

¿Es preferible la resucitación con coloides frente a cristaloides en la sepsis severa?

Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al., for the 6S Trial Group and the Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-34.

Análisis crítico: **Vicente Barrio**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Dec.11858

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico controlado (ECC) promovido por investigadores independientes, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos que compara los efectos del tratamiento con hidroxietilalmidón (HES) de peso molecular medio (130 kD) y una ratio de sustitución (número de grupos hidroxietil por molécula de glucosa) de 0,4 (HES 130/0.4) frente a Ringer acetato en la variable combinada de mortalidad y fallo renal terminal en pacientes con sepsis severa. Cribado y aleatorización de diciembre de 2009 a noviembre de 2011, seguimiento a 90 días.

■ Ámbito

- 26 Unidades generales de Cuidados Intensivos (UCI): 13 UCI en hospitales universitarios y 13 en hospitales no universitarios, en Dinamarca, Noruega, Finlandia e Islandia.

■ Enmascaramiento

- Ciego para pacientes, investigadores, estadísticos, comités de monitorización y de seguridad y para el comité encargado de redactar el primer borrador de la publicación.

■ Aleatorización

Centralizada con secuencia de números aleatorios generada por ordenador en proporción 1:1 con asignación a resucitación con HES 130/0.4 o Ringer acetato y estratificada por *shock*, neoplasia hematológica activa y tipo de hospital (universitario frente a no universitario).

■ Pacientes

- Se cribaron 1211 pacientes mayores de 18 años que requirieran resucitación con líquidos intravenosos, a juicio del intensivista, y que cumplieran criterios de sepsis severa en las 24 horas previas. Se excluyeron pacientes bajo tratamiento renal

sustitutivo, quemados con > 10 % de superficie corporal, con hemorragia intracraneal, hipercaliemia (> 6 mmol/l), tratamiento previo con > 1000 ml de coloides sintéticos, ausencia de consentimiento informado o inclusión en otros ECC. Se aleatorizaron 804 pacientes, 400 al grupo de HES 130/0.4 y 400 al grupo Ringer acetato (2 excluidos por ausencia de consentimiento informado y 2 por cumplir criterios de exclusión). Pérdida de seguimiento < 0,3 % (2/800) de los pacientes.

■ Intervenciones

Se administró HES 130/0.4 al 6 % en Ringer acetato o Ringer acetato cuando el intensivista indicó expansión de volumen con líquidos intravenosos. El líquido se administró en bolsas opacas idénticas preparadas por personal no involucrado en el cuidado de los pacientes ni en el registro de datos. La dosis máxima diaria del líquido de estudio administrado fue de 33 ml/kg de peso ideal. En caso de requerir mayores dosis de líquidos intravenosos, se administró Ringer acetato de forma no enmascarada. En caso de sangrado severo, reacción alérgica severa o inicio de tratamiento renal sustitutivo (TRS) por fallo renal agudo (FRA), se suspendió la administración del líquido del ensayo y se utilizó salino al 0,9 % o Ringer lactato para expansión de volumen extracelular. El resto de las intervenciones, incluyendo la administración de cristaloides o albúmina para indicaciones diferentes a expansión de volumen, quedaron a discreción del médico de UCI. No se incluyeron en el protocolo los criterios para iniciar TRS.

■ Variables de resultado

Variable principal: Variable combinada de mortalidad o dependencia de diálisis a los 90 días de la aleatorización, análisis conjunto e independiente de cada componente de la variable principal.

Variabes secundarias: Mortalidad a los 28 días, sangrado severo (definido como sangrado clínico que precisara transfusión de al menos 3 unidades de hematies concentrados en 24 horas), reacciones alérgicas severas, score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) modificado con la exclusión de la escala de coma de Glasgow en el día 5 tras aleatorización, desarrollo de FRA en UCI, duplicación de cifra de creatinina sérica, acidosis (pH arterial < 7,35), porcentaje de días sin TRS, sin ventilación mecánica (VM) y vivo fuera del hospital en los 90 días tras aleatorización.

■ Tamaño muestral



Estimado en 800 pacientes para demostrar una diferencia absoluta entre los grupos del 10 % en la variable principal, con un poder del 80 % y un error de tipo 1 del 0,05 %, asumiendo una tasa de mortalidad del 45 % y una dependencia de diálisis del 5 % a los 90 días.

■ Estadística

Análisis por intención de tratar modificado (definido por todos los pacientes aleatorizados y con tratamiento asignado, excepto aquellos que se pueden excluir sin riesgo de sesgos, es decir 4 pacientes aleatorizados por error y que nunca recibieron el líquido de sustitución del ensayo y 2 pacientes que no otorgaron el consentimiento para la utilización de sus registros). Comparación de proporciones mediante test de χ^2 y test de rangos de Wilcoxon para tasas y variables or-

dinales. Análisis de la variable principal en población por protocolo y en subgrupos predefinidos (*shock* y FRA en el momento de la aleatorización). Análisis multivariable con regresión logística para ajustar por diferencias entre los grupos en el momento basal. Todos los análisis se realizaron con el programa SAS, versión 9.3. Se consideró significativo un valor de p bilateral < 0,05.

■ Ética y registro

Se obtuvo consentimiento informado (preferiblemente del paciente si esto era posible, o de su representante legal) antes de la inclusión en el ensayo. Si el consentimiento era revocado, se pidió permiso al paciente o al representante para continuar registrando los datos del ensayo y poder utilizarlos en el análisis. Registrado en ClinicalTrials.gov, número NCT00962156.

■ Promoción

Financiado por becas del Danish Research Council (271-08-0691 y 09-066938), del Rigshospitalet Research Council y de la Sociedad Escandinava de Anestesia y Medicina Intensiva. El primer autor declara haber recibido becas de Fresenius Kabi; el resto de los autores declaran ausencia de conflicto de intereses. El laboratorio farmacéutico B. Braun Medical proporcionó sin coste los líquidos del ensayo en todos los centros, aunque no tuvo papel alguno en el diseño del protocolo, realización del ensayo, recogida o análisis de datos ni en la publicación.

■ RESULTADOS

Evaluación basal de los grupos

Sin diferencias basales significativas entre los grupos (edad media 66 años, 60 % varones, cirugía previa 40 % [urgente 29 %], mediana (rango intercuartil) de SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) y SOFA, 50 (40-62) y 7 (5-9), respectivamente, *shock* 84 %, FRA 35 % y VM 60 %).

Intervenciones

El 98 % de los pacientes recibieron los líquidos asignados. La mediana (rango intercuartil) del volumen de líquido recibido fue de 3000 ml (1507 a 5100) en el grupo HES 130/0.4 y de 3000 ml (2000 a 5750) en el grupo Ringer acetato ($p = 0,20$), equivalentes a 44 ml/kg (24 a 75) y 47 ml/kg (25 a 76) de peso ideal. Solo 77 pacientes (< 10 % en cada grupo) recibieron coloides fuera de protocolo, y 69, un volumen mayor a la dosis máxima diaria permitida por protocolo.

Tabla 1. Resultados de variables principal y secundarias

	HES 130/0.4	Ringer acetato
Mortalidad o dependencia de diálisis en día + 90 n (%)	202/398 (50,8)	173/400 (43,3)
RR (IC 95 %)	1,17 (1,01 a 1,36)	
RRR % (IC 95 %)	-17 (-36 a -1)	
NNH (IC 95 %)	-14 (-168 a -7)	
Mortalidad en día + 28 n (%)	154/398 (38,7)	144/400 (36,0)
RR (IC 95 %)	1,07 (0,90 a 1,29)	
RRR (IC 95 %)	-7 (-29 a 10)	
NNT/NNH (IC 95%)	-38 (25 a infinito, -11 a infinito)	
Sangrado severo n (%)	38/398 (9,5)	25/400 (6,3)
RR (IC 95 %)	1,93 (0,93 a 2,52)	
RRR % (IC 95 %)	-53 (-152 a +7)	
NNT/NNH (IC 95 %)	-31 (228 a infinito, -15 a infinito)	
Necesidad de TRS n (%)	87/398 (21,9)	65/400 (16,3)
RR (IC 95 %)	1,35 (1,01 a 1,80)	
RRR (IC 95 %)	-35 (-80 a -1)	
NNH (IC 95 %)	-18 (-579 a -10)	

HES: hidroxietil-almidón; IC: intervalo de confianza; NNH: número necesario para hacer daño; NNT: número necesario para tratar; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo; TRS: terapia renal sustitutiva.

Solo un paciente en cada grupo mostró dependencia de diálisis en el día 90 tras aleatorización. No hubo heterogeneidad en el efecto del HES 130/0.4 sobre la variable principal en los subgrupos predefinidos analizados, *shock* o fallo renal agudo en el momento de aleatorización.

Más pacientes del grupo de coloides presentaron sangrado severo y precisaron transfusión de hemoderivados (riesgo relativo [RR] 1,20; intervalo de confianza [IC] 95 % 1,07 a 1,36), incluyendo hematíes concentrados (RR 1,28; IC 95 % 1,12 a 1,47).

Más pacientes del grupo de coloides precisaron diálisis, y aquellos que la precisaron tuvieron mayor mortalidad a los 90 días (61 vs. 44 %, $p < 0,001$).

Los porcentajes de días vivo y sin TRS (91 vs. 93, $p = 0,048$) y de días vivo y fuera del hospital (29 vs. 34, $p = 0,048$) fueron menores en el grupo de pacientes asignados a tratamiento con coloides. No hubo diferencias significativas en el resto de las variables secundarias.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los pacientes con sepsis severa que recibieron tratamiento con coloides (HE 130/0.4) frente a cristaloides (Ringer acetato) tuvieron un mayor riesgo de muerte a los 90 días y precisaron con mayor frecuencia transfusión de hemoderivados y tratamiento renal sustitutivo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Aunque las guías de la campaña sobreviviendo a la sepsis recomiendan la resucitación con cristaloides o coloides, 2 ECC^{1,2} realizados en los últimos años demuestran que la utilización de coloides de alto peso molecular (200 kD) y una ratio de sustitución $> 0,4$ pueden causar FRA en pacientes con sepsis severa. Aunque estas soluciones han sido remplazadas en los últimos años por coloides de menor peso molecular y menor ratio de sustitución, existen importantes dudas con respecto a su seguridad para la resucitación hidroelectrolítica en pacientes críticos o sépticos en cuidados intensivos^{3,4}.

El presente ECC pragmático doble ciego sin defectos metodológicos ni potenciales sesgos demuestra que la resucitación de HES 130/0.4 comparado con Ringer acetato en pacientes con sepsis severa aumenta el riesgo de muerte en el día 90. Estos resultados se confirman en los análisis de subgrupos predefinidos por estado de *shock* o fracaso renal agudo en el momento de la aleatorización. Además, confirmando datos de ensayos previos, los pacientes tratados con coloides precisaron más transfusión de hemoderivados y más soporte con depuración extrarrenal con el parejo aumento de mortalidad.

Otro reciente ECC⁵ realizado sobre 7000 pacientes ingresados en UCI no muestra diferencias en mortalidad a 90 días entre los grupos resucitados con HES 130/0.4 o salino 0,9 %, aunque sí un incremento relativo del 21 % en el número de pacientes que precisaron tratamiento renal sustitutivo. Estas diferencias entre los resultados de los 2 ECC en la variable principal de mortalidad se explican por la diferente población estudiada.

Por lo tanto, a la vista de los últimos estudios, la resucitación con coloides no solo no aporta beneficios, sino que incluso puede aumentar la mortalidad en sepsis severa y el riesgo de disfunción renal aguda en el paciente crítico ingresado en UCI.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Sepsis.

Tema: Resucitación hidroelectrolítica.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Coloides. Cristaloides. Hidroxietil-almidón 130/0.4. Ringer acetato. Complicaciones. Mortalidad. Dependencia de diálisis. Fracaso renal agudo.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001;357:911-6.
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al.; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
- Hartog CS, Kohl M, Reinhart K. A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. *Anesth Analg* 2011;112:635-45.
- Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Johan Groeneveld AB, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012;38:368-83.
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al., for the CHEST Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-11.