

## Julio A. Farias, investigador

EZEQUIEL MONTEVERDE

Este es un editorial atípico, de hecho, ni siquiera tiene la estructura de tal. Tampoco es un escrito *In memoriam*. El objetivo de este texto, que nunca me hubiese gustado tener que escribir, es repasar los puntos más sobresalientes de Julio como investigador, ligado a algunas características propias de su persona: divulgador, docente, organizador. Un texto que pueda servir como introducción a su obra en el campo de la investigación clínica.

Una de las características esenciales de Julio como investigador, y la que, según entiendo yo, marcó el rumbo de buena parte de los proyectos en los que estuvo involucrado, fue su búsqueda de unidad. A la luz de ese paradigma, pudo ver las similitudes por encima de las diferencias en el tratamiento en las unidades de cuidados intensivos pediátricas (UCIP) y de adultos.

Entusiasmado por las publicaciones de Esteban y Brochard a mediados de los años noventa en pacientes adultos, que mostraban una reducción de la duración de la ventilación mecánica (VM) asociada al destete mediante pruebas de ventilación espontánea (PVE),<sup>1-3</sup> inició, con el primero, una comunicación por correspondencia, que continuó en el trabajo conjunto en el Hospital Universitario de Getafe y que, más tarde, terminaría en la publicación del primer estudio sobre destete de la VM en pediatría.

Este estudio,<sup>4</sup> realizado en el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" de la Ciudad de Buenos Aires, en 44 pacientes, aportó algunos conocimientos fundamentales: a) el fracaso en la PVE no equivale al fracaso en la extubación, concepto recogido y divulgado por Shekhar Venkataraman,<sup>5</sup> b) la PVE puede llevarse a cabo en niños sin complicaciones, y c) el índice  $f/Vt$ , o índice de Yang y Tobin,<sup>6</sup> tiene un valor predictivo diferente en niños y en adultos.

Como continuación de la misma línea de trabajo, y tomando como referencia el ensayo clínico de Esteban et al.,<sup>2</sup> entre 1997 y 1998, lleva a cabo un nuevo protocolo,<sup>7</sup> esta vez, un ensayo clínico aleatorizado en tres centros, del que participan los Hospitales Gutiérrez, Interzonal de Neuquén y Sor María Ludovica de La Plata, con el objeto de evaluar los resultados de dos formas de realización de la PVE: ventilación con presión soporte versus tubo en T. Este estudio, que se publica en 2001 y en el cual se incluyen 157 pacientes, brinda el sustento para utilizar en pacientes pediátricos la ventilación con presión soporte (<10 cm H<sub>2</sub>O) como un equivalente del tubo en T (modalidad utilizada

en el primer estudio) para la PVE. Este segundo estudio se considera de tal importancia que, en el número de la revista en el cual se publica, se lo acompaña de un editorial de Laurent Brochard, en el que devuelve la cortesía de haber sido tomado como referente para iniciar sus investigaciones, al escribir: "Este estudio es una ilustración interesante de cómo los intensivistas pediátricos y de adultos pueden colaborar, beneficiándose de la experiencia del otro. Muy a menudo, las diferencias observadas en los modos ventilatorios y las estrategias utilizadas en las unidades de cuidados intensivos de adultos y pediátricas pueden explicarse por hábitos culturales sin un respaldo científico sólido".<sup>8</sup> El impacto de este estudio es tal que, al día de hoy, resulta citado en 67 publicaciones posteriores\*.

Este segundo estudio fue el puntapié junto con los resultados de dos estudios en adultos<sup>1,9</sup> para que se comenzara a hablar de protocolos de destete de la VM en niños, con el objetivo de reducir los días de soporte ventilatorio y la mortalidad. De todas maneras, la primera experiencia llevada a cabo por un grupo norteamericano de investigadores falla en poder reproducir esos resultados,<sup>10</sup> sin poder detectar diferencias entre los tres grupos (presión soporte versus volumen soporte versus ningún protocolo) con respecto al tiempo requerido para el destete. La interpretación para sostener este hallazgo fue que, considerando que la duración de la VM es menor en niños que en adultos, la utilización de protocolos no podría reducir aún más este tiempo. Sin embargo, en este estudio, el protocolo había sido aplicado sólo en aquellos pacientes que fallaban en la PVE, por lo cual se estaría seleccionando a aquellos pacientes con destete más dificultoso. En años posteriores, la evidencia en este punto daría un nuevo vuelco, también con el aporte de Julio, trabajando con un grupo de investigadores brasileños.

Persistiendo en la línea de investigación sobre factores ligados al fracaso en el destete de la VM, el siguiente estudio se centró en los índices pronósticos de fracaso en la extubación,<sup>11</sup> concluyendo que, en aquellos pacientes que habían pasado la PVE, la capacidad de los test tradicionales ( $Vt$ , frecuencia respiratoria,

\* Se aclara que toda vez que, en este texto, se mencione el número de citas de un artículo, la fuente para ese dato fue Google Académico (<http://scholar.google.com/>).

Pimax e índice  $f/Vt$ ) para identificar fracaso era muy limitada. Estos resultados fueron concordantes con otros ya publicados<sup>12-14</sup> y, a la fecha, el consenso sigue siendo que el uso de estos test no agrega valor a la información brindada por el juicio clínico y el resultado de una PVE.<sup>15</sup>

Con respecto a lo que mencionaba previamente y, a diferencia de lo reportado por Randolph et al,<sup>10</sup> Foronda et al, trabajando en San Pablo, Brasil, sobre la base del protocolo de destete desarrollado por Julio, concluyen, luego de un ensayo clínico aleatorizado,<sup>16</sup> que la aplicación de un protocolo de desconexión de la VM disminuyó significativamente la duración de la VM (en un día). A diferencia de los estudios previos, en este, la PVE se aplicó a todos los pacientes como parte de la evaluación diaria y no una vez que el médico tratante considerara al paciente en condiciones de hacerlo.

Este estudio brindó a Julio la posibilidad de ver en un ensayo clínico aleatorizado los resultados del destete con estrategia convencional versus PVE en pediatría. La posibilidad de llevar a cabo un estudio similar, expresaba él, le era imposible, convencido como estaba de que el destete de la VM mediante PVE era, a esa altura, la única manera éticamente viable de hacerlo.

El siguiente paso, entiendo que como consecuencia directa de los estudios previos, fue intentar conocer la práctica habitual de la VM en las UCIP. Para ello, se contactó con referentes de unidades de siete países (Argentina, Costa Rica, Panamá, España, Grecia, Reino Unido y Estados Unidos).<sup>17</sup> Basado en dos elementos –la observación que él mismo hace al artículo de Harel et al<sup>18</sup> sobre la diferencia entre práctica real versus práctica reportada y las acaloradas discusiones que sostenía con otros intensivistas pediátricos en la Argentina– con el respaldo y el prestigio que le brindaron los tres estudios publicados en *Intensive Care Medicine* y teniendo como referencia el estudio epidemiológico de Esteban et al,<sup>19</sup> impulsó la realización de un protocolo de seguimiento de pacientes en VM durante 28 días. Este estudio, que incluyó 36 unidades de 7 países y un total de 659 pacientes, tuvo como principales conclusiones que, fuera de la época invernal: 1) la tasa de utilización de VM fue del 35%, 2) el principal motivo para iniciarla fue el fallo respiratorio agudo por neumonía y bronquiolitis, 3) la utilización de ventilación no invasiva (VNI) no superó el 1,5%, 4) los modos ventilatorios más comúnmente utilizados fueron SIMV y PCV, 5) la reducción gradual del soporte ventilatorio predominaba sobre la PVE como método de destete (66%) y 6) la duración del destete correspondía al 46% del tiempo total de VM.

Este trabajo significó un hito en la carrera de Julio como investigador, mostrando que, a pesar de la información existente sobre métodos de destete, se continuaba prefiriendo una metodología no avalada

por la evidencia. Al día de hoy, ese artículo fue citado 62 veces. A partir de la publicación de ese estudio, que había tomado datos de pacientes internados entre el 1 de abril y el 31 de mayo de 1999, comenzó a pensar la manera de desarrollar un segundo estudio, como forma de comparar los cambios en la práctica clínica a lo largo del tiempo y sobre la base de las recomendaciones surgidas de la investigación. Por otro lado, él entendía como una limitación del estudio el hecho de haber sido llevado a cabo en una época del año en la cual la utilización de VM es menor. Por esta razón, el segundo estudio fue planeado para realizarse durante un mes, pero en diferentes fechas de acuerdo con el pico de incidencia de infecciones respiratorias agudas bajas en cada región que participara.

Finalmente, el segundo estudio internacional de VM en pediatría (SISofMV) se efectuó en 2007 y se publicó en 2011.<sup>20</sup> Este estudio se llevó a cabo en 60 unidades de 13 países, con 1185 pacientes. En relación con el primer estudio, pudieron observarse algunas modificaciones en el manejo de la VM, como una mayor tasa de utilización de VNI (15%) y una neta preferencia de la PVE sobre la reducción gradual del soporte ventilatorio (62% versus 37%) y, a mi entender, aquí fue que Julio vio cristalizar el efecto de sus investigaciones: no alcanzaba con demostrar que una intervención como la PVE se asociara a mejores resultados, sino que también había que entusiasmar a los médicos, kinesiólogos y enfermeros de las UCIP para que la llevaran a cabo. Un aspecto directamente relacionado con esta característica es lo que la mayor parte de sus compañeros rescata de él: creía hasta tal punto en lo que hacía que no tenía ningún problema en ir a donde fuera que lo invitaran a transmitir su experiencia, así fuera Ginebra, Cartagena o alguna UCIP perdida en la provincia de Buenos Aires.

Una digresión en este recorrido, lo constituye el estudio sobre la epidemia de influenza H1N1 de 2009.<sup>21</sup> Motivado por los primeros reportes de México<sup>22</sup> y Nueva Zelanda,<sup>23,24</sup> que mostraban una alta tasa de utilización de VM y una mortalidad superior a la asociada a la infección por el virus influenza estacional, tuvo la visión y la capacidad de organizar en tiempo récord una red de 17 UCIP de todo el país, muchas de las cuales habían participado del SISofMV, para producir el primer estudio multicéntrico sobre características clínicas y resultados de la infección por virus influenza H1N1 en niños críticamente enfermos. Este estudio también resultó tener un alto impacto, citado hasta la fecha en 48 oportunidades. Si bien, como decía al principio del párrafo, este trabajo constituye una desviación en la línea de investigación de Julio, ningún otro podría haber logrado una respuesta tan rápida y consensuada de las UCIP argentinas.

A modo de coda, me gustaría repasar los que, según mi consideración, resultan los aspectos fundamentales de Julio en este campo. Una de las cosas

que más recuerdo es la valoración crítica que hacía de todos los artículos que leíamos y discutíamos. Muchos de los que trabajamos con él todavía recordamos su indignación cuando se emitían recomendaciones oficiales sobre VM en pediatría a partir de muestras pequeñas y con métodos dudosos, siempre destacando, de acuerdo con su respetado Sackett,<sup>25</sup> las características necesarias para aplicar las conclusiones de un estudio a un ámbito diferente de aquel en el que fue realizado. Este aspecto, mirado desde una perspectiva local e integrada con el resto de América Latina, como lo demuestran sus estudios multicéntricos, era para él especialmente relevante tanto científica<sup>26</sup> como políticamente.

Otro de los grandes aportes de Julio, entiendo que fue objetivar un fenómeno que hasta ese momento parecía subjetivo y, en rigor, todavía hoy, en algunos ámbitos, lo sigue siendo. El hecho de poder contar con una herramienta capaz de limitar el concepto de *yo opino* del médico en favor de *que el paciente lo demuestre*, todavía hoy sigue siendo invaluable.

Pero entiendo que el mayor valor del trabajo de Julio, tal como lo expresó otro grande de la terapia intensiva pediátrica, Eduardo Schnitzler, fue haber contribuido a salvar la vida de muchos niños, introduciendo elementos objetivos que redujeran la duración de la VM. Ese punto, tan difícil de conseguir, en el cual intersectan la investigación clínica y los resultados tangibles, reales, sobre la vida de las personas.

## Referencias bibliográficas

1. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 345-350.
2. Esteban A, Alía I, Gordo F, et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(2 Pt 1): 459-465.
3. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 896-903.
4. Farias JA, Alía I, Esteban A, et al. Weaning from mechanical ventilation in pediatric intensive care patients. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1070-1075.
5. Venkataraman ST. Weaning and extubation in infants and children: Religion, art, or science. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3: 203-205.
6. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1991; 324: 1445-1450.
7. Farias JA, Retta A, Alía I, et al. A comparison of two methods to perform a breathing trial before extubation in pediatric intensive care patients. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1649-1654.
8. Brochard L. Weaning from mechanical ventilation. When paediatric intensive care medicine profits from adult experience and vice-versa. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1564-1566.
9. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996; 335: 1864-1869.
10. Randolph AG, Wypij D, Venkataraman ST, et al. Effect of mechanical ventilator weaning protocols on respiratory outcomes in infants and children: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2561-2568.
11. Farias JA, Alía I, Retta A, et al. An evaluation of extubation failure predictors in mechanically ventilated infants and children. *Intensive Care Med* 2002; 28: 752-757.
12. Baumeister BL, el-Khatib M, Smith PG, et al. Evaluation of predictors of weaning from mechanical ventilation in pediatric patients. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24:344-352.
13. Venkataraman ST, Khan N, Brown A. Validation of predictors of extubation success and failure in mechanically ventilated infants and children. *Crit Care Med* 2000; 28: 2991-2996.
14. Manczur TI, Greenough A, Pryor D, et al. Comparison of predictors of extubation from mechanical ventilation in children. *Pediatr Crit Care Med* 2000; 1: 28-32.
15. Newth CJ, Venkataraman S, Willson DF, et al. Weaning and extubation readiness in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 1-11.
16. Foronda FK, Troster EJ, Farias JA, et al. The impact of daily evaluation and spontaneous breathing test on the duration of pediatric mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2011; 39: 2526-2533.
17. Farias JA, Frutos F, Estaban A, et al. What is the daily practice of mechanical ventilation in pediatric intensive care units? A multicenter study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 918-925.
18. Harel Y, Niranjana V, Evans B, et al. The current practice patterns of mechanical ventilation for respiratory failure in pediatric patients. *Heart Lung* 1998; 27: 238-244.
19. Esteban A, Anzueto A, Alía I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1450-1458.
20. Farias JA, Fernández A, Monteverde E, et al. Mechanical ventilation in pediatric intensive care units during the season for acute lower respiratory infection. A multicenter study. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: 158-164.
21. Farias JA, Fernández A, Monteverde E, et al. in representation of the Mechanical Ventilation in Pediatric Critical Care Group of the Argentine Society of Critical Care Medicine. Critically ill infants and children with influenza A (H1N1) in pediatric intensive care units in Argentina. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1015-1022.
22. Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 Influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302: 1880-1887.
23. The ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361:1925-1934.
24. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 Influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302:1872-1879.
25. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993; 270: 2093-2095.
26. Farias JA, Monteverde E. We need to predict extubation failure. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82: 322-324.