



## Protocolos de resucitación temprana en pacientes con sepsis severa/choque séptico ¿Cuál es la evidencia?

### *Early goal-directed therapy in patients with severe sepsis/septic shock, what is the evidence?*

Carlos A. Andrade-Castellanos<sup>1</sup>

#### PREGUNTA CLÍNICA

¿Cuál es el efecto de los protocolos de resucitación temprana (PRT) en la mortalidad de los pacientes con sepsis severa/choque séptico?

#### COMENTARIO

La mortalidad asociada a sepsis severa es de al menos un 20%, pudiendo elevarse hasta un 80% en el choque séptico.<sup>1</sup> Pocas patologías se asocian a una mortalidad tan inaceptablemente elevada.

En los EUA, se estima que ocurren 700,000 casos de sepsis por año que resultan en más de 210,000 muertes en ese país. Lo anterior representa el 10% de todas las muertes; lo que incluso supera al infarto agudo al miocardio como causa de muerte.<sup>2</sup> La incidencia de sepsis severa puede ser tan alta como 286 por 100,000 habitantes al año.<sup>3</sup> En México, los datos epidemiológicos son escasos, sin embargo, se estima que el 30% de los pacientes ingresados con diagnóstico de sepsis fallecen, mientras que los costos de atención de esta patología ascienden a cerca de 2 millones de pesos mexicanos.<sup>4</sup>

Se ha dicho que la atención protocolizada de estos síndromes puede mejorar la supervivencia de estos pacientes; lo que es ampliamente promovido por la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis.<sup>5</sup> En el protocolo descrito por Rivers *et al* (en el cual se basan

las anteriores guías de manejo),<sup>6</sup> se da prioridad al tiempo de llegar a una meta de resucitación (6 horas), a la colocación de un catéter venoso central (CVC), a la monitorización de la saturación venosa central (ScvO<sub>2</sub>), al uso de aminas vasoactivas y a la transfusión de concentrados eritrocitarios: este protocolo, es el estándar de oro mundial para el manejo del paciente crítico con sepsis severa/choque séptico.<sup>5</sup>

Sabemos muy bien como clínicos, que los hallazgos de la investigación médica en un ambiente completamente controlado no son fáciles de reproducir a la realidad al lado de la cama del paciente en el 100% de los casos. Esto, por cuestiones tan diversas, como sería la falta de recursos en hospitales mexicanos. Por lo que, una pregunta que podría hacerse un clínico a este respecto es ¿Realmente se requieren todos los componentes de este protocolo? Es decir, ¿Todos los pacientes requieren CVC y monitoreo de la ScvO<sub>2</sub>?

Recientemente, la eficacia y la efectividad de la atención protocolizada de los pacientes con choque séptico han sido puestas en duda con ensayos clínicos aleatorizados de tipo multicéntrico como el ProCESS<sup>7</sup>, el ARISE<sup>8</sup> y el ProMISe<sup>9</sup>. Estos estudios, hasta ahora, han demostrado que los protocolos de resucitación temprana (PRT) no ofrecen beneficio en la mortalidad. Es decir, el juicio del médico, sin la necesidad de colocar CVC y medir ScvO<sub>2</sub> es igualmente efectivo; siempre y cuando se administre una cantidad generosa de líquidos IV y se utilicen con prontitud los antibióticos de amplio espectro.

Una pregunta lógica que un clínico astuto podría realizar es: ¿Por qué el resultado de estos 3 estudios multicéntricos difiere tanto del estudio original unicéntrico de Rivers *et al*? Una de las posibles respuestas sería que los estudios pequeños y unicéntricos (realizados en un solo centro hospitalario) inflan el efecto de la intervención.

#### Fuentes:

ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683-93.

ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496-506.

ProMISe Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301-11.

<sup>1</sup> Grupo Asociado Mexicano de la Red Cochrane Iberoamericana "Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca". Guadalajara, México.

Correspondencia: Dr. Carlos A. Andrade Castellanos. Correo electrónico: andrade7979@hotmail.com .

Folio 323/2015 Artículo recibido: 24/04/2015, aceptado: 11/05/2015

Revista CONAMED, vol. 20, núm 3, julio-septiembre 2015, págs. 137 - 139

Los meta-análisis de ensayos clínicos, pueden ayudar a unificar los hallazgos contradictorios de estudios que pretenden responder a una misma pregunta al aumentar el poder estadístico sumando una mayor cantidad de pacientes a analizar. En el año 2014, *Gu et al*, realizó un meta-análisis de todos los ensayos clínicos en los que se utilizaron protocolos tempranos de resucitación en pacientes con sepsis severa/choque séptico (excluyendo los más recientes: el ARISE y el ProMISe). Estos investigadores, demuestra que el uso de protocolos de resucitación en pacientes con sepsis severa/choque séptico, se asocian a una reducción significativa pero discreta en la mortalidad (17%) cuando se compara con el manejo basado en el juicio del clínico (riesgo relativo 0.83 [IC 95% 0.71 a 0.96, P = 0.01]; I2 = 56%).<sup>10</sup> Sin embargo, si excluimos los estudios realizados en un solo centro, con menos pacientes y con menor validez externa (menor probabilidad de responder cuestiones de efectividad), encontramos

que no hay diferencia significativa con el uso de dichos protocolos en la mortalidad de los pacientes con sepsis/choque séptico (riesgo relativo 0.98 [IC 95% 0.85 a 1.13, P = 0.78]; I2 = 46%) (Figura 1).

Quizá, y con base en esta creciente evidencia, las siguientes guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis opten por usar protocolos más conservadores, económicos y/o menos invasivos para los pacientes. De hecho, ya han empezado a cambiar las medidas de manejo y ponen como "opcional" la colocación de CVC.<sup>11</sup>

Quedan algunas preguntas por responder; una de ellas es sobre la seguridad de manejar aminas por vía periférica. Afortunadamente, existe evidencia reciente contra este "dogma" de los cuidados críticos,<sup>12</sup> fundado a partir de solo reportes de casos. Esperamos pronto ver como mínimo estudios de cohorte que evalúen cuestiones de seguridad en relación al uso de norepinefrina por vía periférica.

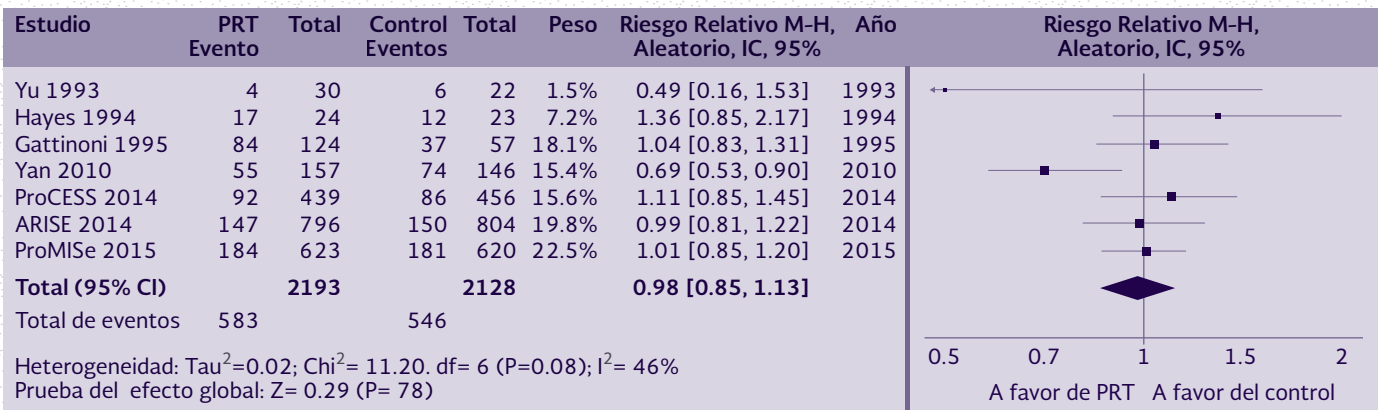


Figura 1. Resultados comparativos de los protocolos aplicados.

REFERENCIAS

1. Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, et al. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Crit Care Med* 2007; 35:1928-36.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:303-10.
3. Cartin Ceba R, Kojicic M, Li G, et al. Epidemiology of critical care syndromes, organ failures and life support interventions in a suburban US community. *Chest*. 2011;140:1447-55.
4. Carrillo R. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009;77:301-308.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
6. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345: 1368-77.
7. ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683-93.
8. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(16): 1496-506.
9. ProMISe Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1301-11.
10. Gu WJ, Wang F, Bakker J, et al. The effect of goal-directed therapy on mortality in patients with sepsis - earlier is better: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2014;18 (5):570.
11. Surviving Sepsis Campaign. Society of Critical Care Medicine 2015; Updated Bundles in Response to New Evidence [Acceso 2015-abril-22]. Disponible en: [http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/SSC\\_Bundle.pdf](http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/SSC_Bundle.pdf)
12. Ricard JD, Salomon L, Boyer A, et al. Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2013;41(9):2108-15.

## Ensayo clínico aleatorizado: Terapia anti-biótica en infección cutánea no complicada

### Randomized controlled trial: Antibiotic therapy for uncomplicated skin infection

Carlos A. Andrade-Castellanos<sup>1</sup>

**PREGUNTA CLÍNICA.** En pacientes con infección cutánea no complicada (abscesos y celulitis) ¿Cuál es la eficacia de los antibióticos convencionales como lo son la clindamicina y la trimetoprima/sulfametoxazol en relación a la curación clínica?

#### MÉTODOS

**Validez Interna:** Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos (524 participantes en 4 centros de Estados Unidos). Aleatorización en bloques con cegamiento para los participantes y el personal a cargo de ellos. Se realizó un análisis con intención a tratar (abandono de 10.5%). Periodo de seguimiento durante 1 mes. **Validez Externa:** Pacientes adultos y pediátricos no hospitalizados, con una edad promedio de 27 años (28% hispanos, y 30% menores de 18 años), con más de 24 horas de eritema, rubor, calor y purulencia. 54% con diagnóstico de celulitis y 30% con absceso. 41% de las infecciones fueron por *S. aureus* de los cuales 77% eran resistentes a la meticilina. Se excluyeron pacientes con infección superficial (p.ej., impétigo), infección secundaria a mordedura y en general a pacientes con algún comórbido como diabetes, VIH, obesidad mórbida e insuficiencia renal.

**Desenlaces:** Primario: Curación clínica a 10 días con seguimiento a 1 mes.

**Intervenciones:** Clindamicina oral a dosis de 300 mg cada 8 horas por 10 días, versus trimetoprima con sulfametoxazol oral a dosis de 160/ 800 mg cada 12 horas por 10 días.

#### RESULTADOS

Desenlace	Clindamicina (n = 264)	TMP/SMX (n = 260)	Diferencia (puntos porcentuales)	P	NTT
Curación clínica	212 (80%)	202 (78%)	-2.6 (-10.2-4.9)	0.52	N/A

NTT: Número necesario a tratar, P: Valor de probabilidad, TMP/SMX: trimetoprima con sulfametoxazol

Fuente: Miller LG, et al. Clindamycin versus Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Uncomplicated Skin Infections. *N Engl J Med* 2015; 372:1093-1103

<sup>1</sup>Grupo Asociado Mexicano de la Red Cochrane Iberoamericana "Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca". Guadalajara, México.

Correspondencia: Dr. Carlos A. Andrade Castellanos. Correo electrónico: andrade7979@hotmail.com .

Folio 324/2015 Artículo recibido: 24/04/2015, aceptado: 11/05/2015

## COMENTARIO

Las infecciones cutáneas del tipo de la celulitis se manifiestan clínicamente por la presencia de calor, rubor, hinchazón, dolor y/o pérdida de la función. Algunas características como la ausencia de purulencia y absceso favorecen la etiología estreptocócica, mientras que la presencia de los anteriores sugiere etiología estafilocócica. En EUA, la infección cutánea por *S. aureus* resistente a la meticilina es una cuestión alarmante, y, cuyo tratamiento óptimo era hasta ahora incierto.<sup>1</sup>

El presente estudio, evaluó el uso de clindamicina versus trimetoprima con sulfametoxazol en pacientes externos (no hospitalizados) con celulitis no complicada, en su mayoría por *S. aureus* resistente a la meticilina. Al evaluar el desenlace de curación clínica, no se encontró diferencia significativa en la tasa de curación entre los dos grupos. De igual forma, no hubo diferencia en la incidencia de efectos adversos entre los mismos: los cuales fueron primordialmente gastrointestinales (p.ej., náusea, diarrea y vómito). Es de notar que los efectos adversos fueron menores y sin ningún caso asociado a infección por *C. difficile*.

Entre las limitantes de este estudio destacan; la población altamente seleccionada, es decir, pacientes por lo demás sanos; sin comórbidos y bastante jóvenes. Por lo demás y metodológicamente hablando, el estudio fue adecuadamente llevado a cabo.

La severidad de la celulitis se evalúa en base a los datos de sepsis (p.ej., fiebre o hipotermia, hipotensión, taquicardia, taquipnea, alteración del estado de alerta), a la presencia de comorbilidad (p.ej., diabetes, cirrosis, inmunosupresión, obesidad.), y se divide en 4 clases según la clasificación de Eron.<sup>2</sup> La mayoría de los pacientes analizados en este ensayo corresponden a la Clase I de esta clasificación: No sepsis, no comórbidos, y ausencia de características de riesgo (p.ej., bulas, crepitación, necrosis, hemorragia, dolor intenso, anestesia, progresión rápida).

Los hallazgos de este estudio, ofrecen evidencia concluyente a la recomendación de expertos de la más reciente guía internacional para el manejo de la celulitis purulenta en pacientes externos.<sup>1</sup>

## CONCLUSIONES

En pacientes no hospitalizados con infección cutánea no complicada (abscesos y celulitis), la curación clínica es similar con el uso de clindamicina o trimetoprima con sulfametoxazol.

## REFERENCIAS

1. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):e10-52.
2. Marwick C, Broomhall J, McCowan C, et al. Severity assessment of skin and soft tissue infections: cohort study of management and outcomes for hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(2):387-97.