



## LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULOS

## Terapia guiada por objetivos en la resucitación del shock séptico

**Artículo original:** Mouncey PR, Osborn TM, Power GS et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301-11. ([pdf](#))

Paz Martín D.

*Complejo Hospitalario de Toledo.*

### Resumen

Tras la publicación de un meta-análisis de los investigadores del grupo PRISM sobre Terapia Guiada por Objetivos en la Resucitación del Shock Séptico, presentamos esta lectura crítica del principal trabajo realizado a nivel europeo. En el estudio PROMISE, no se demostró beneficio del manejo protocolarizado de la sepsis frente a la práctica clínica habitual.

### Introducción

Se estima que la incidencia anual de sepsis grave o shock séptico en adultos se encuentra entre 56-91 casos por cada 100.000 habitantes.

Desde 2002 la Campaña Sobrevivir a la sepsis (CSS) ha promovido un mejor manejo de precoz, control del foco, antibioterapia temprana y apropiada, y resucitación con fluidos intravenosos y drogas vasoactivas.

Las recomendaciones de resucitación con líquidos se basan fundamentalmente en los resultados de un estudio realizado en un único centro por Rivers et al (1), que encontró que la implementación de una terapia guiada por objetivos (TGO) en las 6 primeras horas del shock séptico precoz en pacientes que acudían a un servicio de urgencias disminuía la mortalidad hospitalaria del 46,5% al 30,5% (NNT 6-8 pacientes).

A pesar de las recomendaciones de la CSS, la implantación de la TGO ha sido

limitada debido a las dudas acerca de la generalización de los resultados de un estudio realizado en un único centro estadounidense que daba cobertura a pacientes de baja capacidad económica. Además los pacientes se encontraban principalmente normotensos aunque con hiperlactacidemia y el grupo control del estudio original presentó una mortalidad más elevada de lo esperado.

En 2014 se publican los estudios ProCESS (EEUU) (2) y ARISE (Australia) (3) en los que no se demuestra beneficio de un manejo protocolarizado (TGO) de la sepsis frente a la práctica habitual.

Los autores del presente trabajo, desarrollado por el grupo de investigadores ProMISe, evaluaron la hipótesis de que la resucitación protocolarizada guiada por objetivos durante las 6 primeras horas del manejo de la sepsis es superior en términos de pronóstico clínico y coste efectividad que el tratamiento habitual en pacientes con shock séptico temprano que acudían

a departamentos de urgencia del National Health Service (NHS).



## Material y Métodos

Se trata de un estudio pragmático, abierto, aleatorizado y controlado en el que se comparó el manejo del shock séptico durante las primeras 6h con un protocolo de terapia guiada por objetivos (TGO) frente a la práctica habitual. La rama de terapia dirigida por objetivos incluyó la monitorización continua de la oxigenación venosa central (empleando la TGO propuesta por Rivers et.al (1)).

El objetivo principal del trabajo fue conocer la mortalidad por todas las causas a 90 días.

Entre los objetivos secundarios encontramos:

- Puntuación en la escala de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) a las 6 y 72 horas.
- Necesidad de soporte cardiovascular, respiratorio o renal en los primeros 28 días tras la aleatorización.
- Duración de estancia en servicio de urgencias, en unidad de cuidados intensivos y en hospital.
- Duración de supervivencia.
- Mortalidad por todas las causas: a 28 días, al alta hospitalaria y al año.

- Calidad de vida (medido por el European Quality of Life-5 Dimensions), empleo de recursos y coste a 90 días y un año.
- Eventos adversos hasta 30 días.

## Resultados

Durante el periodo de estudio (Febrero 2011 a Julio 2014) en 56 hospitales de Reino Unido participantes presentaron criterios de inclusión 6.192 pacientes de los que finalmente fueron estudiados 1.251. De estos, 630 fueron asignados a la TGO y otros 630 al manejo habitual.

Entre los **resultados clínicos importantes** encontramos:

– Ninguna diferencia en Mortalidad a 90 días (objetivo primario): 29,5% en TGO vs 29,2% en terapia habitual con un riesgo relativo en el grupo TGO 1,01; IC95% 0,85 – 1,20; p= 0,90 y una reducción del riesgo absoluto en el grupo TGO de -0,3%; IC95% -5,4 a 4,7

– Incremento en el empleo de recursos con TGO: mayor empleo de drogas vasoactivas, transfusión de hematíes, soporte circulatorio avanzado y mayor duración de estancia en UCI (mediana / RIC): 2,6 (1,0-5,8) días vs 2,2 (0,0-5,3) días; p= 0,005. A pesar de lo cual se observó empeoramiento del fallo orgánico por la TGO:

· SOFA a las 6 horas:  $6,4 \pm 3,8$  en TGO frente a  $5,6 \pm 3,8$  (efecto incremental 0,8, IC 95% 0,5 a 1,1; p <0,001).

· SOFA a las 72 horas:  $4,0 \pm 3,8$  vs  $3,7 \pm 3,6$  (efecto incremental 0,4; (CI95% - 0.0 a 0,8; p= 0,056).

– No se encontró ningún beneficio para la TGO en subgrupos

– No se encontró diferencias en eventos adversos 4.8% vs 4,2% p= 0,58

## **Resultados** principales en cuanto a **Coste-Efectividad**:

Ninguna diferencia en:

– Calidad de vida en el EQ-5D a los 90 días;  $0,609 \pm 0,319$  vs  $0,613 \pm 0,312$  (efecto incremental  $-0,004$ ; IC95%:  $-0,051$  a  $0,044$ ;  $p = 0,88$ ).

– Calidad de vida ajustada por años hasta 90 días;  $0,054 \pm 0,048$  vs  $0,054 \pm 0,048$  (efecto incremental  $-0,001$ , IC95%  $-0,006$  a  $0,005$ ;  $p = 0,85$ ).

– Coste hasta 90 días ( $p = 0,26$ ):

· Libras:  $12.414 \pm 14.970$  vs  $11.424 \pm 15.727$  (IC95%:  $-726$  a  $2705$ ).

· Dólares:  $17.647 \pm 21.280$  vs  $16.239 \pm 22.356$  (IC95%:  $-1032$  a  $3845$ ).

## **Discusión**

Los resultados principales de este estudio multicéntrico son que el SOFA a las 6h, la necesidad de soporte cardiovascular avanzado y la estancia media en unidad de cuidados intensivos fueron significativamente mayores en la rama de TGO frente al manejo habitual.

En este trabajo la TGO no demostró ser beneficiosa en ningún subgrupo específico. Resulta interesante este análisis porque una de las críticas que se han hecho a la CSS es si se pueden tratar igual a todos los pacientes sépticos teniendo en cuenta que esta condición puede producirse por multitud de procesos mórbidos.

El estudio presenta la **ventaja** de ser un estudio pragmático (“*realizado en el mundo real*”) en aproximadamente una cuarta parte de los hospitales del NHS por lo que se puede considerar que la asistencia clínica es representativa de la desarrollada en Inglaterra. Además,

frente a los estudios ProCESS (3) y ARISE (4) en este trabajo se evaluó la calidad de vida y la coste-efectividad a los 90 días.

Presenta las **desventajas** de que sólo se reclutaron un tercio de los pacientes que inicialmente reunían los criterios de inclusión y que la intervención no pudo ser cegada.

En comparación con el estudio original de Rivers et al, en este trabajo la mortalidad global fue menor, la aleatorización ocurrió más tarde, los pacientes presentan menor gravedad (niveles de lactato y puntuaciones en la escala de APACHE II menores) y todos recibieron antibióticos antes de la aleatorización. Además los pacientes de este trabajo recibieron menos líquidos intravenosos y más drogas vasoactivas.

Aparte de las limitaciones metodológicas del estudio original de Rivers, una de las principales causas que explicaría la ausencia de diferencias en las dos ramas, sería el hecho de que se ha mejorado el manejo inicial de la sepsis en estos últimos 15 años. A esto sin duda ha colaborado la CSS a pesar de las múltiples críticas que ha recibido durante este tiempo; más del 50% de las recomendaciones son de nivel E y sólo 5 de nivel A, recomendaciones en ocasiones extrapoladas desde estudios no realizados en pacientes sépticos.

Por lo tanto, ante la pregunta de si debemos abandonar los protocolos en la terapia inicial de la sepsis, la respuesta es **rotundamente no**. En los estudios ARISE, ProCESS y ahora en el ProMISE todos los pacientes recibieron antibióticos, fluidos y vasopresores de forma temprana. La principal diferencia entre las dos ramas radica en que el grupo de intervención recibió catéter venoso central para monitorizar la oxigenación venosa central y guiar la administración de dobutamina y la

transfusión de hematíes. En cambio en la rama de manejo habitual no se empleó esta monitorización. En definitiva el mensaje fundamental de estos estudios debería ser que probablemente tanto la dobutamina como la transfusión de concentrados de hematíes no deban ser protocolarizados en el manejo inicial de la sepsis.

## Bibliografía

1.- Rivers E, Nguyen BB, Havstad S, Ressler J et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-77. ([PubMed](#)) ([HTML](#)) ([PDF](#))

2.- The ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med 2014;370:1683-93. ([PubMed](#)) ([HTML](#)) ([HTML2](#)) ([PDF](#)) ([PDF2](#))

3.- The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trial Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med 2014;371:1496-506. ([PubMed](#)) ([HTML](#)) ([PDF](#))

---

### Correspondencia al autor

*Daniel Paz Martín*

[dpaz@anestesiario.org](mailto:dpaz@anestesiario.org)

*MD PhD EDAIC EDIC*

*Unidad de Reanimación. Servicio de*

*Anestesiología y Reanimación*

*Complejo Hospitalario de Toledo*

*Grupo de Trabajo Cuidados Críticos*

*Perioperatorios SCI-SEDAR*

---

[Publicado en AnestesiaR el 3 de mayo de 2017](#)

