

Efecto de la antitrombina III en la sepsis grave

La administración de altas dosis de antitrombina III en pacientes con sepsis grave y shock séptico no tiene ningún efecto sobre la mortalidad a los 28 días y aumenta el riesgo de hemorragia.

Artículo: Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. for the KyberSept Trial Study Group. High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. JAMA 2001;286:1869-78.

Antecedentes: en la sepsis se produce un estado procoagulante debido a la activación del sistema de la coagulación junto con inhibición de la fibrinólisis. La generación de trombos en la microcirculación compromete la perfusión tisular y puede contribuir al desarrollo de disfunción orgánica y a la elevada mortalidad de los pacientes con shock séptico.

La antitrombina III es una glucoproteína plasmática, sintetizada en el hígado, que actúa inhibiendo varios componentes de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación. La antitrombina III disminuye precozmente en los pacientes con sepsis grave y esta disminución se asocia a un mal pronóstico. Algunos estudios experimentales han demostrado que altas dosis de antitrombina III poseen además efectos antiinflamatorios.

Cuatro ensayos clínicos en fase II han evaluado el efecto sobre la mortalidad de la administración de antitrombina III en pacientes con sepsis grave¹⁻⁴, y dos de ellos han encontrado una reducción no significativa de la mortalidad de aproximadamente un 40%.

Objetivo: determinar cuál es el efecto sobre la mortalidad de la administración de altas dosis de antitrombina III a pacientes con sepsis grave.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria.

*Esta sección está financiada con la ayuda de ISCH-FISC 01/8115.

Lugar: 211 centros distribuidos en 19 países.

Pacientes (tabla 1 y fig. 1)

Criterios de inclusión: paciente hospitalizado con edad ≥ 18 años y presencia de los siguientes criterios en un período de 6 h: evidencia clínica de sepsis con sospecha de un foco de infección, temperatura central o rectal $> 38,5$ °C o menor de $35,5$ °C, recuento leucocitario $> 10.000/\mu\text{l}$ o $< 3.500/\mu\text{l}$, y tres de los siguientes 6 criterios:

1. Frecuencia cardíaca > 100 lat/min.
2. Frecuencia respiratoria > 24 resp/min o necesidad de ventilación mecánica.
3. Hipotensión con PA sistólica < 90 mmHg a pesar de una adecuada sobrecarga de fluidos o necesidad de fármacos vasoactivos para mantener la PA sistólica ≥ 90 mmHg.

Figura 1.

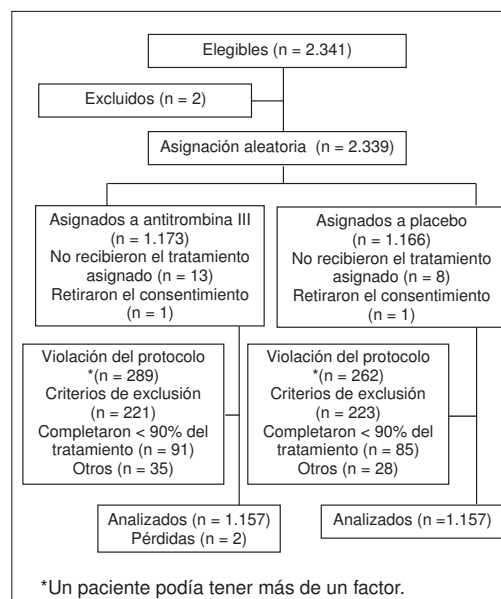


Tabla 1. Características generales de los pacientes analizados

	Grupo placebo (n = 1.157)	Grupo antitrombina III (n = 1.157)
Edad (años) (media)	58	57
Sexo (varones)	61%	62%
SAPS II (media)	49	49
Origen de la infección		
Pulmonar	34%	35%
Abdominal	28%	27%
Genitourinaria	8%	6%
Otro	30%	31%
Resultados de hemocultivos		
Gramnegativos	16%	15%
Grampositivos	17%	15%
Otros/mixtos	2%	4%
No realizados	64%	66%
Shock	47%	49%
Pacientes con antitrombina III < 60%	55%	52%

4. Recuento plaquetario < 100.000/ μ l.

5. Lactacidemia por encima del límite superior de la normalidad o acidosis metabólica (pH < 7,30 o déficit de bases \leq -10 mEq/l) no secundaria a alcalosis respiratoria. 6. Oliguria con diuresis horaria < 30 ml a pesar de una adecuada repleción de volumen.

Criterios de exclusión: 1. Decisión de limitar el esfuerzo terapéutico. 2. Situación diferente de la sepsis, con desenlace fatal esperado en los siguientes 28 días. 3. Embarazo o lactancia. 4. Hipersensibilidad a la medicación de estudio. 5. Tratamiento con otra medicación en fase de investigación en los últimos 30 días. 6. Tratamiento con antitrombina III en las últimas 48 h. 7. Tratamiento con heparina (excepto bajas dosis subcutáneas o empleo intravenoso para mantenimiento de vías vasculares) o con derivados cumarínicos. 8. Tratamiento con antiinflamatorios no esteroides en los últimos 2 días. 9. Antecedente de diátesis hemorrágica o presencia de hemorragia quirúrgica masiva. 10. Recuento plaquetario < 30.000/ μ l. 11. Inmunodepresión. 12. Infarto agudo de miocardio en los 7 días previos. 13. Quemaduras de tercer grado en más del 20% de la superficie corporal total. 14. Enfermedad maligna incurable con metástasis y expectativa de vida < 3 meses. 15. Neoplasia hematológica en tratamiento citostático. 16. Aplasia medular. 17. Insuficiencia renal en diálisis. 18. Enfermedad hepática terminal. 19. Estado postoperatorio

tras trasplante. 20. Antecedente de ictus en el último año. 21. Traumatismo craneal o espinal grave en el último año. 22. Cirugía craneal o espinal programada en las siguientes 48 h.

Intervenciones que se comparan:

Grupo tratamiento: dosis de carga de antitrombina III de 6.000 U administrada en 30 min seguida por una infusión intravenosa continua de 6.000 UI/día durante 4 días.

Grupo control: solución de placebo (albúmina al 1%).

Asignación aleatoria: sí. Oculta.

Enmascaramiento: sí.

Desenlaces principales: mortalidad por cualquier causa en los siguientes 28 días tras el inicio de la administración de la medicación de estudio.

Análisis por intención de tratar: sí. También se presentan los resultados teniendo en cuenta sólo los enfermos que no tuvieron ninguna violación del protocolo.

Resultados principales (tablas 2 y 3): La mortalidad de los pacientes que cumplieron adecuadamente el protocolo fue similar a la hallada en el análisis por intención de tratar.

Financiación del estudio: Aventis Behring.

Tabla 2. Mortalidad a los 28 días

Grupo antitrombina III	450/1.157 (38,9%)
Grupo placebo	448/1.157 (38,7%)
RR (IC del 95%)	1,0 (0,91-1,11)
RRR (IC del 95%)	-0,4% (-10,7-9,8)
RRA (IC del 95%)	-0,2% (-4,1-3,8)
NNT (IC del 95%)	No aplicable

Tabla 3. Efectos adversos

	Grupo antitrombina III (n = 1.161)	Grupo placebo (n = 1.155)
Hemorragia mayor ^a	10,0%	5,7%
Hemorragia menor	14,3%	7,8%
Hemorragia intracraneal	0,7%	0,5%

Hemorragia mayor: hemorragia intracraneal o en cualquier otra localización si requirió \geq 3 unidades de hemafés.

^aNNT: 23 (15-48).

Conclusiones de los autores: la administración de altas dosis de antitrombina III a los pacientes con sepsis grave no ofrece ninguna ventaja sobre el tratamiento estándar en cuanto a la reducción de la mortalidad, y se asocia con un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administra concomitantemente con heparina.

En los pacientes que no recibieron tratamiento con heparina existe una tendencia hacia una menor mortalidad en el grupo de pacientes tratados con antitrombina III.

Conclusiones de los revisores: la primera conclusión de los autores sobre la ausencia de beneficio del tratamiento con antitrombina III para reducir la mortalidad de los pacientes con sepsis grave está acorde con los resultados del estudio. Los autores concluyen que el tratamiento con antitrombina III se asoció con un aumento del riesgo de hemorragia en aquellos pacientes que recibieron heparina a la dosis recomendada para la profilaxis de la trombosis venosa. Sin embargo, los resultados demuestran que los pacientes que no recibieron heparina presentaron tanto un riesgo relativo de hemorragia menor como un riesgo relativo de hemorragia mayor similares a los de los pacientes que recibieron heparina. Dado que la aleatorización no se estratificó de acuerdo con el tratamiento concomitante con heparina, la tendencia hacia una menor mortalidad en el grupo de pacientes que no recibieron heparina y que fueron tratados con antitrombina III no puede ser considerada indicativa de un efecto beneficioso de la antitrombina en este grupo de pacientes, puesto que pudieron existir diferencias entre los pacientes que recibieron antitrombina III y los que recibieron placebo que fueran las responsables de la diferencia en la mortalidad.

Bibliografía

Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993;104:882-8.

Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, Muhlhuber D, Jochum M. Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. *Shock* 1997;8:328-34.

Baudo F, Caimi TM, De Cataldo F, Ravizza A, Arlati S, Casella G, et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med* 1998;24:336-42.

Eisele B, Lamy M, Thijs LG, Keinecke HO, Schuster HP, Matthias FR, et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24:663-72.

Torrabadella P, Salgado A. El tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico. *Aprendiendo de los fracasos. Med Intensiva* 1999;23:164-6.

Torrabadella P, Salgado A. Tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico: el futuro ha empezado. *Med Intensiva* 2001;25:62-5.

Utilización de la dopamina en el fracaso renal agudo

No existen pruebas de que el uso de dopamina a dosis $< 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ sea útil para el tratamiento o prevención del fracaso renal agudo

Artículo: Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001;29:1526-31.

Antecedentes: el uso de dosis bajas de dopamina para prevenir o tratar la insuficiencia renal es una práctica clínica frecuentemente aceptada. Incluso forma parte de algunos protocolos de tratamiento. Algunos estudios clínicos y experimentales han demostrado los efectos beneficiosos de la dopamina sobre las variables hemodinámicas (aumenta el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtrado glomerular) y la diuresis. Sin embargo, no hay evidencia que estos efectos sean beneficiosos en pacientes con insuficiencia renal o con factores de riesgo para desarrollar un fracaso renal.

Objetivo: evaluar el efecto de la dopamina sobre la prevención, desarrollo y evolución del fracaso renal agudo, así como la mortalidad y la necesidad de técnicas de depuración extrarrenal.

Tipo de estudio: revisión sistemática con metaanálisis.

Intervenciones específicas incluidas en la revisión: uso de dosis bajas de dopamina (definidas como $< 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) para la prevención y/o tratamiento del fracaso renal agudo.

Tipo de pacientes incluidos en la revisión: no consta la descripción de los pacientes, aunque se describe su patología genérica en los resultados.

Desenlaces principales:

- Mortalidad.
- Necesidad de técnicas de depuración extrarrenal.

– Desarrollo de fracaso renal agudo o empeoramiento de la insuficiencia renal preexistente.

Tipo de estudios incluidos en la revisión:

Criterios de inclusión: estudios en humanos sobre el uso de dosis bajas de dopamina para la prevención o el tratamiento de la insuficiencia renal aguda, que incluyeran datos sobre mortalidad o necesidad de técnicas de depuración extrarrenal o desarrollo de fracaso renal agudo o empeoramiento de la insuficiencia renal preexistente.

Criterios de exclusión: estudios que no cumplen los criterios de inclusión previamente descritos.

La definición bioquímica de insuficiencia renal fue la proporcionada por cada estudio. La oliguria aislada no fue considerada insuficiencia renal.

Aunque no estaba previsto en el protocolo inicial, el análisis de los datos se centró en ensayos clínicos con asignación aleatoria.

Fuentes consultadas, términos de la búsqueda e idioma:

Fuentes: a) MEDLINE (enero de 1966 a diciembre de 1999), b) bibliografía de los artículos originales y de las revisiones publicadas.

Términos de búsqueda: *kidney (drug effect), dopamine, clinical trials or meta-analyses, human.*

Idioma: no constan restricciones.

¿Cómo se seleccionaron los artículos primarios?: no consta.

Criterios usados para estimar la calidad de los estudios primarios incluidos: no consta.

¿Cómo se extrajeron los datos?: los datos fueron extraídos, de forma independiente, por los dos autores.

Estudios incluidos (fig. 1)

Figura 1.

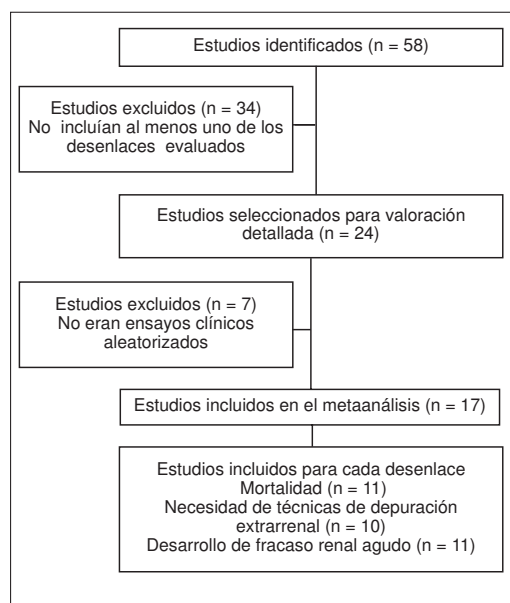
**Resultados principales (tabla 1)**

Tabla 1. Resultados

Desenlace (N.º de estudios) (N.º de pacientes)	Grupo dopamina	Grupo control	
Mortalidad (n = 11) (n = 508)	4,7%	5,6%	RR 0,81 (0,38-1,72) NNT no aplicable
Necesidad de técnicas de depuración extrarrenal (n = 11) (n = 511)	13,9%	16,5%	RR 0,89 (0,66-1,21) NNT no aplicable
Desarrollo de fracaso renal agudo (n = 10) (n = 618)	15,3%	19,5%	RR 0,79 (0,54-1,13)

Información sobre costes: no consta.**Financiación del estudio:** no consta.

Conclusiones de los autores: el uso de dosis bajas de dopamina para el tratamiento o prevención del fracaso renal agudo no se justifica según la evidencia disponible en estos momentos, y debería evitarse su administración rutinaria.

Conclusiones de los revisores: la validez de la revisión sistemática está principalmente limitada por la ausencia de la estimación de la calidad de los estudios incluidos. Los datos presentados son imprecisos para obtener conclusiones sobre el uso de la dopamina, ya que el número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos analizados sólo tiene poder para estimar reducciones relativas $\geq 50\%$ en la incidencia de insuficiencia renal aguda o en las necesidades de hemodiálisis. Esperar reducciones de esa magnitud es, tal vez, excesivamente optimista. Por tanto, sería más apropiado concluir que, según esta revisión sistemática, no existen datos para recomendar o no el uso de dopamina para la prevención o el tratamiento de la insuficiencia renal aguda. La aplicabilidad de estos resultados en los enfermos críticos está limitada porque en la revisión sistemática se han incluido estudios con pacientes con enfermedades muy variadas (pediátricos, adultos, médicos, quirúrgicos, quemados) y con mortalidad muy reducida. Con posterioridad a esta revisión sistemática, se ha publicado un ensayo clínico¹ con asignación aleatoria sobre el uso de dopamina a dosis de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en 324 enfermos críticos (mortalidad, 42%). La necesidad de uso de técnicas dialíticas fue similar en el grupo tratado con dopamina (35%) y en el grupo tratado con placebo (40%). Tampoco fueron diferentes otros valores usados para estimar la función renal, ni la estancia en UCI u hospitalaria.

Bibliografía

1. Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical trials group. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction. A placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2000;356:2139-43.

El tratamiento antibiótico reduce la mortalidad de los pacientes que requieren ventilación mecánica por OCFA agudizada

En los pacientes con obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA) agudizada y en ventilación mecánica el tratamiento antibiótico con ofloxacino reduce la mortalidad (18%) y la necesidad de antibióticos adicionales (29%).

Artículo: Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358:2020-5.

Antecedentes: la utilidad del uso de antibióticos en las exacerbaciones de OCFA no ha sido demostrada firmemente. Los beneficios marginales obtenidos en algunos ensayos clínicos no permiten la generalización de esos resultados a los pacientes ingresados en las UCI.

Objetivo: valorar la eficacia del ofloxacino oral en el tratamiento de los pacientes con OCFA agudizada que requieren ventilación mecánica.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria.

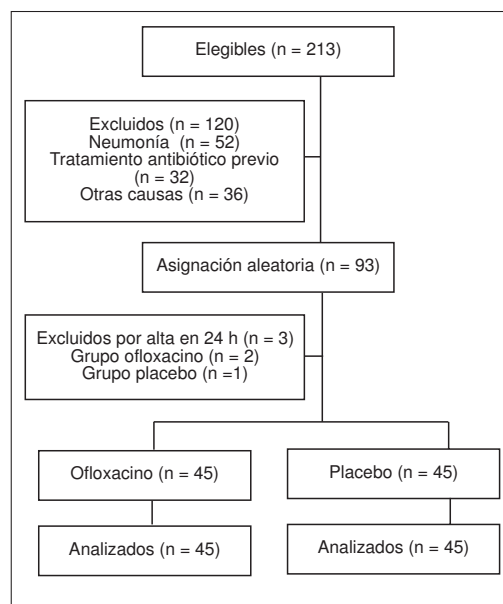
Lugar: dos UCI en dos hospitales de Túnez.

Pacientes (tabla 1 y fig. 1)

Criterios de inclusión: edad \geq 40 años y diagnóstico de OCFA agudizada y necesidad de ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria en las primeras 24 h de ingreso en UCI.

Criterios de exclusión: 1. Administración de antibióticos en los 10 días anteriores. 2. Radiografía de tórax con infiltrados alveolares al ingreso en UCI. 3. Inclusión previa en este ensayo clínico. 4. Historia de asma o bronquiectasias. 5. Alergia a las quinolonas. 6. Embarazo o lactancia. 7. Inmunosupresión. 8. Enfermedad terminal.

Figura 1.



9. Enfermedad hepática o renal grave.
10. Dificultad de absorción digestiva.
11. Infección concurrente que requiriera la administración de antibióticos.
La agudización de OCFA se definió como incremento de la disnea habitual más, al menos, dos de los siguientes signos: frecuencia respiratoria $>$ 30 resp/min, PaCO₂ $>$ 45 mmHg, pH $<$ 7,30 después de respirar espontáneamente durante \geq 10 min.

Intervenciones que se comparan:

Grupo tratamiento: ofloxacino 400 mg/día por vía digestiva durante 10 días.

Tabla 1. Características generales

	Grupo ofloxacino (n = 47)	Grupo placebo (n = 46)
Edad (años) (media)	66	66
Sexo (varones)	89%	91%
SAPS II (media)	31	35
VEMS basal (l/s) (media)	0,79	0,74
Temperatura $\geq 38,5$ °C	2%	4%
Leucocitos $\geq 12.000/\mu\text{l}$	30%	26%
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) (media)	210	224
PaCO ₂ (mmHg) (media)	74	79
pH (media)	7,22	7,21
Intubación en las primeras 6 h	66%	69%

No consta que los enfermos fueran tratados con glucocorticoides.

Grupo control: placebo.

El resto de las intervenciones fue realizado según el médico que atendía al enfermo y fueron similares en ambos grupos de pacientes.

Los pacientes fueron tratados inicialmente con ventilación mecánica no invasiva. En caso de fallo de la ventilación mecánica no invasiva, o contraindicación para la misma, los pacientes fueron intubados y ventilados en modo asistido-controlado.

Asignación aleatoria: sí. Oculta.

Enmascaramiento: sí.

Desenlaces principales: combinación de muerte hospitalaria y porcentaje de

pacientes que necesitaron antibióticos adicionales.

Análisis por intención de tratar: sí.

Resultados principales (tablas 2 y 3)

Los efectos adversos fueron clínicamente poco significativos.

Tabla 2. Mortalidad hospitalaria

Grupo ofloxacino	2/47 (4%)
Grupo placebo	10/46 (22%)
RR (IC del 95%)	0,20 (0,05-0,86)
RRR (IC del 5%)	80% (14-95)
RRA (IC del 5%)	17,8% (4,2-31,3)
NNT (IC del 95%)	6 (3-24)

La mortalidad apareció a partir del día 7.

Tabla 3. Necesidad de antibióticos adicionales

Grupo ofloxacino	3 (7%)
Grupo placebo	16 (36%)
RR (IC del 95%)	0,19 (0,06-0,60)
RRR (IC del 5%)	82% (40-94)
RRA (IC del 5%)	28,4% (13,0-43,8)
NNT (IC del 95%)	4 (2-8)

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: no consta.

Conclusiones de los autores: el ofloxacino es beneficioso en el tratamiento de las agudizaciones de OCFA. Se precisan nuevos ensayos clínicos que comparen la eficacia de otros antimicrobianos.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores están de acuerdo con los resultados del estudio.

Las curvas de supervivencia que figuran en el artículo demuestran: *a*) la mortalidad aparece tras los primeros 7 días de estancia en UCI, y *b*) la diferencia en la incidencia de neumonía aparece en los primeros 7 días para posteriormente mantenerse estable en los 2 grupos. En los primeros 3 días, 6 pacientes del grupo placebo y 0 en el grupo tratado con ofloxacino recibieron antibióticos adicionales. A partir del día 3, recibieron tratamiento antibiótico 10 pacientes en el grupo placebo y 3 en el grupo ofloxacino.

También describen los autores que la aparición de neumonía se asocia a un incremento de la mortalidad (31% en los pacientes con neumonía y 8% en los pacientes sin neumonía).

Estos datos sugieren que el beneficio del tratamiento antibiótico está principalmente asociado a la prevención del desarrollo de la neumonía en los primeros 7 días en los pacientes que requirieron intubación traqueal (83% en el grupo ofloxacino y 85% en el grupo placebo).

La elección de antibióticos debería basarse en la flora responsable de las neumonías precoces (comienzo en los primeros 7 días de ventilación mecánica) en cada UCI.
La duración del tratamiento podría ser inferior a la descrita en este estudio de acuerdo con los resultados de algunos ensayos que han evaluado la administración precoz de antibióticos en otros grupos de enfermos con alto riesgo de desarrollar neumonía. Esta hipótesis debería ser contrastada en otros estudios.

Otras referencias

Sirvent JM, Torres A, El Biary M, Castro P, Batlle J, Bonet A.
Protective effect of intravenously administered cefuroxime

against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1729-34.

Resúmenes de artículos

Efecto del decúbito prono en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda

La posición en decúbito prono, utilizada según una estrategia predefinida, no disminuye la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.

Artículo: Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al, for the Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568-73.

Antecedentes: el empleo de la posición de decúbito prono en pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) produce una mejoría en la oxigenación en el 70% de los pacientes. Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos que explican este efecto: aumento del volumen residual, mejoría de la relación ventilación/perfusión, cambios ventilatorios asociados con alteraciones mecánicas de la pared torácica. Algunos estudios en animales demuestran que la posición de decúbito prono reduce la lesión inducida por la ventilación mecánica.

Objetivo: estimar el efecto sobre la mortalidad de una estrategia basada en la posición de decúbito prono en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria.

Lugar: 30 unidades de cuidados intensivos en Italia (28) y Suiza (2).

Pacientes (tabla 1 y fig. 1)

Criterios de inclusión: 1. Edad ≥ 16 años.

2. Criterios de SDRA o lesión pulmonar aguda definidos como: a) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ con PEEP de al menos 5 cm de H_2O o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ con PEEP de al menos 10 cmH_2O ; b) imagen radiológica de infiltrados pulmonares bilaterales y c) $\text{PCP} \leq 18$ (si se hubiera medido) o ausencia de evidencia clínica de hipertensión de aurícula izquierda.

Figura 1.

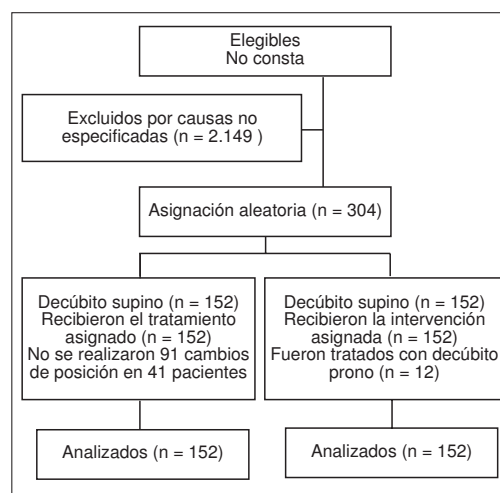


Tabla 1. Características generales

	Grupo decúbito prono (n = 152)	Grupo decúbito supino (n = 152)
Edad (años) (media)	59	57
Sexo (Varones)	66%	75%
SAPS II	40	40
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg	5,3%	6,6%
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg	94,7%	93,4%
Etiología		
Primariamente pulmonar	71%	81%
Sepsis	10%	9%
Otros	19%	10%
Parámetros respiratorios iniciales		
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg) (media)	125	129
PEEP (cmH_2O) (media)	9,7	9,2
Volumen corriente (ml/kg) (media)	10,3	10,3

Criterios de exclusión: 1. Edema pulmonar cardiogénico. 2. Edema cerebral o hipertensión intracraneal. 3. Contraindicación para el uso de decúbito prono, como fractura de columna vertebral e inestabilidad hemodinámica grave. Durante el período de diciembre de 1996 a junio de 1998 sólo se incluyó en el estudio el 32% de los enfermos que cumplían los criterios de inclusión. La mortalidad de los no incluidos fue del 49,5% y la de los incluidos del 52,8%.

Intervenciones que se comparan:

Grupo tratamiento: posición de decúbito prono \geq 6 h/día durante 10 días o hasta una mejoría clínica definida por criterios gasométricos. El tiempo medio de posición prono fue 7,1 h/día.

Grupo control: posición de decúbito supino. En ambos grupo se recomendó que la ventilación mecánica se hiciera de acuerdo con las guías de la American-European Consensus Conference. Se pidió a los médicos que no cambiaran los parámetros ventilatorios durante el período de decúbito prono.

Asignación aleatoria: sí. Estratificada por UCI. Oculta.

Enmascaramiento: no consta el enmascaramiento del análisis, ni de la interpretación de los datos.

Desenlaces principales: mortalidad a los 10 días.

Análisis por intención de tratar: sí. El estudio fue detenido antes de alcanzar el tamaño muestral predefinido debido al lento reclutamiento de los pacientes.

Tabla 2. Mortalidad a los 10 días

Grupo decúbito prono	32/150 (21%)
Grupo decúbito supino	38/150 (25%)
RR (IC del 95%)	0,84 (0,56 a 1,27)
RRR (IC del 95%)	15,8% (-22,0 a 53,6)
RRA (IC del 95%)	3,9% (-5,5 a 13,4)
NNT (IC del 95%)	NA

Mortalidad durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos, %; grupo decúbito prono, 50,7%; grupo decúbito supino, 48,0%. Mortalidad a los 6 meses: grupo decúbito prono, 62,5%; grupo decúbito supino, 58,6%. NA: no aplicable.

Tabla 3. Efectos adversos

	Grupo decúbito prono %	Grupo decúbito supino %
En relación con la posición		
Pacientes con úlceras de decúbito nuevas o empeoradas	36,0	27,5
Extubación accidental	7,9	9,9
Salida accidental de catéteres	5,3	9,2
En relación con la posición de decúbito prono		
Aumento de sedación	55,2	
Obstrucción de la vía aérea	39,3	
Edema facial	29,8	
Necesidad de relajantes musculares	27,7	
Desaturación transitoria	18,7	
Hipotensión	12,3	

Resultados principales (tablas 2 y 3)

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: parcial por Hill-rom Italia (gastos de coordinación y desplazamiento).

Conclusiones de los autores: el uso de decúbito prono mejora la oxigenación de los pacientes con SDRA, con bajo índice de complicaciones graves. Sin embargo, su uso rutinario no produce un descenso de la mortalidad en este grupo de pacientes. Los autores refieren que en análisis *post hoc* los pacientes con $\text{PaO}_2/\text{Fi O}_2 \leq 88$ mmHg o SAPS > 49 tenían menor mortalidad a los 10 días en el grupo tratado con decúbito prono en comparación con el grupo mantenido en decúbito supino. Esta diferencia desaparecía al alta de la UCI.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores se ajustan a los resultados del estudio. Una limitación potencial del estudio es que aparentemente sólo se incluyó en el estudio el 32% de los enfermos que cumplían los criterios de inclusión. Se desconocen las causas de este hecho y, por tanto, no se puede conocer si la incidencia de efectos adversos está infraestimada porque se excluyeran pacientes con mayor riesgo potencial de complicaciones.

Las características de la población y la estrategia evaluada (media de 7 h diarias de posición en decúbito prono) permiten aceptar que los efectos de estrategias de decúbito prono de mayor duración en poblaciones con mayor gravedad de la insuficiencia respiratoria pueden dar resultados diferentes. Por tanto, se precisa investigación adicional en otras circunstancias, como las sugeridas por el análisis *post hoc* (p. ej., pacientes con la mayor gravedad).

Otras referencias

Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1721-5.

Albert RK. Prone position in ARDS: what do we know, and what do we need to know? *Crit Care Med* 1999;27:2574-5.

Efecto de la administración de albúmina sobre la mortalidad

No existe justificación para el uso de albúmina en el enfermo crítico, aunque su posible efecto adverso sobre la mortalidad no ha sido apropiadamente evaluado.

Artículo: Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135:149-64.

Antecedentes: la albúmina se ha administrado frecuentemente en enfermos con diferentes propósitos, como corrección de la hipovolemia y de la disminución de la presión coloidosmótica.

En 1998 se realizó una revisión sistemática sobre la relación entre la administración de albúmina y la mortalidad¹. La conclusión fue: "No existen pruebas de que la administración de albúmina reduzca la mortalidad en los enfermos críticos con hipovolemia o hipoalbuminemia, ni en los enfermos quemados, y existe sospecha de que pueda incrementar la mortalidad. Los datos sugieren que el uso de albúmina en los enfermos críticos debe revisarse con urgencia y, mientras tanto, sólo debe administrarse en el contexto de ensayos clínicos rigurosos." Esta revisión sistemática ha recibido numerosas críticas.

Objetivo: contrastar la hipótesis de que la administración de albúmina no se asocia a un aumento de la mortalidad.

Tipo de estudio: revisión sistemática con metaanálisis.

Intervenciones específicas incluidas en la revisión: administración de albúmina humana purificada.

Tipo de pacientes incluidos en la revisión: no se aplica ninguna restricción por tipo de paciente, críticos o no críticos, ni indicación para la administración de albúmina. Fueron incluidos 1.502 pacientes en el metaanálisis.

La distribución por enfermedad principal se refleja en la tabla 1.

Desenlace principal: mortalidad.

Tipo de estudios incluidos en la revisión:

Criterios de inclusión: ensayos clínicos aleatorizados, que comparen la administración de albúmina frente a cristaloides y que aporten información sobre la mortalidad.

Criterios de exclusión: uso en el grupo control de coloides sintéticos, derivados sanguíneos o fracción proteica plasmática. Se admitió la administración de coloides o derivados sanguíneos, si fueron utilizados de forma similar en ambos grupos: experimental y control.

Fuentes consultadas, términos de la búsqueda e idioma:

Fuentes: 1. MEDLINE. 2. EMBASE. 3. Registro Cochrane de Ensayos Clínicos Controlados. 4. Cochrane Medical Editor Trials Amnesty. 5. Internet: conferencias, resúmenes, recopilaciones bibliográficas y artículos en revistas a texto completo. Mediante los buscadores de Altavista, Northern Light, HotBot y Excite. 6. Revisión manual del *Journal of American Medical*

Tabla 1. Mortalidad

	N.º de pacientes	RR (IC del 95%)
Cirugía/traumatología	689	1,12 (0,85-1,46)
Quemados	102	1,76 (0,97-3,17)
Hipoalbuminemia	173	1,59 (0,91-2,78)
Neonatos de alto riesgo	152	1,19 (0,78-1,81)
Ascitis	188	0,93 (0,67-1,28)
Otros	198	0,91 (0,67-1,22)
Globalmente	1.502	1,11 (0,95-1,28)

RR: riesgos relativos; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

Association, New England Journal of Medicine, Lancet y British Medical Journal, desde enero de 1990 a noviembre de 2000. 7. Directores médicos de las empresas suministradoras de albúmina. 8. Autores de los ensayos clínicos de asignación aleatoria relacionados con la albúmina. 9. Lista de referencias de metaanálisis previos (incluidos los de la Base Cochrane de Revisiones Sistemáticas), artículos de revisión y comunicaciones de estudios aleatorizados o de otro tipo, relacionados con la albúmina.

Términos de búsqueda: no consta.

Idioma: no se hicieron restricciones por idioma.

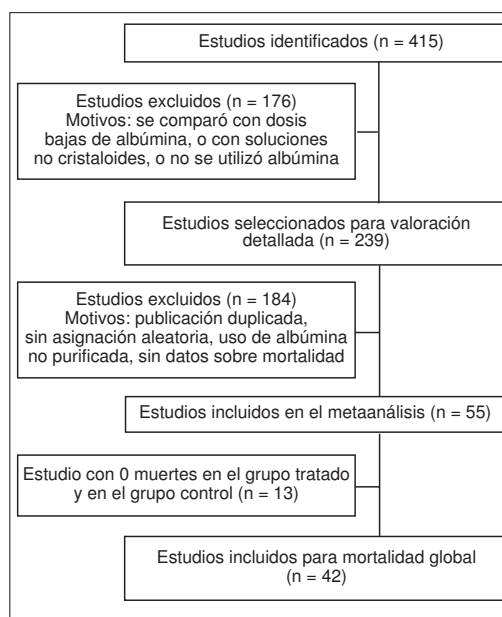
¿Cómo se seleccionaron los artículos primarios?:

1. De forma independiente por ambos autores.
2. Para detectar la publicación repetida de resultados se examinó la siguiente información: autores, períodos de inclusión de pacientes, protocolos de tratamiento y datos demográficos de los pacientes.
3. No se enmascaró la fuente ni los autores del artículo.

Criterios usados para estimar la calidad de los estudios primarios incluidos:

1. El método de asignación aleatoria se clasificó como “adecuado”, “inadecuado” o “incierto” según criterios publicados anteriormente.
2. Enmascaramiento.
3. Cruce de pacientes de un grupo de tratamiento a otro.
4. Consideración de la mortalidad como variable de desenlace preestablecida. Estos criterios fueron utilizados para hacer subanálisis posteriores.

Figura 1.



¿Cómo se extrajeron los datos?

De forma independiente por ambos autores. La mortalidad se evaluó según la intención de tratar.

Estudios incluidos (fig. 1)

Resultados principales (tabla 1)

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: beca de la Plasma Protein Therapeutics Association y de la American Red Cross.

Conclusiones de los autores: en conjunto, no se ha detectado ningún efecto de la albúmina sobre la mortalidad: por tanto, de existir debe ser limitado. Estos hallazgos sugieren que la administración de albúmina es segura. La influencia de la calidad metodológica de los estudios sobre la estimación del riesgo relativo de muerte sugiere que es necesario realizar nuevos ensayos clínicos bien diseñados.

Conclusiones de los revisores: los hallazgos de esta revisión sistemática no difieren sustancialmente de los hallazgos de la revisión sistemática previamente publicada¹. Sin embargo, las conclusiones sobre la seguridad de la administración de albúmina son completamente diferentes, aunque ambas coinciden en que se deben realizar ensayos clínicos que mejoren el conocimiento sobre la relación entre la administración de albúmina y la mortalidad. En la revisión sistemática anteriormente publicada¹ el riesgo relativo de mortalidad cuando se administró albúmina para corregir la hipovolemia fue de 1,46 (IC del 95%, 0,9-2,22); para corregir la hipoalbuminemia de 1,69 (1,07-2,67); en los pacientes quemados de 2,40 (1,11-5,19).

Globalmente, el riesgo relativo fue de 1,68 (1,26-2,23).

Los hallazgos de la revisión sistemática actual demuestran un valor del riesgo relativo similar para los grupos de pacientes similares, aunque no alcance significación estadística. No obstante, el mejor estimador del efecto, que es el valor puntual (cirugía y trauma, 1,12; quemados, 1,76; hipoalbuminemia, 1,59) sugiere que la administración de albúmina es potencialmente peligrosa, aunque ese efecto sea impreciso (no alcanza significación estadística).

Por tanto, considerando ambas revisiones sistemáticas, no existe justificación para el uso de albúmina en los enfermos críticos. Actualmente está realizándose un ensayo clínico promovido por la Australian and New Zeland Intensive Care Society sobre este tema.

Otras referencias

1. The Albumin Reviewers. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (revisión Cochrane). En The Cochrane Library, vol 1. Oxford: Update software, 2002.
2. Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (revisión Cochrane). En The Cochrane Library, vol 1. Oxford: Update software, 2002.
3. Cook D, Guyatt G. Colloid use for fluid resuscitation: evidence and spin. *Ann Intern Med* 2001;135:205-8.

Glosario:

R (riesgo relativo): es el cociente entre el riesgo de que ocurra un suceso en el grupo tratado dividido por el riesgo de que ocurra el suceso en el grupo control (habitualmente placebo).

RRR (reducción relativa del riesgo): es la reducción proporcional en el riesgo de que ocurra un hecho adverso (p. ej., muerte) expresada en porcentaje. Se calcula $(1 - RR) * 100\%$.

RRA (reducción absoluta del riesgo): es la diferencia entre el riesgo de que ocurra un hecho adverso en el grupo control menos el riesgo en el grupo tratado expresada en porcentaje. Se calcula $(R_c - R_t) * 100$.

NNT (número necesario para tratar): es el número de pacientes que hay que tratar para prevenir un efecto adverso. Se calcula $100/RRA$.

NNP (número necesario para perjudicar): es el número de pacientes que hay que tratar para provocar un efecto adverso.