15,3 a 24,7
Parámetros respiratorios	38	12,9	9,3 a 17,3
Otros	57	19,4	15 a 24,4

(VNI: ventilación no invasiva)

### IV.3 COMPARACION ENTRE ESTUDIOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS DE GRUPOS PARALELOS Y CRUZADOS

Del total de ensayos clínicos analizados, 239 (81,3%) mostraban un diseño de grupos paralelos y 55 (18,7%) ECAs de diseño cruzado.

La comparación de las diferentes variables analizadas entre los grupos de diseño paralelo y cruzado muestran los siguientes resultados:

#### IV.3.1 Población analizada

La población estudiada en los dos grupos de ECAs analizados se muestra en la Tabla 20. La relación entre el tipo de población seleccionada y el tipo de ECA muestra que en los ensayos de grupos paralelos predominan los estudios realizados en pacientes postoperados, EPOC, insuficiencia cardiaca aguda, en pacientes con diferentes etiologías de IRA hipoxémica y en los que la VNI tiene como objetivo facilitar la liberación de la VM convencional. Sin embargo, en los estudios cruzados predominan voluntarios sanos y pacientes con EPOC.

Tabla 20. Tipo de ECA y población analizada.

	Grupos paralelos (n = 239)		Cruzados (n = 55)		Valor p
	n	%	n	%	
IRA Postoperatoria	53	22,2	3	5,5	< 0,001
EPOC	35	14,6	7	12,7	
Insuficiencia cardiaca aguda	34	14,2	2	3,6	
IRA Hipoxémica población mixta	18	7,5	6	10,9	
Liberación de la VMI	15	6,3	1	1,8	
IRA Hipoxémica e IRC agudizada	14	5,8	5	9,1	
Prevención IRA Postextubación	13	5,4	3	5,5	
IRC agudizada población mixta	10	4,2	3	5,5	
Preoxigenación	8	3,3	22	3,5	
IRA Postextubación	13	5,4	3	5,5	
Inmunodeprimido	7	2,8	0	-	
Asma aguda	6	2,5	0	-	
IRA post-traumática	4	1,7	2	3,6	
Neumonía	3	1,3	0	-	
SDRA	3	1,3	0	-	
IRA y necesidad de FB	3	1,3	0	-	
Voluntarios sanos	3	1,3	17	30,9	
Fibrosis quística	1	0,4	2	3,6	
Anemia falciforme	1	0,4	0	-	
Técnica diagnóstica en obesos	1	0,4	0	-	
Insuficiencia cardiaca aguda y sanos	0	-	1	1,8	

(EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FB: fibrobroncoscopia; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; IRC: insuficiencia respiratoria crónica; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; VMI: ventilación mecánica invasiva).

#### IV.3.2 Área geográfica y país

La relación entre el tipo de ECA y la zona geográfica donde se realizó el estudio se muestra en la Tabla 21.

Tabla 21. Tipo de ECA y zona geográfica.

	Grupos paralelos (n = 239)		Cruzados (n = 55)		Valor p
	n	%	n	%	
					0,090
Europa	130	54,4	41	74,5	
Asia	49	20,5	3	5,5	
Norteamérica	24	10	5	9,1	
Sudamérica	23	9,6	3	5,5	
África	8	3,3	1	1,8	
Oceanía	5	2,1	1	1,8	

Entre los países con mayor producción científica destaca Francia con 54 ensayos, de ellos 37 de grupos paralelos y 17 cruzados, seguido de Italia (37 de grupos paralelos y 11 cruzados) y Brasil (23 de grupos paralelos y 4 cruzados).

#### IV.3.3 Sección Título y Resumen

Las variables analizadas en el apartado Título y Resumen y su relación con el tipo de ECA se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22. Variables en Título y Resumen según el tipo de ECA

	Grupos paralelos (n = 239)		Cruzados (n = 55)		Valor p
	n	%	n	%	
Título	111	46,4	45	81,8	< 0,001
Resumen	235	98,3	54	98,2	1
Número Participantes	234	97,9	55	100	0,588
Resumen estructurado	233	97,5	54	98,2	1

De las variables estudiadas, la presencia de aleatorización en el Título del estudio fue la que menos se cumplimentó. Únicamente en el 46,4% de los estudios de grupos paralelos se hacía referencia en el Título, siendo más frecuente en los estudios cruzados (81,8%) [ $p < 0,001$ ].

### IV.3.4 Sección Introducción

La presencia de referencias a publicaciones que abordaran el tema a tratar en la Introducción del artículo o bien la ausencia de evidencia previa estuvo presente en 227 (95%) de los ensayos con grupos paralelos y en los 55 (100%) de los cruzados ( $p = 0,132$ ).

La presencia de una hipótesis de trabajo o de los objetivos de la investigación estuvo presente en 230 (96,2%) de los ensayos con grupos paralelos y 53 (96,4%) de los cruzados ( $p = 0,964$ ).

### IV.3.5 Sección Métodos

Las principales características metodológicas en la evaluación del ensayo clínico según el tipo, paralelo y cruzado, se expresan en la Tabla 23. Múltiples variables muestran diferencias entre la cumplimentación de las variables entre los dos grupos de estudios analizados, con una mayor cumplimentación en los estudios con grupos paralelos con respecto al cruzado.

Tabla 23. Características metodológicas según el tipo de ECA.

	Grupos paralelos (n = 239)		Cruzados (n = 55)		Valor p
	n	%	n	%	
Diseño	42	17,6	17	30,9	0,026
Modificaciones en el diseño	8	3,3	1	1,8	1
Criterios selección					
Inclusión	233	97,5	50	90,9	0,036
Exclusión	225	94,1	45	81,8	0,006
Ubicación	206	86,2	42	76,4	0,070
Número de servicios clínicos*					0,322
Único servicio	191	92,7	41	97,6	
Varios servicios	15	7,3	1	2,4	
Número grupos a comparar					< 0,001
2	207	86,6	33	60	
3	27	11,3	14	25,5	
4	4	1,7	6	10,9	
6	1	0,4	1	1,8	
15	0	-	1	1,8	
Motivo del estudio					0,004
Eficacia VNI	221	92,5	43	78,2	
Terapia complementaria	17	7,1	12	21,6	
Seguridad	1	0,4	0	-	
Resultados	232	97,1	54	98,2	1
Modificaciones Resultados	2	0,8	0	-	1
Tamaño muestral	134	56,1	18	32,7	0,002
Poder utilizado	130	97	17	89,5	0,162
Número de pacientes**	129	96,3	18	100	1
Análisis intermedio	25	10,5	1	1,8	0,060
Generación secuencia aleatorización	127	53,1	15	27,3	0,001
Tipo de aleatorización	78	32,6	4	7,3	< 0,001
Asignación oculta	134	56,1	6	10,9	< 0,001
Implementación	17	7,1	0	-	0,050
Enmascaramiento	24	10	13	23,6	0,006
Similitud intervenciones	165	69	12	21,8	< 0,001
Métodos estadísticos	233	97,5	54	98,2	1
Estadística adicional	90	37,7	3	5,5	< 0,001

(\*: sobre los estudios donde estaba indicado la ubicación del estudio; \*\*: sobre los estudios donde se había calculado el tamaño muestral )

Dentro de las variables analizadas, otras características metodológicas del ensayo clínico también han sido analizadas.

## RESULTADOS

Únicamente siete (2,4%) ensayos clínicos han sido realizados mediante estudio de no inferioridad. De ellos seis (2,5%) eran de grupos paralelos y uno (1,8%) cruzado ( $p = 1$ ). Los servicios clínicos implicados en la realización del ensayo clínico se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24. Relación entre servicios clínicos y tipo de ECA

	Grupos paralelos (n = 239)		Cruzados (n = 55)		Valor p
	n	%	n	%	
Número de servicios implicados					0,492
1	191	92,7	41	97,6	
2	14	6,8	1	2,4	
3	1	0,5	0	-	
Servicios implicados					
UCI	114	47,9	28	50,9	0,801
Urgencias	36	15,1	1	1,8	0,014
UCI respiratoria/coronarias	17	7,1	2	3,6	0,516
Planta médica	16	6,7	2	3,6	0,580
Reanimación	12	5	1	1,8	0,497
Extrahospitalaria	8	3,3	0	-	0,366
Laboratorio Respiratorio	1	0,4	7	12,7	< 0,001
Quirófano	4	1,7	1	1,8	0,600
Intermedios	10	4,2	0	-	0,256
Planta quirúrgica	1	0,4	0	-	0,399
Hemodinámica	0	-	1	1,8	0,431
Unidad de trasplante medula ósea	1	0,4	0	-	0,399
Unidad de endoscopias	1	0,4	0	-	0,399
Domicilio	1	0,4	0	-	0,399

(UCI: Unidad de cuidados intensivos)

El servicio clínico más frecuentemente implicado en la realización de los ECAs ha sido la Unidad de Cuidados Intensivos. Aunque el número de servicios clínicos no está relacionado con el tipo de ECA, el tipo de servicio clínico si lo está en algunos casos (Tabla 24). Mientras que el ECA paralelo es mas frecuente en el area de Urgencias ( $p = 0,014$ ), el cruzado es mas frecuente realizado en el Laboratorio Respiratorio ( $p < 0,001$ ).

La relación entre número de grupos comparativos y el diseño del ECA se muestra en la Tabla 25.

Tabla 25. Grupos de comparación según el tipo de ECA.

	Grupos paralelos (n = 239)		Cruzados (n = 55)		Valor p
	n	%	n	%	
Número grupos a comparar					< 0,001
2	207	86,6	33	60	
3	27	11,3	14	25,5	
4	4	1,7	6	10,9	
6	1	0,4	1	1,8	
15	0	-	1	1,8	
Comparaciones					< 0,001
VNI vs cuidados convencionales	126	52,7	3	5,5	
Modos de VNI	29	12,1	16	29,1	
VNI vs VMI	24	10	0	-	
VNI vs OAF	11	4,6	1	1,8	
Tipos de interfaz	16	6,7	10	18,2	
Tipos terapias complementarias	9	3,8	9	16,4	
Programación/funcionamiento	4	1,7	7	12,7	
Parámetros/modos/interfaz	2	0,8	6	10,9	
Ventiladores	3	1,3	2	3,6	
Protocolos VNI	11	4,6	0	-	
Medicación	4	1,7	1	1,8	

(VNI: ventilación no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva; OAF: oxigenoterapia de alto flujo)

Tanto el número de grupos a comparar como el tipo de comparación mostraron diferencias significativas entre los dos tipos de estudios analizados. En los estudios con grupos paralelos el número de intervenciones a comparar claramente es menor que en los cruzados, y mientras en los paralelos predominan la comparación entre VNI y los cuidados habituales, en los cruzados predominan la comparación entre modos ventilatorios no invasivos y la de diferentes tipos de interfaz (Tabla 25).

El nivel de poder utilizado para realizar el cálculo del tamaño muestral ha sido muy variable, con un predominio del 80% en 112 (76,2%) casos, con una distribución similar entre estudios con grupos paralelos (76,9%) y cruzados (70,6%), y del 90%, siendo en este caso la proporción de paralelos del 13,8% y 29,4% de los cruzados (Tabla 26).

## RESULTADOS

Tabla 26. Nivel de poder utilizado en ambos tipos de ECA.

	Grupos paralelos (n = 130)		Cruzados (n = 17)		Valor p
	n	%	n	%	
Poder					0,680
80%	100	76,9	12	70,6	
81%	1	0,8	0	-	
85%	4	3,1	0	-	
86%	1	0,8	0	-	
90%	18	13,8	5	29,4	
95%	5	3,8	0	-	
99%	1	0,8	0	-	

De los 152 ensayos con cálculo de tamaño muestral, únicamente en 147 (96,7%) ECAs se exponen el número de sujetos calculados para realizar el estudio. La mediana de sujetos era de 80 (RIQ = 48, 182) en los estudios con grupos paralelos y de 11 (RIQ = 9, 14) en los cruzados ( $p < 0,001$ ). De los 26 estudios en los que se hace mención a los análisis intermedios, 25 (10,5%) eran de diseño paralelo y únicamente hubo un caso (1,8%) de diseño cruzado, en el que se especificó que no se hizo ( $p = 0,060$ ).

La generación de la secuencia de aleatorización se realizó en 142 estudios. La comparación entre los dos tipos de ECA muestra un mayor porcentaje de ensayos de grupos paralelos en los que la generación de la secuencia de aleatorización se realiza por tabla que en los cruzados (Tabla 27).

Tabla 27. Modo de realización de la aleatorización según el tipo de ECA.

	Grupos paralelos (n = 127)		Cruzados (n = 15)		Valor p
	n	%	n	%	
Herramienta para aleatorización					0,032
Ordenador	96	75,6	13	86,7	
Tabla	29	22,8	1	6,7	
Número en historia clínica	1	0,8	0	-	
Moneda al aire	1	0,8	0	-	
Cuadrado latino	0	-	1	6,7	

La relación entre el diseño del estudio y el tipo de aleatorización se muestra en la Tabla 28, sin mostrar diferencias entre los dos grupos ( $p = 0,853$ ).

Tabla 28. Tipo de aleatorización según el tipo de ECA.

	Grupos paralelos (n = 78)		Cruzados (n = 4)		Valor p
	n	%	n	%	
Tipo de aleatorización					0,172
Bloques	32	41	3	75	
Estratificada	25	32,1	1	25	
Simple	9	11,5	0	.	
Bloques y Estratificada	11	14,1	0	-	
Adaptativa	1	1,3	0	-	

La relación entre el tipo de estudio y el tipo de ocultación de la asignación aleatoria se muestra en la Tabla 29. La utilización de herramientas centralizadas, vía telefónica o internet, únicamente fueron utilizadas en los ensayos con grupos paralelos.

Tabla 29. Tipo de ocultación de la asignación según el tipo de ECA.

	Grupos paralelos (n = 134)		Cruzados (n = 6)		Valor p
	n	%	n	%	
Tipo de ocultación de la asignación					0,980
Sobres cerrados	55	41	3	50	
Sobres cerrados opacos	51	38,1	3	50	
Web centralizada	9	6,7	0	-	
Central telefónica	15	11,2	0	-	
Persona ajena al estudio	1	0,7	0	-	
Urna opaca	1	0,7	0	-	
Hoja secretaria	1	0,7	0	-	
Sticker	1	0,7	0	-	

La relación entre las pruebas estadísticas adicionales nombradas en la sección Métodos y el tipo de ensayo clínico se muestran en la Tabla 30. Las comparaciones no muestran diferencias significativas en ninguna estadística evaluada entre los dos grupos analizados.

Tabla 30. Estadística adicional en Métodos según el tipo de ECA.

	Grupos paralelos (n = 239)		Cruzados (n = 55)		Valor p
	n	%	n	%	
Estadística adicional					
Análisis de supervivencia	55	61,1	2	66,7	0,846
Análisis de subgrupos	32	35,6	0	-	0,549
Análisis multivariante	43	47,8	1	33,3	0,622

#### IV.3.6 Sección Resultados

La comparación entre las variables presentadas en la sección de Resultados y el tipo de ensayo analizado se muestran en la Tabla 31. Todas las variables relacionadas con el análisis de resultados fueron más frecuentemente mostradas en los ensayos de grupos paralelos que en los cruzados, excepto la presencia de los datos basales, la forma de presentación de los resultados y los eventos secundarios relacionados con la VNI.

Tabla 31. Variables analizadas en Resultados según el tipo de ECA.

	Grupos paralelos (n = 239)		Cruzados (n = 55)		Valor p
	n	%	n	%	
Reclutamiento	161	67,4	19	34,5	< 0,001
Flujograma	152	63,6	14	25,5	< 0,001
Pérdidas tras aleatorización	82	34,3	7	12,7	0,002
Detención del estudio	28	11,7	0	-	0,004
Datos basales	231	98,7	53	96,4	1
Tipo de análisis	84	35,1	1	1,8	< 0,001
Tipos de resultados					0,951
Estimaciones con valor p e IC-95%	34	14,2	8	14,5	
Estimaciones con valor p	205	85,8	47	85,5	
Medidas de magnitud	65	27,6	5	9,1	0,004
Análisis complementarios	97	40,6	6	10,9	< 0,001
Eventos relacionados con VNI	166	69,5	34	61,8	0,273

IC-95%: intervalo de confianza al 95%; VNI: ventilación no invasiva)

La presencia de discrepancia entre el número de pacientes calculados y los finalmente aleatorizados fue similar en los estudios con grupos paralelos (94 casos, 72,9%) y cruzados (11 casos, 61,1%) [p = 0,301.]. La discrepancia en la que el número de

pacientes aleatorizado fue mayor que el calculado se presentó en 65 casos (61,9%), en 54 (57,4%) de ECA con grupos paralelos y 11 (100%) cruzados, mientras que la discrepancia en la que el número de sujetos aleatorizados fue menor que el calculado se observó en 40 (39,1%) estudios, todos los casos eran de ECA de grupos paralelos ( $p = 0,006$ ).

Entre los estudios que mostraron pérdidas de pacientes en el seguimiento, el porcentaje de pérdidas fue mayor en el tipo paralelo. La mediana en porcentaje de estas pérdidas fue del 4% (RIQ = 2 a 8,5%) en el grupo de ECA de grupos paralelos y de 2% (RIQ = 1 a 5%) en cruzados ( $p = 0,044$ ). Todos los casos de final prematuro del ensayo se observaron en ECAs de grupos paralelos (Tabla 31).

Entre los 85 estudios donde se mencionaba el tipo de análisis realizado entre los grupos de comparación predominaba el análisis por intención de tratar (Tabla 32), sin diferencias según el tipo de ensayo analizado.

Tabla 32. Tipo de análisis realizado según el tipo de ECA.

	Grupos paralelos (n = 84)		Cruzados (n = 1)		Valor p
	n	%	n	%	
Tipo de análisis					0,975
Intención de tratar	69	82,1	1	100	
Protocolo	4	4,8	0	-	
Intención de tratar y protocolo	10	11,9	0	-	
Intención de tratar y por tratamiento asignado	1	1,2	0	-	

La relación entre la presentación de resultados como medidas de magnitud y el tipo de ensayo clínico se muestra en la Tabla 33. La presencia de estos resultados no se relacionaba con el tipo de ECA.

Tabla 33. Medidas de magnitud de efecto según el tipo de ECA.

	Grupos paralelos (n = 66)		Cruzados (n = 5)		Valor p
	n	%	n	%	
Medidas de magnitud					
Reducción absoluta de riesgo	26	39,4	4	80	0,155
Riesgo relativo	14	21,2	0	-	0,575
Odds ratio	30	45,5	0	-	0,069
Hazard ratio	11	16,7	1	20	1
NNT	5	7,6	0	-	1
IC-95%	59	89,4	5	100	1

(IC-95%: intervalo de confianza al 95%; NNT: número necesario a tratar)

La relación con la estadística adicional mostrada en la sección de Resultados en los diferentes ensayos es mostrada en la Tabla 34. Ninguno de los análisis difiere entre los dos tipos de ECA analizados.

Tabla 34. Estadística adicional en Resultados según el tipo de ECA.

	Grupos paralelos (n = 97)		Cruzados (n = 6)		Valor p
	n	%	n	%	
Estadística adicional					
Análisis de supervivencia	55	56,7	2	33,3	0,403
Análisis de subgrupos	47	48,5	3	50	1
Análisis multivariante	33	34	2	33,3	1

#### IV.3.7 Sección Discusión

Las principales características de la Discusión y su relación con el tipo de ensayo analizado se muestran en la Tabla 35. Ninguno de los ítems analizados mostró diferencias entre los dos grupos.

Tabla 35. Variables analizadas en Discusión según el tipo de ECA.

	Grupos paralelos (n = 239)		Cruzados (n = 55)		Valor p
	n	%	n	%	
Generalización	223	93,3	54	98,2	0,213
Interpretación	232	97,1	55	100	0,355
Limitaciones	174	72,8	37	67,3	0,411

#### IV.3.8 Sección Información adicional

Las diferentes variables analizadas en este apartado y su relación con el tipo de ECA se muestran en la Tabla 36. La mayoría de las variables analizadas no muestran diferencias significativas entre los dos grupos analizados. Únicamente la presencia de un Grupo de colaboración en la investigación, la presencia de objetivos principales y secundarios y la presencia de criterios de intubación mas frecuente, con significación estadística, en el grupo paralelo . Ni la presencia de conflictos de intereses, ni la calidad de la revista científica valorada mediante cuartil del factor de impacto se relacionaba con el diseño del ensayo. La mediana del factor de impacto de los artículos de grupos paralelos era de 3,44 (RIQ = 1,67 a 6,19) y la de los cruzados de 3,22 (RIQ = 1,83 a 4,99 ) [p = 0,587 ].

RESULTADOS

Tabla 36. Variables analizadas en Información adicional según el tipo de ECA.

	Grupos paralelos (n = 239)		Cruzados (n = 55)		Valor p
	n	%	n	%	
Registro	76	31,8	14	25,5	0,357
Protocolo	18	7,5	3	5,5	0,775
Financiación	121	50,6	31	56,4	0,443
Desconocida*	13	10,7	3	9,7	1
Privada no industria farmacéutica*	25	20,7	9	29	0,318
Privada industria farmacéutica*	34	28,1	13	41,9	0,137
Pública*	71	58,7	13	41,9	0,094
Especialidad del investigador	227	95	53	96,4	1
Internacional	12	5	2	3,6	1
Dispositivo placebo	5	2,1	0	-	0,588
Grupo colaborador	19	7,9	0	-	0,030
Año de publicación					0,704
1980-1989	5	2,1	0	-	
1990-1999	24	10	6	10,9	
2000-2009	89	37,2	19	34,5	
2010-2019	121	50,6	30	54,5	
Cuartil					0,969
Primero	111	58,1	25	56,8	
Segundo	25	13,1	7	15,9	
Tercero	41	21,5	9	20,5	
Cuarto	14	7,3	3	6,8	
Objetivo Principal	184	77	27	49,1	< 0,001
Objetivos secundarios	156	65,3	16	29,1	< 0,001
Conflicto de intereses	120	50,2	26	47,3	0,695
Criterios IOT					< 0,001
Si	120	43,9	34	61,8	
No	105	50,2	1	1,8	
No necesario	14	5,9	20	36,4	
Tipo de ventilador utilizado	291	91,6	52	94,5	0,587
Modo ventilatorio utilizado	231	96,7	55	100	0,359
Tipo de interfaz utilizada	215	90	52	94,5	0,288
Resultado final					0,824
Positivo para intervención	144	60,3	35	63,6	
Negativo para intervención	9	3,8	3	5,5	
No diferencias entre grupos	85	35,6	17	30,9	
No consta	1	0,4	0	-	

(\*: sobre el total de financiados; IOT: intubación orotraqueal)

Los resultados finales de los estudios no se relacionan con el tipo de ECA analizado.

La relación entre la especialidad médica de los investigadores y el tipo de ECA se muestra en la Tabla 37. El número de autores no difiere entre los ECA de grupos paralelos, mediana de 6 (RIQ = 5,9) y los cruzados, mediana de 6 (RIQ = 5,8) [p = 0,190].

Tabla 37. Especialidad de los investigadores según el tipo de ECA.

	Grupos paralelos (n = 227)		Cruzados (n = 53)		Valor p
	n	%	n	%	
Especialidad del investigador					
Medicina Intensiva/Anestesiología	161	70,9	35	66	0,484
Neumología	79	34,8	15	28,3	0,367
Emergencias	33	14,5	1	1,9	0,011
Rehabilitación	14	6,2	5	9,4	0,395
Cirugía	16	7	0	-	0,048
Otras	33	14,5	7	13,2	0,803

La presencia en el manuscrito del número y tipos de objetivos primarios y secundarios según el tipo de ensayo clínico se muestra en las Tablas 38 y 39.

Tabla 38. Número y tipos de objetivos primarios según el tipo de ECA.

	Grupos paralelos (n = 184)		Cruzados (n = 27)		Valor p
	n	%	n	%	
Número objetivos primarios					0,348
1	148	80,4	23	85,2	
2	26	14,1	4	14,8	
3	10	5,4	0	-	
Tipos de objetivos primarios					
Mortalidad	23	12,5	0	-	0,050
Morbilidad	93	50,5	2	7,4	< 0,001
Estancia hospital	10	5,4	0	-	0,368
Duración ventilación mecánica	14	7,6	1	3,7	0,699
Complicaciones de VNI	15	8,2	8	29,6	0,003
Intercambio gaseoso	44	23,9	9	33,3	0,292
Parámetros respiratorios	19	10,3	4	14,8	0,507
Otros	12	6,5	7	25,9	0,004

(VNI: ventilación no invasiva)

## RESULTADOS

Los objetivos relacionados con la mortalidad y morbilidad son más frecuentes en los ensayos de grupos paralelos, mientras que en los cruzados predominan los relacionados con las complicaciones de la VNI.

Tabla 39. Número y tipos de objetivos secundarios según el tipo de ECA.

	Grupos paralelos (n = 156)		Cruzados (n = 16)		Valor p
	n	%	n	%	
Número de objetivos secundarios					< 0,001
1	19	12,2	7	43,8	
2	36	23,1	5	31,3	
3	44	28,2	4	25	
4	36	23,1	0	-	
5	15	9,6	0	-	
6	6	3,8	0	-	
Tipos de objetivos secundarios					
Mortalidad	89	57,1	0	-	< 0,001
Morbilidad	87	55,8	5	31,3	0,061
Estancia hospital	97	62,2	0	-	< 0,001
Duración ventilación mecánica	48	30,8	0	-	< 0,001
Complicaciones de VNI	20	12,8	8	50	< 0,001
Intercambio gaseoso	52	33,3	6	37,5	0,737
Parámetros respiratorios	33	21,2	5	31,3	0,352
Otros	52	33,3	5	31,3	0,866

(VNI: ventilación no invasiva)

Tanto el número de objetivos secundarios como algunos de ellos difieren entre los dos tipos de ECA analizados. Un mayor número de objetivos es más frecuente en los ECA de grupos paralelos, así como un mayor porcentaje de trabajos presentaron mortalidad, estancia y duración de la VM. En los cruzados, el objetivo secundario más frecuente, y que difiere significativamente, es el de las complicaciones relacionadas con la VNI.

#### IV.4 COMPARACION ENTRE ESTUDIOS CONTROLADOS PARALELOS ALEATORIZADOS UNICÉNTRICOS Y MULTICÉNTRICOS

Doscientos trece (72,4%) de los ensayos analizados han sido ECA unicéntricos y 71 (24,1%) fueron multicéntricos. Tras excluir en este análisis los ensayos cruzados, se analizaron 231 estudios, 164 (70,9%) realizados en un solo centro y 67 (29,1%) multicéntricos.

La comparación de las diferentes variables analizadas entre los estudios uni y multicéntricos muestran los siguientes resultados:

##### IV.4.1 Población analizada

La población estudiada en los ECAs analizados se muestra en la Tabla 40. La relación entre el tipo de población seleccionada y el tipo de ECA muestra que en los ensayos unicéntricos predominan los estudios realizados en pacientes posoperatorios, EPOC, insuficiencia cardiaca aguda, en pacientes con diferentes etiologías de IRA hipoxémica y en los que la VNI se utilizaba para facilitar la liberación de la VM convencional. Sin embargo, los estudios multicéntricos predominan en voluntarios sanos y EPOC.

## RESULTADOS

Tabla 40. Tipo de ECA y población analizada.

	Multicéntrico (n = 67)		Unicéntrico (n = 164)		Valor p
	n	%	n	%	
IRA postoperatoria	3	5,5	53	22,2	< 0,001
EPOC	7	12,7	35	14,6	
Insuficiencia cardiaca aguda	2	3,6	34	14,2	
IRA hipoxémica población mixta	6	10,9	18	7,5	
Liberación de la VMI	1	1,8	15	6,3	
IRA hipoxémica e IRC agudizada	5	9,1	14	5,8	
Prevención IRA postextubación	3	5,5	13	5,4	
IRC agudizada población mixta	3	5,5	10	4,2	
Preoxigenación	22	3,5	8	3,3	
IRA postextubación	3	5,5	13	5,4	
Inmunodeprimido	0	-	7	2,8	
Asma aguda	0	-	6	2,5	
IRA post-traumática	2	3,6	4	1,7	
Neumonía	0	-	3	1,3	
SDRA	0	-	3	1,3	
IRA y necesidad de FB	0	-	3	1,3	
Voluntarios sanos	17	30,9	3	1,3	
Fibrosis quística	2	3,6	1	0,4	
Anemia falciforme	0	-	1	0,4	
Técnica diagnóstica en obesos	0	-	1	0,4	
Insuficiencia cardiaca aguda y sanos	1	1,8	0	-	

(EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FB: fibrobroncoscopia; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; IRC: insuficiencia respiratoria crónica; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; VMI: ventilación mecánica invasiva).

### IV.4.2 Área geográfica y país

La relación entre el tipo de ECA y la zona geográfica donde se realizó el estudio se muestra en la Tabla 41.

Tabla 41. Tipo de ECA y zona geográfica.

	Multicéntrico (n = 67)		Unicéntrico (n = 164)		Valor p
	n	%	n	%	
Europa	52	77,6	75	45,7	< 0,001
Asia	7	10,4	39	23,8	
Norteamérica	6	9	18	11	
Sudamérica	0	-	11	13,4	
África	0	-	8	4,9	
Oceanía	2	3	2	1,2	

Entre los países con mayor producción científica destacan Francia con 20 ensayos multicéntricos de un total de 37, seguido de Italia (16 multicéntricos de un total de 37) y España (9 multicéntricos de 21 ensayos).

#### IV.4.3 Sección Título y Resumen

Las variables analizadas y su relación con el tipo de ECA se muestran en la Tabla 42.

Tabla 42. Variables en Título y Resumen según el tipo de ECA

	Multicéntrico (n = 67)		Unicéntrico (n = 164)		Valor p
	n	%	n	%	
Aleatorización en el título	16	23,9	88	53,7	< 0,001
Aleatorización en el resumen	67	100	160	97,6	0,326
Número participantes	66	98,5	160	97,6	1
Resumen estructurado	67	100	158	98,3	0,185

De las variables estudiadas, la presencia de aleatorización en el título del estudio fue la que menos se cumplimentó. Únicamente en el 55% de los estudios se hacía referencia en el título, siendo menos frecuente en los estudios multicéntricos que en los unicéntricos.

## RESULTADOS

### IV.4.4 Sección Introducción

La presencia de referencias a publicaciones que abordaran el tema a tratar en la Introducción del artículo o bien la ausencia de evidencia previa estuvo presente en 219 (94,8%) publicaciones, en todos los casos de los estudios multicéntricos y en 152 (92,7%) de los unicéntricos ( $p = 0,021$ ).

La presencia de una hipótesis de trabajo o de los objetivos de la investigación estuvo presente en 222 (96,1%) artículos, en 66 (98,5%) ensayos multicéntricos y 156 (95,1%) de los unicéntricos ( $p = 0,453$ ).

### IV.4.5 Sección Métodos

Las principales características metodológicas en la evaluación del ensayo clínico según el tipo, multicéntrico o unicéntrico se expresan en la Tabla 43.

Tabla 43. Características metodológicas según el tipo de ECA.

	Multicéntrico (n = 67)		Unicéntrico (n = 164)		Valor p
	n	%	n	%	
Diseño	25	37,3	17	10,4	< 0,001
Modificaciones en el diseño	2	3	6	3,7	1
Criterios selección		100		97	
Inclusión	67	97	159	93,3	0,325
Exclusión	65		153		0,356
Ubicación	61	91	141	96	0,291
Número de servicios clínicos*				93,6	0,390
Único servicio	55	90,2	132	6,4	
Varios servicios	6	9,8	9		
Número grupos a comparar					0,066
2	62	92,5	138	84,1	
3	5	7,5	21	12,8	
4	0	-	4	2,4	
6	0	-	1	0,6	
Motivo del estudio					0,016
Eficacia VNI	57	156	156	95,1	
Terapia complementaria	10	7	7	4,3	
Seguridad	0	1	1	0,61	
Resultados	66	98,5	158	96,3	0,676
Modificaciones resultados	0	-	2	1,2	1
Tamaño muestral	57	85,1	76	46,3	< 0,001
Poder utilizado	56	98,2	73	96,1	0,635
Número de pacientes	56	98,2	72	94,7	0,391
Análisis intermedio	15	22,4	9	5,5	< 0,001
Generación secuencia aleatorización	47	70,1	78	47,6	0,002
Tipo de aleatorización	44	65,7	32	19,5	< 0,001
Asignación oculta	54	80,6	78	47,6	< 0,001
Implementación	8	11,9	9	5,5	0,100
Enmascaramiento	6	9	18	11	0,648
Similitud intervenciones	46	68,7	114	69,5	0,510
Métodos estadísticos	65	100	158	96,3	0,185
Estadística adicional	49	73,1	41	25	< 0,001

(\*: sobre los estudios donde estaba indicado la ubicación del estudio; \*\*: sobre los estudios donde se había calculado el tamaño muestral; VNI: ventilación no invasiva )

Entre las diferentes variables analizadas, las que con menos frecuencia se han descrito en los artículos analizados han sido la modificación de resultados (0,9%), la modificación en el diseño (3,5% de los estudios), y la implementación (7,4%).

## RESULTADOS

Varias variables muestran diferencias en la frecuencia de cumplimentación según el tipo de ECA. La completa definición del diseño del estudio fue más frecuente en los unicéntricos (89,6%) que en los multicéntricos (62,7%). Sin embargo, la realización de análisis intermedios o el cálculo del tamaño muestral fue más frecuente en el grupo multicéntrico. Las variables relacionadas con la aleatorización así como la presencia de estadística adicional también resultó más frecuente en los ECA multicéntricos.

Dentro de las variables analizadas, otras características metodológicas del ensayo clínico también han sido analizadas. Únicamente seis (2,6%) ensayos clínicos han sido realizados mediante una aproximación de no inferioridad. De ellos, cuatro (6%) eran multicéntricos y dos (1,2%) unicéntricos ( $p = 0,060$ ).

La relación entre los servicios clínicos en la realización del estudio y el número de centros implicados se muestran en la Tabla 44.

Tabla 44. Relación entre servicios clínicos y tipo de ECA

	Multicéntrico (n = 61)		Unicéntrico (n = 141)		Valor p
	n	%	n	%	
Número de servicios implicados					0,535
1	55	90,2	132	93,6	
2	6	9,8	8	5,7	
3	0	-	1	0,7	
Servicios implicados					0,444
UCI	41	67,2	72	51,1	
Urgencias	12	19,7	23	16,3	
UCI respiratoria/coronarias	5	8,2	12	8,5	
Planta médica	5	8,2	11	7,8	
Reanimación	0	-	12	8,5	
Extrahospitalaria	1	1,6	5	3,5	
Laboratorio Respiratorio	0	-	1	0,7	
Quirófano	0	-	4	2,8	
Intermedios	4	6,5	6	4,2	
Planta quirúrgica	0	-	1	0,7	
Unidad de trasplante medula ósea	0	-	1	0,7	
Unidad de endoscopias	0	-	1	0,7	
Domicilio	0	-	1	0,7	

(UCI: Unidad de cuidados intensivos)

El servicio clínico más frecuentemente implicado en la realización de los ECAs ha sido la Unidad de Cuidados Intensivos. Ni el servicio clínico ni el número de servicios implicados se relaciona con el tipo de ensayo clínico.

La mayoría de ECA muestra únicamente dos grupos de comparación, sin embargo un 11,3% muestran tres grupos, 1,7% cuatro grupos y un estudio (0,4%) seis grupos de comparación (Tabla 45). La mayoría de estudios comparan VNI frente a cuidados convencionales, diferentes modos de VNI entre sí, y VNI frente a ventilación invasiva.

Tabla 45. Grupos de comparación según el tipo de ECA.

	Multicéntrico (n = 67)		Unicéntrico (n = 164)		Valor p
	n	%	n	%	
Número de grupos de comparaciones					0,066
2	62	92,5	138	84,1	
3	5	7,5	21	12,8	
4	0	-	4	2,4	
6	0	-	1	0,6	
Comparaciones					0,056
VNI vs cuidados convencionales	35	52,2	85	51,8	
Modos de VNI	8	11,9	20	12,2	
VNI vs VMI	6	9	18	11	
VNI vs OAF	7	10,4	4	2,4	
Tipos de interfaz	3	4,5	13	7,9	
Tipos terapias complementarias	5	7,5	4	2,4	
Programación/funcionamiento	0	-	4	2,4	
Parámetros/modos/interfaz	0	-	2	1,2	
Ventiladores	1	1,5	2	1,2	
Protocolos VNI	0	-	10	6,1	
Medicación	2	3	2	1,2	

(VNI: ventilación no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva; OAF: oxigenoterapia de alto flujo)

Ni el número de grupos a comparar ni el tipo de comparación mostraron diferencias significativas entre estudios unicéntricos y multicéntricos.

El nivel de poder utilizado para realizar el cálculo del tamaño muestral ha sido muy variable, con un predominio del 80% en 99 casos, con una distribución similar entre

## RESULTADOS

estudios multicéntricos (76,8%) y unicéntricos (76,7%) y del 90% en 16,1% y 12,3%, respectivamente (Tabla 46).

Tabla 46. Nivel de poder utilizado en ambos tipos de ECA.

	Multicéntrico (n = 56)		Unicéntrico (n = 73)		Valor p
	n	%	n	%	
Poder					0,607
80%	43	76,8	56	76,7	
81%	0	-	1	1,4	
85%	1	1,8	3	4,1	
86%	0	-	1	1,4	
90%	9	16,1	9	12,3	
95%	2	3,6	3	4,1	
99%	1	1,8	0	-	

Únicamente en 133 ECAs se expone el número de sujetos calculados para realizar el estudio. La mediana de sujetos era de 182 (RIQ = 81, 300) en los estudios multicéntricos y de 60 (RIQ = 41, 92) en los unicéntricos ( $p < 0,001$ ).

En 24 (10,4%) estudios se hace mención a los análisis intermedios. De ellos en tres casos de estudio multicéntrico se menciona pero se especifica que no se realizan. En un estudio multicéntrico se especificó su realización pero no mencionó cuantos se programaron. En los restantes 20 casos se mencionó que se programaron y se llegaron a hacer, 11 multicéntricos y 9 unicéntricos.

La generación de la secuencia de aleatorización se realizó en 125 estudios. La herramienta para la realización de la aleatorización se muestra en la Tabla 47. La herramienta utilizada no difirió entre estudios uni o multicéntricos.

Tabla 47. Modo de realización de la aleatorización según el tipo de ECA.

	Multicéntrico (n = 47)		Unicéntrico (n = 78)		Valor p
	n	%	n	%	
	Herramienta para aleatorización				
Ordenador	41	87,2	55	70,5	
Tabla	6	12,8	21	26,9	
Número en historia clínica	0	-	1	1,3	
Moneda al aire	0	-	1	1,3	

De los 76 estudios donde se hace referencia a qué tipo de aleatorización fue utilizada, el más frecuentemente realizado fue en bloques seguido de la estratificada (Tabla 48), sin diferencias entre los dos tipos de ECAs.

Tabla 48. Tipo de aleatorización según el tipo de ECA.

	Multicéntrico (n = 44)		Unicéntrico (n = 32)		Valor p
	n	%	n	%	
	Tipo de aleatorización				
Bloques	13	29,5	17	53,1	
Estratificada	19	43,2	6	18,8	
Simple	1	2,3	8	25	
Bloques y estratificada	11	25	0	-	
Adaptativa	0	-	1	3,1	

La relación entre el tipo de estudio y el tipo de ocultación de la asignación aleatoria se muestra en la Tabla 49. En los ensayos unicéntricos predominaba el uso de sobres cerrados, mientras que las herramientas más sofisticadas, centralización de la asignación mediante central telefónica o web, era más frecuente en los multicéntricos.

## RESULTADOS

Tabla 49. Tipo de ocultación de la asignación según el tipo de ECA.

Tipo de ocultación de la asignación	Multicéntrico (n = 47)		Unicéntrico (n = 78)		Valor p
	n	%	n	%	
	Tipo de ocultación de la asignación				
Sobres cerrados	10	18,5	43	55,1	
Sobres cerrados opacos	25	46,3	26	33,3	
Web centralizada	12	22,2	3	3,8	
Central telefónica	7	13	2	2,6	
Persona ajena al estudio	0	-	1	1,3	
Urna opaca	0	-	1	1,3	
Hoja secretaria	0	-	1	1,3	
Sticker	0	-	1	1,3	

La relación entre las pruebas estadísticas adicionales y el tipo de ensayo clínico se muestran en la Tabla 50. Aunque el uso de análisis de supervivencia, análisis de subgrupos y multivariante fue más frecuente en los estudios multicéntricos, en ningún caso las diferencias fueron significativas.

Tabla 50. Estadística adicional en Métodos según el tipo de ECA.

Estadística adicional	Multicéntrico (n = 49)		Unicéntrico (n = 41)		Valor p
	n	%	n	%	
	Estadística adicional				
Análisis de supervivencia	32	65,3	23	56,1	0,372
Análisis de subgrupos	21	42,9	11	26,8	0,114
Análisis multivariante	28	57,1	15	36,6	0,052

### IV.4.6 Sección Resultados

La comparación entre las variables analizadas en la sección de Resultados y el tipo de ensayo analizado se muestran en la Tabla 51. Todas las variables relacionadas con el análisis de resultados, así como la descripción de eventos secundarios relacionados con la VNI fue más frecuentemente mostrada en los ECA multicéntricos que en los unicéntricos, aunque no todas las diferencias fueron significativas.

Tabla 51. Variables analizadas en Resultados según el tipo de ECA.

	Multicéntrico (n = 67)		Unicéntrico (n = 164)		Valor p
	n	%	n	%	
Reclutamiento	51	76,1	107	65,2	0,107
Flujograma	48	71,6	103	62,8	0,200
Pérdidas tras aleatorización	19	28,4	61	37,2	0,200
Detención del estudio	12	17,9	14	8,5	0,041
Datos basales	66	98,5	159	97	0,675
Tipo de análisis	46	68,7	38	23,2	< 0,001
Tipos de resultados					< 0,001
Estimaciones con valor p e IC-95%	23	34,3	11	6,7	
Estimaciones con valor p	44	65,7	153	93,3	
Medidas de magnitud	36	53,7	30	18,3	< 0,001
Análisis complementarios	51	76,1	46	28	< 0,001
Eventos relacionados con VNI	56	83,6	106	64,6	0,004

(IC-95%: intervalo de confianza al 95%; VNI: ventilación no invasiva)

Entre los 128 estudios en los que se determinó el tamaño muestral previo al estudio, en 94 (73,4%) había una discrepancia entre el número de sujetos a estudiar y los que finalmente fueron aleatorizados. Esta discrepancia fue similar en los estudios multicéntricos (38 casos, 67,9%) y unicéntricos (56 casos, 77,8%) [ $p = 0,207$ ]. La discrepancia en la que el número de pacientes aleatorizado fue mayor que el calculado se presentó en 54 casos (57,4%), en 18 (47,4%) ensayos multicéntricos y 36 (64,3%) unicéntricos, mientras que la discrepancia en la que el número de sujetos aleatorizados fue menor que el calculado se observó en 40 (42,6%) estudios, 20 (52,6%) multicéntricos y 20 (35,7%) unicéntricos ( $p = 0,104$ ).

En 80 (34,6%) de los estudios se objetivó una pérdida de pacientes tras la aleatorización. La mediana en porcentaje de estas pérdidas fue del 4 (RIQ = 2 a 7) en los multicéntricos y de 4 (2 a 9) en unicéntricos ( $p = 0,864$ ).

Entre los 26 ensayos clínicos con un final prematuro, la causa más frecuente fue el resultado positivo de la intervención que motivo la suspensión del estudio (Tabla 52). No hubo diferencias entre el motivo del cese del estudio y el tipo de ECA.

## RESULTADOS

Tabla 52. Motivo de cese prematuro del estudio según el tipo de ECA.

	Multicéntrico		Unicéntrico		Valor p
	(n = 12)		(n = 14)		
	n	%	n	%	
Motivo del cese del ensayo					0,321
Resultado a favor de intervención	5	41,7	7	50	
Resultado en contra de intervención	1	8,3	2	14,3	
Futilidad	2	16,7	0	-	
Baja tasa de reclutamiento	4	33,3	3	21,4	
Falta de fondos	0	-	2	14,3	

Entre los 84 estudios donde se mencionaba el tipo de análisis realizado, el análisis por intención de tratar fue el predominantemente realizado en ambos grupos de comparación (Tabla 53), sin diferencias según el tipo de ensayo analizado.

Tabla 53. Tipo de análisis realizado según el tipo de ECA.

	Multicéntrico		Unicéntrico		Valor p
	(n = 46)		(n = 38)		
	n	%	n	%	
Tipo de análisis					0,118
Intención de tratar	39	84,8	30	78,9	
Protocolo	0	-	4	10,5	
Intención de tratar y protocolo	6	13	4	10,5	
Intención de tratar y por tratamiento asignado	1	2,2	0	-	

La relación entre la presentación de resultados como medidas de magnitud y el tipo de ensayo clínico se muestra en la Tabla 54. La presencia de estos resultados no se relacionaba con el tipo de ECA.

Tabla 54. Medidas de magnitud de efecto según el tipo de ECA.

	Multicéntrico		Unicéntrico		Valor p
	(n = 36)		(n = 30)		
	n	%	n	%	
Medidas de magnitud					
Reducción absoluta de riesgo	20	55,6	20	66,7	0,358
Riesgo relativo	6	16,7	8	26,7	0,332
Odds ratio	20	55,6	10	33,3	0,071
Hazard ratio	7	19,4	4	13,3	0,500
NNT	2	5,6	3	10	0,652
IC-95%	33	91,7	26	86,7	0,693

(IC-95%: intervalo de confianza al 95%; NNT: número necesario a tratar)

La relación con la estadística adicional mostrada en la sección de Resultados en los diferentes ensayos es mostrada en la Tabla 55. Únicamente la presencia de análisis multivariante difirió, siendo más frecuente su presentación en los ECA multicéntricos.

Tabla 55. Estadística adicional en Resultados según el tipo de ECA.

Estadística adicional	Multicéntrico (n = 51)		Unicéntrico (n = 46)		Valor p
	n	%	n	%	
	Análisis de supervivencia	30	58,8	25	
Análisis de subgrupos	29	56,9	18	39,1	0,081
Análisis multivariante	22	43,1	11	23,9	0,046

#### IV.4.7 Sección Discusión

Las principales características de la discusión y su relación con el tipo de ensayo analizado se muestran en la Tabla 56. Únicamente la presencia de limitaciones del estudio fue más frecuente en el ECA multicéntrico que en el unicéntrico.

Tabla 56. Variables analizadas en la discusión según el tipo de ECA.

Variables analizadas	Multicéntrico (n = 67)		Unicéntrico (n = 164)		Valor p
	n	%	n	%	
	Generalización	66	98,5	151	
Interpretación	67	100	157	95,7	0,198
Limitaciones	56	83,6	113	68,9	0,022

#### IV.4.8 Sección Información adicional

Las diferentes variables analizadas en este apartado y su relación con el tipo de ECA se muestran en la Tabla 57. Múltiples variables se relacionan con el tipo de ECA. La presentación del ensayo en un registro, así como la disponibilidad de un protocolo completo o la información sobre financiación del estudio son más frecuentes en el ECA multicéntrico.

## RESULTADOS

La presencia en el manuscrito de objetivos y la mención sobre conflictos de intereses también es más frecuente en los ensayos multicéntricos. Los artículos de estudios multicéntricos son más frecuentemente publicados en revistas de cuartil superior. La mediana del factor de impacto de los artículos multicéntricos era de 6,5 (RIQ = 4, 15) y la de los unicéntricos de 2,3 (RIQ = 1,3, 4,5) [ $p < 0,001$ ].

Tabla 57. Variables analizadas en información adicional según el tipo de ECA.

	Multicéntrico (n = 67)		Unicéntrico (n = 164)		Valor p
	n	%	n	%	
Registro	33	49,3	43	26,2	< 0,001
Protocolo	15	22,4	3	1,8	< 0,001
Financiación	51	76,1	68	41,5	< 0,001
Desconocida*	1	2	12	17,6	0,007
Privada no industria farmacéutica*	11	21,6	14	20,6	0,897
Privada industria farmacéutica*	18	35,3	15	22,1	0,110
Pública*	32	62,7	38	55,9	0,452
Especialidad del investigador	65	97	154	93,9	0,333
Internacional	12	17,9	0	-	< 0,001
Dispositivo placebo	1	1,5	4	2,4	1
Grupo colaborador	17	25,4	2	1,2	< 0,001
Año de publicación					0,223
1980-1989	0	-	4	2,4	
1990-1999	5	7,5	18	11	
2000-2009	25	37,3	59	36	
2010-2019	37	55,2	8	50,6	
Cuartil					< 0,001
Primero	50	79,4	60	48,4	
Segundo	6	9,5	19	15,3	
Tercero	6	9,5	33	26,6	
Cuarto	1	1,6	12	9,7	
Objetivo principal	64	95,5	115	70,1	< 0,001
Objetivos secundarios	61	91	90	54,9	< 0,001
Conflicto de intereses	47	70,1	72	43,9	< 0,001
Criterios IOT					< 0,001
Si	54	80,6	62	55,5	
No	10	14,9	91	37,8	
No necesario	3	4,5	11	6,7	
Tipo de ventilador utilizado	67	89,6	152	92,7	0,432
Tipo modo ventilatorio utilizado	65	97	158	96,9	1
Tipo de interfaz utilizada	61	91	148	90,2	0,851
Resultado final					0,231
Positivo para intervención	34	50,7	104	63,4	
Negativo para intervención	2	3	6	3,7	
No diferencias entre grupos	31	46,3	53	32,3	
No consta	0	-	1	0,6	

(\*: sobre el total de financiados; IOT: intubación orotraqueal)

## RESULTADOS

Aunque los estudios unicéntricos presentaron de forma más frecuente resultados a favor de la intervención, la diferencia (63,4% frente a 50,7%) no alcanza la significación estadística.

La relación entre la especialidad médica de los investigadores y el tipo de ECA se muestra en la Tabla 58. El número de autores es mayor en el grupo de ECA multicéntrico, mediana de 10 (RIQ = 7, 16) frente a 6 (RIQ = 4,7) [ $p < 0,001$ ].

Tabla 58 . Especialidad de los investigadores según el tipo de ECA.

Especialidad del investigador	Multicéntrico (n = 65)		Unicéntrico (n = 154)		Valor p
	n	%	n	%	
	Medicina Intensiva/Anestesiología	48	73,8	109	
Neumología	30	46,2	46	29,9	0,021
Emergencias	12	18,5	19	22,3	0,235
Rehabilitación	0	-	14	9,1	0,012
Cirugía	1	1,5	15	9,7	0,043
Otras	4	6,2	26	16,9	0,035

La presencia en el manuscrito del número y tipos de objetivos primarios y secundarios según el tipo de ensayo clínico se muestra en las Tablas 59 y 60.

Tabla 59. Número y tipos de objetivos primarios según el tipo de ECA.

Número y tipos de objetivos primarios	Multicéntrico (n = 64)		Unicéntrico (n = 115)		Valor p
	n	%	n	%	
	Número objetivos primarios				
1	52	81,3	92	80	
2	9	14,1	17	14,8	
3	3	4,7	8	5,2	
Tipos de objetivos primarios					
Mortalidad	12	18,6	10	8,7	0,050
Morbilidad	43	87,2	47	40,9	0,001
Estancia hospital	2	3,1	8	7	0,498
Duración ventilación mecánica	6	9,4	8	7	0,564
Complicaciones de VNI	5	7,8	9	7,8	0,997
Intercambio gaseoso	6	9,4	37	32,2	0,001
Parámetros respiratorios	3	4,7	16	13,9	0,055
Otros	2	3,1	9	7,8	0,332

(VNI: Ventilación no invasiva)

Los objetivos relacionados con la mortalidad y morbilidad son más frecuentes en los ensayos multicéntricos, mientras que en los unicéntricos predominan los relacionados con parámetros del intercambio gaseoso y respiratorios.

Tabla 60. Número y tipos de objetivos secundarios según el tipo de ECA.

	Multicéntrico (n = 61)		Unicéntrico (n = 90)		Valor p
	n	%	n	%	
Número de objetivos secundarios					0,289
1	4	6,6	11	12,2	
2	13	21,3	23	25,6	
3	18	29,5	26	28,9	
4	18	29,5	17	18,9	
5	6	9,8	9	10	
6	2	3,3	4	4,4	
Tipos de objetivos secundarios					
Mortalidad	41	67,2	47	52,2	0,067
Morbilidad	38	59	51	56,7	0,774
Estancia hospital	42	68,9	54	60	0,267
Duración ventilación mecánica	19	31,1	29	32,2	0,889
Complicaciones de la VNI	10	16,4	10	11,1	0,347
Intercambio gaseoso	17	27,9	34	37,8	0,206
Parámetros respiratorios	15	24,6	18	20	0,503
Otros	18	29,5	29	32,2	0,724

(VNI: ventilación no invasiva)

Ni el número de objetivos ni el tipo de objetivos secundarios difieren entre ensayos clínicos multicéntricos o unicéntricos.

### IV.5 COMPARACION ENTRE LOS ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS SEGÚN EL CUARTIL DE LA REVISTA CIENTIFICA

Han sido analizados 235 ECA con un factor de impacto asignado por la revista donde fue publicado y su año de edición. La comparación de las diferentes variables analizadas entre los grupos según el cuartil de la revista muestran los siguientes resultados:

#### IV.5.1 Población analizada

La población estudiada en los ECAs analizados se muestra en la Tabla 61. La relación entre el tipo de población seleccionada y el cuartil de la revista no muestra diferencias significativas ( $p = 0,453$ ).

Tabla 61. Población analizada según el año de publicación.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 136)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 32)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 50)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 17)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
IRA postoperatoria	16	11,8	7	21,9	12	24	5	29,4	
EPOC	15	11	6	18,8	7	14	4	23,5	
Insuficiencia cardiaca aguda	15	11	4	12,5	6	12	1	5,9	
IRA hipoxémica población mixta	17	12,5	1	3,1	5	10	0	-	
Liberación de la VMI	7	5,1	0	-	2	4	0	-	
IRA hipoxémica e IRC agudizada	12	8,8	3	9,4	1	2	0	-	
Prevención IRA postextubación	11	8,1	0	-	1	2	2	11,8	
IRC agudizada población mixta	6	4,4	2	6,3	1	2	2	11,8	
Preoxigenación	6	4,4	3	9,4	0	-	1	5,9	
IRA postextubación	5	3,7	0	-	3	6	0	-	
Inmunodeprimido	4	2,9	2	6,3	1	2	0	-	
Asma aguda	2	1,5	0	-	4	8	0	-	
IRA post-traumática	1	0,7	1	3,1	2	4	0	-	
Neumonía	3	2,2	0	-	0	-	0	-	
SDRA	2	1,5	0	-	0	-	0	-	
IRA y necesidad de FB	3	2,2	0	-	0	-	0	-	
Voluntarios sanos	7	5,1	3	9,4	4	8	2	11,8	
Fibrosis quística	2	1,5	0	-	0	-	0	-	
Anemia falciforme	1	0,7	0	-	0	-	0	-	
Técnica diagnóstica en obesos	1	0,7	0	-	0	-	0	-	
Insuficiencia cardiaca aguda y voluntarios sanos	0	-	0	-	1	2	0	-	

(EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FB: fibrobroncoscopia; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; IRC: insuficiencia respiratoria crónica; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; VMI: ventilación mecánica invasiva).

#### IV.5.2 Área geográfica y país

La relación entre el cuartil de la revista y la zona geográfica donde se realizó el estudio se muestra en la Tabla 62. Los estudios publicados en revistas de primer y segundo cuartil son fundamentalmente las realizadas en Europa y Norteamérica, mientras que las de cuarto cuartil son fundamentalmente las realizadas en Asia y Sudamérica.

## RESULTADOS

Tabla 62. Zona geográfica de la investigación según el cuartil de la revista.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 136)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 32)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 50)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 17)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Europa	106	77,9	26	81,3	17	34	1	
Asia	8	5,9	2	6,3	16	32	10	58,8	
Norteamérica	16	11,8	4	12,5	3	6	1	5,9	
Sudamérica	4	2,9	0	-	12	24	4	23,5	
África	0	-	0	-	0	-	1	5,9	
Oceanía	2	1,5	0	-	2	4	0	-	

Los países que han publicado mayor número de artículos en revistas de primer cuartil han sido Francia (30,1%) seguido de Italia (23,5%) y de España y Estados Unidos de Norteamérica con un 9,6% en ambos casos. Los países con mayor producción científica publicada en revistas de cuarto cuartil han sido Brasil (23,5%), China y Japón ambos con 11,8% de artículos en revistas de este cuartil.

### IV.5.3 Sección Título y Resumen

Las variables analizadas en esta sección y su relación con el cuartil de la revista donde fueron publicados los artículos se muestran en la Tabla 63.

Tabla 63. Variables en Título y Resumen según el cuartil de la revista.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 136)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 32)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 50)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 17)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Título	76	55,9	14	43,8	26	52	6	
Resumen	136	100	31	96,9	50	100	17	100	0,095
Número participantes	134	98,5	32	100	49	98	17	100	0,830
Resumen estructurado	136	100	32	100	50	100	16	94,1	0,005

De las variables estudiadas, la presencia de un resumen estructurado fue la única que mostraba diferencias significativas entre los diferentes grupos analizados.

#### IV.5.4 Sección Introducción

La presencia de referencias a publicaciones que abordaran el tema a tratar en la Introducción del artículo o bien la ausencia de evidencia previa estuvo presente en 135 (99,3%) de los artículos publicados en revistas de primer cuartil, 32 (100%) del segundo, 48 (96%) del tercero y 16 (94,1%) del cuarto ( $p = 0,054$ ).

La presencia de una hipótesis de trabajo o de los objetivos de la investigación estuvo presente en 133 (97,8%) artículos del primer cuartil, 32 (100%) del segundo, 46 (92%) del tercero y 17 (100%) del cuarto ( $p = 0,337$ ).

#### IV.5.5 Sección Métodos

Las principales características metodológicas en la evaluación del ensayo clínico según el cuartil de la revista se muestran en la Tabla 64.

RESULTADOS

Tabla 64. Características metodológicas según el cuartil de la revista.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 136)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 32)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 50)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 17)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Diseño	35	25,7	8	25	8	16	2	
Modificaciones en el diseño	6	4,4	2	6,3	0	.	0	.	0,135
Criterios selección									
Inclusión	133	97,8	30	93,8	49	98	17	100	0,785
Exclusión	126	92,6	29	90,6	49	99	15	88,2	0,710
Ubicación	119	87,5	29	90,6	38	76	15	88,2	0,235
Número de servicios clínicos*									0,202
Único servicio	113	95	25	86,2	35	92,1	13	86,7	
Varios servicios	6	5	4	13,8	3	7,9	4	13,3	
Número grupos a comparar									0,542
2	118	86,8	28	87,5	36	72	16	94,1	
3	13	9,6	3	9,4	12	24	1	5,9	
4	3	2,2	1	3,1	1	2	0	-	
6	1	0,7	0	-	1	2	0	-	
15	1	0,7	0	-	0	-	0	-	
Motivo del estudio									0,913
Eficacia VNI	121	89	26	81,3	45	90	15	88,2	
Terapia complementaria	14	10,3	6	18,8	5	10	2	11,8	
Seguridad	1	0,7	0	-	0	-	0	-	
Resultados	5	100	27	90	106	98,1	148	98	0,142
Modificaciones resultados	1	0,7	1	3,1	0	-	0	-	0,697
Tamaño muestral	89	65,4	19	59,4	23	46	8	47,1	0,012
Poder utilizado**	87	97,8	19	100	21	91,3	8	100	0,445
Número de pacientes**	87	97,8	17	89,5	23	100	8	100	0,766
Análisis intermedio	22	16,2	2	6,3	1	2	0	-	0,001
Generación secuencia aleatorización	77	56,6	16	50	23	46	9	52,9	0,284
Tipo de aleatorización	56	41,2	8	25	6	12	4	23,5	< 0,001
Asignación oculta	82	60,3	16	50	21	42	8	47,1	0,030
Implementación	12	8,8	0	-	3	6	2	11,9	0,759
Enmascaramiento	20	14,7	3	9,4	6	12	3	17,6	0,864
Similitud intervenciones	86	63,2	21	65,6	25	50	9	52,9	0,557
Métodos estadísticos	135	99,3	32	100	48	96	16	94,1	0,054
Estadística adicional	62	45,6	5	15,6	13	26	3	17,6	0,001

(\*: sobre los estudios donde estaba indicado la ubicación del estudio; \*\*: sobre los estudios donde se había calculado el tamaño muestral; VNI: ventilación no invasiva)

Entre las múltiples variables analizadas relacionadas con el apartado Métodos de los artículos, únicamente la presencia de cálculo del tamaño muestral, el tipo de aleatorización, la asignación oculta de la secuencia de la aleatorización, la estadística adicional y la mención a los análisis intermedios difieren entre los 4 grupos analizados.

Estas variables se presentaron claramente con mayor frecuencia en los artículos de las revistas de primer cuartil que en las revistas de menor impacto.

Dentro de las variables estudiadas, otras características metodológicas del ensayo clínico también han sido analizadas. Los estudios de no inferioridad únicamente han sido publicados en revistas de primer cuartil (6 casos, 4,4%), y en tercer cuartil (1 caso, 2%) [ $p = 0,193$ ].

La relación entre los servicios clínicos implicados en la realización del ensayo clínico y la asignación de la revista por cuartiles según el factor de impacto se muestra en la Tabla 65.

Tabla 65. Relación entre servicios clínicos y año de publicación.

	1 <sup>er</sup> Cuartil		2 <sup>o</sup> Cuartil		3 <sup>er</sup> Cuartil		4 <sup>o</sup> Cuartil		Valor p
	(n = 119)		(n = 29)		(n = 38)		(n = 15)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Número de servicios implicados									0,327
1	113	95	25	86,2	35	92,1	13	86,7	
2	6	5	4	13,8	3	7,9	2	13,3	
Servicios implicados									< 0,001
UCI	79	63,2	13	39,4	16	41	6	35,3	
Urgencias	18	14,4	3	9,1	10	25,6	1	5,9	
UCI respiratoria/coronarias	8	6,4	1	3	4	10,3	1	5,9	
Planta médica	4	3,2	3	9,1	2	5,1	4	23,5	
Reanimación	4	3,2	3	9,1	2	5,1	1	5,9	
Extrahospitalaria	3	2,4	2	6,1	2	5,1	-		
Laboratorio Respiratorio	2	1,6	-		2	5,1	2	11,7	
Quirófano	1	0,8	2	6,1	-		1	5,9	
Intermedios	5	4	4	12,1	1	2,6	-		
Planta quirúrgica	-		-		-		1	5,9	
Unidad de trasplante medula ósea	-		1	3	-		-		
Unidad de endoscopias	1	0,8	-		-		-		
Domicilio	-		1	3	-		-		

(UCI: unidad de cuidados intensivos)

## RESULTADOS

Aunque el número de servicios implicados en la realización del estudio no se relaciona con la magnitud del factor de impacto de la revista, sí que se observa una relación con el servicio donde se realiza la investigación (Tabla 65).

La relación entre el número y tipo de comparaciones entre los ensayos analizados y el cuartil de la revista de publicación se muestra en la Tabla 66. La mayoría de estudios presentaron 2 grupos de tratamiento, y compararon VNI frente a cuidados convencionales, diferentes modos de VNI entre sí, y VNI frente a ventilación invasiva.

Tabla 66. Grupos de comparación según el año de publicación.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 136)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 32)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 50)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 17)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Número de grupos de comparaciones									0,542
2	118	86,8	28	87,5	36	72	16	94,1	
3	13	9,6	3	9,4	12	24	1	5,9	
4	3	2,2	1	3,1	1	2	0	-	
6	1	0,7	0	-	1	2	-	-	
15	1	0,7	0	-	0	-	0	-	
Comparaciones									0,009
VNI vs cuidados convencionales	61	44,9	14	43,8	18	36	5	29,4	
Modos de VNI	24	17,6	3	9,4	9	18	2	11,8	
VNI vs VMI	9	6,6	1	3,1	6	12	1	5,9	
VNI vs OAF	9	6,6	2	6,3	1	2	0	-	
Tipos de interfaz	12	8,8	4	12,5	4	8	3	17,6	
Tipos terapias complementarias	8	5,9	2	6,3	5	10	1	5,9	
Programación/funcionamiento	3	2,2	1	3,1	5	10	0	-	
Parámetros/modos/interfaz	5	3,7	0	-	0	-	0	-	
Ventiladores	3	2,2	1	3,1	0	-	0	-	
Protocolos VNI	1	0,7	2	6,3	1	2	4	23,5	
Medicación	1	0,7	2	6,3	1	2	1	5,9	

(VNI: ventilación no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva; OAF: oxigenoterapia de alto flujo)

Aunque el número de grupos de comparación no se relaciona con el tipo de revista científica, sí que se relaciona con el tipo de comparaciones que analiza el estudio de investigación (Tabla 66).

El nivel de poder utilizado para realizar el cálculo del tamaño muestral ha sido muy variable, pero sin mostrar diferencias significativas entre los grupos analizados (Tabla 67).

Tabla 67. Nivel de poder utilizado según el cuartil de la revista.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 87)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 19)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 21)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 8)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Poder								
80%	68	78,2	13	68,4	14	66,7	8	100	
81%	0	-	1	5,3	0	-	0	-	
85%	1	1,1	2	10,5	1	4,8	0	-	
86%	1	1,1	0	-	0	-	0	-	
90%	14	16,1	3	15,8	3	14,3	0	-	
95%	3	3,4	0	-	2	9,5	0	-	
99%	0	-	0	-	1	4,8	0	-	

En los trabajos que presentan el número de sujetos calculados para realizar el estudio, la mediana de sujetos era de 102 (RIQ = 50, 204) en los publicados en revista de primer cuartil, 50 (RIQ = 25, 75) en las de segundo cuartil, 44 (RIQ = 18, 124) en las de tercer cuartil y 57 (35, 73) en las de cuarto cuartil ( $p = 0,173$ ). Únicamente en 25 (10,6%) estudios se hace mención a los análisis intermedios. De ellos en 22 casos en artículos publicados en revistas de primer cuartil, dos en segundo cuartil y un caso en tercer cuartil.

La generación de la secuencia de aleatorización se realizó en 125 estudios. La herramienta para la realización de la aleatorización se muestra en la Tabla 68. La herramienta utilizada no difirió entre estudios según el cuartil de la revista de publicación.

## RESULTADOS

Tabla 68. Modo de realización de la aleatorización según el año cuartil de la revista.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 77)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 16)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 23)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 9)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Herramienta para aleatorización								
Ordenador	63	81,8	13	81,3	17	73,9	6	66,7	
Tabla	14	18,2	3	18,8	5	21,7	2	22,2	
Número en historia clínica	0	-	0	-	0	-	1	11,1	
Moneda al aire	0	-	0	-	1	4,3	0	-	

De los 74 estudios donde se hace referencia a que tipo de aleatorización fue utilizada, el más frecuente utilizado fue en bloques seguido de la aleatorización estratificada (Tabla 69), sin diferencias entre los dos grupos analizados.

Tabla 69. Tipo de aleatorización según el cuartil de la revista.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 77)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 16)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 23)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 9)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Tipo de aleatorización								
Bloques	19	33,9	5	62,5	4	66,7	2	50	
Estratificada	22	39,3	0	-	1	16,7	1	25	
Simple	4	7,1	2	25	1	16,7	1	25	
Bloques y Estratificada	10	17,9	1	12,5	0	-	0	-	
Adaptativa	1	1,8	0	-	0	-	0	-	

La relación entre el cuartil de la revista y el tipo de ocultación de la asignación aleatoria se muestra en la Tabla 70. No existe una relación entre el cuartil de las revistas y el tipo de ocultación de la asignación aleatoria ( $p = 0,142$ ).

Tabla 70. Tipo de ocultación de la asignación según el cuartil de la revista.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 77)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 16)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 23)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 9)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Tipo de ocultación de la asignación								
Sobres cerrados	30	36,6	9	56,3	8	38,1	4	50	
Sobres cerrados opacos	32	39	4	25	9	42,9	3	37,5	
Central telefónica	7	8,5	1	6,3	1	4,8	0	-	
Web centralizada	11	13,4	1	6,3	3	14,3	0	-	
Persona ajena al estudio	0	-	1	6,3	0	-	0	-	
Urna opaca	0	-	0	-	0	-	1	12,5	
Hoja secretaria	1	1,2	0	-	0	-	0	-	
Sticker	1		0	-	0	-	0	-	

La relación entre las pruebas estadísticas adicionales y el impacto de la revista se muestra en la Tabla 71. Aunque el uso de análisis de supervivencia y multivariante fue más frecuente en las revistas de primer cuartil, en ningún caso las diferencias fueron significativas.

Tabla 71. Estadística adicional en Métodos según el cuartil de la revista.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 62)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 5)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 13)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 3)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Estadística adicional								
Análisis de supervivencia	41	66,1	4	80	4	30,8	2	66,7	0,095
Análisis de subgrupos	24	38,7	0	-	4	30,8	0	-	0,151
Análisis multivariante	32	51,6	2	40	5	38,5	1	33,3	0,290

#### IV.5.6 Sección Resultados

La comparación entre las variables analizadas en la sección de Resultados y el cuartil de la revista se muestran en la Tabla 72.

## RESULTADOS

Tabla 72. Variables analizadas en Resultados según el cuartil de la revista.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 136)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 32)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 50)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 17)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Reclutamiento	93	68,4	18	56,3	26	52	11	
Flujograma	85	62,5	19	59,4	26	52	11	64,7	0,448
Pérdidas tras aleatorización	40	29,4	12	37,5	18	36	5	29,4	0,528
Detención del estudio	18	13,2	4	12,5	2	4	0	-	0,024
Datos basales	133	97,8	30	93,8	48	98	16	94,1	0,328
Tipo de análisis	61	44,9	11	34,4	10	20	1	5,9	< 0,001
Tipos de resultados									0,0012
Estimaciones con valor p e IC-95%	30	22,1	2	6,3	4	8	0	-	
Estimaciones con valor p	106	77,9	30	93,8	46	92	17	100	
Medidas de magnitud	51	37,5	4	12,5	8	16	2	11,8	< 0,001
Análisis complementarios	68	50	6	18,8	14	28	3	17,6	< 0,001
Eventos relacionados con VNI	109	77,2	19	59,4	32	74	11	64,7	0,047

(IC-95% : intervalo de confianza al 95%; VNI: ventilación no invasiva)

Entre los 135 estudios en los que se determinó el tamaño muestral previo al estudio, en 97 (71,9%) había una discrepancia entre el número de sujetos a estudiar y los que finalmente fueron aleatorizados. Esta discrepancia fue similar en los estudios independientemente del cuartil de la revista donde se publicó el artículo. En las de primer cuartil hubo 59 casos de discrepancia (67,8%), 13 (76,5%) en los de segundo, 19 casos (82,6%) en las de tercer cuartil y 6 (75%) casos en las de cuarto cuartil ( $p = 0,198$ ).

En 75 (31,9%) de los estudios se objetivó una pérdida de pacientes tras la aleatorización. La mediana en porcentaje de estas pérdidas fue del 3% (RIQ = 2 a 7%) en los artículos de revistas del primer cuartil, 4,5% (2,5 a 6,7%) en la de segundo cuartil, 7% (3,5 a 11%) en las de tercer cuartil y 2% (2,3 a 10%) en las de cuarto cuartil [ $p = 0,176$ ].

Entre los 24 ensayos clínicos con un final prematuro, la causa más frecuente fue el resultado positivo de la intervención que motivó la suspensión del estudio (Tabla 73). No hubo diferencias entre el motivo del cese del estudio y el cuartil y de la revista ( $p = 0,472$ ).

Tabla 73. Motivo de cese prematuro del estudio según el cuartil de la revista.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 18)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 4)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 2)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 0)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Motivo del cese del ensayo									0,472
Resultado a favor de intervención	10	55,6	1	25	1	50			
Resultado en contra de intervención	2	11,1	1	25	0	-			
Futilidad	2	11,1	0	-	0	-			
Baja tasa de reclutamiento	4	22,2	1	25	1	50			
Falta de fondos	0	-	1	25	0	-			

Entre los 83 estudios donde se mencionaba el tipo de análisis realizado entre los grupos de comparación predominaba el análisis por intención de tratar (Tabla 74), con diferencias según el cuartil de la revista.

Tabla 74. Tipo de análisis realizado según el cuartil de la revista.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 61)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 11)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 10)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 1)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Tipo de análisis									< 0,001
Intención de tratar	51	83,6	10	90,9	7	70	1	100	
Protocolo	1	1,6	0	-	3	30	0		
Intención de tratar y protocolo	8	13,1	1	9,1	0	-	0		
Intención de tratar y por tratamiento asignado	1	1,6	0	-	0	-	0		

La relación entre la presentación de resultados como medidas de magnitud y el cuartil de la revista se muestra en la Tabla 75. Ninguna de ellas difiere entre los grupos de comparación, así como tampoco la presentación de los intervalos de confianza al 95% de estas medidas

## RESULTADOS

Tabla 75. Medidas de magnitud de efecto según el cuartil de la revista.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 77)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 16)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 23)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 9)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Medidas de magnitud								
Reducción absoluta de riesgo	22	43,1	1	25	3	37,5	1	50	0,807
Riesgo relativo	11	21,6	0	-	1	12,5	0	-	0,599
Odds ratio	23	45,1	2	50	3	37,5	1	50	0,856
Hazard ratio	11	21,6	1	25	0	-	0	-	0,141
NNT	4	7,8	0	-	1	12,5	0	-	1
IC-95%	46	90,2	4	100	7	87,5	2	100	0,835

(IC-95%: intervalo de confianza al 95%, NNT: número necesario para tratar)

La realización de estadística adicional mostrada en la sección de Resultados en relación con el cuartil de las revistas está representada en la Tabla 76. Ninguno de las variables analizadas difiere entre los cuatro grupos analizados.

Tabla 76. Estadística adicional en Resultados según el cuartil de la revista.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 68)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 6)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 14)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 3)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Estadística adicional								
Análisis de supervivencia	38	55,9	4	66,7	5	35,7	2	66,7	0,448
Análisis de subgrupos	36	52,9	3	50	7	50	0	-	0,256
Análisis multivariante	25	36,8	2	33,3	4	28,6	1	33,3	0,594

### IV.5.7 Sección Discusión

Las principales características de la Discusión y su relación con el cuartil de la revista se muestran en la Tabla 77. Únicamente la presencia de una adecuada generalización difirió entre los grupos de estudio.

Tabla 77. Variables analizadas en Discusión según el cuartil de la revista.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 136)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 32)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 50)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 17)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Generalización	136	100	30	93,8	45	90	16	
Interpretación	135	99,3	30	93,8	49	98	17	100	0,661
Limitaciones	108	79,4	25	78,1	34	68	13	76,5	0,216

IV.5.8 Sección información adicional

Las diferentes variables analizadas en este apartado y su relación con el cuartil de la revista se muestran en la Tabla 78. Múltiples variables se relacionan con la revista según cuartil.

La disponibilidad de un protocolo completo o la información sobre financiación del estudio son más frecuentes en el ECA publicado en una revista de un primer cuartil (14,7%) así como la presencia de grupo colaborador a la hora de realizar la investigación.

Tabla 78. Variables analizadas en información adicional según el cuartil de la revista.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 136)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 32)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 50)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 17)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Registro	53	39	9	28,1	16	32	5	
Protocolo	20	14,7	1	3,1	0	-	0	-	0,001
Financiación	89	65,4	12	37,5	25	50	6	35,3	0,003
Desconocida*	5	5,6	0	-	5	24	0	-	0,076
Privada no industria farmacéutica*	23	25,8	4	33,3	3	12	1	16,7	0,210
Privada industria farmacéutica*	33	37,1	7	58,3	4	16	1	16,7	0,072
Pública*	47	52,8	7	58,3	15	60	5	83,3	0,185
Especialidad del investigador	131	96,3	31	96,9	48	96	15	88,2	0,308
Internacional	11	8,1	1	3,1	0	-	0	-	0,015
Dispositivo placebo	3	2,2	0	-	1	2	0	-	0,581
Grupo colaborador	17	12,5	0	-	2	4	0	-	0,011
Objetivo principal	109	80,1	22	68,9	41	82	9	52,9	0,130
Objetivos secundarios	98	72,1	16	50	32	64	7	41,2	0,015
Conflicto de intereses	75	55,1	13	40,6	30	60	8	47,1	9,886
Criterios IOT									0,118
Si	73	53,7	10	31,3	13	26	3	17,6	
No	50	36,8	15	46,9	31	62	10	58,8	
No necesario	13	9,6	7	21,9	6	12	4	23,5	
Tipo de ventilador utilizado	127	93,4	29	90,6	46	92	15	88,2	0,472
Tipo modo ventilatorio utilizado	133	97,8	31	96,9	48	96	17	100	0,894
Tipo de interfaz utilizada	127	93,4	30	93,8	45	90	15	88,2	0,337
Resultado final									0,832
Positivo para intervención	82	60,3	19	59,4	33	66	9	52,9	
Negativo para intervención	7	5,1	0	-	0	-	1	5,9	
No diferencias entre grupos	47	34,6	13	40,6	16	32	7	41,2	
No consta	0	-	0	-	1	2	0	-	

(\*: sobre el total de financiados; IOT: intubación orotraqueal)

## RESULTADOS

Aunque los resultados de los estudios publicados en revista de primer cuartil son más frecuentemente a favor de la intervención, las diferencias entre los cuatro grupos analizados no alcanza la significación estadística (Tabla 78).

La relación entre la especialidad médica de los investigadores y la revista donde fue publicado el estudio se muestra en la Tabla 79. El número de autores es mayor en el grupo de ECA publicados en revistas de primer cuartil, mediana de 8 (RIQ = 6, 10) frente a 7 (RIQ = 6, 8) en el segundo grupo, 5 (RIQ = 4, 7) en el tercero y 6 (4, 7) en el cuarto cuartil ( $p < 0,001$ ).

Tabla 79. Especialidad de los investigadores según el cuartil de la revista.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 131)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 31)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 48)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 15)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Especialidad del investigador									
Medicina intensiva/Anestesiología	108	82,4	24	77,4	22	45,8	8	53,3	< 0,001
Neumología	47	35,9	9	29	16	33,3	4	26,7	0,475
Emergencias	18	13,7	6	19,4	7	14,6	0	-	0,477
Rehabilitación	2	1,5	2	1,5	9	18,8	2	13,3	< 0,001
Cirugía	4	3,1	2	6,5	3	6,3	4	26,7	0,004
Otras	2	40	4	14,8	14	13,2	20	14,1	0,484

La presencia en el manuscrito del número y tipos de objetivos primarios y secundarios según el tipo de revista se muestra en las Tablas 80 y 81.

Tabla 80. Número y tipos de objetivos primarios según el cuartil de la revista.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 109)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 22)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 41)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 9)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Número objetivos primarios									0,341
1	86	78,9	21	95,5	36	87,8	7	77,8	
2	20	18,3	1	4,5	3	7,3	2	22,2	
3	3	2,8	0	-	2	4,9	0	-	
Tipos de objetivos primarios									
Mortalidad	11	10,1	2	9,1	6	14,6	0	-	0,951
Morbilidad	60	55	6	27,3	9	22	3	33,3	< 0,001
Estancia hospital	3	2,8	0	-	2	4,9	0	-	0,860
Duración ventilación mecánica	5	4,6	2	9,1	4	9,8	0	-	0,517
Complicaciones de VNI	12	11	3	13,6	6	12,2	0	-	0,721
Intercambio gaseoso	27	24,8	5	22,7	12	29,3	4	44,4	0,281
Parámetros respiratorios	9	8,3	3	13,6	6	14,6	1	11,1	0,292
Otros	8	7,3	2	9,1	4	9,8	3	33,3	0,081

(VNI: Ventilación no invasiva)

Tabla 81. Número y tipos de objetivos secundarios según el tipo de ECA.

	1 <sup>er</sup> Cuartil (n = 98)		2 <sup>o</sup> Cuartil (n = 16)		3 <sup>er</sup> Cuartil (n = 32)		4 <sup>o</sup> Cuartil (n = 7)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Número objetivos secundarios									0,165
1	11	11,2	4	25	6	18,8	1	14,3	
2	19	19,4	3	18,8	13	40,6	3	42,9	
3	32	32,7	6	37,5	7	21,9	0	-	
4	23	23,5	1	6,3	4	12,5	1	14,3	
5	8	8,2	1	6,3	2	6,3	2	28,6	
6	5	5,1	1	6,3	0	-	0	-	
Tipos de objetivos secundarios									
Mortalidad	60	61,2	5	31,3	9	28,1	2	28,6	< 0,001
Morbilidad	58	59,2	8	50	13	40,6	4	57,1	0,138
Estancia hospital	63	64,3	7	43,8	14	43,8	3	42,9	0,106
Duración ventilación mecánica	30	30,6	3	18,8	6	18,8	2	28,6	0,508
Complicaciones de VNI	15	15,3	5	31,3	5	15,6	2	28,6	0,381
Intercambio gaseoso	31	31,6	6	37,5	10	31,3	4	57,1	0,552
Parámetros respiratorios	20	20,4	4	25	9	28,1	1	14,3	0,605
Otros	30	30,6	5	31,3	13	40,6	3	42,9	0,258

(VNI: ventilación mecánica no invasiva)

Únicamente la morbilidad como objetivo primario y la mortalidad como secundario muestra diferencias significativas entre los cuatro grupos analizados.

### IV.6 COMPARACION ENTRE LOS ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS SEGÚN EL AÑO DE PUBLICACIÓN

Han sido analizados 294 ECAs, de los cuales 5 (1,7%) fueron publicados entre los años 1980 a 1989, 30 (10,2%) entre los años 1990 a 1999, 108 (36,7%) entre los años 2000 a 2009, y 151 (51,4%) entre los años 2010 a 2019. La comparación de las diferentes variables analizadas entre los grupos según los años de publicación muestran los siguientes resultados:

#### IV.6.1 Población analizada

La población estudiada en los ECAs analizados se muestra en la Tabla 82. La relación entre el tipo de población seleccionada y el año de publicación del artículo no muestra diferencias significativas ( $p = 0,512$ ).

Tabla 82. Población analizada según el año de publicación.

	Años 1980-1989 (n = 5)		Años 1990-1999 (n = 30)		Años 2000-2009 (n = 108)		Años 2010-2019 (n = 151)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	IRA postoperatoria	4	80	6	20	16	14,8	30	
EPOC	0	-	7	23,3	17	15,7	18	11,9	
Insuficiencia cardiaca aguda	1	20	5	16,7	21	19,4	9	6	
IRA hipoxémica población mixta	0	-	2	6,7	7	6,5	15	9,9	
Liberación de la VMI	0	-	3	10	3	2,8	10	6,6	
IRA hipoxémica e IRC agudizada	0	-	2	6,7	8	7,4	9	6	
Prevención IRA postextubación	0	-	1	3,3	3	2,8	12	7,9	
IRC agudizada población mixta	0	-	0	-	7	6,5	6	4	
Preoxigenación	0	-	0	-	3	2,8	7	4,6	
IRA postextubación	0	-	0	-	5	4,6	3	2	
Inmunodeprimido	0	-	1	3,3	1	0,9	5	3,3	
Asma aguda	0	-	0	-	4	3,7	2	1,3	
IRA post-traumática	0	-	1	3,3	1	0,9	4	2,6	
Neumonía	0	-	1	3,3	0	-	2	1,3	
SDRA	0	-	0	-	0	-	3	2	
IRA y necesidad de FB	0	-	0	-	2	1,9	1	0,7	
Voluntarios sanos	0	-	1	3,3	7	6,5	12	7,9	
Fibrosis quística	0	-	0	-	2	1,9	1	0,7	
Anemia falciforme	0	-	0	-	0	-	1	0,7	
Técnica diagnóstica en obesos	0	-	0	-	0	-	1	0,7	
Insuficiencia cardiaca aguda y voluntarios sanos	0	-	0	-	1	0,9	0	-	

(EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FB: fibrobroncoscopia; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; IRC: insuficiencia respiratoria crónica; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; VMI: ventilación mecánica invasiva).

#### IV.6.2 Área geográfica y país

La relación entre el momento de la publicación y la zona geográfica donde se realizó el estudio se muestra en la Tabla 83. Los estudios que han aumentado claramente su número en los dos últimos periodos de tiempo analizados han sido los realizados en Asia y Sudamérica.

Tabla 83. Zona geográfica de la investigación según el año de publicación.

	Años 1980-1989 (n = 5)		Años 1990-1999 (n = 30)		Años 2000-2009 (n = 108 )		Años 2010-2019 (n = 151)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Europa	4	80	18	60	74	68,5	75	
Asia	0	-	5	16,7	11	10,2	36	23,8	
Norteamérica	1	20	5	16,7	11	10,2	12	7,9	
Sudamérica	0	-	0	-	8	7,4	19	12,6	
África	0	-	1	3,3	0	-	8	5,3	
Oceanía	0	-1	1	3,3	4	3,7	1	0,7	

Los países que han ido aumentando su producción científica en los últimos años han sido Brasil (0% en el primer y segundo periodo estudiado, 7,4% en el tercero y 12,6% en el cuarto periodo), China (0% en el primer y segundo periodo estudiado, 1,9% en el tercero y 10,6% en el cuarto periodo) y Turquía (0% en el primer periodo estudiado, 3,3% del total en el segundo periodo, 3,7% en el tercero y 4,6% en el cuarto periodo).

#### IV.6.3 Sección Título y Resumen

Las variables analizadas y su relación con el año de publicación se muestran en la Tabla 84.

Tabla 84. Variables en Título y Resumen según el año de publicación.

	Años 1980-1989 (n = 5)		Años 1990-1999 (n = 30)		Años 2000-2009 (n = 108 )		Años 2010-2019 (n = 151)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Aleatorización en título	0	-	10	33,3	43	39,8	85	
Aleatorización en resumen	4	80	29	96,7	108	100	148	98	0,248
Número participantes	5	100	29	96,7	106	98,1	149	98,7	0,587
Resumen estructurado	3	60	27	90	108	100	149	98,7	< 0,001

De las variables estudiadas, la presencia de aleatorización en el título del estudio así como la presencia de un resumen estructurado fueron las que más mejoraron en los periodos de tiempo más recientes.

#### IV.6.4 Sección Introducción

La presencia de referencias a publicaciones que abordaran el tema a tratar en la Introducción del artículo o bien la ausencia de evidencia previa estuvo presente en 4 (80%) de los artículos publicados en el primer periodo analizado, 28 (93,3%) del segundo, 105 (97,2%) del tercero y 145 (96%) del cuarto periodo ( $p = 0,311$ ).

La presencia de una hipótesis de trabajo o de los objetivos de la investigación estuvo presente en los 5 (100%) artículos del primer periodo analizado, 27 (90%) del segundo, 106 (98,1%) del tercero y 145 (96%) y 222 (96,1%) del cuarto ( $p = 0,631$ ).

#### IV.6.5 Sección Métodos

Las principales características metodológicas en la evaluación del ensayo clínico según el año de publicación agrupado se muestran en la Tabla 85.

RESULTADOS

Tabla 85. Características metodológicas según el año de publicación.

	Años		Años		Años		Años		Valor p
	1980-1989		1990-1999		2000-2009		2010-2019		
	(n = 5)		(n = 30)		(n = 108)		(n = 151)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Diseño	0	-	2	6,7	10	9,3	47	31,1	< 0,001
Modificaciones en el diseño	0	-	0	-	4	3,7	5	3,3	0,462
Criterios selección									
Inclusión	4	80	27	90	104	96,3	148	98	0,010
Exclusión	3	60	25	83,3	100	92,6	100	94	0,009
Ubicación	1	20	26	86,7	92	85,2	129	85,4	0,108
Número de servicios clínicos*									0,856
Único servicio	1	100	25	96,2	85	92,4	121	93,8	
Varios servicios	0	-	1	3,8	7	7,6	8	6,2	
Número grupos a comparar									0,396
2	3	60	23	76,7	90	83,3	124	82,1	
3	2	40	5	16,7	13	12	21	13,9	
4	0	-	1	3,3	4	3,7	5	3,3	
6	0	-	0	-	1	0,9	1	0,7	
15	0	-	1	3,3	0	-	0	-	
Motivo del estudio									0,005
Eficacia VNI	5	100	29	96,7	103	95,4	127	84,1	
Terapia complementaria	0	-	1	3,3	4	3,7	24	15,9	
Seguridad	0	-	0	-	1	0,9	0	.	
Resultados	5	100	27	90	106	98,1	148	98	0,142
Modificaciones Resultados	0	-	0	-	2	1,9	0	.	0,467
Tamaño muestral	0	-	6	20	49	45,5	97	64,2	< 0,001
Poder utilizado**			5	83,3	46	92	96	99	0,009
Número de pacientes**			5	83,3	46	92	96	99	0,009
Análisis intermedio	0	-	1	3,3	12	11,1	13	8,6	0,543
Generación secuencia aleatorización	1	20	4	13,3	49	45,4	88	58,3	< 0,001
Tipo de aleatorización	1	20	2	6,7	23	21,3	56	37,1	< 0,001
Asignación oculta	1	20	7	23,3	52	48,1	80	53	0,004
Implementación	0	-	0	-	5	4,6	12	7,9	0,058
Enmascaramiento	1	20	4	13,3	11	10,2	21	13,9	0,806
Similitud intervenciones	5	100	22	73,3	63	58,3	87	57,6	0,387
Métodos estadísticos	5	100	29	96,7	108	100	145	96	0,221
Estadística adicional	0	-	5	16,7	31	28,7	57	37,7	0,004

(\*: sobre los estudios donde estaba indicado la ubicación del estudio; \*\*: sobre los estudios donde se había calculado el tamaño muestral; VNI : ventilación no invasiva )

El análisis de las características metodológicas dependiendo del periodo estudiado muestra que los artículos más recientes presentan diferencias respecto a los del primer periodo analizado. El diseño del estudio, que en el primer periodo analizado no estaba bien descrito en ningún caso, en el último periodo estaba adecuadamente

descrito en el 31,1% de los casos. Resultados similares se encuentran en la descripción de los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos a estudio, donde se objetiva un incremento progresivo y significativo en la descripción de los mismos. Todas las variables analizadas relacionadas con el cálculo del tamaño muestral y con la aleatorización muestran resultados similares.

Dentro de las variables analizadas, otras características metodológicas del ensayo clínico también han sido evaluadas. Los estudios de no inferioridad únicamente han sido publicados en el último periodo de tiempo analizado. Los 7 estudios de no inferioridad han sido publicados en el periodo 2010 a 2019 ( $p = 0,024$ ).

La relación entre los servicios clínicos implicados en la realización del ensayo clínico, en aquellos donde consta esta variable, y el periodo de tiempo cuando fue publicado se muestran en la Tabla 86.

Tabla 86. Relación entre servicios clínicos y año de publicación.

	Años		Años		Años		Años		Valor p
	1980-1989		1990-1999		2000-2009		2010-2019		
	(n = 1)		(n = 26)		(n = 92)		(n = 129)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Número de servicios implicados									0,947
1	1	100	25	96,2	85	92,4	121	93,8	
2	0	-	1	3,8	7	7,6	7	5,4	
3	0	-	0	-	0	-	1	0,8	
Servicios implicados									0,567
UCI	1	50	16	59,6	48	49	78	56,9	
Urgencias	-		2	7,4	22	22,4	13	9,5	
UCI respiratoria/coronarias	-		5	18,5	4	4,1	10	7,3	
Planta médica	-		2	7,4	7	7,1	8	5,8	
Reanimación	1	50	2	7,4	4	4,1	6	4,4	
Extrahospitalaria	-		-		4	4,1	4	2,9	
Laboratorio Respiratorio	-		-		2	2	6	4,4	
Quirófano	-		-		2	2	3	2,2	
Intermedios	-		-		4	4,1	6	4,4	
Planta quirúrgica	-		-		-		1	0,7	
Unidad de trasplante medula ósea	-		-		-		1	0,7	
Unidad de endoscopias	-		-		-		1	0,7	
Domicilio	-		-		1	1	0	-	

(UCI: unidad de cuidados intensivos)

Ni el servicio clínico ni el número de servicios implicados se relaciona con el año de publicación.

La relación entre el número y tipo de comparaciones entre los ensayos analizados y el año de publicación se muestra en la Tabla 87.

Tabla 87. Grupos de comparación según el año de publicación.

	Años 1980-1989 (n = 5)		Años 1990-1999 (n = 30)		Años 2000-2009 (n = 108)		Años 2010-2019 (n = 151)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Número de grupos de comparaciones								
2	3	60	23	76,7	90	83,3	124	82,1	
3	2	40	5	16,7	13	12	21	13,9	
4	0	-	1	3,3	4	3,7	5	3,3	
6	0	-	0	-	1	0,9	1	0,7	
15	0	-	1	3,3	0	-	0	-	
Comparaciones									0,054
VNI vs cuidados convencionales	4	80	18	60	53	49,1	54	35,8	
Modos de VNI	1	20	5	16,7	20	18,5	19	12,6	
VNI vs VMI	0	-	3	10	9	8,3	12	7,9	
VNI vs OAF	0	-	0	-	0	-	12	7,9	
Tipos de interfaz	0	-	0	-	13	12	13	8,6	
Tipos terapias complementarias	0	-	1	3,3	4	3,7	13	8,6	
Programación/funcionamiento	0	-	1	3,3	4	3,7	6	4	
Parámetros/modos/interfaz	0	-	2	6,7	3	2,8	3	2	
Ventiladores	0	-	0	-	0	-	5	3,3	
Protocolos VNI	0	-	0	-	2	1,9	9	6	
Medicación	0	-	0	-	0	-	5	3,3	

(VNI: ventilación no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva; OAF: oxigenoterapia de alto flujo)

Ni el número de grupos a comparar ni el tipo de comparación mostraron diferencias significativas entre los estudios según el momento de publicación del trabajo.

El nivel de poder utilizado para realizar el cálculo del tamaño muestral ha sido muy variable, pero sin mostrar diferencias significativas entre los periodos de tiempo analizados (Tabla 88).

Tabla 88. Nivel de poder utilizado según el año de publicación.

	Años 1980-1989 (n = 0)		Años 1990-1999 (n = 5)		Años 2000-2009 (n = 46)		Años 2010-2019 (n = 96)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Poder								
80%			4	80	38	82,6	70	72,9	
81%			0	-	0	-	1	1	
85%			0	-	1	2,2	3	3,1	
86%			0	-	1	2,2	0	-	
90%			1	20	6	13	16	16,7	
95%			0	-	0	-	5	5,2	
99%			0	-	0	-	1	1	

Únicamente en los tres últimos periodos analizados se expone el número de sujetos calculados para realizar el estudio. La mediana de sujetos era de 40 (RIQ = 35, 60), 82 (RIQ = 40,138) y 70 (RIQ = 40,178), respectivamente (p = 0,287). En 26 (8,8%) estudios se hace mención a los análisis intermedios. De ellos, en ningún caso en el primer periodo analizado, un solo caso en el segundo periodo, 12 casos en el tercer periodo y 13 en el ultimo analizado (Tabla 85).

La generación de la secuencia de aleatorización se realizó en 142 estudios. La herramienta para la realización de la aleatorización se muestra en la Tabla 89. La herramienta utilizada no difirió entre estudios según el año de publicación.

Tabla 89. Modo de realización de la aleatorización según el año de publicación.

	Años 1980-1989 (n = 1)		Años 1990-1999 (n = 4)		Años 2000-2009 (n = 49)		Años 2010-2019 (n = 88)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Herramienta para aleatorización								
Ordenador	1	100	3	75	34	69,4	71	80,7	
Tabla	0	-	1	25	14	28,6	15	17	
Número en historia clínica	0	-	0	-	0	-	1	1,1	
Moneda al aire	0	-	0	-	0	-	1	1,1	
Cuadrado latino	0	-	0	-	1	2	0	-	

De los 82 estudios donde se hace referencia a que tipo de aleatorización fue utilizada, el más frecuente utilizado fue en bloques seguido de la aleatorización estratificada (Tabla 90), sin diferencias entre los dos grupos analizados.

Tabla 90. Tipo de aleatorización según el tipo de ECA.

	Años 1980-1989 (n = 1)		Años 1990-1999 (n = 2)		Años 2000-2009 (n = 23)		Años 2010-2019 (n = 56)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Tipo de aleatorización								
Bloques	0	-	2	100	9	39,1	24	42,9	
Estratificada	1	100	0	-	11	47,8	14	25	
Simple	0	-	0	-	0	-	9	16,1	
Bloques y estratificada	0	-	0	-	3	13	8	14,3	
Adaptativa	0	-	0	-	0	-	1	1,8	

La relación entre el periodo de tiempo analizado y el tipo de ocultación de la asignación aleatoria se muestra en la Tabla 91. No existe una relación entre el momento de publicación de los artículos y el tipo de ocultación de la asignación aleatoria ( $p = 0,393$ ).

Tabla 91. Tipo de ocultación de la asignación según el año de publicación.

	Años 1980-1989 (n = 1)		Años 1990-1999 (n = 7)		Años 2000-2009 (n = 52)		Años 2010-2019 (n = 80)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Tipo de ocultación de la asignación								
Sobres cerrados	1	100	5	71,4	30	57,7	22	27,5	
Sobres cerrados opacos	0	-	2	28,6	17	32,7	35	43,8	
Central telefónica	0	-	-	-	2	3,8	7	8,8	
Web centralizada	0	-	-	-	2	3,8	13	16,3	
Persona ajena al estudio	0	-	-	-	0	-	1	1,3	
Urna opaca	0	-	-	-	0	-	1	1,3	
Hoja secretaria	0	-	-	-	0	-	1	1,3	
Sticker	0	-	-	-	1	1,9	0	-	

## RESULTADOS

La relación entre las pruebas estadísticas adicionales y el momento de la publicación se muestran en la Tabla 92. Aunque el uso de análisis de supervivencia y multivariante fue más frecuente en los últimos años, en ningún caso las diferencias fueron significativas.

Tabla 92. Estadística adicional en Métodos según el año de publicación.

	Años 1980-1989 (n = 0)		Años 1990-1999 (n = 5)		Años 2000-2009 (n = 31)		Años 2010-2019 (n = 57)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Estadística adicional								
Análisis de supervivencia			2	40	16	51,6	39	68,4	0,068
Análisis de subgrupos			2	40	13	41,9	17	29,8	0,291
Análisis multivariante			1	20	14	45,2	29	50,9	0,238

### IV.7.6 Sección Resultados

La comparación entre las variables analizadas en la sección de Resultados y el momento de la publicación del trabajo se muestran en la Tabla 93.

Tabla 93. Variables analizadas en Resultados según el año de publicación.

	Años 1980-1989 (n = 5)		Años 1990-1999 (n = 30)		Años 2000-2009 (n = 108)		Años 2010-2019 (n = 151)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Reclutamiento	0	-	14	46,7	62	57,4	104	
Flujograma	0	-	10	33,3	52	48,1	104	68,9	< 0,001
Pérdidas tras aleatorización	1	20	11	36,7	25	23,1	52	34,4	0,352
Detención del estudio	0	-	1	3,3	15	13,9	12	7,9	0,908
Datos basales	5	100	29	96,7	103	95,4	147	97,4	0,735
Tipo de análisis	0	-	2	6,7	32	29,6	51	33,8	0,003
Tipos de resultados									0,102
Estimaciones con valor p e IC-95%	1	20	1	3,3	12	11,1	28	18,5	
Estimaciones con valor p	4	80	29	96,7	96	88,9	123	81,5	
Medidas de magnitud	0	-	4	13,3	23	21,3	44	29,1	0,015
Análisis complementarios	0	-	9	30	39	36,1	55	36,4	0,238
Eventos relacionados con VNI	2	40	17	56,7	78	72,2	103	68,2	0,271

(IC-95%: intervalo de confianza al 95%; VNI: ventilación no invasiva)

De los 147 estudios en los que se determinó el tamaño muestral previo al estudio, 105 (71,4%) presentaron una discrepancia entre el número de sujetos a estudiar y los que

finalmente fueron aleatorizados. Esta discrepancia fue similar en los estudios independientemente del año de publicación, en el segundo periodo hubo 4 (80%) discrepancias, 14 (30,4%) en el tercer periodo y 27 (28,1%) en el cuarto periodo ( $p = 1$ ). Tampoco hubo diferencias entre los periodos analizados en el tipo de discrepancia. En 2 (50%) casos hubo un número de aleatorizados mayor que el calculado en el segundo periodo, 17 (53,1%) en el tercer periodo y 46 (66,7%) en el cuarto ( $p = 0,377$ ).

En 89 (30,3%) de los estudios se objetivó una pérdida de pacientes tras la aleatorización. La mediana en porcentaje de estas pérdidas fue del 2% (RIQ = 1 a 4%) en el segundo periodo, 5% (3 a 10%) en el tercer periodo y 4% (2 a 7%) en el cuarto periodo. En el primer periodo solo un estudio mostro pérdidas tras la aleatorización que fue del 7%. Las diferencias entre los periodos no alcanzan la significación estadística ( $p = 0,092$ ).

Entre los 28 ensayos clínicos con un final prematuro, la causa más frecuente fue el resultado positivo de la intervención que motivo la suspensión del estudio (Tabla 94). No hubo diferencias entre el motivo del cese del estudio y el año de publicación.

Tabla 94. Motivo de cese prematuro del estudio según el año de publicación.

	Años 1980-1989 (n = 0)		Años 1990-1999 (n = 1)		Años 2000-2009 (n = 15)		Años 2010-2019 (n = 12)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Motivo del cese del ensayo								
Resultado a favor de intervención			0	-	7	46,7	5	41,7	
Resultado en contra de intervención			1	100	4	26,7	0	-	
Futilidad			0	-	1	6,7	1	8,3	
Baja tasa de reclutamiento			0	-	2	13,3	5	41,7	
Falta de fondos			0	-	1	6,7	1	8,3	

Entre los 85 estudios donde se mencionaba el tipo de análisis realizado entre los grupos de comparación predominaba el análisis por intención de tratar (Tabla 95), con diferencias según el año de publicación.

Tabla 95. Tipo de análisis realizado según el año de publicación.

	Años		Años		Años		Años		Valor p
	1980-1989		1990-1999		2000-2009		2010-2019		
	(n = 5)		(n = 30)		(n = 108)		(n = 151)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Tipo de análisis									0,020
Intención de tratar			1	50	29	90,6	40	78,4	
Protocolo			1	50	1	3,1	2	3,9	
Intención de tratar y protocolo			0	-	1	3,1	9	17,6	
Intención de tratar y tratamiento asignado			0	-	1	3,1	0	-	

La relación entre la presentación de resultados como medidas de magnitud y el año de publicación se muestra en la Tabla 96. Mientras que la expresión de resultados en forma de riesgo relativo disminuyó en los últimos periodos analizados, la presentación del hazard ratio aumentó de forma significativa en los últimos años.

Tabla 96. Medidas de magnitud de efecto según el año de publicación.

	Años		Años		Años		Años		Valor p
	1980-1989		1990-1999		2000-2009		2010-2019		
	(n = 0)		(n = 4)		(n = 23)		(n = 44)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Medidas de magnitud									
Reducción absoluta de riesgo			0	-	10	43,5	20	45,5	0,217
Riesgo relativo			3	75	5	21,7	6	13,6	0,016
Odds ratio			1	25	10	43,5	19	43,2	0,662
Hazard ratio			0	-	1	4,3	11	25	0,026
NNT			0	-	1	4,3	4	9,1	0,363
IC-95%			3	75	21	91,3	40	90,9	0,533

(IC-95%: intervalo de confianza al 95%; NNT: número necesario a tratar)

La relación de la estadística adicional mostrada en la sección de Resultados con los años de publicación analizados es mostrada en la Tabla 97. La presencia de análisis de supervivencia y multivariante difirió, siendo más frecuente su presentación en los últimos años de publicación.

Tabla 97. Estadística adicional en Resultados según el tipo de ECA.

	Años 1980-1989 (n = 0)		Años 1990-1999 (n = 9)		Años 2000-2009 (n = 39)		Años 2010-2019 (n = 55)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Estadística adicional								
Análisis de supervivencia			3	33,3	15	38,5	39	70,9	0,001
Análisis de subgrupos			6	66,7	21	53,8	23	41,8	0,107
Análisis multivariante			1	11,1	11	28,2	23	41,8	0,042

#### IV.6.7 Sección Discusión

Las principales características de la Discusión y su relación con el año de publicación se muestran en la Tabla 98. La presencia de una adecuada generalización y de limitaciones del estudio fue más frecuente en los últimos años de estudio.

Tabla 98. Variables analizadas en Discusión según el año de publicación.

	Años 1980-1989 (n = 5)		Años 1990-1999 (n = 30)		Años 2000-2009 (n = 108)		Años 2010-2019 (n = 151)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Generalización	3	60	27	90	103	95,4	144	
Interpretación	4	80	30	100	105	97,2	148	98	0,393
Limitaciones	0	-	12	40	72	66,7,	127	84,1	< 0,001

#### IV.6.8 Sección información adicional

Las diferentes variables analizadas en este apartado y su relación con el año de publicación se muestran en la Tabla 99. Múltiples variables se relacionan con el año de publicación. La presentación del ensayo en un registro, así como la disponibilidad de un protocolo completo o la información sobre financiación del estudio son más frecuentes en los últimos años de estudio, alcanzando el 54,4% y 12,6%, respectivamente, en el último periodo analizado. La presencia en el manuscrito de objetivos y la mención sobre conflictos de intereses también es más frecuente en los ensayos realizados en los últimos periodos de análisis. La publicación de los artículos analizados en revistas de primer cuartil ha descendido con el tiempo, pasando del

## RESULTADOS

87,5% en el segundo periodo analizado, al 64,9% en el tercero y 48,8% en el cuarto ( $p < 0,001$ ). La mediana del factor de impacto de los artículos del segundo periodo era de 2,41 (RIQ = 2,26, 5,29), 3,47 (RIQ = 1,93, 5,95) en el tercero y 3,09 (RIQ = 1,60, 6,12) en el cuarto [ $p = 0,901$ ].

Tabla 99. Variables analizadas en información adicional según el año de publicación.

	Años 1980-1989 (n = 5)		Años 1990-1999 (n = 30)		Años 2000-2009 (n = 108)		Años 2010-2019 (n = 151)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Registro	0	-	0	-	8	7,4	82	
Protocolo	0	-	0	-	2	1,9	19	12,6	0,001
Financiación	0	-	9	30	49	45,4	94	62,3	<0,001
Desconocida*	0	-	0	-	3	6,1	13	13,8	0,007
Privada no industria farmacéutica*	0	-	1	11,1	12	24,5	21	22,3	0,751
Privada industria farmacéutica*	0	-	4	44,4	19	38,9	24	25,5	0,069
Pública*	0	-	5	55,6	26	53,1	53	56,4	0,782
Especialidad del investigador	5	100	27	90	106	98,1	142	94	0,791
Internacional	0	-	1	3,3	2	1,9	11	7,3	0,080
Dispositivo placebo	1	20	0	0	3	2,8	1	0,7	0,077
Grupo colaborador	0	-	0	-	5	4,6	14	9,3	0,028
Cuartil**									< 0,001
Primero			14	87,5	61	64,9	61	48,8	
Segundo			1	6,3	15	16	16	12,8	
Tercero			0	-	17	18,1	33	26,4	
Cuarto			1	6,3	1	1,1	15	12	
Objetivo principal	0	-	15	50	75	69,4	121	80,1	< 0,001
Objetivos secundarios	0	-	13	43,3	61	56,5	98	64,9	0,001
Conflicto de intereses	0	-	1	3,3	28	25,9	117	77,5	< 0,001
Criterios IOT									0,312
Si	1	20	11	36,7	48	44,4	61	40,4	
No	4	80	18	60	49	45,4	68	45	
No necesario	0	-	1	3,3	11	10,2	22	14,6	
Tipo de ventilador utilizado	5	100	29	96,7	101	93,5	136	90,1	0,117
Tipo modo ventilatorio utilizado	5	100	29	96,7	106	98,1	146	96,7	0,634
Tipo de interfaz utilizada	4	80	27	90	100	92,6	136	90,1	0,958
Resultado final									0,719
Positivo para intervención	3	60	21	70	62	57,4	93	61,6	
Negativo para intervención	0	-	2	6,7	5	4,6	5	3,3	
No diferencias entre grupos	2	40	7	23,3	40	37	53	35,1	
No consta	0	-	0	-	1	0,9	0	-	

(\*: sobre el total de financiados; \*\*: ausencia de Factor de impacto en el primer periodo analizado; IOT: intubación orotraqueal)

Aunque el resultado final de los estudios analizados ha variado a lo largo de los años, las diferencias no alcanzan la significación estadística.

La relación entre la especialidad médica de los investigadores y el año de publicación se muestra en la Tabla 100. El valor de la mediana del número de autores en los cuatro periodos analizados han sido 5 (RIQ = 3,7), 6 ((RIQ = 4,7), 6 ((RIQ = 5,8) y 7 (RIQ = 5,10), respectivamente (p = 0,012].

Tabla 100. Especialidad de los investigadores según el año analizado.

	Años 1980-1989 (n = 5)		Años 1990-1999 (n = 30)		Años 2000-2009 (n = 108 )		Años 2010-2019 (n = 151)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Especialidad del investigador								
Medicina intensiva/Anestesiología	5	100	19	70,4	69	65,1	103	72,5	0,929
Neumología	1	20	9	33,3	37	34,9	47	33,1	0,897
Emergencias	0	-	3	11,1	18	17	13	9,2	0,492
Rehabilitación	1	20	0	-	6	5,7	12	8,5	0,351
Cirugía	1	20	1	3,7	5	4,7	9	6,3	1
Otras	2	40	4	14,8	14	13,2	20	14,1	0,484

La presencia en el manuscrito del número y tipos de objetivos primarios y secundarios según el momento de publicación se muestra en las Tablas 101 y 102.

RESULTADOS

Tabla 101. Número y tipos de objetivos primarios según el año de publicación.

	Años 1980-1989 (n = 0)		Años 1990-1999 (n = 15)		Años 2000-2009 (n = 75)		Años 2010-2019 (n = 121)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Número objetivos primarios								
1			12	80	58	77,3	101	83,5	
2			2	13,3	11	14,7	17	14	
3			1	6,7	6	8	3	2,5	
Tipos de objetivos primarios									
Mortalidad			0	-	13	17,3	10	8,3	0,584
Morbilidad			10	66,7	37	49,3	48	39,7	0,032
Estancia hospital			1	6,7	5	6,7	4	3,3	0,296
Duración ventilación mecánica			3	20	4	5,3	8	6,6	0,279
Complicaciones de VNI			0	-	8	10,7	15	12,4	0,225
Intercambio gaseoso			3	20	16	21,3	34	28,1	0,269
Parámetros respiratorios			2	13,3	8	10,7	13	10,7	0,845
Otros			0	-	7	9,3	12	9,9	0,347

(VNI: ventilación no invasiva)

Tabla 102. Número y tipos de objetivos secundarios según el año de publicación.

	Años 1980-1989 (n = 0)		Años 1990-1999 (n = 13)		Años 2000-2009 (n = 61)		Años 2010-2019 (n = 98)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Número objetivos secundarios								
1			1	7,7	13	21,3	12	12,2	
2			1	7,7	15	24,6	25	25,5	
3			5	38,5	19	31,1	24	24,5	
4			5	38,5	6	9,8	25	25,5	
5			1	7,7	5	8,2	9	9,2	
6			0	-	3	4,9	3	3,1	
Tipos de objetivos secundarios									
Mortalidad			12	92,3	26	42,6	51	52	0,231
Morbilidad			7	53,8	28	45,9	57	58,2	0,275
Estancia hospital			11	84,6	32	52,5	54	55,1	0,232
Duración ventilación mecánica			4	30,8	12	19,7	32	32,7	0,251
Complicaciones de VNI			1	7,7	8	13,1	19	19,4	0,397
Intercambio gaseoso			3	23,1	22	36,1	33	33,7	0,667
Parámetros respiratorios			1	7,7	12	19,7	25	25,5	0,131
Otros			4	30,8	27	44,3	26	26,5	0,116

Dentro de los diferentes objetivos primarios y secundarios analizados, únicamente la morbilidad como objetivo primario ha mostrado diferencias significativas en relación

con el momento de publicación. Si en el segundo periodo el 66,7% de los artículos lo valoraban como objetivo, el porcentaje disminuye al 49,3% en el tercer periodo y al 39,7% en el cuarto periodo ( $p = 0,032$ ).



---

## *V. DISCUSIÓN*

---

### V.1 GENERALIDADES

El fin último de la investigación clínica es la mejora del estado de salud de las personas. La medicina actual se caracteriza por un alto grado de complejidad y una elevada efectividad en cada una de sus disciplinas y especialidades, posible gracias a la incesante actividad investigadora que genera un continuo progreso en los conocimientos de diferentes ámbitos de la enfermedad, pero especialmente en el diagnóstico y el tratamiento.

Sin embargo, la introducción de nuevas herramientas diagnósticas, medidas preventivas o intervenciones terapéuticas debe de realizarse mediante una rigurosa metodología, debiendo cumplir unos requisitos para poder ser utilizadas en el ser humano con todas las garantías de producir beneficio y no un perjuicio. La evaluación de un nuevo tratamiento debe seguir unos pasos desde la idea original hasta la aplicación en la práctica clínica habitual<sup>144</sup>. La forma habitual de evaluar un nuevo tratamiento consiste en la realización de un experimento<sup>145</sup>. Dentro de la investigación existen múltiples diseños que intentan aportar información sobre los diferentes aspectos de la enfermedad. Si los estudios observacionales son utilizados para obtener información sin que exista una manipulación del evento a estudiar, por parte del investigador, los experimentales precisan de la manipulación de todos los aspectos de la intervención (farmacológica o no farmacológica) a evaluar por parte de los investigadores.

Dentro de los estudios experimentales, el ensayo clínico es un experimento en humanos en el que se comparan dos o más grupos de individuos, con características lo más homogéneas posibles, con el objetivo de detectar si uno de los tratamientos o intervenciones a evaluar es más o menos beneficioso que el otro. Dentro de los diferentes tipos de ensayo clínico<sup>146</sup>, el ECA es el más utilizado para evaluar la eficacia de una medida terapéutica o preventiva. Dentro de los ECA, existen diferentes subtipos y clasificaciones, pero se pueden diferenciar los dos más importantes, el ECA de grupos paralelos y el ECA cruzado. Actualmente, el ECA de grupos paralelos es

considerado el “gold standard” para establecer la efectividad de una nueva intervención. Sin embargo, para que una nueva medida terapéutica o preventiva pueda utilizarse con todas las garantías, no solo debe de ser evaluada mediante un ECA, es condición fundamental que este ECA haya sido correctamente diseñado. Es decir, debe cumplir todas las garantías de calidad metodológica para que sus resultados sean creíbles (validez interna) y extrapolables a una población con las mismas características de la muestra en la que se realizó el ensayo (validez externa), lo que conlleva un proceso arduo y complejo<sup>45</sup>. Si la evaluación de una medida determinada no cumple con rigor los criterios necesarios para garantizar la validez del estudio, sus resultados ni serán ciertos ni podrán aplicarse a los pacientes con la enfermedad evaluada. El hecho de que un estudio se defina como ensayo clínico aleatorizado no garantiza que su metodología sea adecuada, ni sus resultados válidos. Se ha calculado que entre el 30 y el 50% de los ECA presentan deficiencias metodológicas importantes<sup>147,148</sup>. Este problema se agudiza cuando la intervención en evaluación no es un fármaco, si no un dispositivo o equipo biomédico.

La OMS diferencia entre **Tecnología sanitaria** definida como la aplicación de conocimientos teóricos y prácticos estructurados en forma de dispositivos, medicamentos, vacunas, procedimientos y sistemas elaborados para resolver problemas sanitarios y mejorar la calidad de vida; **Dispositivo médico**, entendido como un artículo, instrumento, aparato o máquina que se utiliza para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad, o para detectar, medir, restablecer, corregir o modificar la estructura o la funcionalidad del organismo con algún propósito médico o sanitario, y el **Equipo médico**, definido como un dispositivo médico que requiere calibración, mantenimiento, reparación, capacitación de los usuarios y retirada del servicio, actividades gestionadas normalmente por ingenieros clínicos.

Cuando se plantea una evaluación de un equipo médico mediante un ECA, las dificultades se incrementan y la validez del estudio se compromete en muchas ocasiones. En una revisión sistemática del año 2009, Sanket et al<sup>149</sup> analizan las

## DISCUSIÓN

características metodológicas y la fuerza de la evidencia de estudios clínicos de diferentes dispositivos cardiovasculares presentados para aprobación a la Food and Drugs Administration. De los 123 estudios analizados, únicamente el 27% de ellos eran aleatorizados y el 14% habían utilizado alguna forma de cegamiento. La presencia de un grupo control solo estaba presente en el 52% de los casos y de ellos el 31% era retrospectivo. En el 78% de los casos había discrepancias entre el número de pacientes incorporados al estudio y los finalmente analizados. En 2015, Zheng et al<sup>150</sup> realizan un nuevo estudio de las mismas características, donde se analizan 83 estudios que evalúan dispositivos médicos de alto riesgo. El 45% eran ensayos aleatorizados, de los que el 30% presentaba alguna forma de cegamiento. El 81% de los objetivos primarios que evaluaba el artículo eran subrogados o de evidencia indirecta. El 40% de los estudios no mostraban la edad de los pacientes y el 30% el sexo. La conclusión de ambos estudios era similar, la calidad de los estudios que evalúan dispositivos médicos debe de ser mejorada para poder ser aprobados.

La VNI es una herramienta fundamental en el tratamiento de la IRA hipoxémica o crónica agudizada<sup>151</sup>. Se trata de un dispositivo médico que requiere de un equipo para poder ser utilizado con la mayor efectividad posible. La valoración de la VNI puede realizarse con el análisis de sus componentes, siendo los fundamentales el ventilador, el modo ventilatorio y la interfaz utilizada. Sin embargo, otros componentes o características son también esenciales. Entre ellos, las terapias o dispositivos que se utilizan asociados a la ventilación, la capacitación del equipo sanitario, y el lugar (y por tanto los medios disponibles) donde se realiza la técnica<sup>10</sup>. Todos estos factores dificultan la realización, la obtención de resultados y las conclusiones de los estudios clínicos que se han realizado para analizar la eficacia y la efectividad de la VNI en pacientes con fracaso respiratorio.

Otro problema adicional es el que presenta la patología subsidiaria del uso de la VNI. La IRA, de etiología hipoxémica o crónica agudizada, constituye un síndrome clínico secundario a múltiples patologías tanto pulmonares como extrapulmonares. Aunque la definición de ambos procesos está claramente delimitada en la literatura, una reciente

revisión ha mostrado que los criterios para definirla en los múltiples ECA publicados sobre el uso de la VNI es muy variable<sup>152</sup>. En este trabajo también se objetiva que los criterios utilizados para indicar la intubación endotraqueal, el principal resultado junto a la muerte, en los pacientes con fracaso de la VNI, son extremadamente variables entre los diferentes estudios. Esta falta de uniformidad en el diagnóstico y en la indicación de la intubación dificulta en extremo la comprensión de las conclusiones de los estudios y la extrapolación de resultados.

Otro problema adicional en relación con el uso de la VNI en la IRA es que esta puede estar ocasionada por múltiples etiologías, tanto aquellas que afectan a las vías respiratorias y el parénquima pulmonar como a causas extrapulmonares. La programación de la VNI, modo empleado y la eficacia o efectividad de la VNI difiere según la etiología del fracaso respiratorio<sup>10,11</sup>. Los ECA diseñados para valorar la técnica ventilatoria no invasiva frecuentemente incluyen pacientes de diferentes etiologías, y en muchos casos analizan en el mismo grupos pacientes hipoxémicos y crónicos agudizados, lo que dificulta aún más las conclusiones del estudio.

Otro condicionante que se suma a la heterogeneidad de pacientes que son evaluados en un mismo ensayo es la fisiopatología rápidamente cambiante que tiene lugar en muchas de las enfermedades de tipo inflamatorio que cursan con insuficiencia respiratoria, como la neumonía y el SDRA, lo que genera que los ECA con un diseño rígido en la programación de la intervención deban ser frecuentemente modificados y precisen terapias complementarias, condicionando una mayor dificultad en la comprensión de los resultados<sup>144</sup>.

No solo los componentes de la VNI, la patología subsidiaria o las definiciones del resultado principal incrementan la complejidad a la hora de evaluar un ECA relacionado con la VNI. Dentro de las características metodológicas que debe cumplir un ECA, existen algunas que pueden ocasionar serias dificultades al analizar dispositivos médicos. Entre ellas, destaca claramente el cegamiento. La utilización de

## DISCUSIÓN

técnicas de enmascaramiento tanto de los pacientes como del personal sanitario que atiende al paciente raramente ha sido utilizada en los ECAs que analizan la VNI. La utilización de dispositivos de tipo placebo (sham) en los estudios de VNI, así como en la mayoría de estudios relacionados con dispositivos médicos es poco frecuente. La eficacia o efectividad producida por el efecto placebo no ha sido bien analizada en los estudios de VNI, pero sin duda puede existir. En un estudio publicado en 2013 por Meissner et al<sup>153</sup> se analiza el poder de varios tipos de placebos en la profilaxis de la migraña, encontrando que el 58% de los pacientes tenían una respuesta positiva a la cirugía sham, un 38% a la acupuntura sham y solo un 22% al placebo farmacológico. Sin embargo algunos autores sostienen que la utilización de un dispositivo placebo no sería necesaria cuando en el ensayo clínico se analizan variables como la mortalidad<sup>154</sup>. Sin embargo, muchos de los ECAs que evalúan la VNI utilizan como resultado principal la intubación endotraqueal o variables subrogadas, y la efectividad de un dispositivo sham es desconocida.

Lo que sí es conocido es la relación que existe entre una metodología deficiente y un mejor resultado de la intervención a analizar. En uno de los primeros estudios que evaluó la relación entre calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorios y el resultado de la intervención, se analizaron 250 ECAs de 33 metaanálisis. En relación con el enmascaramiento, los estudios que no realizaban un doble ciego tenían un efecto mayor de la intervención, con un aumento de la OR del 17% sobre lo que le correspondería si se hubiera enmascarado los pacientes<sup>85</sup>.

Otro problema adicional es el referido a la presencia del grupo control. Los ECAs, en su forma más tradicional, están formados por dos grupos de pacientes concurrentes en el tiempo, uno de los cuales recibe la intervención a estudio y otro que no la recibe. En este caso, o reciben una terapia alternativa (la que está vigente en el momento de realizarse el estudio) o recibe un placebo, o un dispositivo sham, o no recibe nada. En el caso de los ECAs sobre VNI, el grupo control también es motivo de controversia. El tratamiento de la IRA es un continuum entre las formas más sencillas de soporte respiratorio hasta la más compleja. La VNI se ha utilizado en varios escenarios clínicos,

en pacientes con posibilidad de desarrollo de IRA para prevenir su aparición, en pacientes con IRA establecida para prevenir la intubación endotraqueal y la ventilación invasiva, o incluso como alternativa a la ventilación invasiva tradicional. Existe un cuarto escenario de utilización de la VNI, que consiste en la mejoría sintomática del paciente o el incremento de vehiculización de medicación de tipo aerosol adjunta. En cada escenario clínico el grupo control es diferente, recibiendo desde la aplicación de oxigenoterapia clásica a bajo flujo, sistemas de oxigenoterapia de alto flujo o ventilación invasiva tradicional. Pero en muchas ocasiones, el ECA tiene como objetivo el comparar diferentes ventiladores, modos ventilatorios, protocolos de actuación o diferente interfaz. Esta heterogeneidad en los diferentes grupos control empleados también dificulta la comprensión de los resultados y las conclusiones.

Finalmente, la mayoría de ECAs publicados sobre VNI se han realizado en el paciente agudo con IRA hipoxémica, estando ingresado en una UCI. Las características del paciente crítico lo hacen especial a la hora de ser evaluado mediante estudios de investigación. A la suma de los problemas anteriormente mencionados se añade la idiosincrasia del paciente críticamente enfermo ingresado en muchas ocasiones en UCI. Se trata de un paciente con una afectación sindrómica, la IRA, producida por enfermedades muy diversas, con diferentes grados de gravedad, con una fisiopatología rápidamente cambiante, y generalmente afecto de varias comorbilidades. Estos pacientes precisan de múltiples medicamentos y medidas de soporte orgánico, estando expuestos a complicaciones inherentes a la enfermedad que motiva el ingreso hospitalario pero también a las múltiples exposiciones instrumentales que se precisan durante su estancia. Por todo ello, en muchas ocasiones los resultados de los ensayos clínicos en UCI son difícilmente extrapolables a otros ámbitos<sup>144</sup>.

La investigación médica suele comenzar cuando al investigador se hace una pregunta que precisa aclarar mediante un estudio. La investigación acaba cuando el investigador publica su trabajo y el lector lo analiza críticamente y aplica sus conclusiones a la práctica clínica diaria. La investigación precisa ser difundida de forma íntegra y en un

## DISCUSIÓN

formato adecuado para que el lector sea capaz de analizarlo de forma correcta y pueda evaluar la validez del documento. La falta de rigor metodológico y la presencia de sesgos en la investigación deben de minimizarse al máximo para que el coste en tiempo y recursos que conlleva la investigación biomédica se emplee de forma conveniente.

La presencia de sesgos en cualquier tipo de estudio es elevada<sup>155</sup>, y el ECA no está exento de ellos, afectando a cualquier disciplina médica<sup>156</sup> y siendo en ocasiones difícil de detectar. Incluso los revisores bien entrenados no están libres de ello. Múltiples trabajos han objetivado que en el análisis de sesgos presentes en los ECAs que forman parte de las revisiones realizadas por la Colaboración Cochrane es frecuente una infraestimación del riesgo de sesgo detectado por los diferentes grupos de investigadores<sup>157-160</sup>.

La presencia de sesgos se puede relacionar con una estimación inadecuada del efecto de la intervención. La influencia de las características del diseño y sus errores en el efecto estimado de una intervención fue analizado por Savovic et al<sup>161</sup> en un estudio que combina datos de 7 estudios metaepidemiológicos con información de 1973 ensayos clínicos. El efecto de la intervención, sobre todo de resultados de índole subjetiva, se exagera en los ensayos realizados con una generación de la secuencia de aleatorización inadecuada o poco clara, con una ausencia o no clara información sobre la ocultación de la secuencia de la aleatorización y o con ausencia de doble ciego. Sin embargo, otros resultados de índole más objetiva no se afecta tanto por la presencia de sesgos metodológicos. Debido a ello, el juzgar simplemente a un ensayo clínico como de alto o bajo riesgo de sesgo puede ser a menudo inapropiado. El lector debe considerar el riesgo de sesgos en el contexto de otros factores que pueden influir en la fiabilidad de los hallazgos, incluyendo el tipo de resultado evaluado, el tamaño muestral, las fuentes de financiación, la relevancia del ensayo, la idoneidad de la población analizada, el tipo de análisis empleados y la importancia general de los resultados del estudio<sup>162</sup>

## V.2 CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS Y FORMALES DE LOS ECAs ANALIZADOS

La declaración CONSORT, publicada originalmente en 1996 y revisada en 2001, es un conjunto de directrices diseñadas para mejorar la presentación de los ECAs, habiéndose demostrado en estudios posteriores que el uso de estas directrices se asocia con incremento en la calidad de los artículos<sup>163</sup>. Progresivamente la declaración CONSORT fue ampliándose para cubrir diferentes diseños de investigación e intervenciones no farmacológicas, como técnicas quirúrgicas, dispositivos médicos, técnicas de rehabilitación, psicoterapia e intervenciones conductuales, complementarias o alternativas a métodos tradicionales. Pese a la amplia difusión de la declaración CONSORT y de sus ampliaciones, la publicación de estudios con importantes déficits metodológicos sigue siendo muy frecuente<sup>54</sup>. En un estudio comparativo entre ECAs publicados en revistas que recomendaban la Declaración CONSORT frente a ECAs publicados en revistas donde no se recomendaba, se analizaron 27 ítems de diferentes aspectos metodológicos. En 25 de estos ítems los resultados fueron mejores en los ECAs publicados bajo la recomendación de la Declaración CONSORT aunque únicamente en cinco de ellos las diferencias fueron significativas. La variable con mayor diferencia fue la presencia de ocultación de la secuencia de aleatorización, que estuvo presente en el 45% de los estudios de revistas que recomendaban seguir las normas CONSORT frente al 22% en las que no las recomendaban<sup>164</sup>.

De acuerdo con lo anteriormente comentado, en este trabajo donde se analizan las características metodológicas de los ECAs sobre el uso de la VNI en los pacientes con fracaso respiratorio agudo, el principal hallazgo es el importante porcentaje de inadecuaciones metodológicas en los ECAs analizados junto a una heterogeneidad muy importantes de variables que pueden condicionar una merma de la validez del estudio.

Actualmente, aun con escasa evidencia científica, la VNI se ha utilizado en prácticamente todas las etiologías del fallo respiratorio. De hecho, en los ECAs publicados, la población reclutada y analizada es muy variada. De los 294 ECAs

## DISCUSIÓN

evaluados, la mayoría se centran en pacientes con IRA postoperatoria, teniendo en cuenta que esta patología puede estar producida por múltiples causas, en diferentes escenarios clínicos (tratamiento o prevención del fallo respiratorio) y afectar a diferentes tipos de enfermos con predominio de pacientes en el postoperatorio de tórax, incluyendo patología pulmonar o cirugía cardiaca, y abdomen<sup>165</sup>, seguidos del EPOC agudizado y la insuficiencia cardiaca aguda. El 6,5% de los ECAs se han realizado en pacientes con fracaso respiratorio de cualquier etiología (crónica agudizada o hipoxémica) y el 8,2% en una amplia variedad de etiologías de fallo hipoxémico. La importancia de analizar la eficacia de la VNI en grupos más homogéneos de pacientes fue estudiada hace años por Domeniguetti et al<sup>166</sup>. En un estudio observacional donde se analizaba la efectividad de la VNI en pacientes con edema agudo pulmonar y neumonía, la evolución clínica era totalmente diferente en los dos grupos. Pocos estudios analizan a los pacientes con IRA de novo. Únicamente 3 ECAS analizan pacientes con neumonía y otros 3 con SDRA. Aunque los datos disponibles en la actualidad, derivados de estos ensayos clínicos, son insuficientes para aconsejar el uso de la VNI en estos pacientes<sup>11</sup>, en la práctica clínica es uno de los principales motivos de uso del soporte no invasivo<sup>27</sup>.

De forma similar a estudios previos, en el presente estudio se realizó una distribución de los ECAS según el área geográfica donde tuvo lugar el ensayo clínico, mostrando un claro predominio del hemisferio occidental<sup>167,168</sup>. La mayoría de los ECAs se han realizado en Europa. Sin embargo, un número importante de ECAs se han llevado a cabo en países asiáticos y tanto en América del Norte como del Sur, con un menor número en África y Oceanía. Independientemente del uso de la VNI y de las características sociodemográficas de los pacientes en los diferentes ensayos, la presencia de ECAs en los 5 continentes permite aquilatar mejor la validez externa de los estudios clínicos. Por países, Francia lidera la producción científica en este campo con 54 ensayos realizados o liderados por investigadores de ese país, seguido de Italia y Brasil.

Entre los ítems analizados en la sección Título y Resumen del artículo destacan la frecuente inadecuación en el Título del artículo. La selección de artículos por parte del personal sanitario comienza con la búsqueda bibliográfica, en la actualidad generalmente mediante un sistema electrónico. La información que ofrece el título sobre el diseño del estudio es de gran relevancia, pues en muchos casos el título es el primer elemento del artículo científico con el que entra en contacto el lector. El título es una parte importante del manuscrito ya que identifica y describe su contenido, distinguiéndolo de otros de naturaleza similar. Su papel es fundamental a la hora de captar la atención e interés del lector, por lo que de su correcta redacción dependerá que se continúe leyendo el trabajo. El resumen, por su parte, debe de comunicar de forma rápida y precisa el contenido básico del artículo sin tener que recurrir al resto de la información. A través de su lectura debemos ser capaces de estimar la relevancia del tema tratado en el artículo para luego decidir si presenta interés o no consultar su contenido. Tanto el título como el resumen, son las partes del artículo que se incluyen en los sistemas de información y las bases bibliográficas. En nuestro trabajo, mientras que únicamente el 46,9% de los títulos mostraban la palabra “aleatorizado”, el resumen lo mostraba en el 98,3%. Siete resúmenes de los artículos no mostraban una forma estructurada y en cinco no mostraban el número de participantes en el ECA.

Tras el título, el resumen es la parte más leída y consultada. Aunque cada revista puede preferir un modelo diferente de Resumen, la mayoría, y sobre todo las de mayor factor impacto, lo prefieren estructurado<sup>169</sup>. El abstract o resumen debe estar escrito de forma cuidadosa, ya que incluso un artículo con un buen contenido puede ser rechazado debido a un resumen mal escrito<sup>170</sup>. Pocos artículos han abordado la inadecuación del título y abstract. Farrokhyar et al analizaron la calidad metodológica de 50 ECAs de cirugía de bypass coronario publicados entre los años 2000 a 2005<sup>167</sup>, el 98% de los títulos o resumen identificaban el artículo como aleatorizado. En un análisis de 66 ECAs publicados en 11 revistas de enfermería indexadas entre 2008 y 2014, la identificación de ensayo clínico en el título del artículo se objetivó en el 42,4%, y el formato estructurado en el resumen en el 77,3%<sup>171</sup>. En un reciente estudio que evalúa

## DISCUSIÓN

ensayos clínicos sobre intervenciones realizadas por farmacéuticos, se analizan los últimos 50 ECAs que aparecen en Medline (con fecha final de 30 de noviembre del 2017). La identificación de aleatorizado en el título se objetivó en el 64% de los casos, y el resumen estructurado en el 82%<sup>168</sup>.

En el apartado Introducción, la información presentada debe mostrar principalmente 4 puntos claves<sup>169</sup>: la importancia del tema, la presencia o ausencia de referencias a publicaciones previas que han abordado el tema motivo de la investigación, la presencia de graves lagunas en los conocimientos actuales sobre el tema y la hipótesis del trabajo actual o los objetivos del mismo.

La presencia o ausencia de evidencia científica relacionada con la pregunta de investigación la va a proporcionar una búsqueda bibliográfica exhaustiva y el análisis crítico de la misma, que debe realizarse antes de iniciar la investigación. El investigador elabora una explicación provisional del problema, e incluso propone un supuesto que establece una relación entre una causa y un efecto<sup>172</sup>. De esta forma se formula la hipótesis de trabajo y posteriormente los objetivos por parte del investigador. Los objetivos son los fines o propósitos que se esperan alcanzar con la investigación. Por tanto están íntimamente ligados a la hipótesis de trabajo. Aunque habitualmente se enuncian de forma jerárquica como primario o secundarios, en ocasiones se enuncian de forma general. Pero su formulación debe de contemplar tres elementos fundamentales: el motivo del estudio (que corresponde a la exposición o intervención de interés), la variable de respuesta con la que medimos el efecto de la intervención o la asociación y la población a estudio. Tanto la hipótesis como los objetivos de la investigación deben de ir situados en el último párrafo de la Introducción del artículo.

En el análisis de los ECAs que tratan la VNI en el paciente con IRA, la presencia de referencias o bien la ausencia de evidencia previa estuvo presente en la mayoría de los casos (95,9% de los ECAs), así como la presencia de una hipótesis de trabajo o de los objetivos del mismo (96,3%). Sin embargo, algunos artículos son publicados sin presentar ni hipótesis ni objetivos, lo que no debería ocurrir en ningún caso. En el

estudio que analiza los ECAs de enfermería el porcentaje de adecuación fue del 97 y 90,9% respectivamente<sup>171</sup>. En el estudio realizado por Ritchie et al sobre la adecuación metodológica en los ensayos clínicos sobre intervenciones farmacéuticas, la adecuación fue del 100 y 98% respectivamente<sup>168</sup>. En el estudio de Farrokhyar et al, la adecuación de la introducción se consideraba correcta en el 98% de los casos<sup>167</sup>.

El análisis de la sección de Métodos es la más importante para analizar los posibles sesgos de los estudios y por tanto la validez de los mismos. En los ECAs analizados, las inadecuaciones objetivadas en la descripción de la metodología empleada son muy frecuentes.

Un trabajo de investigación y el artículo donde queda plasmado ese trabajo debe definir de forma clara el tipo de diseño utilizado por el equipo investigador. Únicamente en el 20,1% de los ECAs analizados en nuestro trabajo definen de forma precisa el tipo de estudio realizado, y en la gran mayoría de los ensayos no se mencionó si el protocolo original de investigación había sido modificado o no, en algún momento del estudio. La definición de un ensayo clínico frecuentemente se presentaba como “estudio controlado y aleatorizado”, añadiendo en ocasiones si el estudio se realizó con grupos paralelos o si el diseño fue de tipo cruzado. Un resultado similar muestra el estudio sobre ECAs de enfermería, donde la definición del tipo de diseño se consideró adecuada únicamente en el 22,7% de los casos y solo se mencionaron modificaciones en el diseño tras el inicio del ensayo en el 7,6%<sup>171</sup>. En el estudio de Ritchie et al, la descripción del tipo de estudio se consideró adecuada en el 36% de los casos<sup>168</sup>.

Por otro lado, la mayoría de los ECA tienen como objetivo determinar si una intervención es superior a otra. Sin embargo existen ECAs cuya finalidad es determinar si una intervención es terapéuticamente igual de eficaz a otra (ensayos de equivalencia) o que un nuevo tratamiento no es peor que el tratamiento de referencia (ensayos de no inferioridad)<sup>173</sup>. Las declaración CONSORT se ha adaptado a estos tipos

## DISCUSIÓN

de ECA por sus peculiaridades intrínsecas<sup>105</sup>. En el análisis de los ECAs evaluados, 239 han sido ECA de grupos paralelos y 55 de diseño cruzado. Del total, siete (2,4%) ECAs han sido diseñados como de no inferioridad, seis con diseño de grupos paralelos y uno con diseño cruzado.

Si un porcentaje elevado de estudios presenta deficiencias para especificar de forma precisa el tipo de ensayo realizado, cobra aun mayor relevancia el hallazgo de que en un porcentaje no despreciable faltan los criterios de selección del paciente. Al igual que los objetivos de un estudio, es fundamental que todo trabajo de investigación especifique claramente los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, punto necesario y esencial para poder extrapolar los resultados de la investigación a los pacientes de otros ámbitos geográficos. En el 3,7% de los estudios analizados no se exponen en el artículo los criterios de inclusión y en el 7,2% los de exclusión, ni en el apartado de Métodos, ni en la Discusión se hacen mención de este hallazgo ni del porqué de la falta de este punto tan importante para valorar un estudio. Este error por parte de los investigadores, pero también responsabilidad de los revisores de las revistas implicadas, es difícil de explicar. Este hallazgo se repite en un análisis de ensayos clínicos aleatorizados editados entre los años 1980 a 2002 en revistas biomédicas chilenas, donde el 4% de los ensayos no presentaban los criterios de inclusión<sup>174</sup>. De forma similar, en un estudio que analizaba los ECAs publicados de 1994 a 2005 en revistas médicas con un factor de impacto mayor de 2,5 y una publicación mínima mensual, el 12% de los ensayos analizados no presentaban claramente los criterios de exclusión<sup>175</sup>. En el estudio de Farrokhyar et al los criterios de selección faltaban en el 6% de los casos<sup>167</sup>, y en el estudio de Ritchie et al, en el 4% de los ensayos<sup>168</sup>

Otro punto esencial para evaluar la validez externa del artículo y la extrapolación de resultados es el conocimiento del ámbito donde se ha realizado el trabajo. La mayoría de los estudios de pacientes con IRA y necesidad de VNI se han realizado en UCI, área de urgencias y planta de hospitalización de neumología, donde se atienden a estos pacientes, así como el hecho de si el estudio ha sido realizado en uno o en varios

centros. En un porcentaje muy elevado, el artículo no aclara dónde se realiza el estudio ni cuántos servicios clínicos se han involucrado en ello. De igual forma, aunque la mayoría de los trabajos se han realizado en un único centro, y solo el 24,1% fueron estudios multicéntricos, en el 3,4% de los casos no se ha podido encontrar esa información en el manuscrito. En el análisis de ensayos clínicos publicados en revistas chilenas, el 4% de los ensayos no clarificaba el lugar de realización del estudio<sup>174</sup> y este dato estaba ausente en el 2% de los casos en el estudio de Ritchie et al<sup>168</sup>. Esta falta de información dificulta la comprensión del artículo y compromete la validez externa de las conclusiones.

Importante para la comprensión del ensayo clínico es la identificación de las variables que miden los investigadores, sobre todo las relacionadas con la intervención y las variables de respuesta. En nuestra serie de casos, el 97% de los ECAs identifican claramente las variables respuestas, muy similar al estudio de Ritchie et al, variable que presentaron el 94% de los trabajos analizados<sup>168</sup>, mientras que en el estudio realizado en ECAs de enfermería el resultado era mucho menor, 81,8%<sup>171</sup>.

La gran mayoría de los estudios analizados han evaluado las diferencias de resultados entre dos grupos de comparación, generalmente el uso de VNI con respecto a otra terapia alternativa del fracaso respiratorio. El porcentaje de trabajos en los que los grupos de comparación fueron más de dos fue mucho menor. De los 294 ECAs analizados, dos trabajos presentaban 6 grupos de comparación y en uno fueron 15. Se trata de estudios cruzados, donde se precisa un menor número de pacientes y donde, de forma secuencial, se van analizando diferentes pautas de tratamiento ventilatorio, modificándose los parámetros empleados en la VNI. De igual forma, la mayoría de los estudios analizados han evaluado parámetros de eficacia de la VNI, siendo menos frecuente los estudios que evalúan terapias complementarias o seguridad (efectos secundarios). Los grupos de comparación han sido muy diferentes, predominando las comparaciones entre VNI y otras formas de tratamiento del fracaso respiratorio.

## DISCUSIÓN

La validez interna de un estudio está relacionada claramente con una serie de factores. Entre los más importante se encuentran los relacionados con la aleatorización de los pacientes, cómo se realiza ésta, y cómo se produce la ocultación de la secuencia de aleatorización. La aleatorización es la asignación no predecible de los sujetos que forman parte de un estudio a uno de los grupos analizados. El objetivo de la aleatorización es equilibrar los grupos que intervienen en el estudio, de forma que sean homogéneos en la distribución de los factores, conocidos o desconocidos, que puedan sesgar los resultados del estudio. De esta forma, al terminar el estudio, las diferencias en los objetivos analizados que puedan existir entre los grupos serán probablemente debidas al efecto de la intervención analizada.

La mayoría de los estudios analizados no aportan suficiente información para definir estos puntos. Únicamente en el 48,3% de los ECAs se mencionaba en el manuscrito cómo se había realizado la generación de la secuencia de aleatorización, fundamentalmente mediante un programa informático (en el 76,8% de aquellos en los que se especificó), mediante una tabla de números aleatorios (21,1%), mediante lanzamiento de una moneda al aire en un caso, el método de cuadrado latino en otro caso, y mediante el número de la historia clínica del paciente en otro caso.

El método utilizado para generar la secuencia de aleatorización se describió en el 30% de los artículos analizados en el estudio de Farrokhyar et al<sup>167</sup> y en el 56% de los ECA en el trabajo de Ritchie et al<sup>168</sup>. En relación con el tipo de aleatorización, ésta solo se mencionaba en el 27,9% de los casos, con un predominio de aleatorización en bloques y estratificada, y en un menor número de casos mediante aleatorización simple. Solo hubo un caso de aleatorización adaptativa.

El tercer punto importante en relación con el proceso de aleatorización es el ocultamiento de la asignación. Se trata del proceso que impide que cualquier participante o investigador del estudio conozca anticipadamente el grupo al cual serán asignados los sujetos. Es importante que la decisión de reclutar a un participante se tome sin conocimiento del tratamiento al cual será asignado, ya que el conocimiento

de esa información puede afectar a la decisión. El proceso de ocultación no debe confundirse con enmascaramiento. La ocultación de la asignación busca evitar el sesgo de selección del paciente a un grupo determinado, mientras que el enmascaramiento busca evitar los sesgos de desempeño y de verificación (respuesta diferente al tratamiento o la medición del efecto del tratamiento debido a que se conoce qué tratamiento se recibió).

Existen diferentes modos de realizar la ocultación, desde los más simples, como el uso de sobres cerrados en cuyo interior se encuentra la información sobre a qué grupo ha sido asignado el paciente, hasta los métodos de asignación independiente. Muchos de los métodos adecuados para el ocultamiento de la asignación incorporan la participación externa. Una técnica común es el uso de un sistema central de aleatorización telefónica o mediante sistemas informáticos en los centros de investigación. Colocar las asignaciones en sobres lacrados, opacos (imposibles de leer mientras se mantengan cerrados) y numerados de manera secuencial también puede ser un buen mecanismo para el ocultamiento de la asignación. En muchas ocasiones, este punto se obvia en el artículo publicado.

Hewitt et al publican un estudio sobre la adecuación de la ocultación de la aleatorización en los ECAs publicados durante el año 2002 en 4 de las revistas médicas más prestigiosas (BMJ, JAMA, The Lancet y New England Journal of Medicine). De los 234 ensayos clínicos aleatorizados, la ocultación fue adecuada en el 56%, en 18% fue considerada inadecuada y en el 26% no clara<sup>176</sup>. En el trabajo que analiza artículos en las revistas de enfermería únicamente en el 21,2% de los casos se constata un mecanismo para ocultar la secuencia de selección aleatoria<sup>171</sup>, en el estudio realizado en revistas chilenas en el 29%<sup>174</sup>, en el de Ritchie et al en el 30%<sup>168</sup>, mientras que en nuestro trabajo, en el 47,6% de los ensayos analizados se había hecho un esfuerzo para mantener oculta la secuencia de la aleatorización. La mayoría de los casos se ha realizado mediante el sistema de sobres cerrados, pero de los 112 casos en que se usaron, en 58 de ellos no se llegaba a especificar si los sobres eran opacos. En un caso,

## DISCUSIÓN

el manuscrito refiere que la ocultación se ha realizado mediante una lista en el despacho de la secretaria del servicio clínico donde se realizó el trabajo de investigación. Casi la mitad de los ECAs donde se menciona en el manuscrito la presencia de ocultación de la aleatorización, ésta podría considerarse como inadecuada, lo que compromete de forma seria la validez de los estudios.

La aleatorización tiene el propósito de crear grupos de sujetos con características sociodemográficas y clínicas similares al inicio del estudio. Pero también es necesario que durante el estudio las medidas llevadas a cabo en los pacientes sean similares en los grupos estudiados. Esta similitud debe de contemplar las medidas diagnósticas, monitorización, soporte y terapéuticas utilizadas. Es preciso que el manuscrito contemple este punto importante para poder asociar únicamente a la intervención en estudio las diferencias finales entre grupos. Únicamente 197 (67%) ensayos clínicos hacían referencia a la similitud de las intervenciones tras el ingreso.

El enmascaramiento o cegamiento, que consiste en el desconocimiento de la asignación de los participantes a los grupos evaluados, aún siendo un proceso habitual en los ECAs donde se evalúan fármacos, resulta mucho más complejo en los ensayos donde se evalúan tecnología o dispositivos biomédicos<sup>177</sup>.

En nuestro estudio, únicamente en 37 (12,6%) de los estudios analizados los investigadores realizaron un esfuerzo para mantener el cegamiento de los pacientes, médicos o investigadores. De ellos, en 12 casos el ensayo es denominado ciego simple y en 15 doble ciego. Sin embargo los autores no explican de forma conveniente como lograron el cegamiento. De los 294 estudios analizados conviene destacar que sólo en cinco casos se utilizó un dispositivo sham en el ECA para mantener el cegamiento.

En el estudio realizado por Manríquez et al, donde se analizaron ensayos clínicos aleatorios en revistas chilenas, el cegamiento se realiza en el 39% de los casos<sup>174</sup>, en el 30% en el trabajo de Farrokhyar et al<sup>167</sup>, en el 28,8% en el trabajo de Guzman et al<sup>171</sup> y en el 52% del trabajo de Ritchie et al<sup>168</sup>.

La relación entre el cegamiento o enmascaramiento de los grupos a estudio y el resultado del ensayo ha sido ampliamente estudiada en diferentes campos de la medicina, incluso entre las diferentes formas de cegamiento, con resultados a veces contradictorios. En un estudio sobre 21 ensayos clínicos en el que se analizó el cegamiento de los asesores que evalúan la presencia del objetivo del ensayo, en aquellos en los que no se realizó el cegamiento, el efecto de la intervención era mayor<sup>178</sup>. En un análisis de 540 ECAs en el campo de salud oral y dental, donde el cegamiento es complejo, se objetiva una clara relación entre la ausencia de cegamiento y un mayor efecto de la intervención<sup>179</sup>. Sin embargo no todos los estudios encuentran estos mismos hallazgos. Moustgaard et al<sup>180</sup> analizan 1153 ECAs de 142 metaanálisis y no evidencia diferencias en el efecto del tratamiento entre la presencia o no de cegamiento de pacientes, personal sanitario o los responsables de recogida y análisis de resultados. Los mismos autores concluyen que estos resultados pueden reflejar que el cegamiento es menos importante de lo creído o que las limitaciones de los estudios metaepidemiológicos como son las imprecisiones o los confusores residuales dificultan el hallazgo de la asociación.

La implementación, la información sobre quién se encarga de la logística de la aleatorización, el reclutamiento de los pacientes y su asignación a los diferentes grupos analizados, es un punto importante que garantiza un correcto proceso metodológico. El manuscrito debe incluir esta información. No obstante, un porcentaje muy bajo (5,8%) de ensayos clínicos informan sobre la implementación, generalmente realizada por personal independiente del equipo investigador y de los facultativos que atienden directamente a los pacientes. Probablemente en la mayoría de los estudios que no aportan esta información, serían los propios autores del manuscrito los encargados de éstas tareas. Nuestro resultado contrasta con el obtenido en el estudio sobre ensayos clínicos de enfermería donde la implementación es mencionada en el 21.2% de los estudios<sup>171</sup>, y en el de Ritchie et al, en el que fue del 44%<sup>168</sup>. Sin embargo, en el estudio de Farrokhyar et al, la implementación únicamente se comunicó en el 10% de los casos<sup>167</sup>.

## DISCUSIÓN

En la parte final de la sección Métodos se detalla el análisis estadístico del trabajo de investigación. En este apartado deben estar incluidos varios aspectos esenciales, uno de los cuales es el cálculo del tamaño de la muestra. En toda investigación, clínica o básica, los datos obtenidos a partir de las mediciones dan el sustento para realizar inferencias sobre la realidad. Además de la calidad de estas mediciones, el tamaño de la muestra, es decir, el número de sujetos de investigación a incluir en un estudio, es uno de los elementos más trascendentes<sup>181</sup>. La realización de un estudio de investigación sin un cálculo del tamaño muestral previo puede condicionar que reclutemos un número de sujetos demasiado pequeño, pudiendo quedar la pregunta del estudio sin respuesta. Por el contrario, el análisis de una muestra demasiado grande conlleva un enorme sobrecoste en tiempo y recursos. Por ello, es de vital importancia el determinar el tamaño de la muestra según el diseño y los objetivos del estudio. Cometer errores en el cálculo del tamaño de la muestra puede llevar a resultados incorrectos o insignificantes.

En la muestra de ECAs analizada en nuestro trabajo, únicamente en 152 (51,7%) de los casos se mencionó que se había realizado un cálculo del tamaño muestral. Sin embargo, el número final de pacientes a analizar mediante el cálculo del tamaño muestral solo se muestra en 147 (50%) de los ECAs. Una de las variables necesarias para el cálculo del tamaño muestral es el poder estadístico. Este se define como la probabilidad de que un estudio de un determinado tamaño detecte como estadísticamente significativa una diferencia que realmente existe<sup>182</sup>. Habitualmente los estudios biomédicos calculan el tamaño muestral con un poder del 80% o 90%. En la muestra de ECAs analizados, la mayoría de los estudios que calculan la muestra lo hacen asumiendo un poder del 80% y del 90%. Sin embargo, en algunos casos utilizan otros valores, de hecho en un ECA el valor utilizado es el 81% y en otro caso el 86%. En el estudio de Farrokhyar et al, el cálculo del tamaño muestral se había realizado en el 28% de los casos <sup>167</sup>, en el trabajo realizado en revistas de enfermería en el 9,1%<sup>171</sup>, mientras que en el estudio de Ritchie se había realizado en el 60%<sup>168</sup>.

Un segundo punto de interés en el proceso estadístico del ensayo clínico es la programación o no de análisis intermedios. Un análisis intermedio es aquel que se lleva a cabo antes de la conclusión de un ensayo clínico, utilizando únicamente los datos que se han obtenido hasta el momento<sup>183</sup>. Los análisis intermedios pueden ser cegados o no cegados y pueden realizarse por varias razones:

- Para la revisión temprana de los datos con el objetivo de asegurar que los sujetos no estén siendo expuestos a un nivel inaceptable de riesgo.
- Para comprobar si es posible interrumpir el estudio antes de tiempo por una de las siguientes razones: el producto es tan eficaz que no es necesario completarlo para demostrar su importancia o por el contrario para valorar la futilidad de seguir el trabajo de investigación porque los resultados en los grupos analizados son tan similares que raramente podrían modificarse aunque se siguieran reclutando pacientes.
- Si se desea verificar algunos de los supuestos que se utilizaron en el diseño original y en los cálculos del tamaño de la muestra del ensayo (como la variabilidad dentro del grupo, las tasas de reclutamiento o la tasa de evento) para ver si el tamaño total de la muestra debe ajustarse.

Mientras que en el estudio realizado en revistas de enfermería<sup>171</sup>, el 33,3% de los ensayos mencionaban análisis intermedios, en nuestro trabajo únicamente en 26 (8,8%) de los estudios analizados se hace mención a la realización de estos análisis, de los que en 4 casos se mencionan los análisis intermedios para decir que no se realizan.

Finalmente, en el análisis estadístico se deben mencionar los métodos estadísticos utilizados para la comparación entre las diferentes variables analizadas. Esta variable está presente en la mayoría (97,6%) de los estudios analizados, y en el 31,6% se hace mención a la presencia de estadística adicional, fundamentalmente análisis de subgrupos, análisis de supervivencia y técnicas multivariante. Este resultado es

## DISCUSIÓN

sensiblemente más bajo que el comunicado por Guzman et al, donde el 83,3% de los ensayos comunican análisis estadísticos adicionales<sup>171</sup> y en el 80% del trabajo de Ritchie et al<sup>168</sup>.

Dentro de la Sección de Resultados, la falta de información sigue siendo frecuente. El periodo de tiempo durante el que se realizó el reclutamiento de pacientes solo fue cumplimentada en el 61,2% de los ECAs analizados en nuestro trabajo, de forma similar al 66% mostrado por Farrokhyar et al<sup>167</sup>, superior al 43,9% del trabajo de Guzman et al<sup>171</sup> pero menor que el mostrado por Ritchie et al, 88%<sup>168</sup>. Saber cuándo se llevó a cabo un estudio y durante qué período se reclutaron los participantes coloca el estudio en su contexto histórico. Las terapias médicas y quirúrgicas, incluidas las terapias simultáneas, evolucionan continuamente. Este hecho puede afectar a la atención de rutina que se brinda a los participantes durante un ensayo. Conocer la velocidad a la que se reclutaron los participantes también puede ser útil, especialmente para otros investigadores.

La duración del seguimiento no siempre es un período fijo después de la asignación al azar. En muchos ECAs en los que el resultado consiste en el momento de un evento, el seguimiento de todos los participantes finaliza en una fecha específica. Se debe proporcionar esta fecha, y también es útil informar sobre la duración mínima, máxima y mediana del seguimiento<sup>53</sup>. La inmensa mayoría de los ECAs que se analizan siguen a los pacientes únicamente durante el periodo de hospitalización, con una mínima proporción en los que se realiza un seguimiento en los siguientes meses. La Declaración CONSORT recomienda estrechamente la presentación de un diagrama de flujo de los pacientes en los ECAs. Este muestra el flujo de participantes a través de cada etapa del ensayo. Para algunos ensayos aleatorios, el flujo de participantes a través de cada fase del ensayo puede ser relativamente sencillo de describir, particularmente cuando no hubo pérdidas de seguimiento o exclusiones.

Sin embargo, en los ensayos complejos, puede ser difícil para los lectores discernir por qué algunos participantes no recibieron el tratamiento asignado, cuántos pacientes se

perdieron durante el seguimiento o se excluyeron del análisis<sup>102</sup>. En nuestra serie de ECAs, el 56,5% de los ensayos clínicos habían representado un diagrama de flujo de pacientes. En el estudio de Farrokhyar et al<sup>167</sup>, el diagrama de flujo únicamente se había representado en el 16% de los casos. En un estudio transversal publicado en el año 2011 donde se analizan 469 ECAs publicados en 2009, el 56% de ellos mostraba un diagrama de flujo<sup>184</sup>. Recientemente, en un estudio comparativo donde se analizaron los ECAs editados entre el año 2014 al 2016, en dos revistas de farmacología, una de ámbito internacional (European Journal of Clinical Pharmacology) y otra nacional (Indian Journal of Pharmacology), la tasa de ensayos clínicos con diagrama de flujo fue del 76,6% y 37,5% respectivamente<sup>185</sup>.

La presentación de un diagrama de flujo en el estudio de Guzman et al estuvo presente en el 47% de los ensayos clínicos<sup>171</sup> y en el 60,4% de los del estudio de Ritchie<sup>168</sup>. El diagrama de flujo permite valorar las diferencias entre los pacientes potencialmente elegibles para el tratamiento a evaluar y los que fueron finalmente analizados. La diferencia entre pacientes inicialmente elegibles y los aleatorizados puede afectar a la validez externa del estudio, mientras que las pérdidas post-aleatorización afectan claramente a la validez interna. En los ECAs analizados en nuestro estudio se reportan pérdidas en aproximadamente un tercio de los ensayos analizados, con un valor mediana del 4% de pacientes perdidos respecto a los inicialmente aleatorizados. En el análisis de ensayos clínicos en enfermería, el 47% de los ensayos mencionan exclusión de participantes<sup>171</sup>.

Entre los hallazgos inesperados obtenidos en este trabajo destaca el porcentaje de estudios en los que existe una discrepancia entre el número de pacientes que debían de haberse incluido mediante el cálculo del tamaño muestral y los finalmente aleatorizados. De los 147 ensayos clínicos en los que se realizó el cálculo de tamaño muestral, en el 71,4% de ellos existieron discrepancias entre el número de sujetos a estudiar y los que finalmente fueron aleatorizados. En el 61,9%, el número de pacientes aleatorizados fue mayor que el calculado, mientras que en el resto de

## DISCUSIÓN

ensayos que presentaron discrepancias, el número de aleatorizados fue menor que el calculado.

Veintiocho (9,5%) de los ensayos clínicos analizados fueron prematuramente interrumpidos, el 42,9% de ellos por un resultado a favor de la intervención mostrado mediante análisis intermedio. La interrupción de un ensayo clínico aleatorizado cuando existe una clara superioridad de la intervención a estudio constituye una exigencia ética. Sin embargo, la realización de múltiples análisis estadísticos intermedios y la interrupción precoz del ensayo aumenta la probabilidad de error alfa, favorece la sobreestimación del efecto y facilita la introducción de tratamientos ineficaces<sup>186</sup>.

El cese prematuro de un ensayo es frecuente. En un estudio donde se analizan 894 ECAS editados entre 2000 y 2003, el 32,3% comunica análisis intermedios preespecificados y el 17,1% reglas para cesar el ensayo. El 27,9% de los ensayos cesaron prematuramente, la mayoría por un bajo reclutamiento o por eventos no esperados<sup>187</sup>. La toma de decisiones basadas en estos estudios interrumpidos de forma precoz ha sido objeto de debate, por la sobreestimación del efecto de la intervención, incluso se desaconsejó la inclusión de estos estudios en los metaanálisis. Sin embargo, estudios basados en modelos de simulación muestran que los metaanálisis que incluyen ECAs interrumpidos de forma precoz no muestran un problema de sesgo, por lo tanto, los ECAs truncados no deberían omitirse en los metaanálisis que evalúan los efectos del tratamiento. La superioridad de un tratamiento sobre otro demostrada en un análisis intermedio de un ECA diseñado con reglas de interrupción apropiadas, incluidas en el protocolo del estudio y debidamente ejecutadas, constituye probablemente una inferencia válida, incluso si el efecto es ligeramente mayor al verdadero, aunque la estimación derivada del mismo pueda ser imprecisa<sup>188</sup>.

A la hora de analizar los resultados de un ECA, es preciso valorar la efectividad de la aleatorización mediante la similitud de las variables que miden las características basales de los sujetos a estudio. Las características sociodemográficas y clínicas de los grupos a estudio, intervención y control, suele representarse mediante una tabla al

inicio de los resultados. El análisis de las variables de esta tabla permite valorar la similitud o no de los grupos a estudio. Es por tanto imprescindible la presencia de estos datos para asegurar la validez interna del ensayo clínico. La presencia de las características basales de los pacientes analizados no fueron presentados en el 9,5% de los ECAs analizados en nuestro trabajo, una cifra muy elevada teniendo en cuenta la importancia de este ítem para valorar la validez del estudio. Aun mayor es la ausencia de la tabla de la población a estudio en el trabajo de Guzman et al, ausente en el 19,7% de los casos<sup>171</sup>, mientras que únicamente estaba ausente en el 2% de los ECAs analizados en el estudio de Farrokhyar et al<sup>167</sup> y en el 4% de los ECAS en el trabajo de Ritchie et al<sup>168</sup>.

El tipo de análisis realizado en el ensayo clínico aleatorizado es, junto a la aleatorización y las pérdidas en el seguimiento, uno de los factores fundamentales que condicionan la validez interna de un ECA. El tipo de análisis más aceptado para asegurar una validez de los resultados de una investigación es el análisis por intención de tratar. Consiste en que todos los sujetos que fueron aleatorizados en un estudio de investigación sean analizados en el grupo al que fueron asignados, independientemente del tratamiento o medida que en realidad recibieron, de la adherencia, o potencial abandono del mismo.

Este tipo de análisis presenta ventajas e inconvenientes. Entre las ventajas más importantes, mantiene el equilibrio logrado con la aleatorización en relación a los factores que pueden afectar a los resultados relevantes u objetivos del estudio; además da una visión menos sesgada de la magnitud real del efecto de una determinada intervención y admite la existencia de situaciones como la falta de adherencia al tratamiento, semejante a lo que ocurre en la práctica clínica diaria.

Como desventajas más importantes, el análisis por intención de tratar puede infraestimar la magnitud del efecto de una intervención, debido al efecto de los sujetos que no se adhieren al protocolo, favoreciendo la equivalencia de los

## DISCUSIÓN

tratamientos en los ensayos clínicos de equivalencia. Además, en los estudios donde se analizan los eventos adversos de una intervención este análisis no es el más adecuado, prefiriéndose el análisis por fármaco administrado. También se puede realizar un análisis por protocolo, comparación de los grupos que incluyen aquellos pacientes que completan el tratamiento planteado inicialmente.

Con cada vez más frecuencia se describe una nueva posibilidad, el análisis por intención de tratar modificado<sup>189</sup>. En esta modalidad se permite la exclusión de algunos participantes, como pueden ser aquellos que nunca comenzaron el tratamiento o los que no se consideraron adecuados para el estudio. El uso de este tipo de análisis se va incrementando con el tiempo, siendo cada vez más frecuente<sup>109</sup>. El lector podría cuestionarse si el uso del análisis modificado podría alterar los resultados a favor de la intervención, pero al parecer, el análisis por intención de tratar modificada no sesga de forma importante los resultados de los ensayos aleatorizados<sup>190</sup>. Si se decide el uso de una estrategia modificada de análisis por intención de tratar, las condiciones de exclusión deben estar especificadas previamente en el protocolo del ensayo y no decidirse posteriormente ad hoc.

La estrategia más frecuente adoptada es la utilización de un análisis por intención de tratar, pero algunos autores recomiendan utilizar los dos, intención de tratar y el análisis por tratamiento administrado o por protocolo, y en caso de discrepancia entre ellos, intentar hacer una correcta valoración de las conclusiones del estudio<sup>191</sup>.

Pese a todas estas consideraciones, el análisis por intención de tratar no siempre es utilizado. En un estudio que analiza una muestra aleatorizada de revisiones sistemáticas de la base Medline entre 2006 y 2010, de 2349 ensayos clínicos aleatorizados, el 25,4% fueron clasificados como estudios con análisis por intención de tratar, el 13,8% como análisis por intención de tratar modificado y el 60,8% por no intención de tratar<sup>192</sup>. En nuestro trabajo, de los 85 ECAs que contemplaban el tipo de análisis utilizado, únicamente en cuatro casos no se contempló el análisis por intención de tratar. En el estudio de Farrokhyar et al, se utilizó en el 30% de los casos<sup>167</sup>, y en el

estudio de Guzman et al, de los 28 ECAs analizados, únicamente en dos el análisis fue mediante intención de tratar<sup>171</sup>.

El análisis de las mediciones obtenidas en un ECA conlleva la comparación mediante pruebas estadísticas de diferentes tipos de variables. La presentación de resultados se realiza mediante estimadores puntuales tanto de variables cuantitativas como categóricas. Las variables se expresan como medidas de tendencia central y de variabilidad, o como frecuencias absolutas y relativas. Las diferencias existentes cuando se comparan mediante una prueba se consideran significativas o no cuando el valor p (contraste de hipótesis) resultante de aplicar la prueba es menor de un punto de corte previamente establecido.

La presentación de resultados utilizando únicamente el valor de significación estadística (el valor p) ha sido muy criticado<sup>193</sup>. La mayoría de investigadores prefieren incluir los intervalos de confianza, una alternativa que aporta más información<sup>194</sup>. Un intervalo de confianza es un recorrido de valores, basados en una muestra tomada de una población, en el que cabe esperar que se encuentre el verdadero valor de un parámetro poblacional con cierto grado de confianza. Se reconoce que los intervalos de confianza aventajan a las pruebas de hipótesis como instrumento analítico en muchos tipos de investigaciones, con el resultado de que la mayoría de las revistas biomédicas alientan a sus autores a proporcionar intervalos de confianza en lugar de valores p.

Pese a estas consideraciones, los investigadores siguen dando prioridad a la presentación de los valores p antes que a los intervalos de confianza al 95%<sup>195</sup>. En un estudio donde se analizan los ECAs publicados en 6 revistas dermatológicas en Medline entre los años 2007 al 2017, únicamente el 22% de los ensayos aleatorizados muestran los IC al 95% del objetivo principal. En este estudio, también se muestra un incremento de la presentación de los intervalos de confianza en los últimos años analizados<sup>196</sup>. En otro estudio similar sobre ECAs de fisioterapia, se analizan 200 ensayos clínicos, 50

## DISCUSIÓN

publicados en 1986, en 1996, en 2006 y en 2016. La presencia de intervalos de confianza para la diferencia del resultado principal fue del 29%, siendo máxima la mostrada en los ECA del 2016 (42%)<sup>197</sup>. En nuestra serie, únicamente el 14,3% de los ECAs analizados muestran los intervalos de confianza para los resultados de las variables objetivos del estudio.

En un trabajo reciente, donde se analizaron estudios en los que se presentan pruebas de tamaño de efecto o intervalos de confianza, mostró que su uso en diferentes especialidades médicas es muy bajo en las publicaciones analizadas<sup>198</sup>. Sin embargo, en el estudio de Guzman et al, el 84,8% de los ensayos clínicos analizados presentan los intervalos de confianza al 95%<sup>171</sup>.

En un ECA con comparación entre grupos, habitualmente dos, los resultados principales se muestran con la estimación puntual de las variables analizadas. Pero en muchas ocasiones se complementan con la exposición de medidas de efecto o impacto que reflejan el efecto esperado por la intervención. Las más frecuentemente utilizadas en el análisis de los resultados de un ECA son las medidas de diferencias (la diferencia existente en una misma magnitud de una variable entre los grupos comparados en un ensayo clínico). Cuando esta se realiza sobre proporciones, se utiliza la reducción absoluta de riesgo, y su valor complementario, conocido como Número Necesario a Tratar (NNT). Este último es considerado como la medida de impacto que debe utilizarse de forma preferente al valorar los resultados de un ECA con variable de resultado cualitativa<sup>199</sup>.

El NNT cuantifica el número de sujetos que debemos someter a la exposición o tratamiento para conseguir el efecto deseado. También se ha descrito el NNH, número necesario para producir un evento adverso<sup>200</sup>. Otros parámetros habitualmente medidos en los ensayos clínicos son las medidas de asociación o magnitud: el riesgo relativo, que es la medida epidemiológica que se utiliza principalmente en el ensayo clínico y el estudio de cohortes, la odds ratio, útil en el estudio de casos y controles, en el metaanálisis y en el análisis multivariante (mediante regresión logística), y la hazard

ratio, utilizado en el análisis de supervivencia. Todos estos análisis ofrecen información complementaria que, en muchas ocasiones, es necesaria para comprender de forma global el estudio realizado.

En nuestra serie analizada, se realizó estadística adicional en 103 ECAs, en el 55,3% de los casos análisis de supervivencia, en el 48,5% análisis de subgrupos y en el 34% análisis multivariante. La presentación de medidas de efecto o de asociación fue poco frecuente. La reducción absoluta de riesgo se presentó en el 42,3%, pero el NNT únicamente en 7% de los ECAs. Pese a las recomendaciones actuales, en muchos casos los investigadores siguen sin reportar el número necesario a tratar. En un estudio que analiza las revistas médicas más citadas, solo en 5% de los ensayos aleatorizados reportaban el NNT<sup>201</sup>. Más recientemente Elliot et al analizan las 6 revistas médicas más citadas y evalúan los ECA de los años 2011, 2007, 2013 y 2019, en los cuales la variable de resultado principal era dicotómica. Fueron identificados 875 ECAs, de los cuales únicamente el 8,7% muestran al menos un NNT, 0,9% al menos un NNH y el 28,5% al menos una reducción absoluta de riesgo. Aunque la reducción absoluta de riesgo muestra un incremento de aparición en los artículos desde 2001 a 2019, esto no ocurre con el NNT o el NNH. De los 197 casos con NNT o NNH mostrado en la publicación, únicamente el 38% de los casos se acompañaba de su intervalo de confianza al 95% y/o el valor de  $p$ <sup>202</sup>. En los ECAs analizados en nuestro estudio, únicamente se muestran eventos adversos relacionados con la VNI en el 68% de los casos, sin presentar el NNH en ninguno de ellos.

La sección de la Discusión resulta más difícil de definir que las demás secciones de un artículo científico<sup>203</sup>. En esta sección se han analizado 3 puntos. La presencia de limitaciones, la generalización de los resultados y la interpretación de los mismos.

La interpretación implica traducir los hallazgos a un significado práctico, conceptual o teórico, y comparándolos con otras evidencias relevantes. La generalización de los resultados implica la posibilidad de validez externa y aplicabilidad de los hallazgos. En

## DISCUSIÓN

la muestra analizada de ECAs de pacientes con VNI, la presencia de una generalización e interpretación de los resultados se muestra de forma correcta en la mayoría de los casos, con valores por encima del 90%, bastante similares a los comunicados en el estudio de Ritchie et al (86% y 98% respectivamente)<sup>168</sup> y muy por encima de lo comunicado en el estudio de Guzman et al, 68,2% y 51,5% respectivamente<sup>171</sup>.

Sin embargo, las limitaciones del estudio únicamente se muestran en el 71,8% de los ECAs. Todos los trabajos de investigación tienen limitaciones, por lo que su descripción no es algo inherentemente negativo. Informar de las limitaciones no desvalora un trabajo científico sino más bien se trata de un deber del investigador. La utilidad de comunicar las limitaciones es múltiple, incide en la importancia de los posibles errores cometidos, permite comprender mejor los hallazgos de la investigación y aumenta el nivel de credibilidad. En muchos casos, sirve para mejorar el trabajo científico de futuros investigadores. En 2007, se publica un análisis de los primeros 50 estudios originales publicados en las 6 revistas científicas más citadas, la comunicación de limitaciones solo aparecía en el 17% de los artículos. En el estudio de Guzman et al, únicamente se mostraban las limitaciones del estudio en el 15,2% de los ensayos analizados<sup>171</sup> y en el 51% de los ensayos en el estudio de Farrokhhyar et al<sup>167</sup>. Sin embargo, en los últimos años las limitaciones son más frecuentemente añadidas a la discusión del artículo, como muestra el estudio de Ritchie et al<sup>168</sup>, presentando limitaciones el 98% de los ensayos.

Nuestro trabajo analizando los ECAs sobre el uso de VNI en el paciente con fallo respiratorio agudo ha evaluado también otras variables importantes. En 2004, el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) emitió una declaración comunicando que a partir de julio de 2005 todos los ensayos clínicos publicados en sus revistas requerían el registro en un registro público de ensayos<sup>116</sup>. La Organización Mundial de la Salud considera que el registro prospectivo de todos los ensayos clínicos en bases de datos públicamente accesibles es una responsabilidad científica y ética. El registro de ensayos es “la publicación de un conjunto de datos consensuados

internacionalmente sobre el diseño, la conducción y la administración de los ensayos clínicos”.

Los registros ayudan a eliminar el sesgo de publicación, mejoran la comunicación de los eventos adversos en el registro por encima de la publicación final e impiden las modificaciones de los objetivos o hipótesis de trabajo en base a los resultados obtenidos. De hecho, en un estudio que compara los ensayos clínicos registrados con los finalmente editados, las discrepancias en el diseño son frecuentes, pudiendo afectar incluso al objetivo primario<sup>204</sup>. Sin embargo, el registro no siempre se realiza de forma adecuada. Un análisis de los ensayos clínicos publicados evidencia que muchos no fueron registrados o se registraron tras el comienzo del estudio.

En diferentes estudios se ha comunicado que la tasa de registro de los ECAS en las revistas biomédicas es muy elevado, por encima del 90%, pero los registros prospectivos no llegaban a un tercio del total<sup>205-208</sup>. Más recientemente, en un estudio sobre ECAs publicados en 3 revistas de enfermería entre 2011 y 2016 encuentra que el 58% no estaban registrados y solo el 8% estaban registrados antes del inicio del reclutamiento de pacientes<sup>209</sup>. En nuestro trabajo, el 30,6% del total de ECAs estaban registrados, siendo del 40,6% los registrados entre los publicados a partir del año 2005. Además únicamente el 7,1% de los ECAs presentaba disponible el protocolo completo del estudio para poder ser consultado. En el trabajo de Ritchie et al, el 64% de los trabajos estaba registrado y el 12% mostraba donde estaba el protocolo completo accesible<sup>168</sup>.

El coste económico de la investigación es elevado, precisando del aporte de financiación pública y privada<sup>210</sup>. Aunque la financiación de los ensayos clínicos aleatorizados puede tener diferentes orígenes, en muchas ocasiones la esponsorización de la investigación se realiza a través de la industria farmacéutica o de empresas dedicadas a la fabricación de dispositivos médicos, habiéndose especulado si

## DISCUSIÓN

estos trabajos de investigación tienden a presentar mejores resultados que los financiados por otras vías.

En un metaanálisis publicado por la Colaboración Cochrane<sup>211</sup> se analiza la relación entre los resultados de los trabajos de investigación y la esponsorización del trabajo por la industria farmacéutica comparado con otras fuentes de financiación. En el metaanálisis se incluyeron diferentes tipos de estudios, observacionales y experimentales, y la conclusión a la que llega los autores es que existe una relación clara con los resultados y conclusiones de los estudios favorable al esponsor. En nuestro estudio, únicamente el 51,7% de los ECAs declaraban financiación, y de estos predominaba la financiación por organismos públicos mientras que únicamente el 22,4% provenía de la industria farmacéutica. En el estudio de Ritchie et al, el 90% de los ensayos analizados presentaban financiación<sup>168</sup>.

En consonancia con este punto, es importante la declaración por parte de los investigadores de conflictos de interés a la hora de comunicar los resultados de la investigación. A raíz de un estudio donde al analizar una muestras de ensayos clínicos aleatorizados se observó que existía una relación entre la declaración de conflictos de interés y los resultados y conclusiones de los mismos<sup>212</sup>, el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) puso en marcha una iniciativa que obliga a los autores a declarar los potenciales conflictos de intereses como condición sine qua non para la publicación de la investigación. El análisis de los ECAs incluidos en nuestro trabajo muestra que únicamente el 49,7% de ellos incluyen una declaración de conflicto de interés.

Entre otras características analizadas, en este trabajo se ha evaluado las especialidades médicas de los investigadores que realizan el ensayo clínico. La especialidad médica de los investigadores está claramente relacionada con la atención al paciente con fracaso respiratoria, con un predominio de especialistas en medicina crítica y neumólogos. En el 4,8% de los casos no consta la especialidad de los investigadores en el documento publicado. En algunos casos, un 6,5%, en la autoría del trabajo aparece un Grupo

Colaborador de Investigación y el 4,8% están implicados varios países. La mayoría de los estudios, el 51,4%, ha sido publicado en los 10 últimos años.

El fin último de la investigación debe ser la mejora de la salud de la población, y para ello no solo se precisa de una adecuada metodología y resolución del trabajo, sino además el comunicarlo a los profesionales para su lectura y evaluación. Para ello es fundamental la presencia de las revistas médicas como vehículo transmisor que comunica al investigador con el médico asistencial. La publicación de un trabajo en una revista científica es el método de comunicación mas utilizado por la comunidad médica para exponer los resultados de la investigación. Pero, el hecho de que un trabajo de investigación sea publicado en una revista médica no significa que este se encuentre exento de errores, ni todas las revistas científicas presentan los mismos estándares de calidad.

La evaluación de la calidad de las publicaciones científicas es un problema no resuelto aun. Uno de los índices bibliométricos más utilizados para comparar las diferentes revistas es el Factor de Impacto. El Factor de Impacto mide la frecuencia con la cual ha sido citado el artículo promedio de una revista en un año en particular y en la actualidad es el índice bibliométrico más utilizado, con sus ventajas e inconvenientes<sup>213</sup>. Sirve para comparar revistas y evaluar la importancia relativa de una revista concreta dentro de un mismo campo científico. Si se realiza un listado de las revistas científicas por medio del valor de su factor de impacto, cada grupo temático de revistas se divide en cuatro cuartiles: Q1, Q2, Q3, Q4, que corresponden respectivamente al grupo conformado por el primer 25% de las revistas del listado, el grupo que ocupa del 25 al 50%, el que se posiciona entre el 50 y el 75%, y, finalmente, el que está situado entre el 75 y el 100% del ranking ordenado.

Aunque se suele referir al factor de impacto como un indicador de calidad de la revista, esta afirmación no está lo suficientemente aclarada y sigue siendo motivo de controversia. En un reciente artículo, se analiza el factor de impacto de la revista, el

## DISCUSIÓN

tamaño del efecto de la investigación y la calidad metodológica de la misma. Tras el análisis de 189 ECAs se llega a la conclusión de que el factor de impacto de la revista puede tener poca o ninguna asociación con los resultados del estudio o la calidad metodológica, pero la evidencia es muy incierta<sup>214</sup>. Los ECA son los estudios clínicos más valorados, pudiendo pensarse a priori que deberían de publicarse en las revistas con un factor impacto elevado. Sin embargo, en nuestro trabajo, de los ECAs publicados con un factor de impacto conocido, el 7,2% se habían publicado en revistas de cuarto cuartil y el 21,3% en revistas del tercer cuartil.

Los objetivos analizados en los estudios han sido muy variables. Únicamente se hace mención explícita del objetivo primario en el 71,8% de los ensayos analizados y de los secundarios en el 58,5%. Los autores comunican la mayoría de las veces un único objetivo principal, pero en el 4,7% de los casos analizan 3 objetivos primarios. Los objetivos primarios están relacionados con la morbilidad y mortalidad de los pacientes, pero en un tercio de los casos se analizan variables subrogadas como son las derivadas del intercambio gaseoso o de la fisiología respiratoria.

Finalmente, las conclusiones del estudio son positivas para la intervención en el 60,9% de los casos y en el 34,7% no se evidencian diferencias entre los grupos. En un único caso la lectura del artículo no permite concluir sobre el resultado final del ensayo.

### V.3 EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS Y FORMALES DE LOS ECAs ANALIZADOS SEGÚN EL TIPO DE ENSAYO PARALELO O CRUZADO

La forma más común de realizar un ensayo clínico es aquel en el que se establecen dos o más grupos en los que se aplica el mismo tratamiento a excepción de la intervención o intervenciones a evaluar. El ensayo aleatorizado de grupos paralelos, especialmente aquel con solo dos brazos de tratamiento, es el diseño más sencillo de entender. Sin embargo, determinadas situaciones como una financiación limitada o una baja incidencia de los pacientes a incluir, en los que la tasa de reclutamiento sea demasiado baja, puede ocasionar problemas durante la realización del ensayo clínico.

Una posible solución a estos problemas puede ser la realización de un ensayo clínico cruzado. En este tipo de estudios, el mismo paciente recibe una secuencia de distintas intervenciones distribuidas aleatoriamente, sirviendo el mismo sujeto como su propio control perfectamente pareado, aumentando la potencia estadística del estudio, y con ello su eficiencia.

Este diseño precisa de lo que se conoce como “periodo de lavado” entre las distintas intervenciones, entendido como un intervalo de tiempo en el que el parámetro a modificar por la intervención pierde el efecto, para lo que es necesario que la acción de la intervención sobre el objetivo a medir sea reversible, como por ejemplo, la reducción de la tensión arterial ocasionada por un fármaco hipotensor. Por este motivo, no deben establecerse como objetivo la apreciación de diferencias en cuanto a mortalidad o curación, ni deben incluirse en el análisis pacientes que hayan abandonado el ensayo como consecuencia de haber presentado una respuesta demasiado positiva o negativa a la primera intervención<sup>215</sup>.

Dos cuestiones clave en los ensayos clínicos cruzados son el “efecto de arrastre” y el “efecto periodo”. Se define como “efecto de arrastre” la acción de la intervención anterior que puede mantenerse tras el periodo de lavado, y que puede ser sinérgica a la siguiente intervención a evaluar. Algunos autores mantienen que el diseño cruzado

## DISCUSIÓN

de dos intervenciones y dos periodos de tiempo se basa en que el efecto de arrastre es mínimo<sup>216</sup>. El “efecto periodo” se podría definir como aquellos cambios que pueden tener lugar en el curso clínico de la enfermedad o en el mismo paciente a lo largo del periodo de estudio, pudiendo verse alterado el efecto de las intervenciones por este factor, por lo que este tipo de estudios debe ser llevado a cabo en enfermedades que presenten un curso clínico estable<sup>217</sup>. Los datos relativos al “efecto de arrastre” de cada intervención solo pueden ser conocidos una vez que esta ya ha sido estudiada previamente, y en muchas ocasiones una potencia estadística inadecuada puede dar lugar a una infradetección de este mismo efecto<sup>43</sup>. El efecto periodo y el efecto arrastre pueden minimizarse utilizando el esquema clásico de dos intervenciones y dos periodos y asignando el mismo número de participantes a cada secuencia<sup>216</sup>. En el caso de utilizar otro esquema, los autores deben indicar claramente cuál ha sido el método utilizado para ajustar el efecto periodo y si este ha sido decidido a priori.

Otra de las consideraciones a tener en cuenta es que los ensayos clínicos cruzados no deben ser utilizados para evaluar la eficacia de un dispositivo que requiera una curva de aprendizaje, puesto que dependiendo de cuál sea la secuencia de tratamiento de cada paciente, las diferencias entre intervenciones no serán únicamente atribuibles al dispositivo a evaluar, sino también a la experiencia con la que contaba el profesional en el momento de su utilización<sup>217</sup>.

La calidad de los ensayos cruzados ha sido analizada en estudios previos. Una revisión de todos los ensayos clínicos publicados en el año 2006 en PubMed encontró que se omitían con frecuencia detalles sobre el diseño, análisis e interpretación<sup>218</sup>. Otro estudio publicado en 2016 por Gewandter et al<sup>219</sup> analizó 124 ECAs cruzados sobre tratamientos para el dolor crónico publicados entre 1993 y 2013 mostró que en el 31% de los estudios analizados no se especificó si el análisis se llevaba a cabo entre los distintos participantes o dentro del mismo sujeto, en el 60% se realizó un cálculo del tamaño muestral, de los que sólo en el 32% de ellos se especificó que el cálculo estaba basado en la variabilidad intra-sujeto. Sólo el 16% de los artículos mostraba información sobre estimación de efecto que permitiera su inclusión en un

metaanálisis, como intervalos de confianza. En otro estudio publicado por Zeng et al<sup>220</sup> el 22% de los artículos no presentaba información suficiente para entender cuantos sujetos habían comenzado y finalizado cada intervención o periodo. Un 8% no presentó objetivo primario, únicamente el 60% del total presentaban un análisis estadístico para el objetivo primario, y el 80% estaban en parte o totalmente financiados por la industria. Estos hallazgos apuntan a que los problemas relacionados con la calidad de los ECAs cruzados no ha mejorado a lo largo de los años, publicándose en 2019 una extensión de las guías CONSORT dedicadas a la publicación de ECAS cruzados<sup>221</sup>, con una lista de verificación de 25 puntos que los autores recomiendan utilizar.

En los 294 ensayos analizados en este trabajo encontramos una proporción del 81,3% paralelos y 18,7% cruzados, datos consistentes con las tendencias encontradas en estudios previos, teniendo en cuenta que el periodo de tiempo analizado comprende las 4 últimas décadas. La mayoría de los estudios cruzados han sido realizados en voluntarios sanos (17, 30,9% del total de cruzados), y EPOC (7, 12,7% del total de cruzados), mientras que los paralelos fueron principalmente realizados en IRA postoperatoria (53, 22,2% del total de paralelos), EPOC (35, 14,6% del total de paralelos) e insuficiencia cardiaca (34, 14,6% del total de paralelos).

También encontramos similitudes entre los estudios paralelos y los cruzados en cuanto al área geográfica y país de producción, con Europa como principal continente en producción, con 54,4% de los paralelos y 74,5% de los cruzados.

La mayoría de las variables utilizadas para evaluar las características metodológicas de los ensayos clínicos evaluados mostraban diferencias importantes de cumplimentación entre los ensayos paralelos, aunque en muchos casos las diferencias no alcanzaban la significación estadística. Evaluando la presencia de la aleatorización en el título, encontramos diferencias estadísticamente significativas, con un 81,8% de los estudios cruzados presentando esta característica frente a sólo el 46,4% de los paralelos. Más

## DISCUSIÓN

del 95% de los artículos analizados, tanto paralelos como cruzados, presentaron referencias a estudios previos en su introducción y mostraban hipótesis de trabajo o, en su defecto, objetivos de la investigación.

Analizando las características metodológicas de los ECAs paralelos respecto a los cruzados encontramos que en 17,6% de los paralelos y en el 30,9% de los cruzados se especificó claramente el diseño del estudio. El tipo de diseño es una de las características más importantes del estudio, por lo que debe aparecer de forma clara y detallada en el manuscrito. Su ausencia puede ocasionar que el lector experimente serias dificultades a la hora de interpretar un trabajo. Este problema ha sido estudiado en otros trabajos como el de Mills et al<sup>218</sup>, donde un 23% de los estudios analizados en su trabajo reportaron de forma poco clara el diseño del estudio.

Las modificaciones del diseño son frecuentes una vez que los investigadores se disponen a iniciar un protocolo de investigación previamente establecido dentro de un marco teórico. Una planificación cuidadosa no puede prevenir completamente sobre los cambios necesarios en el diseño de un ECA ya comenzado, en relación a, por ejemplo, nueva información disponible relacionada con una intervención<sup>222</sup>. Informar sobre estas modificaciones permite al lector analizar de forma crítica lo ocurrido durante la realización de un ECA. En los estudios analizados estas modificaciones al diseño original fueron reportadas tanto en los estudios cruzados como paralelos en menos de un 5%.

En los ECAs analizados se calculó el tamaño muestral en el 56,1% de los paralelos y en 32,7% de los cruzados, encontrando diferencias significativas entre grupos. En el estudio de Gewandter et al<sup>219</sup> mostró esta variable en el 60% de los ensayos analizados, mientras que en el de Mills et al<sup>218</sup> apareció en el 20%. En 94 (72,9% de aquellos en los que se calculó el tamaño muestral) de los ensayos paralelos y 11 (61,1%) de los cruzados, el número de pacientes finalmente aleatorizados discrepó del número de pacientes calculados.

En nuestro trabajo, los aspectos metodológicos relacionados con el proceso de aleatorización de los pacientes estuvo mejor cumplimentados en los estudios paralelos. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la generación de la secuencia de aleatorización, apareciendo en el 53,1% de los paralelos frente al 27,3% de los cruzados, el tipo de aleatorización se especificó en 32,6% de los paralelos frente al 7,3% de los cruzados y la asignación oculta se mostró en el 56,1% de los paralelos frente al 10,9% de los cruzados. Estos datos concuerdan con los hallazgos del estudio Mills et al<sup>218</sup> que mostraron que en solo un 7% informó acerca de cómo se generó la secuencia de aleatorización y un 17% de los estudios cruzados analizados especificó cómo se ocultó tal secuencia. En nuestro estudio, de los 78 (32,6%) estudios paralelos que nombraron el tipo de aleatorización, la mayoría se realizó por bloques (41%) o estratificada (32,1%), mientras que en los 4 estudios paralelos en los que se nombró el tipo de aleatorización, el 75% fue en bloques.

La similitud en el resto de tratamientos aplicados entre grupos fue reportada en el 69% de los ECAs paralelos frente al 21,8% de los cruzados con diferencias estadísticamente significativas. Tanto los paralelos (92,7%) como los cruzados (97,6%) fueron principalmente estudios unicéntricos, siendo el servicio más común para su realización una UCI con un 51,5% y 61,3% respectivamente.

El análisis del número de grupos de comparación también muestra diferencias entre los ensayos analizados. Aunque la mayoría de los estudios muestran dos grupos de comparación, los cruzados muestran mayor número de grupos a comparar. La mayoría de los estudios cruzados comparaban la VNI con el tratamiento convencional (52,7%) mientras que el mayor número de estudios cruzados se realizó comparando modos ventilatorios (29,1%). En aquellos estudios en los que se calculó el tamaño muestral, la mayoría de paralelos y cruzados utilizaron un poder estadístico del 80%, con el 76,9% y el 70,6% respectivamente, y en aquellos trabajos en los que se especificó la secuencia de aleatorización, el 75,6% de los paralelos y el 86,7% de los cruzados lo hicieron por ordenador.

## DISCUSIÓN

En el apartado Resultado, un 67,4% de los ECAs paralelos especificó el periodo de reclutamiento, mientras que en los cruzados este dato solo aparecía en el 34,5% con diferencias estadísticamente significativas. También encontramos diferencias en cuanto a la aparición de flujograma, en el 63,6% de los paralelos frente al 25,5% de los cruzados. Estos hallazgos se repiten en otros estudios similares como el de Mills et al<sup>218</sup>, donde un 86% de los trabajos no incluían información adecuada sobre el flujo de pacientes, mientras que Zeng et al<sup>220</sup>, en un trabajo realizado en 2020 que analizó 124 ECAs cruzados en fase III registrados en ClinicalTrials.gov en agosto de 2019 encontraron información suficiente en el 78% de los estudios analizados.

La especificación del tipo de análisis estuvo presente en el 35,1% de los estudios paralelos y el 1,8% de los cruzados. La presencia de intervalo de confianza al 95% en los resultados tuvo lugar en el 14,2% de los estudios paralelos y en el 14,5% de los cruzados, mientras que en el trabajo de Mills et al aparece en el 29% de los estudios analizados<sup>218</sup>. La estadística incluyó medidas de magnitud en el 27,6% de los paralelos y en el 9,1% de los cruzados.

Los efectos adversos relacionados con la VNI fueron publicados en el 69,5% de los ensayos paralelos y en el 61,8% de los cruzados. Straube et al<sup>223</sup> analizaron 98 ECAs cruzados sobre afecciones dolorosas entre 1990 y 2014 encontrando que sólo en el 44% se mencionaban los efectos secundarios dentro del artículo, mientras que el estudio de Zeng et al<sup>220</sup> mostró que cerca del 80% de estos estudios presentó datos sobre efectos adversos. En todos los casos encontramos que el reporte de efectos adversos relacionados con las intervenciones es frecuentemente omitido.

En cuanto a la sección de Discusión las diferencias son menos llamativas. En más del 90% de los estudios tanto paralelos como cruzados encontramos una generalización e interpretación de los resultados, mientras que las limitaciones sólo aparecen en el 72,8% de los estudios paralelos y en el 67,3% de los cruzados.

La información adicional analizada en ambos grupos mostró que el número de registro del ensayo clínico se incluyó en el 31,8% de los paralelos, mientras que en los cruzados se incluyó en el 25,5%, el protocolo fue incluido en el 7,5% de los paralelos y 5,5% de los cruzados. Se especificó la financiación en 121 (50,6%) de los ensayos paralelos y en 31 (56,4%) de los cruzados, encontrando que la industria financió el 28,1% de los paralelos y el 41,9% de los cruzados en los que se especificó la financiación.

Doce (5%) de los estudios paralelos fueron internacionales frente a dos (3,6%) de los cruzados. Sólo 5 (2,1%) estudios paralelos utilizaron un dispositivo placebo mientras que ningún cruzado lo utilizó. También es más frecuente la presencia de grupo colaborador en los ensayos cruzados con 19 (7,9%) trabajos sin encontrar estudios cruzados con esta característica.

En las últimas 4 décadas hemos objetivado un aumento en la producción de ambos tipos de artículos con un incremento similar en estudios paralelos y cruzados, encontrando que menos del 5% de los artículos fueron publicados entre 1980 y 1989, aproximadamente el 10% entre 1990 y 1999, cerca del 35% entre el 2000 y 2009, y en torno al 50% en la última década. Este hecho contrasta con los hallazgos presentados por varios estudios destinados a cuantificar la producción de ECAs cruzados, que analizaron todos los ECAs indexados publicados en MEDLINE en diciembre del año 2000<sup>218,224</sup>, encontrando que entre el 20 y el 25% eran cruzados, observando una tendencia decreciente en estudios posteriores<sup>225,226</sup> con el mismo objetivo pero distinta temática, donde el porcentaje de ensayos cruzados habría descendido a aproximadamente el 10% durante la siguiente década. Estos hallazgos sugieren que mientras que en otras temáticas la realización de ensayos clínicos cruzados ha ido en descenso, la producción de este tipo de estudios sobre ventilación no invasiva se ha mantenido estable. Otra de las observaciones a tener en cuenta es que la mayoría de los estudios tanto paralelos como cruzados fueron publicados en revistas de primer cuartil.

## DISCUSIÓN

Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los objetivos primarios y secundarios, apareciendo en el 77% de los estudios paralelos y el 49,1% de los cruzados, mientras que los secundarios se especificaron en el 65,3% de los paralelos y en el 29,1% de los cruzados.

La notificación de conflictos de intereses o la ausencia de ellos se observó en el 50,2% de los estudios paralelos y en el 47,3% de los cruzados.

VARIABLES relacionadas con la técnica, como el tipo de ventilador utilizado, el modo ventilatorio y la interfaz especificaron en más del 90% de los casos tanto en los estudios paralelos como en los cruzados.

En cuanto al resultado final del estudio, ambos grupos presentaron datos similares, objetivando que en el 60% de los estudios paralelos y 63,6% de los cruzados el resultado fue positivo para la intervención en estudio, en el 3,8% y el 5,5% respectivamente el resultado fue negativo, no se encontraron diferencias entre grupos en el 35,6% de los paralelos y en el 30,9% de los cruzados.

La importancia de los ECA paralelos viene determinada por varios motivos. No sólo por el hecho de que, en general, muestran una mejor calidad metodológica, sino que además los objetivos son más relevantes. Debido a la naturaleza del diseño, raramente el estudio cruzado mide objetivos relevantes. De esta forma, en los estudios paralelos la mayoría de los objetivos primarios evaluaron morbilidad (50,5%) mientras que los cruzados evaluaron sobre todo parámetros relacionados con el intercambio gaseoso, aunque en un número importante de casos se midieron complicaciones de la técnica respiratoria. La importancia de un análisis de variables clínicamente importantes y relevantes conlleva mayor utilidad clínica.

#### V.4 EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS METODOLOGICAS Y FORMALES DE LOS ECAs ANALIZADOS SEGÚN EL TIPO DE ENSAYO UNICÉNTRICO O MULTICÉNTRICO

Se define como ensayo clínico multicéntrico a un ensayo clínico realizado en más de un centro, con una inclusión y seguimiento de los participantes de forma independiente, con un único protocolo de tratamiento y recogida de datos, y un centro coordinador encargado de recibir y procesar los datos<sup>82</sup>. Un ensayo clínico multicéntrico supone un reto en muchos aspectos, implican un gran esfuerzo, elevado coste económico y la colaboración de multitud de profesionales, lo que genera que se diluyan las recompensas profesionales individuales.

El principal motivo para realizar un estudio multicéntrico es que facilita un rápido reclutamiento, lo que permite estudiar patologías con baja incidencia de forma efectiva, analizar variables objetivo que ocurren con relativa poca frecuencia o detectar sutiles diferencias entre grupos. Un estudio multicéntrico contará con una mayor probabilidad de incluir una muestra más generalizable al incluir mayor variedad de localizaciones geográficas, razas, niveles socioeconómicos y estilos de vida<sup>227</sup>. Por ello, hay autores que mantienen que la elección de un centro con el objetivo de mejorar el reclutamiento puede disminuir la posibilidad de generalizar los resultados<sup>228</sup>. También permite minimizar sesgos, al contar los diferentes centros con protocolos estandarizados, principalmente en estudios abiertos, en contraposición a un estudio realizado en un solo centro, con todos los profesionales implicados trabajando bajo la supervisión del investigador responsable que se dedica académicamente a la hipótesis.

En cuanto a la cantidad de estudios multicéntricos publicados, varios autores han analizado la proporción de unicéntricos/multicéntricos en diversas temáticas. Juhl et al<sup>229</sup> analizaron en 1977 una serie de ensayos clínicos sobre patología gastrointestinal determinando que el 25% fueron realizados en 2 o más centros. Chalmers et al<sup>230</sup> realizaron en 1973 una revisión sobre ensayos clínicos oncológicos, concluyendo que un 19% fueron multicéntricos. En las últimas décadas hemos asistido a un notable

## DISCUSIÓN

aumento de la producción de ensayos clínicos multicéntricos. Dechartres et al<sup>231</sup> analizaron una serie de metaanálisis publicados en PubMed entre 2008 y 2010 encontrando que de los ensayos multicéntricos incluidos en los metaanálisis analizados el 73% habían sido realizados del 2000 al 2010, mientras que en ese mismo periodo se realizó el 56% de los trabajos unicéntricos.

Comparando las características metodológicas de los ECAs publicados sobre ventilación no invasiva dependiendo de si han sido realizados en un centro o en dos o más, encontramos que un 72,4% fueron unicéntricos y el 24,1% multicéntricos. Excluyendo del análisis los ensayos cruzados, un 70,9% de los restantes fueron unicéntricos y un 29,1% fueron multicéntricos. La mayoría de los estudios unicéntricos fueron realizados en IRA postoperatoria, EPOC e insuficiencia cardiaca, mientras que los multicéntricos fueron realizados en voluntarios sanos, EPOC pacientes con IRA hipoxémica de etiología mixta.

Europa fue el principal continente productor, con un 77,6% de los multicéntricos y un 45,7% de los unicéntricos, siendo Francia el principal productor de ensayos multicéntricos con 20 de 37 totales publicados, seguido de Italia con 16 de 37 publicados, y España con 9 multicéntricos de 21 ensayos.

Las características metodológicas analizadas muestran diferencias importantes entre el tipo de ECA paralelo analizado, generalmente a favor del estudio multicéntrico y en ocasiones con diferencia estadísticamente significativa. Existen diferencias en el número de estudios que especificaron la aleatorización en el título, encontrando esta característica en el 53,7% de los multicéntricos frente al 23,9% de los unicéntricos. Ambos grupos presentaron unos porcentajes de cumplimentación del resto de variables analizadas en título y resumen por encima del 95%. La referencia a estudios previos o su ausencia y la presencia de hipótesis u objetivo también estuvo presente en más del 90% de los trabajos unicéntricos y multicéntricos, sin diferencias significativas entre grupos.

En la sección de Métodos, encontramos que el diseño del estudio fue especificado de forma más habitual en los estudios unicéntricos, en un 89,6% que en los multicéntricos con un 62,7%, con diferencias estadísticamente significativas. Menos de un 5% de los estudios, tanto unicéntricos como multicéntricos notificaron modificaciones en el diseño. La mayoría de los estudios, tanto unicéntricos como multicéntricos, fueron realizados en un servicio (93,6% y 90,2% respectivamente) y compararon 2 intervenciones (84,1% y 92,5% respectivamente).

El cálculo del tamaño muestral fue más frecuentemente realizado en los estudios multicéntricos (85,1%) que en los unicéntricos (46,3%), además de realizar con mayor frecuencia análisis intermedios (22,4% frente a 5,5%). En cuanto a las variables metodológicas relacionadas con la aleatorización, fueron más frecuentemente especificadas en los ECA multicéntricos, tanto el método de generación de la secuencia de aleatorización (70,1% frente a 47,6%), el tipo de aleatorización (65,7% frente a 19,5%), la asignación oculta (80,6% frente a 47,6%) y la realización de estadística adicional (73,1% frente al 25%). En el estudio de Dechartres et al<sup>231</sup>, solo un 14% de los estudios unicéntricos mostró un bajo riesgo de sesgo al informar sobre la asignación oculta frente al 34% de los multicéntricos. En este estudio los ECAs multicéntricos también mostraron un menor riesgo de sesgo en cuanto a la generación de la secuencia de aleatorización (45% frente al 34%) y cegamiento (79% en multicéntricos frente al 68% en unicéntricos).

Sin embargo otras variables fueron cumplimentadas de forma muy similar entre los estudios clínicos multicéntricos y unicéntricos. Conviene destacar que sólo un 11% de los estudios unicéntricos y un 9% de los multicéntricos ofrecen información clara sobre enmascaramiento, y la información necesaria para establecer que todos los participantes de cada ensayo recibieron un tratamiento similar a excepción de la intervención en estudio y su control o controles aparece en el 69,5% de los unicéntricos y 68,7 de los multicéntricos.

## DISCUSIÓN

La mayoría de los trabajos tanto unicéntricos (93,6%) como multicéntricos (90,2%) fueron realizados en un servicio, que principalmente fue una Unidad de cuidados intensivos (48,9% y 59% respectivamente), contaron en su mayoría con dos grupos de comparación (84,1% y 92,5%) y compararon la ventilación no invasiva con los cuidados convencionales (51,8% y 52,2%).

En aquellos estudios en los que se realizó cálculo del tamaño muestral, la mayor parte de unicéntricos (76,7%) como multicéntricos (76,8%) lo hicieron con un poder del 80%, y la herramienta utilizada para generar la secuencia de aleatorización, en aquellos estudios en los que se especificaba, fue principalmente por ordenador, en un 70,2% de los unicéntricos y un 87,2% de los multicéntricos. En los estudios unicéntricos en los que se especificó el tipo de aleatorización, la más comúnmente utilizada fue por bloques, en un 53,1% de los casos, mientras que en los multicéntricos la más utilizada fue la aleatorización estratificada, en un 43,2% de los casos. Es importante destacar que en los estudios multicéntricos las herramientas que fueron utilizadas para mantener oculta la secuencia de aleatorización fueron consideradas mas convenientes que en los estudios unicéntricos. La herramienta más frecuentemente utilizada para ocultar la asignación en los estudios unicéntricos en los que se especificó fue el sobre cerrado, sin aclarar que fuera opaco, o sobres cerrados en los que se especificó que fueran opacos, mientras que en los estudios multicéntricos encontramos mayor tendencia a utilizar sobres opacos, web centralizada, o central telefónica, con diferencias estadísticamente significativas.

En la comparación entre estudios unicéntricos y multicéntricos de los resultados encontramos que el periodo de reclutamiento fue especificado en el 65,2% de los unicéntricos y en el 76,1% de los multicéntricos, el flujograma se muestra en el 62,8% de los unicéntricos y el 71,6% de los multicéntricos, las pérdidas tras la aleatorización fueron reportadas claramente en el 37,2% de los unicéntricos y en el 28,4% de los multicéntricos. Encontramos que con más frecuencia el tipo de análisis fue especificado en los estudios multicéntricos que en los unicéntricos, se incluyeron intervalos de confianza al 95% en mayor proporción en estudios multicéntricos que en

unicéntricos, y con mayor frecuencia se calcularon medidas de magnitud en los multicéntricos que en los unicéntricos, así como la realización de estadística adicional, todo ello con diferencias estadísticamente significativas.

Una de las principales características de los estudios multicéntricos es la capacidad de reclutar una muestra más heterogénea, lo que proporciona mayores oportunidades de realizar análisis por subgrupos. Pese a esto, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la realización de ningún tipo de estadística adicional, incluido análisis por subgrupos, que fue realizado en el 56,9% de los estudios multicéntricos y en el 39,1% de los estudios unicéntricos en los que se realizó estadística adicional. Los eventos adversos relacionados con la ventilación no invasiva fueron reportados en el 83,6% de los estudios multicéntricos y en el 64,4% de los unicéntricos.

La generalización e interpretación de los resultados fue claramente discutida en más del 90% de los estudios unicéntricos y multicéntricos, especificándose las limitaciones del estudio en el 68,9% de los estudios unicéntricos y el 83,6% de los multicéntricos.

Analizando las variables adicionales recogidas, la aparición del número de registro del ensayo clínico tuvo lugar en el 26,2% de los estudios unicéntricos y en el 49,3% de los multicéntricos, el protocolo del ensayo se incluyó en el 1,8% de los estudios unicéntricos y el 22,4% de los multicéntricos. Se especificó la fuente de financiación en el 41,5% de los estudios unicéntricos y el 76,1% de los multicéntricos, participando la industria en el 22,1% y el 35,3% respectivamente de aquellos en los que se especificó. De los estudios multicéntricos un 17,9% fueron internacionales, contando con un grupo colaborador entre los autores en un 25,4% de las ocasiones frente al 1,2% de unicéntricos. En las últimas 4 décadas se objetiva un aumento progresivo de la producción de artículos tanto unicéntricos como multicéntricos sin diferencias entre grupos, presentando una mayor tendencia a ser publicados los ensayos multicéntricos en revistas de primer cuartil que los unicéntricos, siendo principalmente publicadas en revistas de primer cuartil (60, 48,4%) y tercer cuartil (33, 26,6%).

## DISCUSIÓN

El objetivo principal fue especificado en el 95,5% de los estudios multicéntricos y en el 70,1% de los unicéntricos, mientras que los objetivos secundarios se especificaron en el 91% de los multicéntricos y en el 54,9% de los unicéntricos. Con mayor frecuencia se nombró la existencia o ausencia de conflicto de interés en los estudios multicéntricos que en los unicéntricos.

Las variables relacionadas con la ventilación no invasiva, como el tipo de ventilador, el modo ventilatorio o la interfaz fueron incluidas en el 90% de los estudios de ambos grupos.

De los puntos mas controvertidos en la comparación de estudios multicéntricos frente a unicéntricos es la relación entre el tipo de ensayo clínico y el resultado final del estudio. Este punto, de enorme interés, ha sido analizado por diferentes autores. Dechartres et al<sup>231</sup> muestra que el efecto de la intervención fue mayor en los estudios unicéntricos que en los multicéntricos, con un aumento relativo de la estimación del efecto del 27%, tendencia que ha sido estudiada en trabajos similares por otros autores como Unverzagt et al<sup>232</sup>, Bellomo et al<sup>233</sup> o Bafeta et al<sup>234</sup>. Sin embargo en nuestro trabajo, la intervención a estudio tuvo un resultado positivo en el 50,7% de los ensayos multicéntricos y en el 63,4% de los unicéntricos. Aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística. Nuestro resultado concuerda con el estudio realizado por Savovic et al<sup>161</sup>, que no encontró diferencias en los resultados entre unicéntricos y multicéntricos.

Tanto los estudios unicéntricos como los multicéntricos fueron realizados principalmente por especialistas en pacientes críticos, en un 70,8% y un 73,8% respectivamente, contaron con un objetivo primario único (80% y 81,3% respectivamente), que en un mayor porcentaje de ocasiones estuvo relacionado con la morbilidad, en un 40,9% de los estudios unicéntricos y un 87,2% de los multicéntricos. No encontramos diferencias en cuando al número o el tipo de objetivos secundarios entre ensayos unicéntricos o multicéntricos.



### V.5 EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS METODOLOGICAS Y FORMALES DE LOS ECAs ANALIZADOS SEGÚN EL CUARTIL DE LA REVISTA DE PUBLICACIÓN

Los índices de impacto son herramientas que nos permiten analizar y cuantificar la importancia relativa de las revistas científicas de un mismo campo dependiendo de las citas promedio recibidas por los artículos que en ellas se publican durante un periodo de tiempo. El Factor de Impacto es el más conocido, se trata de una medida de posición que nos permite clasificar las revistas en cuartiles. La relación entre el cuartil de la revista de publicación y la calidad de un ensayo clínico ya ha sido estudiada en estudios previos. En 2005, Gluud et al<sup>235</sup> analizaron la calidad de 530 trabajos sobre patología hepatobiliar según el cuartil de la revista de publicación, encontrando que varios indicadores relacionados con la calidad de los artículos eran más frecuentemente incluidos en el manuscrito en aquellos estudios publicados en revistas de alto impacto. Esta asociación se ha mostrado consistente en múltiples estudios similares, como el de Bala et al<sup>236</sup>, que analizó 469 ECAs de MEDLINE publicados en 2007, o el de Ahmed Ali et al<sup>237</sup>, que evaluó la calidad de 750 ECAs de patología quirúrgica, dependiendo del Factor de Impacto de la revista de publicación.

El análisis de los ECAs publicados sobre ventilación no invasiva, clasificados según el cuartil de la revista de publicación mostró que 136 de ellos fueron publicados en revistas de primer cuartil, 32 de segundo cuartil, 50 de tercer cuartil y 17 de cuarto cuartil, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, de la mayoría de variables metodológicas analizadas, entre los distintos grupos. Las revistas de primer, segundo y tercer cuartil publicaron principalmente estudios realizados en Europa, con un 77,9%, 81,3% y 34% respectivamente, mientras que las revistas de cuarto cuartil lo hicieron en mayor proporción con artículos realizados en el continente asiático con un 58,8%. En los estudios analizados, encontramos que Francia con un 30,1%, Italia con un 23,5% y España junto con Estados Unidos, ambos con un 9,6% fueron los países que publicaron un mayor número de estudios en revistas de primer cuartil, mientras que Brasil con un 23,5%, y China y Japón, ambos con un 11,8%, fueron los que más lo hicieron en revistas de cuarto cuartil.

Dentro de los ítems analizados en la sección Título y Resumen, la presencia de la aleatorización en el título fue el parámetro menos cumplimentado independientemente del cuartil de la revista, apareciendo en el 55,9% de las de primer cuartil, en el 43,8% de las de segundo cuartil, en el 52% de las de tercer cuartil y en el 35,3% de las de cuarto, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellos. El resto de variables fueron cumplimentadas en más del 90% de todos los artículos publicados independientemente del cuartil de la revista.

La presencia de un resumen estructurado en la Introducción mostró diferencias significativas encontrándose en un porcentaje menor en estudios publicados en cuarto cuartil (94,1%), frente a los publicados en primer, segundo y tercer cuartil en los que estuvo presente en el 100%. Las variables analizadas en esta sección se cumplimentaron en más del 90% de las ocasiones independientemente del cuartil, a excepción de la especificación de la aleatorización en el título, que se cumplimentó en un 55,9% de los estudios publicados en revistas de primer cuartil, en un 43,8% de segundo, en un 52% de tercero y en un 35,3% de cuarto cuartil, sin hallar diferencias entre grupos.

Tanto la presencia o ausencia de publicaciones previas que abordaran el tema a tratar como la presencia de hipótesis u objetivos del trabajo estuvo presente en más del 90% de los artículos independientemente del cuartil de la revista de publicación.

En la sección de Métodos, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el cálculo del tamaño muestral, que fue más frecuentemente realizado en revistas de primer cuartil (65,4%) que en revistas de segundo, tercer y cuarto cuartil (59,4%, 46% y 47,1% respectivamente), mientras que el trabajo de Ahmed Ali et al encontró que en el 22% de los artículos publicados en revistas de bajo Factor de Impacto se calculó el tamaño muestral, en el 38% de medio y en el 53% de los artículos publicados en revistas de alto Factor de Impacto. Se realizaron análisis intermedios en más artículos publicados en revistas de primer cuartil (16,2%) que en artículos de segundo, tercer o

## DISCUSIÓN

cuarto cuartil (6,3%, 2% y 0% respectivamente), se especificó el tipo de aleatorización en más artículos de revistas de primer cuartil (41,2%) que en artículos de segundo, tercer o cuarto cuartil (25%, 12% y 23,5% respectivamente), se especificó la asignación oculta en más artículos publicados en revistas de primer cuartil (60,3%), que en artículos publicados en revistas de segundo, tercer y cuarto cuartil (50%, 42% y 47,1%), y con más frecuencia se realizó estadística adicional en artículos publicados en revistas de primer cuartil (45,6%) que en artículos de revistas de segundo, tercer o cuarto cuartil (15,6%, 26% y 17,6% respectivamente).

Los hallazgos de nuestro trabajo concuerdan con los mostrados por otros autores. En el trabajo publicado por Ahmed Ali et al<sup>237</sup> se encontró una asociación entre el Factor de Impacto y la publicación del método de generación de la secuencia de aleatorización, en un 26%, 29% y 47% de los artículos publicados dependiendo si el Factor de Impacto de la revista era bajo, medio o alto. Bala et al<sup>236</sup> también encontraron una relación similar, con un 36% de artículos en los que aparecía el método de generación de la secuencia de aleatorización en revistas de bajo Factor de Impacto frente al 66% en revistas de alto Factor de Impacto, y Gluud et al<sup>235</sup> encontraron similar asociación entre el Factor de Impacto y una generación de la secuencia de aleatorización adecuada. El porcentaje de artículos que describieron algún tipo de cegamiento no estuvo relacionado con el Factor de Impacto de la revista de publicación en el trabajo de Bala et al<sup>236</sup>, con aproximadamente el 50% de los ECAs en cada grupo reportando esta variable, consistente con los hallazgos de Ahmed Ali et al<sup>237</sup>, con un 67%, 71% y 62% de los artículos en los que no se mencionó el cegamiento ordenados de menor a mayor Factor de Impacto.

La mayoría de trabajos publicados independientemente del cuartil de la revista fueron realizados en un servicio, encontrando diferencias en cuanto al servicio donde se realizó el ensayo clínico, siendo una unidad de cuidados intensivos en el 63% de los artículos publicados en revistas de primer cuartil y en el 34,5%, 42,1% y 40% en trabajos publicados en revistas de segundo, tercer y cuarto cuartil. La mayoría de los trabajos compararon principalmente ventilación no invasiva con cuidados

convencionales en dos grupos de comparación, y en aquellos en los que se calculó el tamaño muestral, se hizo con un poder del 80% en la mayor parte de los casos sin diferencias según el cuartil de la revista de publicación.

De los 25 artículos en los que se realizó análisis intermedio, 22 (88%) fueron publicados en revistas de primer cuartil. No hubo diferencias en cuanto a la herramienta utilizada para generar la secuencia de aleatorización entre grupos, siendo el ordenador el método más utilizado, de forma similar al tipo de aleatorización o de ocultación de la secuencia de aleatorización, principalmente por bloques y estratificada, y utilizándose sobres cerrados opacos o no y web centralizada.

En las variables analizadas en el apartado Resultados se observan diferencias en cuanto al tipo de análisis, que fue especificado más frecuentemente en artículos publicados en revistas de primer cuartil (44,9%) que en artículos publicados en revistas de segundo, tercer o cuarto cuartil (34,4%, 20 y 5,9% respectivamente). Ahmed Ali et al<sup>237</sup> encontraron que con mayor frecuencia se publicaba el tipo de análisis en artículos de revistas de alto Factor de Impacto, apareciendo en un 13%, 22% y 45% de los artículos dependiendo de si este índice era bajo, medio o alto respectivamente. Los resultados con intervalo de confianza al 95% fueron publicados más frecuentemente en artículos de revistas de primer cuartil (22,1%) que en artículos de revistas de segundo, tercer o cuarto cuartil (6,3%, 8% y 0% respectivamente), fueron calculadas medidas de magnitud con mayor frecuencia en artículo de revistas de primer cuartil (37,5%) que en artículos de revistas de segundo, tercer o cuarto cuartil (12,5%, 16% y 11,8% respectivamente) y se realizó estadística adicional con mayor frecuencia en artículos de revistas de primer cuartil (50%) que en aquellos publicados en revistas de segundo, tercer o cuarto cuartil (18,8%, 28% y 17,6%). Las medidas de magnitud también fueron publicadas en un mayor porcentaje de artículos de revistas de alto Factor de Impacto en el trabajo de Bala et al<sup>236</sup>, con un 91% frente al 43% de los publicados en revistas de bajo Factor de Impacto.

## DISCUSIÓN

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en otras variables analizadas, pero que han sido especificadas en menos del 70% de los artículos publicados independientemente del cuartil de la revista, como la fecha del reclutamiento o la aparición de un flujograma. Los eventos adversos relacionados con la VNI se publicaron en un 77,2%) de los artículos de revistas de primer cuartil, en un 59,4%) de los de segundo cuartil, en un 74% de los de tercer cuartil y en un 64,7% de los de cuarto cuartil.

Llama la atención, que la relación entre el Factor de Impacto de la revista y el tipo de análisis utilizado muestre un mayor porcentaje en las revistas de segundo y cuarto cuartil. En los artículos en los que se especificó el tipo de análisis, el más frecuentemente utilizado fue por intención de tratar, en un 83,6% de los artículos publicados en revistas de primer cuartil, en un 90,9% (10) de los publicados en revistas de segundo cuartil, en un 70% (7) de los publicados en revistas de tercer cuartil y en un 100% (1) de los de cuarto cuartil.

La generalización e interpretación de los resultados fue hallada en más del 90% de los artículos analizados sin diferencias entre grupos, encontrando limitaciones del estudio en el 79,4% (108) de los artículos publicados en revistas de primer cuartil, en un 78,1% (25) de los publicados en revistas de segundo cuartil, en un 68% (34) de los publicados en revistas de tercer cuartil y un 76,5% (13) de los publicados en revistas de cuarto cuartil.

El protocolo del ensayo fue más frecuentemente publicado en artículos de revistas de primer cuartil que en los de segundo, tercer o cuarto cuartil, de forma similar a la financiación, que fue más frecuentemente especificada en artículos de revistas de primer cuartil, con diferencias estadísticamente significativas. De aquellos en los que se especificó la financiación, la industria participó en el 37,1% de los trabajos publicados en revistas de primer cuartil, en un 58,3% de los de segundo cuartil, en un 16% de los de tercer cuartil y en un 16,7% de los de cuarto cuartil. Los artículos analizados en el trabajo de Ahmed Ali et al<sup>237</sup> fueron más frecuentemente financiados

por la industria en el grupo de las revistas de alto Factor de Impacto (35%), que en las de medio (21%) o bajo (17%).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en variables como la especificación del objetivo primario, los objetivos secundarios o el conflicto de intereses, pero ninguna de las variables llegó a cumplimentarse en un 90% de los artículos publicados independientemente del cuartil de la revista de publicación, no superando el 60% en casos como el del reporte de existencia o ausencia de conflicto de interés. Tampoco encontramos una asociación entre el cuartil de la revista y el resultado a favor de la intervención en estudio, de forma similar a lo reportado por Gluud et al<sup>235</sup> y Ahmed Ali et al<sup>237</sup>.

Las revistas de primer cuartil publicaron más frecuentemente trabajos realizados por especialistas en críticos (82,4%) mientras que rehabilitadores y cirujanos fueron más frecuentes en artículos publicados en revistas de tercer y cuarto cuartil. La mayoría de los trabajos independientemente del cuartil de la revista de publicación presentaban un único objetivo primario, que con mayor frecuencia fue morbilidad en artículos publicados en revistas de primer cuartil. Sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre grupos, los artículos publicados en revistas de primer y segundo cuartil presentaban 3 objetivos secundarios, un 32,7% y un 37,5% respectivamente, mientras que los de tercer y cuarto cuartil presentaban 2 objetivos secundarios, un 40,6% y un 42,9% respectivamente. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuando a la mortalidad como objetivo secundario, más frecuentemente analizada en artículos publicados en revistas de primer cuartil.

### V.6 EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS Y FORMALES DE LOS ECAs ANALIZADOS SEGÚN EL AÑO DE PUBLICACIÓN

El ensayo clínico aleatorizado, cuando es adecuadamente realizado, representa la mejor fuente de evidencia en investigación médica. Su correcta realización y reporte añade la información necesaria para la utilización de nuevos fármacos, previene a los clínicos sobre efectos secundarios y establece las bases científicas para la elaboración de las guías clínicas de práctica médica. Para ello, es necesario que los investigadores adquieran un compromiso en su desarrollo de tal forma que estos se realicen de forma transparente, con una calidad metodológica impecable, y sean reportados de forma correcta, con el objetivo de que el lector posea toda la información necesaria para poder interpretarlos adecuadamente. En las últimas décadas, numerosas iniciativas han perseguido aumentar la calidad de los ensayos clínicos realizados, como la declaración CONSORT<sup>101</sup>, las medidas propuestas por The Lancet para aumentar el valor y reducir los residuos en investigación médica<sup>238,239</sup> o aquellas destinadas a reducir el número de ensayos no publicados<sup>240</sup>.

Diversos autores han intentado analizar si estos esfuerzos han mejorado el reporte de ensayos clínicos a lo largo del tiempo. Dechartres et al<sup>241</sup> analizaron 20.920 artículos publicados entre 1986-1990 y entre 2011-2014 observando que ciertas deficiencias a la hora de reportar los resultados de los ensayos clínicos habían mejorado con el tiempo. To et al<sup>242</sup> evaluaron 284 artículos publicados en 1995, 2000, 2005 y 2010 encontrando una mejoría significativa en la calidad de los artículos publicados en revistas de alto impacto a lo largo de los años. Vinkers et al<sup>243</sup> encontraron tendencias similares en el análisis de 176.620 ECAs publicados entre 1966 y 2018 encontrando una disminución del riesgo de sesgo a lo largo de los años. Sin embargo, todos los autores coinciden en un punto en sus conclusiones, es necesario y urgente seguir mejorando la calidad de los ensayos clínicos publicados.

De los 294 estudios analizados 5 (1,7%) fueron publicados entre los años 1980 y 1989, 30 (10,2%) entre los años 1990 y 1999, 108 (36,7%) entre los años 2000 y 2009, y 151 (51,4%) entre los años 2010 y 2019. En el primer periodo analizado, los estudios se

realizaron principalmente en IRA postoperatoria (80%), en el segundo en EPOC (23,3%), IRA postoperatoria (20%) e insuficiencia cardiaca (16,7%), en el tercer periodo analizado se realizaron principalmente en insuficiencia cardiaca (19,4%), en EPOC (15,7%) y en IRA postoperatoria (14,8%) y en el cuarto en IRA postoperatoria (19,9%), EPOC (11,9%) e IRA hipoxémica en población mixta (9,9%).

Los estudios fueron realizados principalmente en el continente europeo a lo largo de los 4 periodos estudiados, con un aumento de la producción científica en Asia y Sudamérica (de 0 al 23,8% de la producción científica y de 0 al 12,6% respectivamente). Por países, Brasil, China y Turquía han aumentado su producción científica en los últimos años.

La especificación de la aleatorización en el Título ha aumentado con el paso del tiempo, ausente en los 5 artículos publicados en el primer periodo analizado y presente en el 56,3% (85) de los artículos publicados en el último periodo, encontrando diferencias estadísticamente significativas, como también las encontramos en la presencia de un resumen estructurado, utilizado en el 60% de los artículos publicados en el primer periodo analizado y en más del 90% de los artículos publicados en los periodos posteriores. La presencia de referencias a publicaciones previas o la ausencia de ellas estuvo presente en el 80% de los artículos del primer periodo analizado, y en más del 90% de los artículos publicados en periodos posteriores, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. La presencia de una hipótesis de trabajo u objetivos de la investigación se objetivó en más del 90% de todos los artículos publicados independientemente del periodo analizado.

En las variables evaluadas en la sección de Métodos encontramos que la especificación del tipo de diseño ha aumentado con el tiempo, de no estar presente en ninguno de los artículos publicados en el primer periodo analizado al 31,1% (47) de los artículos publicados en el último periodo, con tendencias similares en variables como los criterios de inclusión y exclusión, el cálculo del tamaño muestral, las variables

## DISCUSIÓN

relacionadas con la aleatorización, la asignación oculta o la realización de estadística adicional, presentes en un mayor número de artículos publicados en el último periodo analizado que en el primero con diferencias estadísticamente significativas. Es un hecho a destacar que la mitad de las variables en las que se ha objetivado una mejoría de la cumplimentación siguen estando presentes en menos del 60% de los artículos analizados del último periodo evaluado. El trabajo de Vinkers et al<sup>243</sup> reporta tendencias similares, encontrando un riesgo de sesgo relacionado con una ocultación de la asignación inadecuada en el 62,8% de los artículos publicados entre 1990-1995 frente al 50,9% de los publicados entre 2010 y 2018. El trabajo de To et al<sup>242</sup> encontró que la ocultación de la secuencia de asignación fue correcta en el 32,3% de los artículos de 1995, 31,9% de 1995, 42,1% de 2005 y 58,4% de 2010, mientras que el trabajo publicado por Dechartres et al<sup>241</sup> reporta una reducción del 32,7% al 11,6% en el riesgo de sesgo relacionado con la misma variable en estudios publicados del periodo de 1986-1990 al periodo de 2011-2014.

Los estudios fueron realizados principalmente en un servicio, sin encontrar una relación entre el periodo analizado y el servicio en el que fueron realizados. Principalmente se comparó la ventilación no invasiva con los cuidados convencionales en dos grupos de comparación, sin diferencias entre los periodos de tiempo analizados. El poder utilizado en el cálculo del tamaño muestral en aquellos artículos en los que se realizó fue principalmente del 80% y el 90%, independientemente del año de publicación, no realizándose dicho cálculo en ningún artículo publicado en el primer periodo analizado. El método de realización de la secuencia de aleatorización fue por ordenador en los 4 periodos analizados sin encontrar diferencias entre periodos, mientras que el tipo de aleatorización más frecuente fue por bloques, seguido de la aleatorización estratificada, sin encontrar diferencias entre grupos.

En aquellos artículos en los que se especificó el tipo de ocultación de la asignación, en los dos primeros periodos analizados encontramos un 100% y un 71,4% de ellos en los que se utilizó el sobre cerrado, aumentando en periodos posteriores la utilización de

otros métodos como el sobre opaco, la central telefónica o la web centralizada, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre periodos.

La especificación del periodo de reclutamiento, la presencia de flujograma o el tipo de análisis realizado han presentado diferencias, con un aumento significativo del primer al último periodo analizado. De los 151 artículos publicados en el último periodo analizado, un 68,9% especificó el periodo de reclutamiento e incluyó flujograma, un 33,8% especificó el tipo de análisis, un 18,5% incluyeron resultados con intervalos de confianza al 95% y un 68,2% informaron de eventos adversos relacionados con la intervención. En el estudio realizado por To et al<sup>242</sup> se observa que los trabajos que presentaron un flujograma aumentaron del 6,5% en 1995 al 29% en el 2000, 42,1% en 2005 y 84,4% en 2010, una tendencia similar, mientras que Dechartres et al<sup>241</sup> reportaron una disminución del 28,3% al 18,7% desde el periodo de 1986-1990 a 2011-2014 en el porcentaje de estudios que presentaban datos incompletos relacionados con los resultados, lo que implica que en artículos publicados recientemente, tanto en esa muestra como en la analizada en el actual trabajo encontramos cerca de un 20% de artículos que continúan presentando deficiencias a la hora de publicar datos relacionados con los resultados.

De los 85 estudios en los que se mencionó el tipo de análisis realizado ninguno se encontraba en el primer periodo de tiempo analizado, dos estudios lo mencionaron en el segundo periodo, la intención de tratar fue el tipo de análisis predominante en el tercer periodo analizado (90,6%) mientras que en el último fue la intención de tratar (78,4%) y la intención de tratar sumada a por protocolo (17,6%), con diferencias significativas entre grupos. En el apartado de medidas de magnitud encontramos que la expresión de resultados en forma de riesgo relativo ha disminuido con el tiempo, de forma inversa a la expresión de resultados en forma de hazard ratio, que ha aumentado con el tiempo de forma significativa. También encontramos diferencias significativas en la realización de análisis por supervivencia, realizándose en el 70,9% de los artículos del último periodo analizado en los que se realizó estadística adicional.

## DISCUSIÓN

La generalización de los resultados obtenidos y las limitaciones del estudio presentaron diferencias según el periodo analizado, siendo encontradas más frecuentemente en artículos publicados en el último periodo analizado.

Encontramos diferencias significativas en muchas variables analizadas en la sección de información adicional dependiendo del año de publicación del artículo. Variables como la aparición del número de registro del ensayo clínico, el protocolo del estudio, la especificación de las fuentes de financiación, los objetivos primario y secundarios, o la presencia o ausencia de conflicto de interés son más frecuentemente cumplimentadas correctamente en el último periodo analizado, pero el porcentaje de artículos que las presentan rara vez supera el 70%. Entre ellas, encontramos que solo un 54,4% de los artículos publicados en el último periodo analizado presentan el número de registro, un 12,6% publicó el protocolo, un 62,3% la fuente de financiación y un 64,9% los objetivos secundarios. La variable relacionada con el reporte del número de registro también fue analizada en el trabajo de Vinkers et al<sup>243</sup>, encontrando un aumento del 0,37% en el periodo de 1990-1995 al 46,7% en 2010-2018 en el porcentaje de estudios que la presentaron.

No encontramos diferencias en cuanto al número o al tipo de objetivos primarios dependiendo del periodo analizado, presentando un mayor número de artículos 1 objetivo primario principalmente relacionado con la morbilidad. Tampoco encontramos diferencias en cuanto al número o tipos de objetivos secundarios, que suelen ser 2, 3 o 4, principalmente relacionados con mortalidad, morbilidad, estancia hospitalaria, duración de la ventilación mecánica y parámetros relacionados con el intercambio gaseoso.

## V.7 LIMITACIONES

Este trabajo presenta varias limitaciones:

- Las dificultades encontradas al obtener la muestra de ensayos clínicos aleatorizados. El objetivo de este estudio fue analizar todos los ensayos clínicos aleatorizados publicados sobre ventilación no invasiva hasta 2019. Sin embargo, no fue posible acceder a la totalidad de ellos por motivos de disponibilidad, o por haber sido publicados en idiomas que dificultaron su traducción, comprensión y análisis. A pesar de que la muestra analizada comprende un gran porcentaje de los estudios publicados en el periodo de tiempo analizado, no corresponde con la totalidad, por lo que los resultados no son completamente generalizables.
- La ausencia de estudios previos similares que aborden el tema de la calidad de los ensayos controlados aleatorizados publicados sobre ventilación no invasiva. Si bien es cierto que multitud de estudios evalúan la calidad de los ensayos clínicos desde diferentes perspectivas, no existen estudios que analicen las características metodológicas y formales de los estudios publicados sobre ventilación no invasiva de forma detallada, lo que ha dificultado la realización, y sobre todo la comparación de resultados de este estudio con otros de índole parecida.
- La ausencia de escalas o estándares de calidad que permitan discriminar cuántas variables de las analizadas debe presentar un estudio para que sus resultados sean considerados fiables debe hacer que los resultados de este estudio sean tomados con precaución.
- La variabilidad interindividual y el error humano han podido tener influencia en este trabajo, en el que los investigadores analizaron y evaluaron la calidad de los artículos mediante la cumplimentación de un formulario. Sin embargo, la

## DISCUSIÓN

formación y experiencia del personal encargado de la evaluación de los ensayos analizados ha sido lo suficientemente alta para que esta variabilidad y error pueda ser minimizado.

- El carácter abierto de este estudio es posible fuente de sesgo, no estando exentos los investigadores implicados de presentar sus propias hipótesis y opiniones sobre la calidad de los estudios analizados, siendo posible la aparición de variaciones en los resultados relacionadas con este hecho.

---

## *VI. CONCLUSIONES*

---

## CONCLUSIONES

### VI.1 CONCLUSIONES

- Los ensayos clínicos aleatorizados publicados sobre ventilación no invasiva presentan frecuentes deficiencias metodológicas y formales.
- Las deficiencias metodológicas y formales de los ensayos clínicos aleatorizados publicados sobre ventilación no invasiva se presentan con menor frecuencia en ensayos clínicos paralelos, multicéntricos y publicados en revistas de mayor impacto.
- Los artículos publicados más recientemente muestran una tendencia decreciente en estas deficiencias, que puede estar en posible relación con la aparición de esfuerzos de la comunidad científica por mejorar la calidad del reporte de los ensayos clínicos.
- Variables que condicionan directamente la calidad de un ensayo clínico, como las relacionadas con la secuencia de aleatorización, el cálculo del tamaño muestral, el cegamiento o el adecuado reporte de los resultados continúan sin reportarse adecuadamente en la actualidad a pesar de contar con herramientas que facilitan este hecho.
- La evidencia científica que sostiene el uso de la ventilación no invasiva se sustenta sobre estudios que podrían considerarse de una calidad subóptima.
- Es necesario mejorar las características metodológicas y el reporte de los ensayos clínicos aleatorizados sobre ventilación no invasiva con el objetivo de mejorar la evidencia científica que sustenta su utilización.

---

## *VII. BIBLIOGRAFÍA*

---

## VII. 1 BIBLIOGRAFÍA

1. **West JB.** West Fisiología Respiratoria.Fundamentos. Editorial Lippincott Williams & Wilkins. 2016. 238 p.
2. **Brandstetter RD.** Textbook of Critical Care. J Intensive Care Med. 1996;11(1):55.
3. **Poon C-S, Song G.** Bidirectional plasticity of pontine pneumotaxic postinspiratory drive: implication for a pontomedullary respiratory central pattern generator. Prog Brain Res. 2014;209:235–54.
4. **Brentjens TE, Warner DO.** Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice, 4th Edition. Anesthesiology [Internet]. 2006 Oct 1;105(4):864.
5. **Powers SK, Lynch GS, Murphy KT, Reid MB, Zijdewind I.** Disease-Induced Skeletal Muscle Atrophy and Fatigue. Med Sci Sports Exerc. 2016 Nov;48(11):2307–19.
6. **Mairbäurl H, Weber RE.** Oxygen transport by hemoglobin. Compr Physiol. 2012 Apr;2(2):1463–89.
7. **Rackow EC, Astiz ME, Weil MH.** Cellular Oxygen Metabolism During Sepsis and Shock: The Relationship of Oxygen Consumption to Oxygen Delivery. JAMA. 1988;259(13):1989–93.
8. **Levy MM.** Pathophysiology of Oxygen Delivery in Respiratory Failure. Chest. 2005;128(5):547S-553S.
9. **Ferrer M.** Tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda. Med Integr. 2001 Sep 15 [cited 2021 Feb 8];38(5):200–7.
10. **Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al.** Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J. 2017 Aug;50(2).
11. **Piraino T.** Noninvasive Respiratory Support in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. Respir Care. 2019 Jun;64(6):638–46.
12. **Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al.** European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. Neonatology. 2019;115(4):432–50.
13. **Chiner E, Llombart M, Martínez-García MÁ, Fernández-Fabrellas E, Navarro R,**

- Cervera Á.** Ventilación mecánica no invasiva en la Comunidad Valenciana: de la teoría a la práctica. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(3):118–22.
14. **Walkey AJ, Wiener RS.** Use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure, 2000-2009: a population-based study. *Ann Am Thorac Soc.* 2013 Feb;10(1):10–7.
  15. **Lightowler J V, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FSF.** Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ [Internet].* 2003;326(7382):185.
  16. **Ozsancak Ugurlu A, Habesoglu MA.** Epidemiology of NIV for Acute Respiratory Failure in COPD Patients: Results from the International Surveys vs. the “Real World.” *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis [Internet].* 2017 Jul 4;14(4):429–38.
  17. **Stefan MS, Shieh M-S, Pekow PS, Hill N, Rothberg MB, Lindenauer PK.** Trends in Mechanical Ventilation Among Patients Hospitalized With Acute Exacerbations of COPD in the United States, 2001 to 2011. *Chest [Internet].* 2015;147(4):959–68.
  18. **Stefan MS, Nathanson BH, Lagu T, Priya A, Pekow PS, Steingrub JS, et al.** Outcomes of Noninvasive and Invasive Ventilation in Patients Hospitalized with Asthma Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc [Internet].* 2016 Jul;13(7):1096–104.
  19. **Stefan MS, Priya A, Pekow PS, Lagu T, Steingrub JS, Hill NS, et al.** The comparative effectiveness of noninvasive and invasive ventilation in patients with pneumonia. *J Crit Care.* 2018 Feb;43:190–6.
  20. **Spinar J, Parenica J, Vitovec J, Widimsky P, Linhart A, Fedorco M, et al.** Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. *Crit Care.* 2011;15(6):R291.
  21. **Sato N, Kajimoto K, Asai K, Mizuno M, Minami Y, Nagashima M, et al.** Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data. *Am Heart J.* 2010 Jun;159(6):949-955.e1.
  22. **Escoda R, Miró Ò, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero P, Gil V, et al.** Evolución

- del perfil clínico de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en servicios de urgencias españoles. *Rev Clínica Española*. 2017;217(3):127–35.
23. **Girou E, Brun-Buisson C, Taillé S, Lemaire F, Brochard L.** Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA*. 2003 Dec;290(22):2985–91.
  24. **Demoule A, Chevret S, Carlucci A, Kouatchet A, Jaber S, Meziani F, et al.** Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. *Intensive Care Med*. 2016 Jan;42(1):82–92.
  25. **Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abraira V, et al.** Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jul;188(2):220–30.
  26. **Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Muriel A, Mancebo J, García-Jiménez A, de Pablo R, et al.** Ventilación mecánica en España, 1998-2016: epidemiología y desenlaces. *Med Intensiva*. 2021;45(1):3–13.
  27. **Mehta AB, Douglas IS, Walkey AJ.** Evidence-based Utilization of Noninvasive Ventilation and Patient Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Nov;14(11):1667–73.
  28. **Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E.** Clinical Practice Guidelines We Can Trust. National Academy of Sciences. 2011. 291 p.
  29. **Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al.** GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):383–94.
  30. **Keenan SP, Powers CE, McCormack DG.** Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with milder chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: A randomized controlled trial. *Respir Care*. 2005;50(5):610–6.
  31. **Barbé F, Togores B, Rubí M, Pons S, Maimó A, Agustí AGN.** Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1996;9(6):1240–5.
  32. **Squadron V, Cocha M, Cerutti E, Schellino MM, Belloni G.** Continuous Positive Airway Pressure for Treatment of Postoperative Hypoxemia A Randomized

- Controlled Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2005;293(5):589–95.
33. **Jaber S, Lescot T, Futier E, Paugam-Burtz C, Seguin P, Ferrandiere M, et al.** Effect of Noninvasive Ventilation on Tracheal Reintubation Among Patients With Hypoxemic Respiratory Failure Following Abdominal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Apr;315(13):1345–53.
  34. **Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J.** Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2008 Jul;359(2):142–51.
  35. **Pons Rafols JMV.** The role of chance in the progress of medicine. *Med Clin (Barc).* 2019;153(1):13–5.
  36. **Hernández-Rivera P.** Serendipia: Historias de científicos que revolucionaron la Odontología. *Rev Biomédica.* 2016;27(1):31–41.
  37. **Restrepo Betancur L, González L. J.** La Historia de la Probabilidad. *Rev Colomb Ciencias Pecu.* 2003;16(1):83–7.
  38. **Caponi S.** Quetelet, el hombre medio y el saber médico. *Hist Ciencias, Saude - Manguinhos.* 2013;20(3):831–47.
  39. **Cowles M. Michael Bulmer.** Francis Galton—Pioneer of Heredity and Biometry. Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press, 2003. 357 pp. (cloth). ISBN 0-8018-7403-3. *J Hist Behav Sci.* 2004 Sep 1;40(4):441–2.
  40. **Yoshioka A.** Use of randomisation in the Medical Research Council’s clinical trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis in the 1940s. *BMJ.* 1998 Oct 31;317(7167):1220–3.
  41. **Guyatt G, Cairns J, Churchill D, et al.** Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA.* 1992 Nov;268(17):2420–5.
  42. **Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P.** Metodología de la investigación. 1997. 497 p.
  43. **Gutierrez Pulido H, De la Vara Salazar R.** Análisis y diseño de experimentos. 2nd ed. México DF: McGraw-Hill; 2007. 562 p.
  44. **Prasad K.** Fundamentals of evidence based medicine. *Fundamentals of Evidence Based Medicine.* 2013. 1–154 p.

45. **Tur J, Escudero A, Iglesias L, Alos M, Luque L, Burguera B.** Puntos clave en la puesta en marcha y desarrollo de un Ensayo Clínico. De la pregunta a la realidad de un Ensayo Clínico investigador iniciado (I). *Endocrinol y Nutr.* 2011;58(6):291–8.
46. **Wang D, Bakhai A.** *Clinical Trials: A Practical Guide to Design, Analysis, and Reporting.* Remedica; 2006.
47. **Arias Molina M, Ochoa Sangrador C.** Fundamentos de medicina basada en la evidencia Ensayo clínico ( I ). Definición. Tipos. Estudios cuasiexperimentales. *Evidencias en Pediatr.* 2014;10(I):1–6.
48. **Stordeur S, Vinck I, Neyt M, Van Brabandt H, Hulstaert F.** [Introduction of innovative high-risk medical devices in Europe: are clinical efficacy and safety guaranteed?]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2013;61(2):105–10.
49. **Storz-Pfennig P, Schmedders M, Dettloff M.** Trials are needed before new devices are used in routine practice in Europe. *BMJ.* 2013;346(7907):10–3.
50. **Bernard A, Vaneau M, Fournel I, Galmiche H, Nony P, Dubernard JM.** Methodological choices for the clinical development of medical devices. *Med Devices Evid Res.* 2014;7:325–34.
51. **Jüni P, Altman DG, Egger M.** Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *Br Med J.* 2001;323(7303):42–6.
52. **Moher D, Schulz KF, Altman DG.** The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet (London, England).* 2001 Apr;357(9263):1191–4.
53. **Schulz KF, Altman DG, Moher D.** CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Open Med.* 2010;4(1).
54. **Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P.** Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: Explanation and elaboration. *J Chinese Integr Med.* 2009;7(7):690–9.
55. CONSORT - Welcome to the CONSORT Website [Internet]. [cited 2020 Jun 12]. Available from: <http://www.consort-statement.org/>
56. **Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al.** CONSORT for reporting randomised trials in journal and conference abstracts.

- Lancet. 2008;371(9609):281–3.
57. **Day R, Saenz M.** Como escribir y publicar trabajos científicos. Publicación científica. 1990;(598):214.
  58. **Hopewell S, Clarke M, Askie L.** Reporting of trials presented in conference abstracts needs to be improved. *J Clin Epidemiol.* 2006 Jul;59(7):681–4.
  59. World Medical Association Declaration of Helsinki: Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 1997 Mar 19;277(11):925–6.
  60. **Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC.** Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1992 Jul;327(4):248–54.
  61. **Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes JL.** Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Publica Mex.* 2004;46(6):559–84.
  62. **Huwiler-Müntener K, Jüni P, Junker C, Egger M.** Quality of reporting of randomized trials as a measure of methodologic quality. *JAMA.* 2002 Jun;287(21):2801–4.
  63. **Montori VM, Wang YG, Alonso-Coello P, Bhagra S.** Systematic evaluation of the quality of randomized controlled trials in diabetes. *Diabetes Care.* 2006 Aug;29(8):1833–8.
  64. **Manzano Nunez R, García Perdomo HA.** Sobre los criterios de inclusión y exclusión. Más allá de la publicación. Vol. 87, *Revista Chilena de Pediatría.* Sociedad Chilena de Pediatría; 2016. p. 511–2.
  65. **Pocock SJ.** *Clinical trials: a practical approach.* Chichester: Wiley. *Biometrical J.* 1983;27(6):634.
  66. **Blumenstein BA, James KE, Lind BK, Mitchell HE.** Functions and organization of coordinating centers for multicenter studies. *Control Clin Trials.* 1995 Apr;16(2 Suppl):4S-29S.
  67. **García-García JA, Reding-Bernal A, López-Alvarenga JC.** Cálculo del tamaño de

- la muestra en investigación en educación médica. *Investig en Educ Médica*. 2013;2(8):217–24.
68. **Carlos López Alvarenga J, Reding Bernal A, Pérez Navarro M, Sobrino Cossio S.** Cómo se puede estimar el tamaño de la muestra de un estudio. *Dermatología Rev Mex Vol Dermatología Rev Mex*. 2010;5454(66):375–9.
69. **Schulz KF, Grimes DA.** Sample size slippages in randomised trials: Exclusions and the lost and wayward. *Lancet*. 2002;359(9308):781–5.
70. **Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard S V., et al.** Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer*. 1976;34(6):585–612.
71. **Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard S V., et al.** Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer*. 1977;35(1):1–39.
72. **Federman DD, Hanna KE, Rodriguez LL.** *Medicine of Responsible Research: A Systems Approach to Protecting Research*. editors. Washington, DC: The National Academies Press; 2003.
73. **Lee YJ, Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB.** Analysis of clinical trials by treatment actually received: is it really an option? *Stat Med*. 1991;10(10):1595–1605.
74. **Lachin JM.** Statistical considerations in the intent-to-treat principle. *Control Clin Trials*. 2000 Jun;21(3):167–89.
75. **D. L. Sackett, W. S. Richardson, W. Rosenberg and RBH.** Evidence-Based Medicine—How to Practice and Teach EBM. *Clin Chem*. 1997 Oct 1;43(10):2014.
76. **Meier P.** Anturane reinfarction trial. Vol. 304, *The New England journal of medicine*. United States; 1981. p. 730.
77. **Grant AM, Altman DG, Babiker AB, Campbell MK, Clemens FJ, Darbyshire JH, et al.** Issues in data monitoring and interim analysis of trials. *Health Technol Assess*. 2005 Mar;9(7):1–238, iii–iv.
78. **Pocock SJ.** When to stop a clinical trial. *BMJ*. 1992 Jul;305(6847):235–40.
79. **Bland JM.** Quoting intermediate analyses can only mislead. Vol. 314, *BMJ (Clinical research ed.)*. 1997. p. 1907–8.
80. **Lachin JM.** Statistical properties of randomization in clinical trials. *Control Clin*

- Trials. 1988 Dec;9(4):289–311.
81. **Schulz KF.** Randomized controlled trials. *Clin Obstet Gynecol.* 1998 Jun;41(2):245–56.
  82. **Meinert CL.** *Clinical trials: design, conduct, and analysis.* New York: Oxford University Press; 1986. 494 p.
  83. **Matts JP, Lachin JM.** Properties of permuted-block randomization in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1988 Dec;9(4):327–44.
  84. **Treasure T, MacRae KD.** Minimisation: the platinum standard for trials?. Randomisation doesn't guarantee similarity of groups; minimisation does. Vol. 317, *BMJ (Clinical research ed.)*. 1998. p. 362–3.
  85. **Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG.** Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA.* 1995 Feb;273(5):408–12.
  86. **Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, Altman DG.** Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. *JAMA.* 1994 Jul;272(2):125–8.
  87. **Schulz KF, Chalmers I, Altman DG.** The landscape and lexicon of blinding in randomized trials. *Ann Intern Med.* 2002 Feb;136(3):254–9.
  88. **Chalmers TC, Levin H, Sacks HS, Reitman D, Berrier J, Nagalingam R.** Meta-analysis of clinical trials as a scientific discipline. I: Control of bias and comparison with large co-operative trials. *Stat Med.* 1987;6(3):315–28.
  89. **Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al.** Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet (London, England).* 1998 Aug;352(9128):609–13.
  90. **Jüni P, Altman DG, Egger M.** Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ.* 2001 Jul;323(7303):42–6.
  91. **Schulz KF.** Subverting randomization in controlled trials. *JAMA.* 1995 Nov;274(18):1456–8.
  92. **Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, Ravaud P.** Methodological differences in clinical trials evaluating nonpharmacological and pharmacological treatments of

- hip and knee osteoarthritis. *JAMA*. 2003 Aug;290(8):1062–70.
93. **Boutron I, Moher D, Tugwell P, Giraudeau B, Poiraudeau S, Nizard R, et al.** A checklist to evaluate a report of a nonpharmacological trial (CLEAR NPT) was developed using consensus. *J Clin Epidemiol*. 2005 Dec;58(12):1233–40.
  94. **Yue LQ.** Statistical and regulatory issues with the application of propensity score analysis to nonrandomized medical device clinical studies. *J Biopharm Stat*. 2007;17(1):1–13; discussion 15-7, 19–21, 23-7 passim.
  95. **Boutron I, Guittet L, Estellat C, Moher D, Hróbjartsson A, Ravaud P.** Reporting methods of blinding in randomized trials assessing nonpharmacological treatments. *PLoS Med*. 2007 Feb;4(2):e61.
  96. **Brookes ST, Whitely E, Egger M, Smith GD, Mulheran PA, Peters TJ.** Subgroup analyses in randomized trials: risks of subgroup-specific analyses; power and sample size for the interaction test. *J Clin Epidemiol*. 2004 Mar;57(3):229–36.
  97. **Mantel N.** Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother reports*. 1966 Mar;50(3):163–70.
  98. **Kaplan EL, Meier P.** Nonparametric estimation from incomplete samples. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457–81.
  99. **Schervish MJ.** A Review of Multivariate Analysis. *Stat Sci*. 1987;2(4):396–433.
  100. **Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J.** Publicación de ensayos clínicos en revistas científicas: consideraciones editoriales. *Rev Española Cardiol*. 2006;59(11):1206–14.
  101. **Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al.** The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: Explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2001;134(8):663–94.
  102. **Egger M, Jüni P, Bartlett C.** Value of flow diagrams in reports of randomized controlled trials. *JAMA*. 2001 Apr;285(15):1996–9.
  103. **Schulz KF, Grimes DA, Altman DG, Hayes RJ.** Blinding and exclusions after allocation in randomised controlled trials: survey of published parallel group trials in obstetrics and gynaecology. *BMJ*. 1996 Mar;312(7033):742–4.
  104. **Hollis S, Campbell F.** What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ*. 1999 Sep;319(7211):670–4.

105. **Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJW, Altman DG.** Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: Extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2012;308(24):2594–604.
106. **Porta N, Bonet C, Cobo E.** Discordance between reported intention-to-treat and per protocol analyses. *J Clin Epidemiol.* 2007 Jul;60(7):663–9.
107. **Matilde Sanchez M, Chen X.** Choosing the analysis population in non-inferiority studies: per protocol or intent-to-treat. *Stat Med [Internet].* 2006;25(7):1169–81.
108. **Brittain E, Lin D.** A comparison of intent-to-treat and per-protocol results in antibiotic non-inferiority trials. *Stat Med [Internet].* 2005;24(1):1–10.
109. **Abraha I, Montedori A.** Modified intention to treat reporting in randomised controlled trials: Systematic review. *BMJ.* 2010;340(7762):33.
110. **Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG.** Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA.* 2004 May;291(20):2457–65.
111. **Ioannidis JPA, Evans SJW, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al.** Better reporting of harms in randomized trials: An extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med.* 2004;141(10):781–8.
112. **Donado Gómez JH, Higuera Duque LN, Castro Palacio JJ.** Limitaciones más frecuentes en los ensayos clínicos con Asignación Aleatoria (ECA) en el área de medicina interna. *Rev Med.* 2015;23(2):35.
113. **Rennie D.** Trial registration: a great idea switches from ignored to irresistible. *JAMA.* 2004 Sep;292(11):1359–62.
114. **Alfonso F, Bermejo J, Segovia J.** Guías Europeas de práctica clínica en Revista Española de Cardiología. ¿Hacia una completa « globalización» de la asistencia cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(10):1000–2.
115. **Manheimer E, Anderson D.** Survey of public information about ongoing clinical trials funded by industry: evaluation of completeness and accessibility. *BMJ.* 2002 Sep;325(7363):528–31.
116. **De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al.** Clinical

- trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. Vol. 351, The New England journal of medicine. United States; 2004. p. 1250–1.
117. **De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al.** Is this clinical trial fully registered?--A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. Vol. 352, The New England journal of medicine. United States; 2005. p. 2436–8.
118. **Haug C, Gøtzsche PC, Schroeder T V.** Registries and registration of clinical trials. Vol. 353, The New England journal of medicine. United States; 2005. p. 2811–2.
119. **Drazen JM, Wood AJJ.** Trial registration report card. Vol. 353, The New England journal of medicine. United States; 2005. p. 2809–11.
120. **Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan A-W, Cronin E, et al.** Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. PLoS One. 2008 Aug;3(8):e3081.
121. **Pich J, Carné X, Arnaiz JA, Gómez B, Trilla A, Rodés J.** Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results. Lancet. 2003;361(9362):1015–6.
122. **Ridker PM, Torres J.** Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000–2005. JAMA. 2006 May;295(19):2270–4.
123. **Moses H 3rd, Martin JB.** Academic relationships with industry: a new model for biomedical research. JAMA. 2001 Feb;285(7):933–5.
124. **Bekelman JE, Li Y, Gross CP.** Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. JAMA. 2003 Jan;289(4):454–65.
125. **Maier-Lenz H.** Implementing Multicenter, Multinational Clinical Trials. Ther Innov Regul Sci. 1993;27(4):1077–81.
126. **Paterson C, Dieppe P.** Characteristic and incidental (placebo) effects in complex interventions such as acupuncture. BMJ. 2005 May;330(7501):1202–5.
127. **Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, et al.** Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. N Engl J Med. 2001 Mar;344(10):710–9.

128. **Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, et al.** A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2002 Jul;347(2):81–8.
129. **Bradley JD, Heilman DK, Katz BP, Gsell P, Wallick JE, Brandt KD.** Tidal irrigation as treatment for knee osteoarthritis: a sham-controlled, randomized, double-blinded evaluation. *Arthritis Rheum.* 2002 Jan;46(1):100–8.
130. Calidad de las publicaciones: Factor de impacto e índices de evaluación | Biblioteca Universitaria. Available from: <https://biblioteca.unileon.es/servicios/servicios-para-profesores/factor-de-impacto>
131. **Moyé LA.** Multiple Analyses in Clinical Trials - Fundamentals for Investigators. Springer. 2003.
132. **Neaton JD, Gray G, Zuckerman BD, Konstam MA.** Key issues in end point selection for heart failure trials: composite end points. *J Card Fail.* 2005 Oct;11(8):567–75.
133. **Ferreira-González I, Alonso-Coello P, Solà I, Pacheco-Huergo V, Domingo-Salvany A, Alonso J, et al.** Composite endpoints in clinical trials. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(3):283–90.
134. **Bath FJ, Owen VE, Bath PM.** Quality of full and final publications reporting acute stroke trials: a systematic review. *Stroke.* 1998 Oct;29(10):2203–10.
135. **Mcdowell I.** Measuring health: A guide to rating scales and questionnaires, 3rd ed. In 1987.
136. **Streiner DL, Norman GR, Cairney J.** Health Measurement Scales A practical guide to their development and use: A practical guide to their development and use. Oxford, UK: Oxford University Press; 2015.
137. **Morin K, Rakatansky H, Riddick FAJ, Morse LJ, O'Bannon JM 3rd, Goldrich MS, et al.** Managing conflicts of interest in the conduct of clinical trials. *JAMA.* 2002 Jan;287(1):78–84.
138. **Fugh-Berman AJ.** The haunting of medical journals: how ghostwriting sold “HRT”. *PLoS Med.* 2010 Sep;7(9):e1000335.

139. **Smith R.** Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med.* 2005 May;2(5):e138.
140. **Cient S.** Recomendaciones para el control de conflictos de intereses. *Rev Med Chil.* 2005;133(5):607–8.
141. **Chren MM, Landefeld CS.** Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA.* 1994 Mar;271(9):684–9.
142. **Goodman B.** Do drug company promotions influence physician behavior? *West J Med.* 2001 Apr;174(4):232–3.
143. **Heerlein A.** Recomendaciones para un control de los conflictos de interés en medicina. Vol. 43, *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria.* Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía; 2005 [cited 2021 Jan 27]. p. 83–7.
144. **Latour-Pérez J.** Investigación en el enfermo crítico. Dificultades y perspectivas. *Med Intensiva.* 2018;42(3):184–95.
145. **Martín-Sánchez E, Martín JLR, Seoane T, Lurueña-Segovia S, Alonso Moreno FJ.** Introduction course to clinical research. Chapter 4: The clinical trial. Quality and bioethical methodology. *Semergen.* 2007;33(6):296–304.
146. **Harvin JA, Zarzaur BL, Nirula R, King BT, Malhotra AK.** Alternative clinical trial designs. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2020;5(1):3–8.
147. **Chalmers I, Glasziou P.** Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. Vol. 374, *The Lancet.* Elsevier B.V.; 2009 [cited 2021 Oct 24]. p. 86–9.
148. **Scott IA, Glasziou PP.** Improving the effectiveness of clinical medicine: The need for better science. *Med J Aust.* 2012;196(5):304–8.
149. **Dhruva SS, Bero LA, Redberg RF.** Strength of study evidence examined by the FDA in premarket approval of cardiovascular devices. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2009;302(24):2679–85.
150. **Zheng SY, Dhruva SS, Redberg RF.** Characteristics of clinical studies used for US Food and Drug Administration approval of high-risk medical device supplements. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318(7):619–25.
151. **Scala R, Pisani L.** Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: Which

- recipe for success? *Eur Respir Rev.* 2018;27(149).
152. **Hakim R, Watanabe-Tejada L, Sukhal S, Tulaimat A.** Acute respiratory failure in randomized trials of noninvasive respiratory support: A systematic review of definitions, patient characteristics, and criteria for intubation. *J Crit Care.* 2020 Jun 1;57:141–7.
153. **Meissner K, Fässler M, Rücker G, Kleijnen J, Hróbjartsson A, Schneider A, et al.** Differential effectiveness of placebo treatments: A systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(21):1941–51.
154. **Redberg RF.** Sham Controls in Medical Device Trials. *N Engl J Med.* 2014;371(10):892–3.
155. **García Villar C.** Introducción a la lectura crítica de artículos: diseño de estudios y sesgos. *Radiologia [Internet].* 2015;57(S1):3–13.
156. **Savović J, Turner RM, Mawdsley D, Jones HE, Beynon R, Higgins JPT, et al.** Association between Risk-of-Bias Assessments and Results of Randomized Trials in Cochrane Reviews: The ROBES Meta-Epidemiologic Study. *Am J Epidemiol.* 2018;187(5):1113–22.
157. **Barcot O, Boric M, Poklepovic Pericic T, Cavar M, Dosenovic S, Vuka I, et al.** Risk of bias judgments for random sequence generation in Cochrane systematic reviews were frequently not in line with Cochrane Handbook. *BMC Med Res Methodol.* 2019;19(1):1–10.
158. **Barcot O, Boric M, Dosenovic S, Cavar M, Jelacic Kadic A, Poklepovic Pericic T, et al.** Adequacy of risk of bias assessment in surgical vs non-surgical trials in Cochrane reviews: A methodological study. *BMC Med Res Methodol.* 2020;20(1):1–11.
159. **Propadalo I, Tranfic M, Vuka I, Barcot O, Pericic TP, Puljak L.** In Cochrane reviews, risk of bias assessments for allocation concealment were frequently not in line with Cochrane’s Handbook guidance. *J Clin Epidemiol.* 2019;106:10–7.
160. **Saric F, Barcot O, Puljak L.** Risk of bias assessments for selective reporting were inadequate in the majority of Cochrane reviews. *J Clin Epidemiol [Internet].* 2019;112:53–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.04.007>

161. **Savović J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Juni P, Pildal J, et al.** Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomised controlled trials: Combined analysis of meta-epidemiological studies. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2012;16(35):1–81.
162. **Mills EJ, Ayers D, Chou R, Thorlund K.** Are current standards of reporting quality for clinical trials sufficient in addressing important sources of bias? *Contemp Clin Trials*. 2015;45:2–7.
163. **Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, et al.** Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust*. 2006;185(5):263–7.
164. **Turner L, Shamseer L, Altman DG, Weeks L, Peters J, Kober T, et al.** Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11(11):MR000030–MR000030.
165. **Canet J, Gallart L.** Postoperative respiratory failure: Pathogenesis, prediction, and prevention. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(1):56–62.
166. **Domenighetti G, Gayer R, Gentilini R.** Noninvasive pressure support ventilation in non-COPD patients with acute cardiogenic pulmonary edema and severe community-acquired pneumonia: Acute effects and outcome. *Intensive Care Med*. 2002;28(9):1226–32.
167. **Farrokhyar F, Chu R, Whitlock R, Thabane L.** A systematic review of the quality of publications reporting coronary artery bypass grafting trials. *Can J Surg*. 2007;50(4):266–77.
168. **Ritchie A, Seubert L, Clifford R, Perry D, Bond C.** Do randomised controlled trials relevant to pharmacy meet best practice standards for quality conduct and reporting? A systematic review. *Int J Pharm Pract*. 2020;28(3):220–32.
169. **Behzadi P, Gajdács M.** Writing a strong scientific paper in medicine and the biomedical sciences: a checklist and recommendations for early career researchers. *Biol Futur*. 2021;(0123456789).
170. **Behzadi P, Gajdács M.** Dos and don'ts of a successfully peer-reviewed publication: From A–Z. *Eur J Microbiol Immunol*. 2020;10(3):125–30.

171. **Guzmán-Mendoza E, Santos-Díaz MD la L, Cabañas-Benitez G, Pérez-Calderón DM, Chávez-Aguilar C, Morales-Rodríguez MC, et al.** Evaluación de los Ensayos Clínicos Aleatorios desarrollados por enfermeras según los criterios de la Declaración CONSORT. *Enfermería Glob.* 2018;17(1):478–99.
172. **Alústiza Echeverría JM, Salvador Pardo E, Castiella Eguzkiza A.** ¿cómo establecer la hipótesis y los objetivos de un proyecto de investigación en Radiología? *Radiología.* 2012;54(1):3–8.
173. **Constanza Rojas B, David Torres P.** Estudios de no inferioridad. *Rev Chil Anest.* 2014;43(4):335–8.
174. **Manríquez M J, Valdivia C G, Rada G G, Letelier S LM.** Análisis crítico de ensayos clínicos randomizados publicados en revistas biomédicas chilenas. *Rev Med Chil.* 2005;133(4):439–46.
175. **Van Spall HGC, Toren A, Kiss A, Fowler RA.** Eligibility criteria of randomized controlled trials - Reply [6]. *J Am Med Assoc.* 2007;298(1):39–40.
176. **Hewitt C, Hahn S, Torgerson DJ, Watson J, Bland JM.** Adequacy and reporting of allocation concealment: Review of recent trials published in four general medical journals. *Br Med J.* 2005;330(7499):1057–8.
177. **Monaghan TF, Agudelo CW, Rahman SN, Wein AJ, Lazar JM, Everaert K, et al.** Blinding in clinical trials: Seeing the big picture. *Med.* 2021;57(7):1–13.
178. **Hróbjartsson A, Thomsen ASS, Emanuelsson F, Tendal B, Hilden J, Boutron I, et al.** Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: Systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. *BMJ.* 2012;344(7848):1–11.
179. **Saltaji H, Armijo-Olivo S, Cummings GG, Amin M, Major PW, da Costa BR, et al.** Influence of Sponsorship Bias on Treatment Effect Size Estimates in Randomized Trials of Oral Health Interventions: A Meta-epidemiological Study. *J Evid Based Dent Pract.* 2021;21(2):1–18.
180. **Moustgaard H, Clayton GL, Jones HE, Boutron I, Jørgensen L, Laursen DLT, et al.** Impact of blinding on estimated treatment effects in randomised clinical trials: Meta-epidemiological study. *BMJ.* 2020;368:1–4.

181. **Rendón-Macías ME, Villasís-Keever MÁ.** El protocolo de investigación V: el cálculo del tamaño de muestra. *Rev Alerg México.* 2017;64(2):220–7.
182. **García-garcía JA, Reding-bernal A, López-alvarenga JC.** Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. 2013;2(8):217–24.
183. **Meurer WJ, Tolles J.** Interim Analyses During Group Sequential Clinical Trials. *JAMA.* 2021 Oct 19;326(15):1524–5.
184. **Hopewell S, Hirst A, Collins GS, Mallett S, Yu LM, Altman DG.** Reporting of participant flow diagrams in published reports of randomized trials. *Trials.* 2011;12:1–10.
185. **Shaikh A, Mehta M, Chawan V.** Evaluation of reporting of CONSORT flow diagrams in randomized controlled trials in a national and international pharmacology journal. *Perspect Clin Res.* 2019;10(4):168–71.
186. **Latour-Pérez J, Cabello-López JB.** Interrupción precoz de los ensayos clínicos. ¿Demasiado bueno para ser cierto? *Med Intensiva.* 2007;31(9):518–20.
187. **Stegert M, Kasenda B, Von Elm E, You JJ, Blümle A, Tomonaga Y, et al.** An analysis of protocols and publications suggested that most discontinuations of clinical trials were not based on preplanned interim analyses or stopping rules. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:152–60.
188. **Garegnani LI, Arancibia M, Madrid E, Franco JVA.** Ensayos clínicos con análisis secuencial y su interrupción precoz ¿cómo interpretarlos? *Medwave.* 2020;20(5):e7930.
189. **Sainani KL.** Making Sense of Intention-to-Treat. *PM R.* 2010;2(3):209–13.
190. **Dossing A, Tarp S, Furst DE, Gluud C, Beyene J, Hansen BB, et al.** Interpreting trial results following use of different intention-to-treat approaches for preventing attrition bias: A meta-epidemiological study protocol. *BMJ Open.* 2014;4(9):12–4.
191. **Molina Arias M, Ochoa Sangrador C.** Ensayo clínico (V). Estrategias de análisis. Pérdidas de información. Análisis por intención de tratar. Evidencias en *Pediatría.* 2015;11(52):4–7.
192. **Abraha I, Cozzolino F, Orso M, Marchesi M, Germani A, Lombardo G, et al.** A systematic review found that deviations from intention-to-treat are common in

- randomized trials and systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2017;84(2017):37–46.
193. **Fleischmann M, Vaughan B.** Commentary: Statistical significance and clinical significance - A call to consider patient reported outcome measures, effect size, confidence interval and minimal clinically important difference (MCID). *J Bodyw Mov Ther*. 2019;23(4):690–4.
194. **O'Brien SF, Yi QL.** How do I interpret a confidence interval? *Transfusion*. 2016 Jul 1;56(7):1680–3.
195. **Chavalarias D, Wallach JD, Li AHT, Ioannidis JPA.** Evolution of Reporting P Values in the Biomedical Literature, 1990-2015. *JAMA*. 2016 Mar;315(11):1141–8.
196. **Hopkins ZH, Moreno C, Secret AM.** Lack of confidence interval reporting in dermatology: a call to action. *Br J Dermatol*. 2019 Apr;180(4):910–5.
197. **Freire APCF, Elkins MR, Ramos EMC, Moseley AM.** Use of 95% confidence intervals in the reporting of between-group differences in randomized controlled trials: analysis of a representative sample of 200 physical therapy trials. *Brazilian J Phys Ther*. 2019;23(4):302–10.
198. **Amaral E de OS, Line SRP.** Current use of effect size or confidence interval analyses in clinical and biomedical research. *Scientometrics*. 2021;126(11):9133–45.
199. **Monaghan TF, Rahman SN, Agudelo CW, Wein AJ, Lazar JM, Everaert K, et al.** Foundational statistical principles in medical research: A tutorial on odds ratios, relative risk, absolute risk, and number needed to treat. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11).
200. **Baptista González Héctor.** El número necesario a tratar (NNT) y número necesario para hacer daño (NNH). *Rev Investig Médica Sur, México*. 2008;15(4):302–3.
201. **Nuovo J, Melnikow J, Chang D.** Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials. *J Am Med Assoc*. 2002;287(21):2813–4.

202. **Elliott MH, Skydel JJ, Dhruva SS, Ross JS, Wallach JD.** Characteristics and Reporting of Number Needed to Treat, Number Needed to Harm, and Absolute Risk Reduction in Controlled Clinical Trials, 2001-2019. *JAMA Intern Med.* 2021 Feb;181(2):282–4.
203. **Eslava-Schmalbalch J, Alzate JP.** Cómo elaborar la discusión de un artículo científico. *Rev colomb ortop traumatol.* 2011;(1):14–7.
204. **Chan AW, Pello A, Kitchen J, Axentiev A, Virtanen JI, Liu A, et al.** Association of trial registration with reporting of primary outcomes in protocols and publications. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318(17):1709–11.
205. **Huser V, Cimino JJ.** Evaluating adherence to the international committee of medical journal editors' policy of mandatory, timely clinical trial registration. *J Am Med Informatics Assoc.* 2013;20(E1):169–74.
206. **Harriman SL, Patel J.** When are clinical trials registered? An analysis of prospective versus retrospective registration. *Trials.* 2016;17(1):1–8.
207. **Scott A, Rucklidge JJ, Mulder RT.** Is mandatory prospective trial registration working to prevent publication of unregistered trials and selective outcome reporting? An observational study of five psychiatry journals that mandate prospective clinical trial registration. *PLoS One.* 2015;10(8):1–13.
208. **Jull A, Aye PS.** Endorsement of the CONSORT guidelines, trial registration, and the quality of reporting randomised controlled trials in leading nursing journals: A cross-sectional analysis. *Int J Nurs Stud.* 2015 Jun 1;52(6):1071–9.
209. **Gray R, Badnapurkar A, Hassanein E, Thomas D, Barguir L, Baker C, et al.** Registration of randomized controlled trials in nursing journals. *Res Integr Peer Rev.* 2017;2(1):8.
210. **Moses H 3rd, Matheson DHM, Cairns-Smith S, George BP, Palisch C, Dorsey ER.** The anatomy of medical research: US and international comparisons. *JAMA.* 2015 Jan;313(2):174–89.
211. **Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L.** Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane database Syst Rev.* 2017;2:MR000033.
212. **Kjaergard LL, Als-Nielsen B.** Association between competing interests and authors' conclusions: Epidemiological study of randomised clinical trials

- published in the BMJ. *Br Med J.* 2002;325(7358):249–52.
213. **Kaldas M, Michael S, Hanna J, Yousef GM.** Journal impact factor: A bumpy ride in an open space. *J Investig Med.* 2020;68(1):83–7.
214. **Saginur M, Fergusson D, Zhang T, Yeates K, Ramsay T, Wells G, et al.** Journal impact factor, trial effect size, and methodological quality appear scantily related: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2020;9(1):1–8.
215. **Sedgwick P.** What is a crossover trial? *BMJ.* 2014;348(May):9–10.
216. **Senn S.** Cross-over trials in clinical research. 2nd ed. Chichester: J. Wiley; 2002. (Statistics in practice).
217. **Hills M, Armitage P.** The two-period cross-over clinical trial. *Br J Clin Pharmacol.* 1979 Jul;8(1):7–20.
218. **Mills EJ, Chan A-W, Wu P, Vail A, Guyatt GH, Altman DG.** Design, analysis, and presentation of crossover trials. *Trials.* 2009 Apr;10:27.
219. **Gewandter JS, McDermott MP, McKeown A, Hoang K, Iwan K, Kralovic S, et al.** Reporting of cross-over clinical trials of analgesic treatments for chronic pain: Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations, Innovations, Opportunities, and Networks systematic review and recommendations. *Pain.* 2016 Nov;157(11):2544–51.
220. **Zeng L, Qureshi R, Viswanathan S, Drye L, Li T.** Registration of phase 3 crossover trials on ClinicalTrials.gov. *Trials.* 2020;21(1):1–12.
221. **Dwan K, Li T, Altman DG, Elbourne D.** CONSORT 2010 statement: Extension to randomised crossover trials. *BMJ.* 2019;366.
222. **Coskinas X, Simes J, Schou M, Schou M, Martin AJ.** Changes to aspects of ongoing randomised controlled trials with fixed designs. *Trials.* 2020;21(1):1–8.
223. **Straube S, Werny B, Friede T.** A systematic review identifies shortcomings in the reporting of crossover trials in chronic painful conditions. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(12):1496–503.
224. **Yu L-M, Chan A-W, Hopewell S, Deeks JJ, Altman DG.** Reporting on covariate adjustment in randomised controlled trials before and after revision of the 2001 CONSORT statement: a literature review. *Trials.* 2010;11(1):59.

225. **Inrig JK, Califf RM, Tasneem A, Vegunta RK, Molina C, Stanifer JW, et al.** The landscape of clinical trials in nephrology: a systematic review of Clinicaltrials.gov. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2014 May;63(5):771–80.
226. **Odutayo A, Emdin CA, Hsiao AJ, Shakir M, Copsey B, Dutton S, et al.** Association between trial registration and positive study findings: Cross sectional study (Epidemiological Study of Randomized Trials - ESORT). *BMJ.* 2017;356(March):1–11.
227. **Freedman LS, Simon R, Foulkes MA, Friedman L, Geller NL, Gordon DJ, et al.** Inclusion of women and minorities in clinical trials and the NIH Revitalization Act of 1993--the perspective of NIH clinical trialists. *Control Clin Trials.* 1995 Oct;16(5):277-279,293-309.
228. **Gheorghe A, Roberts TE, Ives JC, Fletcher BR, Calvert M.** Centre selection for clinical trials and the generalisability of results: a mixed methods study. *PLoS One.* 2013;8(2):e56560.
229. **Juhl E, Christensen E, Tygstrup N.** The Epidemiology of the Gastrointestinal Randomized Clinical Trial. *N Engl J Med.* 1977;296(1):20–2.
230. **Chalmers TC, Block JB, Lee S.** Controlled Studies in Clinical Cancer Research. *N Engl J Med.* 1972;287(2):75–8.
231. **Dechartres A, Boutron I, Trinquart L, Charles P, Ravaud P.** Single-center trials show larger treatment effects than multicenter trials: Evidence from a meta-epidemiologic study. *Ann Intern Med.* 2011;155(1):39–52.
232. **Unverzagt S, Prondzinsky R, Peinemann F.** Single-center trials tend to provide larger treatment effects than multicenter trials: A systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(11):1271–80.
233. **Bellomo R, Warrillow SJ, Reade MC.** Why we should be wary of single-center trials. *Crit Care Med.* 2009 Dec;37(12):3114–9.
234. **Bafeta A, Dechartres A, Trinquart L, Yavchitz A, Boutron I, Ravaud P.** Impact of single centre status on estimates of intervention effects in trials with continuous outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ.* 2012 Feb;344:e813.
235. **Glud LL, Sørensen TIA, Gøtzsche PC, Glud C.** The journal impact factor as a

- predictor of trial quality and outcomes: Cohort study of hepatobiliary randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2431–5.
236. **Bala MM, Akl EA, Sun X, Bassler D, Mertz D, Mejza F, et al.** Randomized trials published in higher vs. lower impact journals differ in design, conduct, and analysis. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(3):286–95.
237. **Ahmed Ali U, Reiber BMM, ten Hove JR, van der Sluis PC, Gooszen HG, Boermeester MA, et al.** Journal impact factor and methodological quality of surgical randomized controlled trials: an empirical study. *Langenbeck's Arch Surg*. 2017;402(7):1015–22.
238. **Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, Garattini S, Grant J, Gülmezoglu AM, et al.** How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *Lancet*. 2014;383(9912):156–65.
239. **Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, Boutron I, Clarke M, Julious S, et al.** Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet*. 2014;383(9913):267–76.
240. **Goldacre B, Powell-Smith A.** The TrialsTracker: Automated ongoing monitoring of failure to share clinical trial results by all major companies and research institutions. *F1000Research*. 2016;5(3):1–14.
241. **Dechartres A, Trinquart L, Atal I, Moher D, Dickersin K, Boutron I, et al.** Evolution of poor reporting and inadequate methods over time in 20 920 randomised controlled trials included in Cochrane reviews: Research on research study. *BMJ*. 2017;357:1–14.
242. **To MJ, Jones J, Emará M, Jadad AR.** Are reports of randomized controlled trials improving over time? A systematic review of 284 articles published in high-impact general and specialized medical journals. *PLoS One*. 2013;8(12):8–12.
243. **Vinkers CH, Lamberink HJ, Tijdink JK, Heus P, Bouter L, Glasziou P, et al.** The methodological quality of 176,620 randomized controlled trials published between 1966 and 2018 reveals a positive trend but also an urgent need for improvement. *PLoS Biol*. 2021;19(4):1–16.

ANEXO 1. Cuestionario de variables utilizado.

ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO		SI	NO	NC		
Título y resumen	1.A. Título y resumen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	1.B. Número de participantes.	Número:				
	1.C. Resumen estructurado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Intro	2.A. Antecedentes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	2.B. Objetivos específico o hipótesis.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Métodos	3.A. Diseño del EC.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	3.B. Modificaciones del diseño.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	4.A. Participantes: C. Inclusión C. Exclusión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	4.B. Lugar y ámbito.	Ámbito:				
	4.C. Centros:	Número:				
	5. Intervenciones.	Intervención:		Control:		
	6.A. Resultados.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	6.B. Modificaciones de los resultados.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	7.A. Tamaño de la muestra.	Número estimado:		Poder:		
	7.B. Análisis intermedio.	Número de análisis intermedios:				
	8.A. Secuencia de aleatorización.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	8.B. Tipo de aleatorización.	Tipo:				
	9. Asignación oculta.	Tipo:				
	10. Implementación.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	11.A. Enmascaramiento.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	11.B. Similitud de las intervenciones.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	12.A. Métodos estadísticos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	12.B. Estadística adicional.	Tipo:				
	Resultados	13.A. Flujo de participantes.	Evaluados:		Aleatorizados:	
		13.B. Exclusiones Pérdidas.	Intervención:		Control:	
14.A. Reclutamiento.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
14.B. Detención del ensayo.		Motivo:				
15. Datos basales.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
16.A. Números analizados.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
16.B. Tipo de análisis:		Tipo:		Nº en I:      Nº en C:		
17.A. Resultados y estimación.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
17.B. Resultados dicotómicos.		RAR <input type="checkbox"/>	RR <input type="checkbox"/>	OR <input type="checkbox"/>	HR <input type="checkbox"/>	IC: <input type="checkbox"/>
18. Análisis complementarios.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
19. Efectos adversos.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Discusión	20. Limitaciones.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

	21. Generalización.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	22. Interpretación.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otra información	23. Registro.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	24. Protocolo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	25. Financiación.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Información adicional	26. Intensivistas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	27. Anestesiistas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	28. Neumólogos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	29. Otras especialidades.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	30. Internacional.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	31. Dispositivo placebo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	32. Número de autores:	País: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Continente: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
	33. Revista: Año:	Número:		
	34. Factor de impacto:			
	35. Cegamiento simple.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	36. Cegamiento doble.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	37. Cegamiento triple.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	38. Objetivo primario:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	39. Objetivo secundario:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	40. Conflicto de intereses.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	41. Criterios explícitos de IOT.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	42. Tipo de ventilador: Convencional: VNI:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	43. Modo ventilatorio:			
	44. Tipo de mascarilla.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	45. Resultado positivo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46. Resultado negativo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
47. Resultado indiferente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

## ANEXO 2. Ensayos clínicos aleatorizados evaluados.

Autor	Año	Revista de publicación	Temática	Número de pacientes
Adikeye	2016	REV BRAS ANAESTESIOLOGIA	Prevención IRA postextubación	50
Aguilo	1997	CHEST	IRA postoperatoria	19
Al Jaaly	2013	J THORAC CARDIOV SUR	IRA postoperatoria	129
Al Mutairi	2012	SAUDI MED J	IRA postoperatoria	108
Ameen	2013	EGYPT J CHEST DIS TU	EPOC	60
Andersson	2011	ACTA ANAESTH SCAND	Voluntarios sanos	14
Anjos	2012	RESP CARE	Inmunodeprimido	30
Anton	2003	RESP CARE	EPOC	14
Antonaglia	2011	RESPIRATION	EPOC	40
Antonaglia	2006	CRIT CARE MED	EPOC	40
Antonelli	2002	CHEST	IRA y FB	26
Antonelli	2000	JAMA- J AM MED ASSOC	IRA Hipoxémica varios tipos	40
Antonelli	1998	NEW ENGL J MED	IRA Hipoxémica varios tipos	64
Auriant	2001	AM J RESP CRIT CARE	IRA postoperatoria	48
Bai	2019	EUR J ANAESTH	Técnicas Diagnosticas (Obesos)	136
Baillard	2018	BRIT J ANAESTH	IRA Hipoxémica varios tipos	201
Baillard	2006	AM J RESP CRIT CARE	Preoxigenación	53
Baltieri-R	2014	ARQ BRAS CIR DI	IRA postoperatoria	40
Baral	2007	Kathmandu University Journal	Voluntarios sanos	30
Barbagallo	2014	RESP CARE	IRA postoperatoria	50
Barbe	1996	EUR RESPIR J	EPOC	24
Belenguer	2017	ARCH BRONCONEUMOL	EAPc	110
Belenguer	2017	MINERVA PNEUMOL	IRA Hipoxémica varios tipos	65
Bellone	2002	INTENS CARE MED	EAPc	10
Bellone	2005	INTENS CARE MED	EAPc	36
Bellone	2004	CRIT CARE MED	EAPc	46
Bersten	1991	NEW ENGL J MED	EAPc	39
Bertrand	2013	CHEST	IRA Hipoxémica varios tipos	13
Bodet-Contentin	2018	J AEROSOL MED PULM D	EPOC	43
Bohner	2002	LANGENBECK ARCH SURG	IRA postoperatoria	204
Bolliger	1990	CHEST	IRA hipoxémica traumática	70
Bott	1993	LANCET	EPOC	60
Boyer	2010	INTENS CARE MED	IRA Hipoxémica varios tipos	50
Brambilla	2014	INTENS CARE MED	Neumonía	81
Brandao	2009	J ASTHMA	Asma	36
Brigatto	2014	BRAZ J PHYS THER	IRA postoperatoria	60
Brill	2017	RESPIROLOGY	Voluntarios sanos	30
Brill	2018	European Respiratory Society Open Research	Voluntarios sanos	20
Brochard	1995	NEW ENGL J MED	EPOC	85
Brown	2017	AM J EMERG MED	Voluntarios sanos	64
Brown	2018	J EMERG MED	Voluntarios sanos	37
Calderini	1999	INTENS CARE MED	Inmunodeprimido	6
Cao	2016	RESP CARE	IRC agudizada varios tipos	58
Carlsson	1980	INTENS CARE MED	IRA postoperatoria	24
Carrera	2009	J CRIT CARE	EPOC	75
Carron	2014	J CRIT CARE	Liberación VMI	64
Carteaux	2012	CHEST	Los dos tipos de IR varios tipos	15
Cavalcanti	2018	ARQ BRAS CIR DI	IRA postoperatoria	50
Cavaliere	2008	ACTA ANAESTH SCAND	Voluntarios sanos	8
Cavaliere	2003	INTENS CARE MED	Voluntarios sanos	10
Celebi	2008	ANESTH ANALG	IRA postoperatoria	100
Celikel	1998	CHEST	EPOC	30
Chacur	2011	RESPIRATION	IRA Hipoxémica varios tipos	60
Chadda	2002	CRIT CARE MED	EAPc	6
Coimbra	2007	ARQ BRAS CARDIOL	IRA postextubación	70
Collab. Research Gr	2005	CHINESE MED J	IRA postextubación	90
Collab. Research G	2005	CHINESE MED J	EPOC	342
Confalonieri	1999	AM J RESP CRIT CARE	Neumonía	56
Conti	2002	INTENS CARE MED	EPOC	49
Cordoba Izquierdo	2013	CRIT CARE MED	IRC agudizada varios tipos	24
Corrado	2009	INTENS CARE MED	EPOC	141
Corrado	2004	EUR RESPIR J	EPOC	44
Cosentini	2010	CHEST	IRA Hipoxémica varios tipos	47
Crane	2004	EMERG MED J	EAPc	60
Cross	2003	EMERG MED J	IRA Hipoxémica varios tipos	71
Cuvelier	2009	INTENS CARE MED	IRC agudizada varios tipos	34
De Araújo-Filho	2017	CLINICS	IRA postoperatoria	50
Del Castillo	2003	MED CLIN	EPOC	41

Delay	2008	ANESTH ANALG	Preoxigenación	28
Delclaux	2000	JAMA- J AM MED ASSOC	IRA Hipoxémica varios tipos	123
Deletombe	2019	ANAESTH CRIT CARE PA	IRA hipoxémica traumática	19
Denehy	2001	PHYSIOTHER RES INT	IRA postoperatoria	57
Devlin	2013	CHEST	IRA Hipoxémica varios tipos	33
Di Marco	2011	CRIT CARE	EPOC	70
Doerr	2019	J NEUROSURG ANESTH	Los dos tipos de IR varios tipos	40
Dos Santos	2018	PHYSIOTHER RES INT	IRA hipoxémica traumática	10
Doshi	2018	ANN EMERG MED	IRA Hipoxémica varios tipos	204
Duan	2012	J Trauma	IRC agudizada varios tipos	73
Duan	2012	ANESTH ANALG	IRA postextubación	32
Ducros	2011	INTENS CARE MED	EAPc	207
Dwyer	2015	J PHYSIOTHER	FQ	40
Ebeo	2002	RESP MED	IRA postoperatoria	27
El Refay	2015	CLIN MED RES	EAPc	66
El-Shimy	2013	EGYPT J CHEST DIS TU	Liberación VMI	40
Elazid	2013	EGYPT J CHEST DIS TU	Prevención IRA postextubación	120
Elgebaly	2017	ANN CARD ANAESTH	IRA postoperatoria	44
Eman Shebl	2014	EGYPT J CHEST DIS TU	IRA hipoxémica traumática	40
Esteban	2004	NEW ENGL J MED	IRA postextubación	221
Fagevik	2002	BRIT J SURG	IRA postoperatoria	70
Fartoukh	2010	INTENS CARE MED	IRA en anemia falciforme	71
Fernandez Vivas	2003	INTENS CARE MED	Los dos tipos de IR varios tipos	117
Ferrari	2010	J EMERG MED	EAPc	80
Ferrari	2007	CHEST	EAPc	52
Ferrer	2009	LANCET	IRC agudizada varios tipos	106
Ferrer	2006	AM J RESP CRIT CARE	Prevención IRA postextubación	162
Ferrer	2003	AM J RESP CRIT CARE	Liberación VMI	43
Ferrer	2003	AM J RESP CRIT CARE	IRA Hipoxémica varios tipos	105
Frat	2015	NEW ENGL J MED	IRA Hipoxémica varios tipos	310
Frat	2019	LANCET RESP MED	Preoxigenación	322
Fratlicelli	2009	CRIT CARE MED	IRA Hipoxémica varios tipos	14
Frontin	2013	AM J EMERG MED	EAPc	124
Futier	2011	ANESTHESIOLOGY	Preoxigenación	66
Galindo-Filho	2015	RESP CARE	Depósito pulmonar aerosol	10
Galindo-Filho	2013	RESP CARE	Asma	21
Garutti	2014	BRIT J ANAESTH	IRA postoperatoria	110
Gasparetto	2014	RESP CARE	Depósito pulmonar aerosol	13
Gaszynski	2007	OBES SURG	IRA postoperatoria	19
Gay	2001	AM J RESP CRIT CARE	Los dos tipos de IR varios tipos	44
Gedeon	2019	SURG OBES RELAT DIS	IRA postoperatoria	56
Georgescu	2012	Ann Fr Anesth Reanim.	Preoxigenación	30
Girault	2011	AM J RESP CRIT CARE	Liberación VMI	208
Girault	2009	CRIT CARE MED	IRC agudizada varios tipos	90
Girault	1999	AM J RESP CRIT CARE	Liberación VMI	33
Girault	1997	CHEST	EPOC	15
Gray	2008	NEW ENGL J MED	EAPc	1069
Gregoretti	2002	INTENS CARE MED	IRA Hipoxémica varios tipos	47
Guimaraes	2016	J CLIN ANESTH	IRA postoperatoria	24
Gunduz	2005	EMERG MED J	IRA hipoxémica traumática	52
Gupta	2010	RESP CARE	Asma	53
Gurbuz	2015	TURK J MED SCI	EPOC	50
Gust	1996	INTENS CARE MED	IRA postoperatoria	75
Hanouz	2018	BRIT J ANAESTH	Preoxigenación	20
Hanouz	2015	EUR J ANAESTH	Preoxigenación	
Harb	2018	RESP CARE	Depósito pulmonar aerosol	12
Harbut	2014	ACTA ANAESTH SCAND	Preoxigenación	44
He	2019	CRIT CARE	Neumonía	200
Hernández	2016	JAMA- J AM MED ASSOC	Prevencion IRA postextubación	604
Hernandez	2010	CHEST	IRA hipoxémica traumática	50
Herriger	2004	ANAESTHESIA	Preoxigenación	40
Hilbert	2000	NEW ENGL J MED	Inmunodeprimido	52
Holanda	2009	J BRAS PNEUMOL	Voluntarios sanos	24
Holland	2003	THORAX	FQ	26
Holley	2001	ACAD EMERG MED	Asma	35
Honrubia	2005	CHEST	Los dos tipos de IR varios tipos	64
Huang	2012	INTERNAL MED	EAPc	62
Hui	2013	J PAIN SYMPTOM MANAG	Inmunodeprimido	30
Inal-Ince	2004	AUST J PHYSIOTHER	IRC agudizada varios tipos	34
Isgro	2010	INTENS CARE MED	IRA Hipoxémica varios tipos	21
Jaber	2016	JAMA- J AM MED ASSOC	IRA postoperatoria	293

Jaber	2016	INTENS CARE MED	Preoxigenación	49
Jiang	1999	RESPIROLOGY	Prevención IRA postextubación	93
Jing	2019	RES NURS HEALTH	Prevención IRA postextubación	42
Joillet	2017	AM J RESP CRIT CARE	EPOC	445
Jolliet	2003	CRIT CARE MED	EPOC	123
Jolliet	1999	CRIT CARE MED	EPOC	19
Joris	1997	CHEST	IRA postoperatoria	33
Jousela	1994	ACTA ANAESTH SCAND	IRA postoperatoria	30
Jurjevic	2009	COLLEGIUM ANTROPOL	EPOC	156
Keenan	2005	RESP CARE	EPOC	
Keenan	2002	JAMA- J AM MED ASSOC	Prevención IRA postextubación	81
Kelly	2002	EUR HEART J	EAPc	58
Khilnani	2011	ANAESTH INTENS CARE	Prevención IRA postextubación	40
Khilnani	2010	LUNG INDIA	EPOC	40
Kindgen-Milles	2005	CHEST	IRA postoperatoria	56
Kingden Milles	2002	ACTA ANAESTH SCAND	IRA postoperatoria	10
Kirakli	2008	RESPIRATION	EPOC	34
Kramer	1995	AM J RESP CRIT CARE	Los dos tipos de IR varios tipos	31
Kwok	2003	CRIT CARE MED	Los dos tipos de IR varios tipos	70
L'Her	2004	INTENS CARE MED	EAPc	89
Laiq	2013	J Postgrad Med Inst	Liberación VMI	60
Lellouche	2012	RESP CARE	Los dos tipos de IR varios tipos	81
Lellouche	2002	INTENS CARE MED	IRC agudizada varios tipos	9
Lelouche	2014	INTENS CARE MED	Los dos tipos de IR varios tipos	247
Leman	2005	EMERG MED AUSTRALAS	EAPc	39
Lemiale	2015	JAMA- J AM MED ASSOC	Inmunodeprimido	374
Levitt	2001	J EMERG MED	EAPc	38
Liao	2010	J Thoracic Dis	IRA postoperatoria	50
Liesching	2014	J EMERG MED	EAPc	27
Lin	1995	CHEST	EAPc	100
Lindner	1987	CHEST	IRA postoperatoria	34
Lisboa	2017	BRAZ J CARDIOV SURG	IRA postoperatoria	30
Lloys	2003	ENFERM INTENSIV	Los dos tipos de IR varios tipos	47
Longhini	2017	CRIT CARE	Prevención IRA postextubación	14
Longhini	2019	RESP CARE	EPOC	10
Lopes	2008	REV BRAS CIR CARDIOV	IRA postoperatoria	100
Lorut	2014	INTENS CARE MED	IRA postoperatoria	360
Lun	2013	RESPIROLOGY	EPOC	60
Maggiore	2010	CRIT CARE MED	EPOC	204
Maitre	2000	AM J RESP CRIT CARE	IRA y FB	30
Malbouisson	2010	REV BRAS ANAESTESIOLOGIA	IRA postoperatoria	20
Mamo	2019	J CARDIOTHOR VASC AN	IRA postoperatoria	40
Marques Franco	2011	REV BRAS CIR CARDIOV	IRA postoperatoria	26
Martin	2000	AM J RESP CRIT CARE	IRA Hipoxémica varios tipos	61
Marvisi	2004	RESPIRATION	EPOC	30
Masip	2000	LANCET	EAPc	40
Matte	2000	ACTA ANAESTH SCAND	IRA postoperatoria	96
Medrinal	2015	Minerva Anesthesiologica	Voluntarios sanos	17
Meechan Jones	1994	THORAX	EPOC	12
Mehta	1997	CRIT CARE MED	EAPc	27
Messika	2019	EUR RESPIR J	Los dos tipos de IR varios tipos	113
Michotte	2017	J AEROSOL MED PULM D	Depósito pulmonar aerosol	6
Mishra	2014	LUNG INDIA	Liberación VMI	50
Miura	2018	J THORAC CARDIOV SURG	IRA postoperatoria	34
Moerer	2008	INTENS CARE MED	Análisis de Complicaciones	7
Montner	1994	AM J RESP CRIT CARE	Análisis de variables fisiológicas	6
Moritz	2007	ANN EMERG MED	EAPc	
Moritz	2003	EUR J EMERG MED	EAPc	30
Nasrala	2018	BRAZ J CARDIOV SURG	IRA postoperatoria	41
Nava	2013	LANCET ONCOL	IRA Hipoxémica varios tipos	200
Nava	2011	AGE AGEING	IRC agudizada varios tipos	82
Nava	2005	CRIT CARE MED	Prevención IRA postextubación	97
Nava	2003	AM J RESP CRIT CARE	EAPc	130
Nava	1998	ANN INTERN MED	Liberación VMI	50
Navalesi	2007	INTENS CARE MED	EPOC	10
Navalesi	2000	CRIT CARE MED	IRC agudizada varios tipos	26
Neligan	2009	ANESTHESIOLOGY	IRA postoperatoria	40
Nicolini	2014	RESP CARE	EPOC	50
Nooregard	1996	RESP MED	IRA postoperatoria	10
Nouira	2011	INTENS CARE MED	EAPc	200
Olivieri	2016	ANESTHESIOLOGY	Prevención IRA postextubación	14

Olper	2017	J CARDIOTHOR VASC AN	IRA postoperatoria	64
Ornico	2013	CRIT CARE	Prevención IRA postextubación	40
Otero	2017	J WOUND CARE	IRA Hipoxémica varios tipos	152
Oto	2011	J CRIT CARE	IRA Hipoxémica varios tipos	23
Ozsancak	2011	CHEST	Los dos tipos de IR varios tipos	60
Pantoni	2011	BRAS J MED BIOL RES	IRA postoperatoria	18
Park	2001	ARQ BRAS CARDIOL	EAPc	26
Park	2004	CRIT CARE MED	EAPc	80
Pasquina	2004	ANESTH ANALG	IRA postoperatoria	150
Pastaka	2007	EUR J INTERN MED	EPOC	47
Patel	2016	JAMA- J AM MED ASSOC	SDRA	83
Patroniti	2003	INTENS CARE MED	Voluntarios sanos	8
Pazzianotto	2019	REV ASSOC MED BRAS	IRA postoperatoria	40
Perkins	2018	JAMA- J AM MED ASSOC	Liberación VMI	364
Perrin	2007	RESP MED	IRA postoperatoria	32
Pessoa	2009	REV BRAS FISIOTER	IRA postoperatoria	18
Philip-Joët	1999	RESPIRATION	EAPc y sanos	27
Pinilla	1990	CRIT CARE MED	IRA postoperatoria	
Piquiloud	2012	INTENS CARE MED	Los dos tipos de IR varios tipos	13
Pisani	2014	EUR RESPIR J	EPOC	80
Placidi	2006	RESP CARE	FQ	17
Plaisance	2007	EUR HEART J	EAPc	124
Plant	2000	LANCET	EPOC	236
Pontes	2017	J BRAS PNEUMOL	Voluntarios sanos	20
Prasad	2009	INDIAN J CRIT CARE M	Liberación VMI	30
Prinianakis	2004	EUR RESPIR J	EPOC	15
Racca	2008	INTENS CARE MED	Voluntarios sanos	10
Räsänen	1985	AM J CARDIOL	EAPc	40
Ricksten	1986	CHEST	IRA postoperatoria	43
Roceto	2014	SAO PAULO MED J	IRA postoperatoria	
Roessler	2012	EMERG MED J	Los dos tipos de IR varios tipos	51
Rusterholtz	2008	INTENS CARE MED	EAPc	36
Sadeghi	2017	CAN RESPIR J	IRC agudizada varios tipos	48
Sagiroglu	2014	INT J CLIN EXP MED	IRA postoperatoria	254
Sah	2017	J CLIN ANESTH	IRA postoperatoria	79
Schirmer	1994	CHEST	Liberación VMI	22
Schmidbauer	2011	EMERG MED J	EPOC	36
Schmidt	2012	CRIT CARE MED	Prevención IRA postextubación	17
Schneider	2006	ANAESTHESIA	Los dos tipos de IR varios tipos	27
Schwabbauer	2014	BMC ANESTHESIOL	IRA Hipoxémica varios tipos	14
Sehgal	2019	COPD	EPOC	74
Sellares	2017	EUR RESPIR J	EPOC	120
Senoglu	2010	CURR THER RES CLIN E	EPOC	40
Sharon	2000	J AM COLL CARDIOL	EAPc	40
Shikama	2018	RESP CARE	Voluntarios sanos	20
Simon	2014	CRIT CARE	IRA y FB	40
Soma	2008	INTERNAL MED	Asma	44
Song	2012	WORLD J EMERG MED	Liberación VMI	106
Soroksky	2003	CHEST	Asma	30
Spoletini	2018	J CRIT CARE	Los dos tipos de IR varios tipos	54
Squadrone	2005	JAMA- J AM MED ASSOC	IRA postextubación	209
Squadrone	2010	INTENS CARE MED	Inmunodeprimido	40
Stephan	2015	JAMA- J AM MED ASSOC	IRA postextubación	830
Stock	1984	CRIT CARE	IRA postoperatoria	38
Su	2012	RESP CARE	Prevención IRA postextubación	406
Takeda	1998	JPN CIRC J	EAPc	29
Takeda	1997	ANESTH ANALG	EAPc	30
Tawfeet	2012	EGYPT J ANAESTH	Liberación VMI	42
Thille	2019	JAMA- J AM MED ASSOC	Prevención IRA postextubación	648
Thompson	2008	ANN EMERG MED	Los dos tipos de IR varios tipos	71
Thys	2002	EUR RESPIR J	Los dos tipos de IR varios tipos	20
Trevisan	2008	CRIT CARE	Liberación VMI	65
Turk	2018	TURK THORAC J	IRC agudizada varios tipos	62
Vargas	2017	INTENS CARE MED	Prevención IRA postextubación	144
Vargas	2009	CRIT CARE MED	IRA postextubación	11
Vaschetto	2014	CRIT CARE	Voluntarios sanos	12
Vaschetto	2012	INTENS CARE MED	Liberación VMI	20
Vaschetto	2019	INTENS CARE MED	Liberación VMI	130
Vignaux	2010	INTENS CARE MED	IRA Hipoxémica varios tipos	65
Weitz	2007	EUR J EMERG MED	EAPc	23
Wermke	2012	BONE MARROW TRANSPL	Inmunodeprimido	86

Wong	2011	CAN J ANESTH	IRA postoperatoria	81
Wood	1998	CHEST	Los dos tipos de IR varios tipos	27
Wysocki	1995	CHEST	IRA Hipoxémica varios tipos	41
Wysocki	2002	CRIT CARE MED	IRC agudizada varios tipos	12
Yağlıoğlu	2015	TURK J ANESTHESIOLOG	IRA postoperatoria	80
Yan	2014	EUR REV MED PHARMACO	EPOC	102
Yang	2015	MED SCI MONITOR	IRA postoperatoria	40
Zarbock	2008	CHEST	IRA postoperatoria	500
Zhan	2012	CRIT CARE MED	SDRA	40
Zhang	2014	J INT MED RES	SDRA	51
Zhu	2013	CHINESE MED J	IRA postextubación	95
Zokaei	2016	Research Journal of Medical Sciences	EAPc	120
Zoremba	2011	ANESTHESIOLOGY	IRA postoperatoria	60