

Eficacia de la inhibición no selectiva de la sintetasa del óxido nítrico en el shock séptico

En los pacientes con shock séptico, la administración del inhibidor de la sintetasa del óxido nítrico 546C88 se asocia a un incremento de un 10% de la mortalidad.

The treatment with nitric oxide synthase inhibitor 546C88 increases 10% the mortality of patients with septic shock.

Artículo: López A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock. Crit Care Med 2004;32:21-30.

Antecedentes: el control del tono vascular en condiciones normales depende de la sintetasa del óxido nítrico constitutiva, que es dependiente del calcio. En los enfermos con shock séptico se ha observado un aumento del óxido nítrico mediado por sintetasa inducible, no dependiente del calcio, que está relacionado con la vasodilatación e hipotensión características de este tipo de shock.

Varios estudios clínicos de pequeño tamaño muestral han mostrado que la administración de diferentes inhibidores de la sintetasa del óxido nítrico puede favorecer la respuesta vascular a los fármacos vasoactivos en pacientes con shock séptico sin efectos adversos significativos.

Objetivo: evaluar la seguridad y eficacia del inhibidor de la sintetasa del óxido nítrico 546C88 en pacientes con shock séptico.

Diseño: ensayo clínico, con asignación aleatoria.

Lugar: 124 unidades de cuidados intensivos (UCI) de Europa, América, Australia y Suráfrica.

Pacientes (tabla 1 y fig. 1)

Criterios de inclusión: 1. Edad \geq 18 años. 2.

Sepsis grave diagnosticada $<$ 72 h antes de la asignación aleatoria. 3. Shock séptico de $<$ 24 h de evolución. 4. Cuando el índice cardíaco fuera $<$ 5,0 l/min/m², la presión pulmonar cuña debería estar entre 8 y 18 mmHg y el investigador debía considerar que el enfermo había recibido una cantidad de fluidos adecuada. 5. Control continuo de las presiones arteriales sistémicas y pulmonares. 6. Disponer de capacidad para proporcionar medidas de soporte vital continuado. 7. En mujeres, prueba de embarazo negativa, estado menopáusico, posparto, ligamiento de trompas o histerectomía.

Criterios de exclusión: no se especifican. Las definiciones de sepsis grave y de shock séptico están extensamente descritas en el texto.

Intervenciones que se comparan:

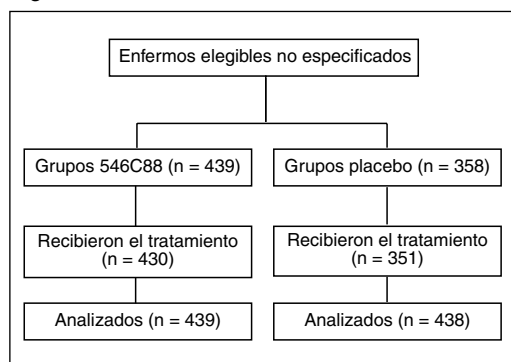
Grupo tratamiento: dosis inicial de 0,05 mg/kg/h de 546C88 controlando cada hora los efectos hemodinámicos y con una secuencia de ascenso o descenso de la dosis programada (hasta una dosis máxima 20 mg/kg/h) bien definida. La dosis del fármaco deseada era la mínima dosis que consiguiera una presión arterial media entre 70 y 90 mmHg en ausencia de fármacos vasopresores. Se mantuvo a los pacientes con un índice cardíaco $>$ 3 l/min/m² utilizando cuando fue necesario dobutamina o dopexamina. El fármaco se retiraba cuando la presión arterial media era $>$ 100 mmHg en ausencia de fármacos vasoactivos o hasta un máximo de 14 días.

Grupo control: placebo en solución idéntica de dextrosa al 5%.

Tabla 1. Características generales

	Grupo 546C88 (n = 439)	Grupo placebo (n = 358)
Edad, años (media)	64	64
Varones (%)	63	60
SAPS II cuando la asignación aleatoria (media)	52	52
Tipo de ingreso UCI (%)		
Cirugía programada	3	8
Médico	57	52
Cirugía no programada	40	41
Origen de la infección (%)		
Comunitaria	60	56
Hospitalaria	31	31
UCI	5	7
Desconocido	5	6
Lugar primario de la infección (%)		
Respiratorio	39	37
Intraabdominal	23	27
Sangre	4	3
Otros	34	33
Infección confirmada (%)	72	72

Figura 1.



El tratamiento del shock se realizó en ambos grupos de acuerdo con un protocolo definido.

Asignación aleatoria: sí. Estratificada por territorio geográfico y 3 niveles de SAPS II (< 40, 40-60, > 60). Se mantuvo oculta.

Enmascaramiento: sí.

Desenlaces principales: mortalidad a los 28 días.

Análisis por intención de tratar: sí. El comité encargado del seguimiento interrumpió el estudio después del segundo análisis interino.

Resultados principales (tabla 2): el análisis por los grupos estratificado de acuerdo con el valor del SAPS II mostró un efecto similar al del resultado global en todos los estratos.

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: Glaxo Wellcome.

Tabla 2. Mortalidad a los 28 días

Grupo 546C88	259/439 (59%)
Grupo placebo	174/358 (49%)
RR (IC del 95%)	1,21 (1,06 a 1,39)
IRR (IC del 95%)	21,4% (7,1 a 35,6)
IAR (IC del 95%)	10,4% (3,5 a 17,3)
NNP (IC del 95%)	10 (6 a 29)

Conclusiones de los autores: el inhibidor no selectivo de la sintetasa del óxido nítrico 546C88 aumenta la mortalidad en los pacientes con shock séptico.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores están basadas en los resultados del estudio.

El mecanismo fisiopatológico que justifica estos hallazgos no está suficientemente explicado. La administración de este inhibidor de la sintetasa del óxido nítrico se asocia a un incremento precoz y

persistente de las resistencias vasculares sistémicas y a una disminución del índice cardíaco y del índice sistólico, con una elevación significativa de la presión arterial media, lo que facilita la retirada de los fármacos vasopresores. Estos hallazgos hemodinámicos son similares a los encontrados en otro estudio, en el que se observa además una disminución del transporte de O₂ en los enfermos tratados con 546C88¹.

Estos hallazgos confirman la limitada especificidad de los parámetros hemodinámicos para estimar la eficacia, en términos de supervivencia, de diferentes estrategias para el tratamiento del shock.

Bibliografía

1. Watson D, Grover R, Anzueto A, Lorente JA, Smithies M, Bellomo R on behalf of the Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group. Cardiovascular effects of the nitric oxide synthase inhibitor N-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) in patients with septic shock: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study n° 144-002). Crit Care Med 2004;32:13-20.

Glosario

IAR (incremento absoluto del riesgo): es la diferencia entre el riesgo de que ocurra un suceso en el grupo control menos el riesgo en el grupo tratado expresada en porcentaje. Se calcula $(R_c - R_t) \times 100$.

IRR (incremento relativo del riesgo): es el incremento proporcional en el riesgo de que ocurra un suceso (p. ej., mortalidad) expresada en porcentaje. Se calcula $(1 - RR) \times 100\%$.

NNP (número necesario para perjudicar): es el número de pacientes que hay que tratar para provocar un efecto adverso. Se calcula $100/IAR$.

RR (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).