



## LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULO

## Hemoperfusión con Polimixina B en la sepsis, ¿la bala de plata?

**Artículo original:** Early use of Polimixin B hemoperfusion in abdominal septic shock. The EUPHAS randomized controlled trial. JAMA 2009; 301: 2445-2452. ([Pubmed](#))

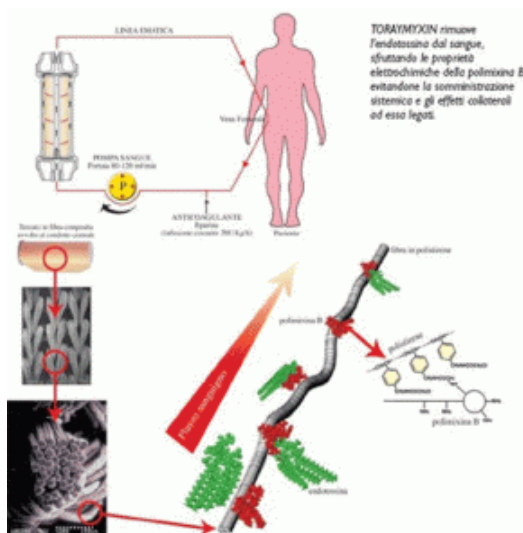
García del Valle S.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.

### Resumen

El diagnóstico y tratamiento precoz del foco de infección, el soporte orgánico, la aplicación de medidas coadyuvantes y el uso de determinados fármacos específicos ha provocado un descenso en la tasa de mortalidad del shock séptico. Sin embargo, la mortalidad global sigue siendo elevada, como lo es el también el consumo de recursos y el coste económico que genera la atención a estos pacientes, tanto durante la fase de tratamiento agudo como durante la rehabilitación funcional. Por ello, será bienvenida cualquier terapia que disminuya el período de fallo orgánico, máxime si además disminuye la tasa de mortalidad. Es un hecho observado que niveles elevados de endotoxina en sangre se asocian a una peor evolución clínica en la sepsis a pesar de lo cual, los ensayos clínicos con fármacos dirigidos a combatir los niveles de endotoxina han resultado ineficaces. Aprovechando la alta afinidad de la Polimixina B (PoliB) por la endotoxina, se ha incluido en filtros con fibras de poliestireno para realizar con ellos sesiones de hemoperfusión con el fin de disminuir los niveles de endotoxina en sangre. En Japón más de 60000 pacientes han sido tratados con este sistema. Sin embargo, la mayor parte de publicaciones sobre el tema son series de casos y los ensayos clínicos evaluables son poca calidad metodológica tal y como puso de manifiesto una revisión sistemática realizada en 2007. Es por ello por lo que se plantea el presente ensayo clínico que pretende estudiar si la hemoperfusión con PoliB mejora el curso clínico, la duración del shock, la oxigenación y, en último término, la supervivencia.

### Introducción



El diagnóstico y tratamiento precoz del foco de infección, el soporte orgánico, la aplicación de medidas coadyuvantes y el uso de determinados fármacos específicos ha provocado un descenso en la tasa de mortalidad del shock séptico. Sin embargo, la mortalidad global sigue siendo elevada, como lo es el también el consumo de recursos y el coste económico que genera la atención a estos pacientes, tanto durante la fase de tratamiento agudo como durante la rehabilitación funcional. Por ello, será bienvenida cualquier terapia que disminuya el período de fallo orgánico, máxime si además disminuye la tasa de mortalidad. Es un hecho observado que niveles elevados de endotoxina en sangre se asocian a una peor evolución

clínica en la sepsis a pesar de lo cual, los ensayos clínicos con fármacos dirigidos a combatir los niveles de endotoxina han resultado ineficaces. Aprovechando la alta afinidad de la Polimixina B (PoliB) por la endotoxina, se ha incluido en filtros con fibras de poliestireno para realizar con ellos sesiones de hemoperfusión con el fin de disminuir los niveles de endotoxina en sangre. En Japón más de 60000 pacientes han sido tratados con este sistema. Sin embargo, la mayor parte de publicaciones sobre el tema son series de casos y los ensayos clínicos evaluables son poca calidad metodológica tal y como puso de manifiesto una revisión sistemática realizada en 2007 (1). Es por ello por lo que se plantea el presente ensayo clínico que pretende estudiar si la hemoperfusión con PoliB mejora el curso clínico, la duración del shock, la oxigenación y, en último término, la supervivencia.

## Resumen



Estudio realizado en diez hospitales italianos entre diciembre 2004 y diciembre 2007. Incluidos si sepsis grave o shock séptico debido a una infección intra-abdominal que requiere cirugía. Se excluyen <18 años,

pacientes terminales, hemorragia incontrolable o reciente, trombopenia y leucopenia. Se aleatorizan a las 6 horas de realizada la cirugía: hemoperfusión con PoliB o tratamiento convencional. En las primeras 24 horas tras la cirugía se realiza la primera sesión de hemoperfusión, de 2 horas de duración, mediante una columna que contiene 5 gramos de PoliB por gramo de fibra de poliestireno (TorymixinO, Toray Industries, Tokio). La 2ª sesión se realiza a las 24 horas de la primera. Se utiliza Heparina Sódica o Heparina Fraccionada a juicio del médico. Cada hospital emplea la máquina de depuración extrarenal que posee. Los pacientes se tratan de acuerdo a las recomendaciones de la Guía "Surviving Sepsis Campaign".

Para valorar el impacto sobre la evolución clínica de los pacientes se emplean medidas tradicionales (puntuación SOFA, relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, etc) y alguna particular como es la "Puntuación inotrópica" calculada en función de la dosis de fármacos empleada y que pretende conocer cuál es la dependencia de inotrópicos y presores\*. El objetivo primario del estudio es ver la evolución de la PAM y de los requerimientos de vasopresores en las primeras 72 horas tras la asignación a grupos. Otras variables secundarias son la evolución de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, la evolución de la puntuación SOFA, la mortalidad a 28 días, la necesidad de depuración extrarenal y estancia en UCI. A juicio de los autores, demostrar que la PoliB disminuye la duración del shock sería suficiente para avalar su uso, hipótesis ésta que justifica el diseño del estudio.

El tamaño muestral se calcula para detectar una diferencia bilateral de 5 mmHg entre ambos grupos y una probabilidad estimada de muerte del 55% y supone 120 pacientes. Tras incorporar 64 pacientes de los 82

evaluados se realiza el análisis intermedio programado y exigido por el comité de ética; debido a los resultados encontrados, dicho comité indicó el fin del estudio. El 65% de pacientes incluidos fue por perforación intestinal, 20% por obstrucción, sepsis biliar el 12% y abscesos 3%.

Resultados: A las 72 horas se observó un claro aumento de la PAM y un descenso en la dosis de inotrópicos únicamente en el grupo tratado con PoliB. En cuanto a las variables secundarias, la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mejoró a las 24 horas de forma clínicamente marginal pero estadísticamente significativa en el grupo tratado con PoliB (235 a 264) mientras que no varió en el grupo control (217 a 228), si bien, el tiempo de ventilación mecánica fue similar en ambos grupos. La puntuación SOFA global disminuyó en el grupo PoliB, aunque sólo hubo diferencias entre ambos grupos en los apartados cardiovascular y renal. La tasa de mortalidad a los 28 días fue de 53% en el control y de 32% en el PoliB y la mortalidad hospitalaria de 67% y 41% respectivamente. Cuando se ajustó al grado SOFA basal, el tratamiento con PoliB se asoció a una menor probabilidad muerte con una Razón de Verosimilitud (HR) de mortalidad hospitalaria de 0,43 (0,21 - 0,90). No hubo diferencias en la proporción de pacientes con necesidad de técnicas de reemplazo renal, el tiempo de estancia en la UCI ni la estancia hospitalaria total.

En cuanto a eventos adversos se registraron 4 casos de trombosis del cartucho sin caso alguno de neuropatía ni nefropatía.

\* Puntuación inotrópica: Dosis Dopamina + Dosis Dobutamina + Dosis Adrenalina · 100 + Dosis Noradrenalina

· 100 + Dosis Fenilefrina · 100. Todas las dosis en mg/kg/min.



### Comentario

Aunque se trata del ensayo clínico sobre el tema con un mayor tamaño muestral, el estudio tiene una serie de limitaciones y consideraciones que merece la pena resaltar y que podrían hacer, a mi juicio, que las conclusiones no sean extrapolables a toda la población de pacientes con sepsis grave o shock séptico:

La propia homogeneidad del ensayo es una de sus limitaciones ya que todos los pacientes incluidos son sepsis de origen abdominal y en los que se pudo llevar a cabo el control quirúrgico del foco infeccioso. Esto plantea serias dudas sobre su aplicación a pacientes con sepsis de otro origen y, sobre todo, en pacientes en los que no es posible la erradicación quirúrgica del foco (p.e. neumonía, meningitis, etc). Sorprende que sólo se hayan podido evaluar 82 pacientes, e incluir sólo 64, en 3 años de estudio en 10 grandes hospitales universitarios. En un hospital de tamaño medio como el HUFU se registran entre 30 y 40 pacientes al año con sepsis grave de origen abdominal. Este dato hace pensar que quizás se haya realizado cierta "selección" de pacientes.

La mejoría respiratoria entre ambos grupos es marginal ya que aunque la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> es algo mejor en el grupo

PoliB, el tiempo de ventilación mecánica es similar y este factor no puede explicar por sí sólo la diferencia de mortalidad.

La tasa de mortalidad hospitalaria en el grupo control (67%) me resulta muy elevada a pesar de que se estimó una probabilidad previa al estudio del 55% basado en el registro italiano de sepsis. Una puntuación APACHE de 20 como la del grupo control, tiene una mortalidad estimada a priori del 40%. Con los datos aportados se calcula un NNT 4,8 pero con un amplísimo intervalo de confianza (2,4 - infinito) (2) como para poder ponderar la eficacia poblacional del tratamiento. Resulta inquietante comprobar como con un fallecimiento adicional en el grupo tratado con Polimixina B o un superviviente adicional en el grupo control, el test de Fisher daría un valor no significativo ( $p=0,084$ ). Da una idea sobre la aplicabilidad de los datos. Sorprende que, aun habiendo diferencias entre ambos grupos en la puntuación renal de la escala SOFA a las 72 horas, con mejora significativa en los pacientes tratados con PoliB, sin embargo, la proporción de pacientes que recibió técnicas de reemplazo renal fue muy superior en el grupo PoliB (38%) que en el control (20%). Aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística, la "p" fue de 0,17 lo que hace pensar que quizás el tratamiento con estas técnicas pudo tener algún impacto en la supervivencia. Por fin, sorprende la gran diferencia encontrada en la tasa de mortalidad, sólo atribuible a un descenso en la duración del shock inducido por la

PoliB, y que no haya diferencias en otras variables (SOFA global, tiempos de estancia, tiempos de ventilación mecánica, etc).

Por todo lo anterior y aún cuando intelectualmente resulta muy atractiva la idea, considero que no hay pruebas suficientes para recomendar la aplicación universal de la hemoperfusión con Polimixina B a todos los pacientes con sepsis abdominal "quirúrgica", máxime cuando su presumible eficacia va añadida a un coste muy elevado (6000-7.000 euros el cartucho en el momento actual).

## Bibliografía

1. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, de Cal M, Polanco N, Corradi V, Lentini P, Nalesso F, Ueno T, Ranieri VM, Ronco C. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2007; 11: R47. ([Texto completo](#)) ([Pubmed](#))
2. Domenech JM, Granero R. SPSS Macro !NNT. Number Needed to Treat [computer program]. V2008.02.29. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 2008. Available from: <http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>.

---

### Correspondencia al autor

Santiago García del Valle

[sgarcia@fhacorcon.es](mailto:sgarcia@fhacorcon.es)

Unidad de Anestesiología y Reanimación.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.

Publicado en AnestesiaR el 26 de agosto de 2009