VASOPRESSORS FOR THE TREATMENT OF SEPTIC SHOCK: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. Avni T et al. PLOS ONE 2015.

Sofía Marco, Miguel Ángel García 20 – FEBRERO – 2024

PREGUNTAS PARA EVALUACIÓN DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

A. ¿Son válidos los resultados de la revisión?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?.....SÍ

Un tema debe estar definido en términos de: P (población), I (intervención), O (resultados "outcomes" considerados)

El estudio no se registró en PROSPERO (en los años 2014-2015 no estaba tan aceptado como en la actualidad), ese registro previo pretende reducir el sesgo de publicación (que no se publicasen los resultados negativos de los estudios). El planeamiento del trabajo lo hacen según el checklist de la declaración PRISMA 2009.

- P: estudios con pacientes adultos con shock séptico (SS) (se descartan otros tipos de shock) y sepsis con disfunción múltiple de órganos diagnosticados según criterios establecidos (sesión conferencia de consenso de sepsis, 1992) = SS, sepsis con necesidad de catecolaminas; sepsis con DMO según escala SOFA, o una definición aceptada de sepsis grave o SS con daño de órgano distal/final por hipoperfusión. En estudios en que se incluyeron pacientes con distintos tipos de shock, se extrajeron datos de pacientes con SS cuando fue posible. Se excluyen estudios con tratamiento sólo con inotrópicos o de comparación de distintas dosis de vasopresores.
- I: uso de vasopresor versus un vasopresor distinto, combinación de vasopresores, placebo o no uso de vasopresor. Los distintos vasopresores valorados fueron: dopamina (DA), noradrenalina (NA), adrenalina-epinefrina (AD), fenilefrina y vasopresores no adrenérgicos (vasopresina y terlipresina).
- O: RESULTADO PRIMARIO: Mortalidad por todas las causas a los 28 días tras la aleatorización, o si se carecía de este dato, mortalidad por cualquier causa reportada por los autores. RESULTADOS SECUNDARIOS:
    - estancia en UCI y/o hospital cuando se daban de alta vivos;
    - días sin ventilación mecánica (VM);
    - días sin vasopresores;
    - perfiles hemodinámicos en la primera hora (o en la primera medición) y en la 6ª hora (o en el segundo punto de medición) (PVC, PA media, Sat venosa central O2, gasto urinario, lactacidemia, índice cardiaco ,etc).
    - Eventos adversos: graves -major, arritmias, infarto de miocardio, ictus, daño isquémico orgánico, extravasación local o necrosis cutánea.

En estudios cruzados se incluyeron datos tras la primera aleatorización. No se extrajeron datos de mortalidad de estudios cruzados.

2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?.....SÍ

El mejor tipo de estudios es el que: se dirige a la pregunta objeto de la revisión, y tiene un diseño apropiado para la pregunta.

Se incluyen ensayos clínicos aleatorizados (RCT) y ensayos clínicos aleatorizados cruzados, independientemente de si han sido publicados o no.

Realizar valoración por pares (peer review) de cada referencia identificada con la búsqueda, revisando todos los artículos relevantes, con aplicación de los criterios de inclusión y exclusión. Los desacuerdos entre los 2 revisores se solucionaron con ayuda de un tercer revisor.

Se incluyeron ensayos con tratamiento con vasopresores de forma no cegada (open label) si se aplicaron a ambas ramas de tratamiento.
Se excluyeron estudios en que la intervención se limitó al uso de vasopresores, y a los que evaluaron distintas dosis y esquemas de posología de los mismos vasopresores.

Preguntas de detalle

3. **¿Estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?.....SÍ**

Busca: ¿qué bases de datos bibliográficas se han usado? ¿seguimiento de referencias? ¿contacto personal con expertos? ¿búsqueda también de estudios no publicados? ¿búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés?

Búsquedas en bases de datos electrónicas: MEDLINE, CENTRAL, LILACS

Abstracts de reuniones (conference proceedings)

Hasta junio de 2014.

Búsqueda en bases de datos MEDLINE, CENTRAL, LILACS y abstracts de congresos (conference proceedings) de simposiums internacionales de Cuidados Intensivos y Medicina de Emergencias hasta junio 2014. También se realizó búsqueda manual de las referencias de los estudios incluidos y de metaanálisis previos para obtener más estudios.
Estrategia de búsqueda, suponemos que con los operadores booleanos adecuados:

- INTERVENCIÓN: términos MeSH "vasopressor" y los nombres de los distintos vasopresores;
- POBLACIÓN: "hypotension", "circulatory failure", "shock", "sepsis", "bacteriemia"
- Filtros de alta sensibilidad de la colaboración Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados (consigue recuperar la mayoría de estudios que podemos valorar como ECA).

No restricción de idiomas.
Se contactó con los autores vía e-mail o teléfono para conseguir datos complementarios.
En un MA que se llevase a cabo en el momento actual, faltaría usar una base bibliográfica china (y la posibilidad de disponer de traductor chino para traducir esos artículos).

4. **¿Los autores de la revisión han hecho lo suficiente para valorar la calidad de los estudios incluidos?.....SÍ**

Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar el resultado de los estudios.

Se valoró el riesgo de error sistemático (sesgo) referido a varios aspectos: riesgo de localización no aleatoria en cada rama de intervención (generación de la secuencia de aleatorización y ocultación de la secuencia de aleatorización -OSA-) y se valoró como adecuado / no adecuado / poco claro según el Cochrane Handbook. También se valoró el cegamiento, la exposición selectiva de resultados, la presencia de valoración por Comité de Ética, el consentimiento del paciente y la esponsorización de la industria. La mayoría de estos aspectos se incluyeron en años sucesivos en la herramienta de valoración del sesgo de la colaboración Cochrane (risk of bias tool). Revisión por pares (peer review), por 2 revisores, con la posibilidad de acudir a otro revisor para deshacer los empates o ausencias de consenso.

5. **Si se han combinado los resultados de la revisión, ¿era razonable hacerlo?.....SÍ**

Considera si: los resultados de los estudios eran similares entre sí; los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados; están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.

Los resultados se midieron con intención de realizar análisis por intención de tratar. Si no se dispuso de ellos, se realizó análisis por protocolo.
Se compararon resultados de vasopresores adrenérgicos vs no adrenérgicos (añálisis de subgrupos).
Se exploraron fuentes potenciales de heterogeneidad (análisis de subgrupos): ensayos publicados antes y tras 2004 (primera edición de la Surviving Sepsis Campaign), países desarrollados versus en vías de desarrollo, adecuación del cegamiento y de la OSA.

B. ¿Cuáles son los resultados?

6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

Considera: si tienes claros los resultados últimos de la revisión; ¿cuáles son? (numéricamente, si es apropiado); ¿cómo están expresados los resultados? (NNT, odds-ratio, etc)

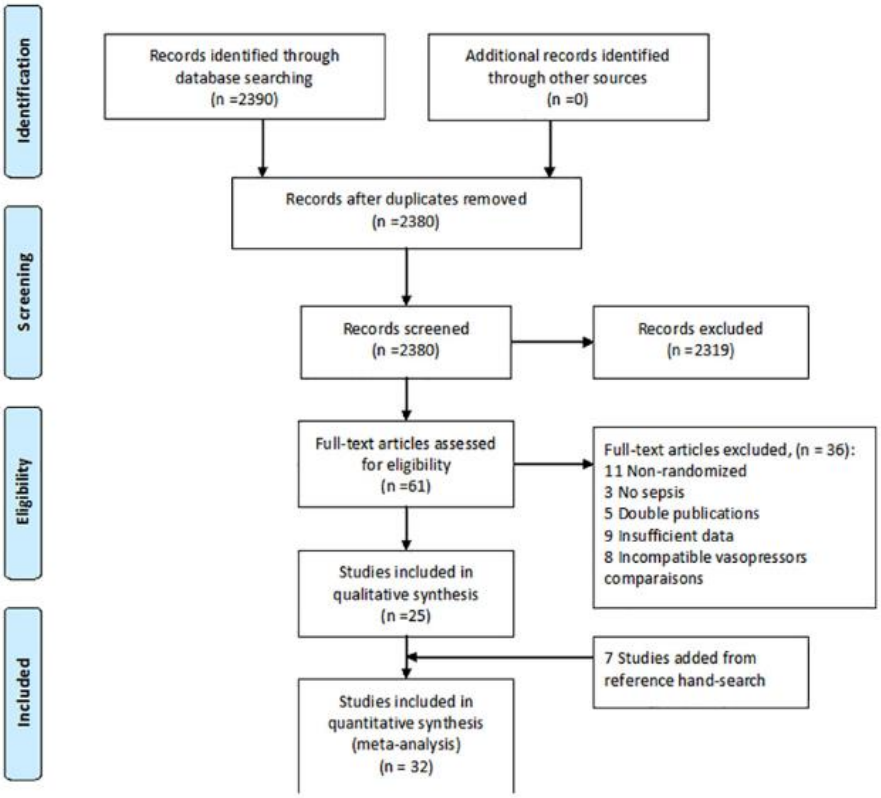
Los resultados binarios se valoraron con RR e IC 95%. Los resultados numéricos continuos se describieron con media y DE. Para resultados que se reportaron como mediana y rango intercuartil, se realizó una conversión matemática, suponiendo una distribución normal, para obtener media y DE. Se realizó el RR y la diferencia ponderada de medias con el modelo de efectos fijos de Mantel-Haenszel, con el programa REVMAN v 5.3 de la colaboración Cochrane. Si se demostraba heterogeneidad, JI cuadrado < 0,1 o $I^2 > 40\%$, se realizó un modelo de efectos aleatorios.

7. ¿Cuán precisos son los resultados?

Busca o calcula los intervalos de confianza.

Cálculo de ratios / cocientes de riesgo (riesgos relativos, RR) e intervalos de confianza (IC).

Flow chart (figura 1) con 2380 trabajos inicialmente valorados, con descarte sucesivo, finalmente se quedan con 32 ECA / RCT (N= 3544 pacientes). En uno de los archivos adjuntos indica los motivos por los que descarta los trabajos valorados a texto completo (IMPORTANCIA DE LA REPRODUCIBILIDAD DE TODO EL PROCESO)



La megatabla 1 indica las características de los pacientes valorados en los estudios incluidos. Los estudios no son de gran tamaño (mediana N=50) y con edades medias no extremas (52-65 años, con algún estudio con 68-70 años), de varios países (Europa, EEUU, China, India), con lácticos muy variables (2-6 mmol/l), valores de APACHE II (13-28) y SAPS II (50-62) variables (1 estudio checo tiene un SOFA inicial de 18!!!) y, por tanto, mortalidad a 30 días también muy variable (22-90%).

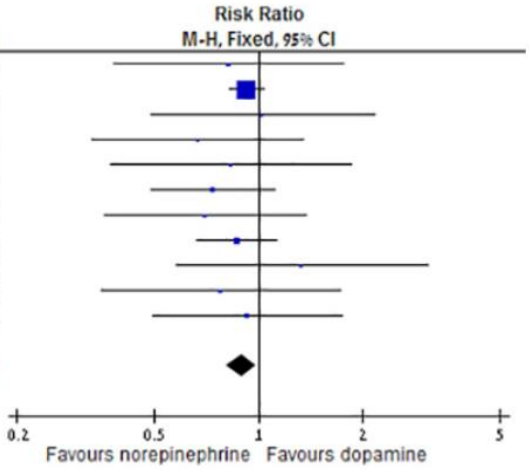
Las opciones más frecuentemente usadas fueron NA (30/32) y DA (15/32), por lo que la comparación de mayor potencia estadística fue la de estas 2 opciones.

La tabla 2 muestra los datos de valoración de sesgo. La calidad, o el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, es regular: un 50% (16/32) de estudios tienen una inadecuada generación de secuencia de aleatorización, y 56% (18/32) OSA poco clara; sólo 9/32 (28%) son doble-triple ciegos. En 30/32 ECA se adoptaron definiciones de SS estandarizadas, de acuerdo con el consenso de ACCP/SCCM.

MORTALIDAD A 28 DÍAS: La comparación DA (450 / 866) vs NA (376 / 832) según el modelo de efectos fijos de Mantel-Hanszel ("M-H Fixed") fue favorable a la segunda, con reducción de mortalidad: riesgo relativo RR 0,89 (0,81 – 0,98), reducción absoluta de riesgo (RAR = 11%) y NNT puntual de 9.

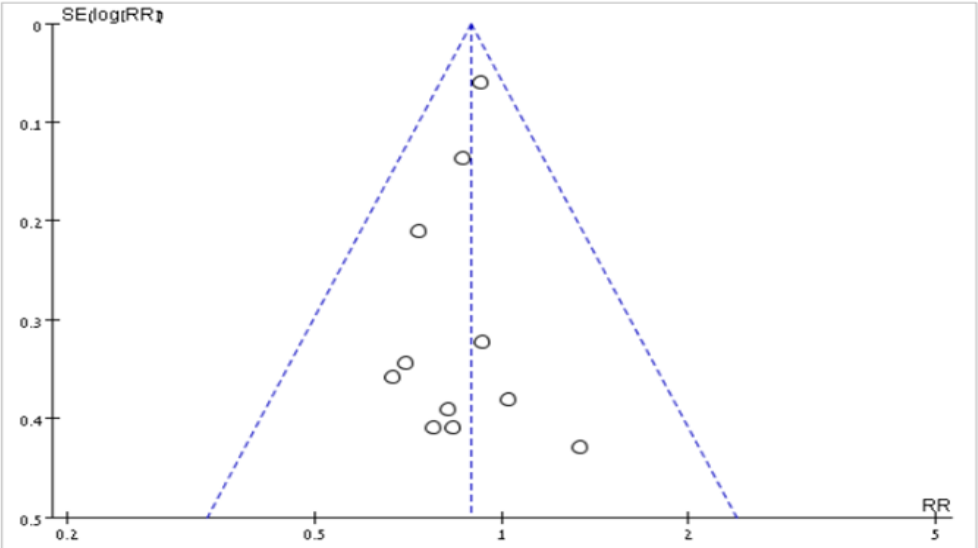
Study or Subgroup	Norepinephrine Events	Norepinephrine Total	Dopamine Events	Dopamine Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Chen 2012	9	40	11	40	2.5%	0.82 [0.38, 1.76]
De Backer 2010	249	502	291	542	64.3%	0.92 [0.82, 1.04]
High 2008	9	23	8	21	1.9%	1.03 [0.49, 2.17]
Liu 2010	8	25	12	25	2.8%	0.67 [0.33, 1.35]
Marik 1994	5	10	6	10	1.4%	0.83 [0.37, 1.85]
Marthur 2007	14	25	19	25	4.4%	0.74 [0.49, 1.11]
Martin 1993	7	16	10	16	2.3%	0.70 [0.36, 1.37]
Patel 2010	51	118	67	134	14.4%	0.86 [0.66, 1.13]
Ruokonen 1993	4	5	3	5	0.7%	1.33 [0.58, 3.09]
Wu 2010	7	23	9	23	2.1%	0.78 [0.35, 1.73]
Zhuangyu 2011	13	45	14	45	3.2%	0.93 [0.49, 1.75]
Total (95% CI)		832		886	100.0%	0.89 [0.81, 0.98]
Total events	376		450			

Heterogeneity: $Chi^2 = 3.60$, $df = 10$ ($P = 0.96$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 2.27$ ($P = 0.02$)



No hay un llamativo sesgo de publicación, valorado visualmente por el funnel plot:

Figure 1 – Funnel plot of norepinephrine vs dopamine primary outcome



Si rehacemos los cálculos con la calculadora CASPe, con el método de Mantel-Haenszel con un MEF (parece haber heterogeneidad clínica y estadística de los estudios incluidos), los datos son análogos:

vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. NORADR vs DOPAMINA

Índice

Nº de estudios: 11

		Grupo experimental			Grupo control							
		Evento	No evento	Total	Evento	No evento	Total	RR	IC 95%	z	p	Peso (%)
Chen 2012	1	9	31,0	40	10	30,0	40	0,90	0,41 a 1,98	0,23	0,81863	2,3
De Backer 2010	2	249	253,0	502	291	251,0	542	0,92	0,82 a 1,04	0,93	0,35410	64,5
High 2008	3	9	14,0	23	8	13,0	21	1,03	0,49 a 2,17	0,05	0,95638	1,9
Liu 2010	4	8	17,0	25	12	13,0	25	0,67	0,33 a 1,35	0,89	0,37436	2,8
Marik 1994	5	5	5,0	10	6	4,0	10	0,83	0,37 a 1,85	0,30	0,76334	1,4
Marthur 2007	6	14	11,0	25	19	6,0	25	0,74	0,49 a 1,11	0,87	0,38593	4,4
Martin 1993	7	7	9,0	16	10	6,0	16	0,70	0,36 a 1,37	0,72	0,46921	2,3
Patel 2010	8	51	67,0	118	67	67,0	134	0,86	0,66 a 1,13	0,80	0,42612	14,5
Ruokonen 1993	9	4,0	1,0	5,0	3,0	2,0	5,0	1,33	0,58 a 3,09	0,38	0,70642	0,7
Wu 2010	10	7,0	16,0	23,0	9,0	14,0	23,0	0,78	0,35 a 1,73	0,50	0,61800	2,1
Zhuangyu 2011	11	13,0	32,0	45,0	14,0	31,0	45,0	0,93	0,49 a 1,75	0,19	0,84742	3,2
	12											
	13											
	14											
	15											
	16											
	17											
	18											
	19											
	20											
	21											
	22											
	23											
	24											
	25											
	26											
	27											
	28											
	29											
	30											
Total:		376,0	456,0	832,0	449,0	437,0	886,0					
Tasa de eventos:		45,19%			50,68%							

	RR	IC 95%	z	p
Pooled riesgo relativo (Mantel-Haenszel):	0,89	0,81 a 0,99	2,23	0,02596

Q de heterogeneidad: 3,55 con 10 g.l. p: 0,96539

Tasa basal de eventos: 50,70% NNT: 19 IC 95% 11 a 150

Índice de tolerancia de Rosenthal: 2

19/02/2024 15:34 I^2: -182% IC 95% 0% a -12%

Los resultados son análogos. Pero la calculadora permite calcular el intervalo de confianza, y dar el valor “en el peor de los casos” del NNT, 19 (intervalo de confianza de 11 a 150). Parece haber disminución de mortalidad con NA, pero el efecto parece de menos peso con esa estimación de NNT de 150.

Se realizan varios análisis de sensibilidad con resultados análogos

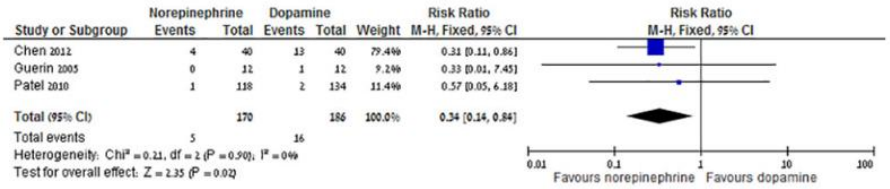
- Excluir el ECA más numeroso (De Backer) 2010
- ECA del mundo desarrollado
- ECA publicados después de 2004
- ECA con adecuadas generación de secuencia de aleatorización y OSA,

aunque el análisis en ECA con valoración clínica del resultado primario mostró una tendencia no significativa a reducción de mortalidad.

NO HAY DIFERENCIAS DE MORTALIDAD EN LAS COMPARACIONES DE NA versus AD, NA versus terlipresina o vasopresina, o NA versus fenilefrina. En mortalidad a 28 dias algo mejor vasopresina o terlipresina que NA, pero sin diferencias significativas. No hay diferencias en la mortalidad en la comparación NA versus otros (los restantes vasopresores, elevada heterogeneidad, no tiene mucho sentido hacer esta comparación).

RESULTADOS SECUNDARIOS

NA se asoció a menor riesgo de eventos adversos importantes y arritmias cardiacas en comparación a DA. Los siguientes gráficos son los Forest flots (con pocos estudios, 3 y 4), y con estimaciones de NNT aceptables: 30 (17-39) para eventos adversos graves, y 6 (5-7) para arritmias cardiacas.



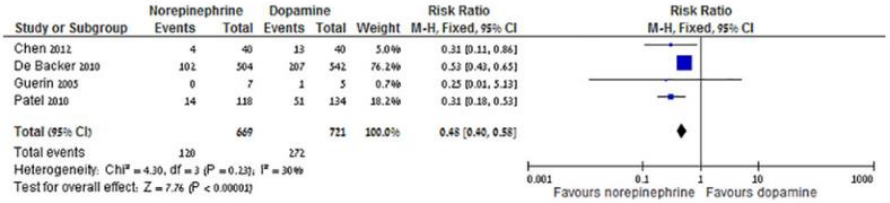


Fig 4. a. Norepinephrine versus dopamine, major adverse events. b. Norepinephrine versus dopamine, cardiac arrhythmias.

Total:	5,0	165,0	170,0	16,0	170,0	186,0				
Tasa de eventos:	2,94%			8,60%						
							RR	IC 95%	z	p
						Pooled riesgo relativo (Mantel-Haenszel):	0,60	0,28 a 1,30	1,30	0,19501
										IC 95%
Q de heterogeneidad:	11,13	con	1	g.l.		Tasa basal de eventos:	8,60%	NNT:	30	17 a 39

Total:	120,0	549,0	669,0	272,0	449,0	721,0				
Tasa de eventos:	17,94%			37,73%						
							RR	IC 95%	z	p
						Pooled riesgo relativo (Mantel-Haenszel):	0,48	0,40 a 0,57	7,98	0,00000
										IC 95%
Q de heterogeneidad:	10,07	con	1	g.l.		Tasa basal de eventos:	37,73%	NNT:	6	5 a 7

Los datos hemodinámicos obtenidos son similares para los distintos vasopresores. Se apreciaron sólo algunas ventajas con el uso de NA sobre la presión venosa central (PVC), volumen urinario y niveles de lactato en sangre.

C. ¿Los resultados son aplicables en tu medio?

8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?..... A MEDIAS

Considera si: los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área; tu medio parece ser muy diferente al del estudio.

Se incluyeron datos hasta junio 2014, algo menos de 10 años. ¿Ha cambiado la forma de manejar este tipo de enfermos en esta última década? POSIBLEMENTE SÍ. La mortalidad reportada en las citas #1 y #3 (1998 y 2003), del 40-60%, posiblemente sean algo mayores a las presentes en la actualidad. CUANDO EL EFECTO MEDIDO ES MÁS FRECUENTE, ES MÁS FÁCIL HALLAR UN EFECTO SIGNIFICATIVO. También en los últimos años se ha hecho hincapié en las 3 medidas inicial:

- Tratamiento antibiótico precoz adecuado,
- medidas de control de foco, y
- soporte general entre el que se incluye el tratamiento con vasopresores pero no sólo ese aspecto, sino valoración hemodinámica en su conjunto.

En el momento de plantear el trabajo, las recomendaciones de la Surviving Sepsis Campaign parecían algo más laxas que en el momento actual: al no hallar ningún RCT que mostrase un beneficio de supervivencia de un vasopresor frente a otro, la elección del vasopresor se describía como empírico y se recomendaba NA o DA como vasopresor de

primera elección, seguido de AD en pacientes que no respondían a alguno de los 2 anteriores. En base a trabajos como el actual la opción inicial cambió, y se recomendó NA como primer vasopresor, y se contraindicó el uso de DA.

9. **¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?.....MÁS O MENOS SÍ**

La reducción de mortalidad es un evento lo suficientemente de peso como para justificar su valoración. Los restantes resultados, intermedios en comparación con éste, parecen de peso. No se valora la calidad de vida al alta del hospital.

10. **¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?.....PARECE QUE SÍ**

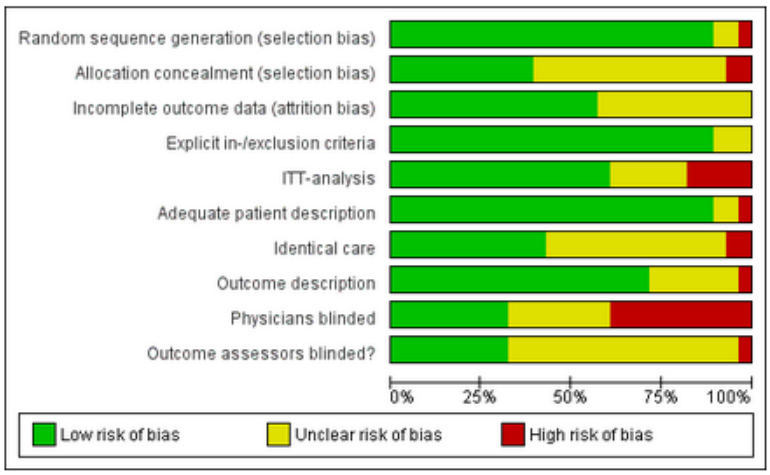
Aunque no esté planeado en la revisión, ¿qué opinas?

Es una demostración de lo planteado por las recientes ediciones de la SSC: la NA es el vasopresor de elección, y la DA debiera no administrarse con esa indicación. Este estudio tuvo interés hace 10 años, ahora ya es la prueba de por qué llevamos haciendo las cosas de determinada manera en los últimos 10-15 años.

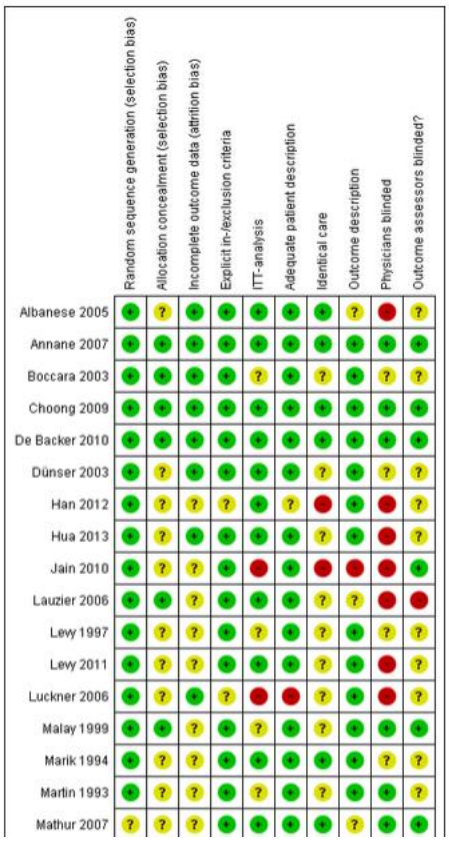
Se necesitan hasta 150 tratamiento con NA en el SS, frente a DA, para evitar una muerte a 28 días; sólo necesitamos hasta 39 tratamientos con NA para evitar un evento adverso grave, o hasta 7 tratamientos para evitar una arritmia cardiaca.

En una revisión Cochrane similar, de 2018, no se encontraron diferencias de mortalidad en la comparación NA vs DA por los pelos.

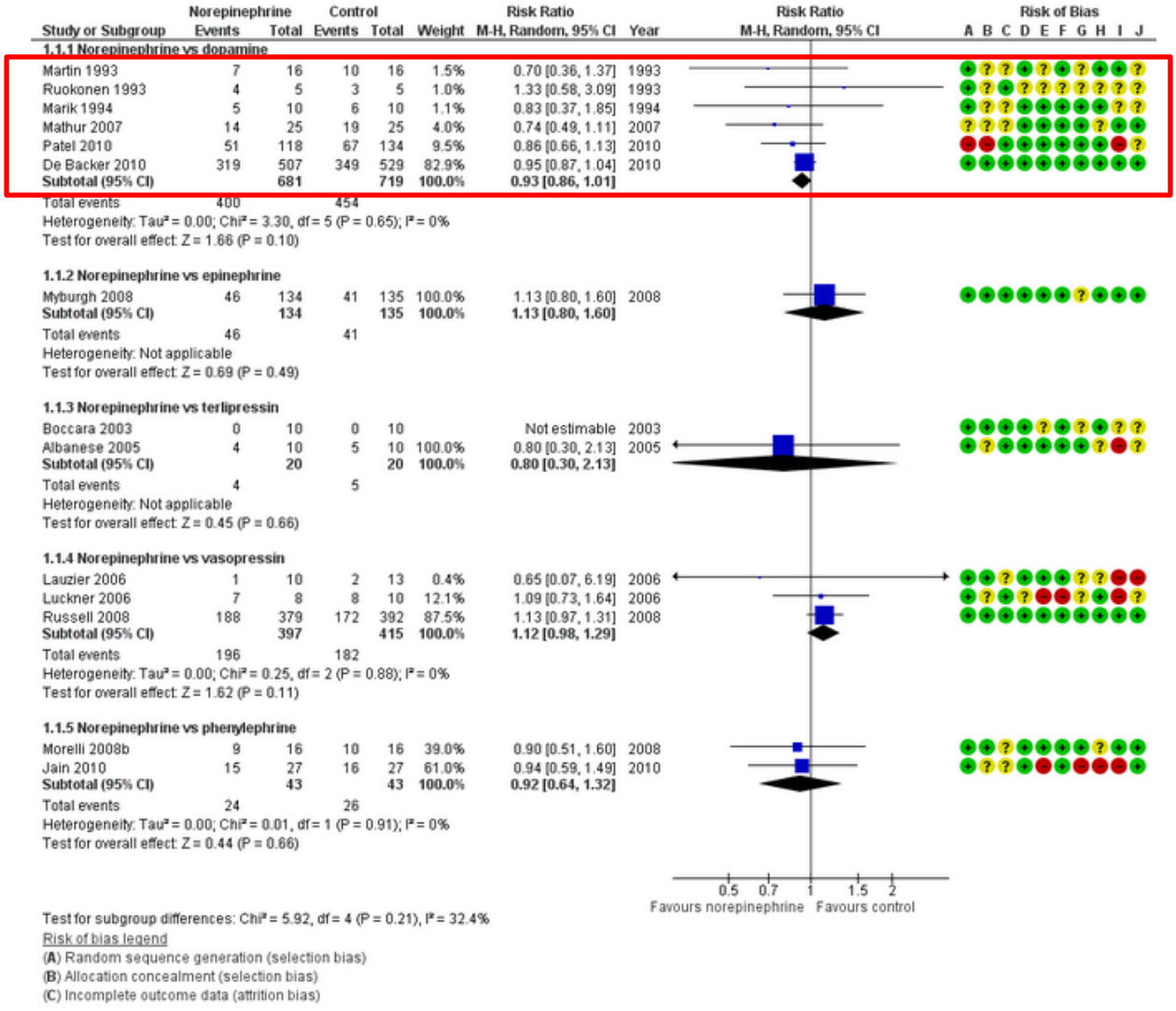
La valoración por el risk of bias tool muestra datos similares a nuestro MA: porcentaje no pequeño de estudios con riesgo de sesgo poco claro en varios aspectos: OSA (2º ítem del gráfico), cegamiento del personal médico (penúltimo ítem), valoración ciega del resultado (último ítem), etc.



Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



En la valoración NA vs DA, la diferencia de mortalidad a 28 días es análoga, aunque no llega a alcanzar diferencia significativa “por los pelos”.



TODO ELLO LO PODEMOS INTERPRETAR como que el beneficio de NA sobre DA es reducido en cuanto a reducir mortalidad, pero sobre todo lo que evita NA es eventos adversos y arritmias cardiacas.

Planteamiento GRADE: combinación de relación beneficio / riesgo, costes económicos y preferencia del paciente. Parece que la opción de NA es "algo mejor" que DA y que otros vasopresores.

Outcomes	**Illustrative comparative risks* (95% CI)**		**Relative effect (95% CI)**	**Number of participants (studies)**	**Quality of the evidence (GRADE)**	**Comments**
	Assumed risk	**Corresponding risk**				
	Norepinephrine	**Dopamine**				
Total mortality[a]	Moderate[b]		RR 1.07 (0.99 to 1.16)[c]	1400 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH[d,e]	
	380 per 1000	407 per 1000 (376 to 441)				
Arrhythmia < BR/> follow-up: range 28 days	Moderate[f,g]		RR 2.33 (1.45 to 3.85)	1931 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH[h]	
	76 per 1000	177 per 1000 (110 to 293)				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[a]The largest study reported 12-month mortality, one study reported 28-day mortality and one hospital mortality. For the remaining 3 studies, the time point of mortality assessment was undetermined. A sensitivity analysis indicates no influence on effects by differences in mortality definition
[b]Sakr 2006

[c]Estimate from the network meta-analysis integrating direct and indirect comparisons
[d]Four smaller studies included up to 50 participants, each of whom did not fulfil some of the quality criteria and one high risk of bias study that contributed 252 participants. However, the summary result is mainly made up by the largest study of more than 1000 participants that fulfils all low risk of bias criteria
[e]The main outcomes of the four smaller studies are haemodynamics and metabolic measures. Mortality is reported only at the end of the results and often is unclear timepoint-wise. However, the study by De Backer 2010 (which contributes mainly to the summary result) clearly defines mortality endpoints