

Nagendran M et al. Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. Intensive Care Med 2019 Jun;45(6):844-855

María Cartagena Chazarra, Ignacio Pareja Portolés, Patricia Godoy Morales, Miguel Ángel García García. 17-10-2023

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)

- P: estudios en los que se incluyeron pacientes adultos con shock séptico (SS) que precisan tratamiento vasoactivo según el investigador del estudio o las definiciones de consenso de definición de la sepsis (1992, 2001 y 2016 -SEPSIS-3-);
- I: tratamiento con vasopresina frente a otra alternativa de tratamiento vasoactivo durante un mínimo de 3 horas o hasta el alta de UCI;
- O: resultado principal, mortalidad a 28 días; resultados secundarios, efectos adversos como isquemia digital o arritmias, isquemia mesentérica, síndrome coronario agudo (SCA), necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR)

Intentan ser transparentes. Registran su protocolo de trabajo con antelación en la plataforma PROSPERO

 **National Institute for Health and Care Research**

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Print | PDF

Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials

Myura Nagendran, James Russell, Keith Walley, Steve Brett, Gavin Perkins, Alexina Mason, Deborah Ashby, Anthony Gordon

Citation
Myura Nagendran, James Russell, Keith Walley, Steve Brett, Gavin Perkins, Alexina Mason, Deborah Ashby, Anthony Gordon. Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. PROSPERO 2017 CRD42017071698 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42017071698

Review question
What is the efficacy of vasopressin compared to other vasopressors in the overall septic shock population and in specific subgroups?
What is the safety of vasopressin compared to other vasopressors in the overall septic shock population and in specific subgroups?

Searches
Electronic searches:
- MEDLINE (inception to date of search)
- EMBASE (inception to date of search)

Se envía a la revista una versión en abril de 2019

2. ¿Buscaban 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.

Han buscado exclusivamente ensayos clínicos aleatorizados (ECA) no cruzados dirigidos a la pregunta en cuestión.

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?

Usó varias bases de datos desde la creación de cada una: MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index Expanded, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov y portal de búsqueda World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP). Se echa de menos que no han buscado en bases de datos chinas.

Se revisaron abstracts o artículos adicionales tras revisar manualmente las listas de citras bibliográficas de las publicaciones relevantes. No hubo restricciones de lenguaje. También se buscaron abstracts de las conferencias de las principales conferencias de cuidados críticos de los últimos 2 años.

NO SE ENCUENTRA LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA USADA (refiere que está expuesta en el Apéndice del protocolo del estudio, pero ese protocolo no es accesible a través de la página web de la revista ni tiene una cita relacionada con alguna publicación previa). Sí dice que usa términos MeSH y texto libre de varias formas relacionados con las palabras “shock séptico” y “vasopresina”, incluyendo los nombres específicos del fármacos.

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.

La calidad del estudio, o el riesgo de sesgo, se evaluó con la herramienta Cochrane Risk of Bias tool (se llevó a cabo por un investigador, NM, que se aclara no estuvo implicado en el desarrollo de ninguno de los estudios incluidos). Incluye la valoración de: generación de secuencia de aleatorización, ocultación de secuencia de aleatorización, cegamiento de pacientes y sanitarios que les tratan, cegamiento en la evaluación de resultados, datos de resultado incompletos, reporte selectivo de resultados, y otras fuentes de sesgo.

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.

Se plantean hacer una valoración numérica conjunta como metaanálisis, y a priori realizar varios análisis de subgrupos en relación a variables predictivas teóricamente relevantes:

- inicio del shock precoz (primeras 12 horas) o tardío,
- gravedad del shock expresado como necesidad de soporte vasoactivo en el momento basal (noradrenalina a < 15 mcg/min como soporte bajo, y alto),
- gravedad del shock según lactato sérico basal (≤ 2 mol/l baja, o alta),
- gravedad basal del fallo renal agudo (AKI no o 1, RIFLE grupo Riesgo -baja- vs AKI 2-3 o RIFLE Daño o Fallo -alta-),
- riesgo de sesgo en los ECAs (bajo, con todos los dominios valorados con consideración de bajo riesgo de sesgo, vs alto).

Las intervenciones de los estudios son algo parecidas, pero no exactamente iguales. El sentido que tenga combinar esos estudios en un resultado conjunto depende de si clínicamente nos parece adecuado. La intervención que

esperábamos encontrar, NORA + VP posterior frente a NORA a dosis alta, sugerida en las guías de la SSC, sólo se evalúa en el estudio VASST.

B. ¿Cuáles son los resultados?

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

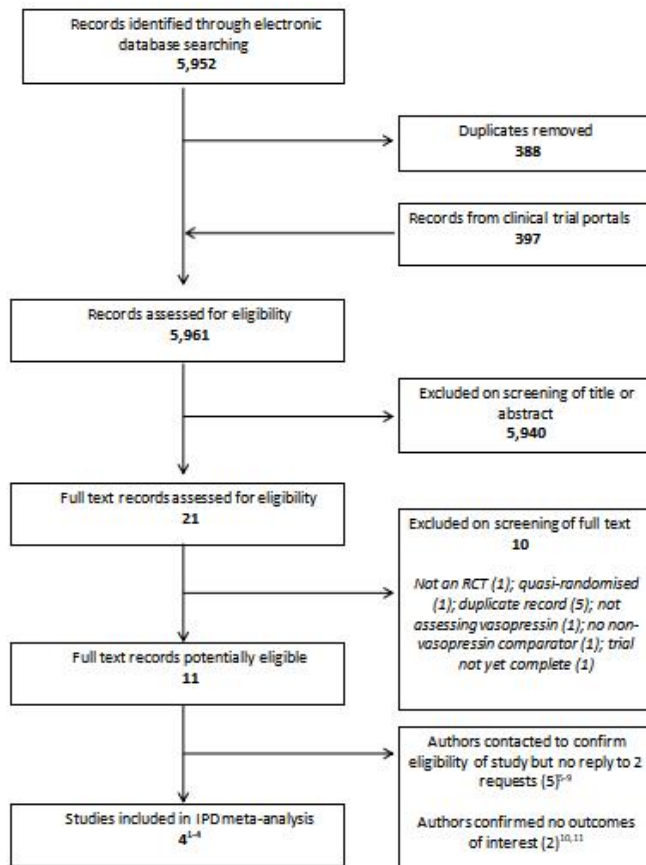
Considera: si tienes claros los resultados últimos de la revisión; ¿cuáles son? (numéricamente, si es apropiado); ¿cómo están expresados los resultados? (NNT, odds-ratio, etc)

7. ¿Cuán precisos son los resultados?

Busca o calcula los intervalos de confianza.

Uso de métodos matemáticos de metaanálisis de datos individuales de pacientes de cada ensayo. Para resultados dicotómicos se midió el número de eventos y se calculó el riesgo relativo (RR). Para variables numéricas continuas se calculó la media y desviación estándar, y se calculó la diferencia media. Las estimaciones se combinaron con un método de efectos fijos (modelo de Mantel-Haenszel) que se estratificó por ensayo. Se supuso que las variables continuas se distribuían de forma normal. Se valoró si las características de los pacientes influían en el resultado, y se realizó un modelo de regresión de un paso con interacciones de covariables de tratamiento únicas.

Búsqueda (realizada en julio 2017 y ampliada en enero 2019) amplia, que obtiene un número elevado de citas (5952); tras eliminar duplicados e incluir registros de los portales de ensayos clínicos, se queda con 5961; tras la valoración del abstract, se descartan la mayoría y se queda sólo con 21 trabajos; se excluyen 10 con los motivos especificados (no ECA, registro duplicado, no evalúa vasopresina, comparador que es vasopresina, ECA aún en marcha no completado); de 11 potencialmente elegibles, 5 no se incluyeron porque los autores no respondieron a la solicitud de los datos individuales de los pacientes, 2 confirmaron que no habían medido resultados de interés, y se queda con 4 ECA para realizar el análisis numérico o metaanálisis, con N=1453 pacientes.



De los estudios incluibles, la mayoría son de pequeño tamaño (N entre 23 y 42). el mayor, que es el trabajo de Oliveira, tiene una N = 387, no se puede conseguir otra cosa que el texto del póster del simposium de Bruselas en

2014 donde se presentó, con cierta dudas en cuanto a la calidad metodológica del mismo. Los 3 ensayos de mayor tamaño incluidos (VASST N=779, VANISH N=409 y VANCSII N=250) se valoraron como de bajo riesgo de sesgo; el 4º ensayo incluido (Dunser) tuvo alto riesgo de sesgo con N=15. CON TAN POCOS ESTUDIOS NO TIENE SENTIDO PLANTEARSE REALIZAR UN FUNNEL PLOT -que evalúa la posibilidad de sesgo de publicación-.

Características basales de los pacientes incluidos en el metaanálisis (tabla 1): mediana 64 años, 59,1% hombres, 84,7% raza caucásica, APACHE II mediana de 26, lactato 2,4, reciben ventilación mecánica 71,4%, reciben TRR 3%, 6 horas de mediana hasta la inclusión en el estudio, dosis de NORADR 13,1 mcg/min (0,20 mcg/kg/min), AKI 2 ó 3 38,7%. la dosis de vasopresina varió entre estudios (VASST 0,01-0,03 U/min; VANISH hasta 0,06; VANCS II 0,01 - 0,06; Dunser hasta 0,066)

Planteamientos de los estudios:

Estudio	Rama vasopresina	Rama no vasopresina
Dunser 2003	vasopresina a 4 U/h añadida a NORADR a hasta 0,5 mcg/kg/min	NORADR a incluso 2,26 mcg/kg/min
VASST 2008	infusión ciega de vasopresina a 0,01-0,03 U/min + NORADR a dosis no ciega	NORADR ciega 5-15 mcg/min + NORADR a dosis no ciega
VANISH 2016	Vasopresina a hasta 0,06 U/min; tras alcanzar el máximo, puede añadirse NORADR a dosis no ciega	NORADR a hasta 12 mcg/min, tras alcanzar ese máximo pueden usarse catecolaminas de forma no ciega
VANCS II 2018	Vasopresina de primera línea 0,01-0,06 U/min. Tras alcanzar el máximo, podría añadirse NORADR de forma no ciega	NORADR de primera línea 10-60 mcg/min. Una vez se alcanza el máximo, añadible NORADR de forma no ciega
Oliveira 2014	Vasopresina 0,01-0,03 U/min con dosis bajas de NORADR (no aclara qué dosis)	NORADR a 0,05-2 mcg/kg/min

RESULTADOS PRIMARIOS

* no diferencias en la mortalidad a 28 días: RR 0,98 (IC 95%, 0,86 - 1,12), con riesgos atribuible en cada rama de 37,93% (278/733) en la rama vasopresina y 38,58% (277/718) en la rama sin vasopresina.

* no diferencias en los eventos adversos graves: RR 1,02 (IC 95% 0,82 - 1,26), con riesgos atribuible en cada rama de 16,87% (124/735) en la rama vasopresina y 16,71% (120/718) en la rama sin vasopresina.

RESULTADOS SECUNDARIOS

Vasopresina parece segura (ese 16-17% de efectos adversos puede parecer asumible en una población de tanta gravedad) pero con un perfil de efectos adversos distinto de la noradrenalina

* mayor riesgo de isquemia digital con vasopresina: RAR 1,7% (IC 95% 0,3 a 3,2%) -> NNH 1/0,017 = 59 aprox.

* menor número de arritmias: RAR -2,8% (IC 95%, -0,2 a -5,3%) -> NNH 1/0,028 = 36 aprox.

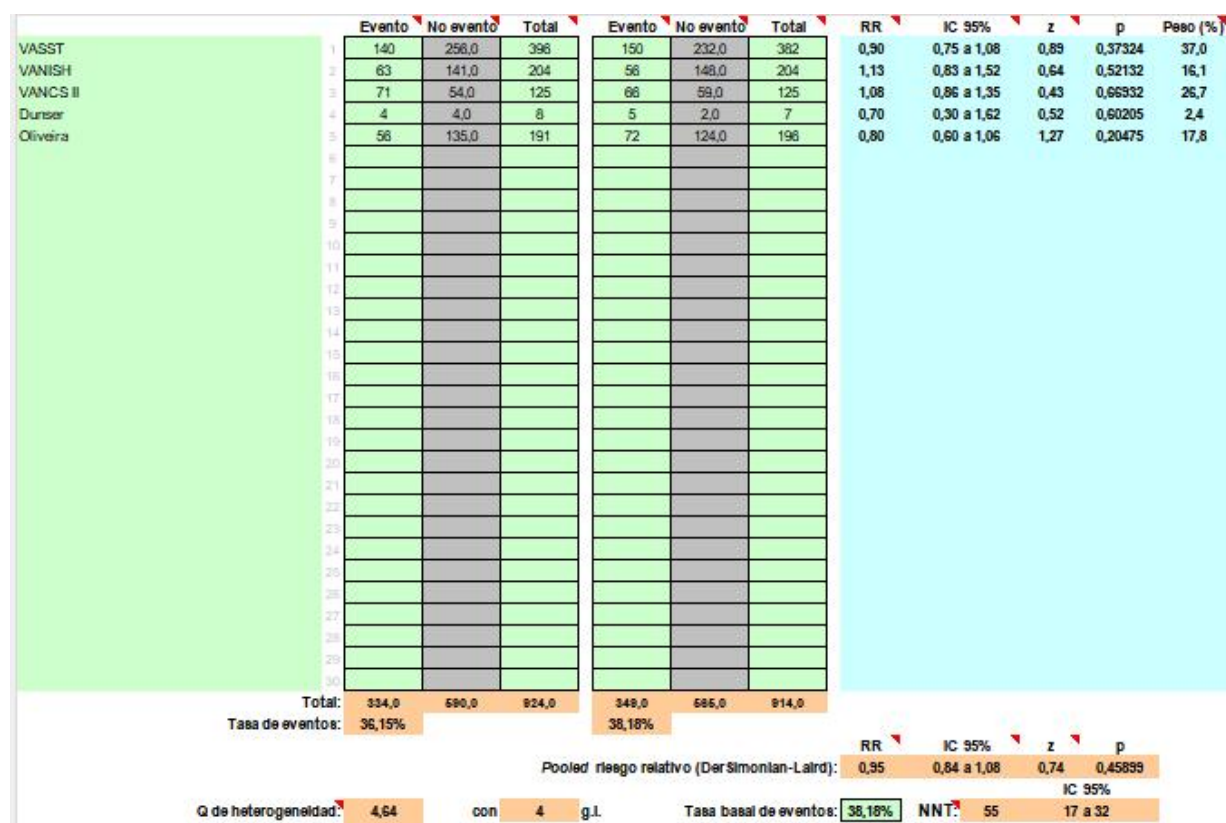
* riesgo similar de isquemia mesentérica (1,9 y 2,5%) y síndrome coronario agudo SCA (2,5 y 2,4%)

* reducción de la necesidad de TRR: RR 0,86 (IC 95% 0,74 - 0,99) con riesgos atribuible en cada rama de 29,25% (215/735) en la rama vasopresina y 33,89% (243/717) en la rama sin vasopresina. Aunque este hallazgo no es

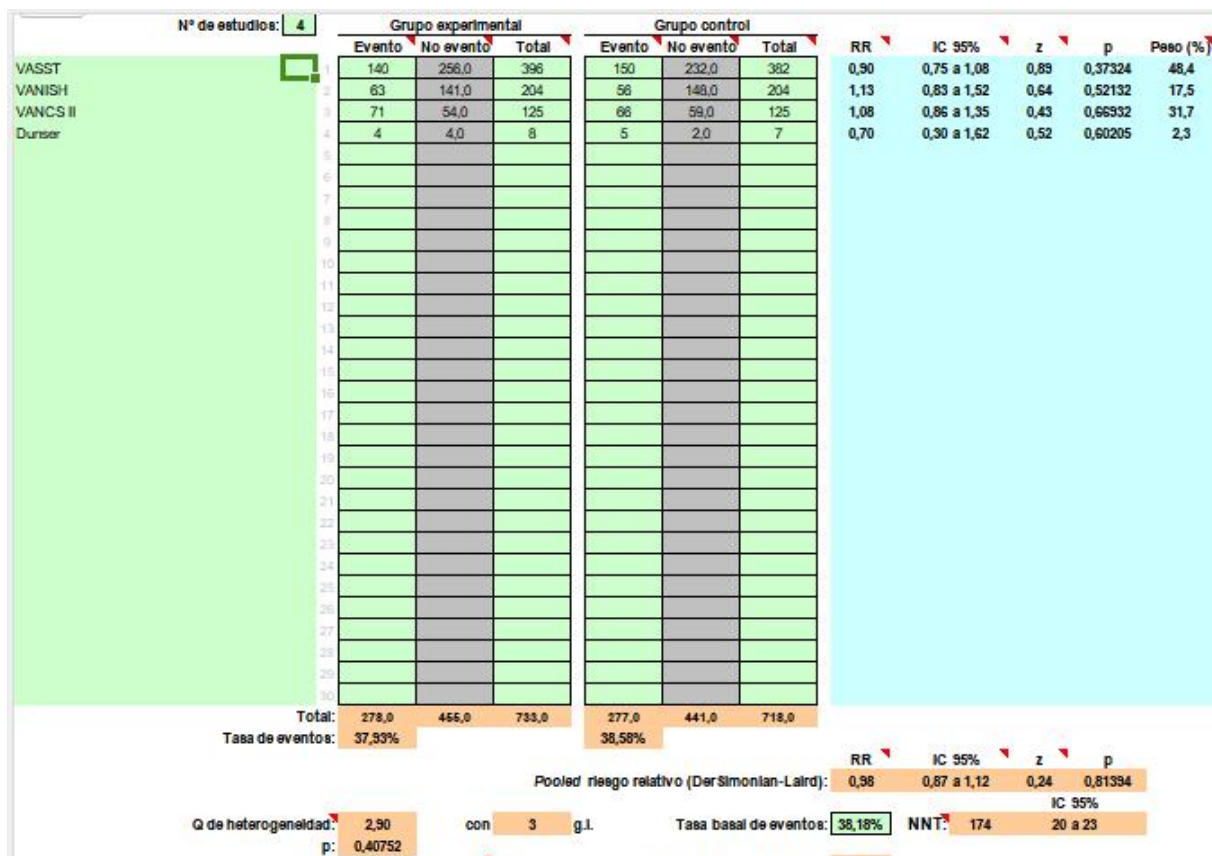
robusto (no se sigue observando) en los análisis de sensibilidad. ¿Cómo interpretamos que la necesidad de TRR sea de 29-34% y luego sólo se dialicen un 3% de pacientes?????

* no hay interacciones estadísticamente significativas en los subgrupos predefinidos (por gravedad basal de fallo renal, lactato basal, dosis de noradrenalina basal, tiempo hasta la inclusión en el estudio). Sólo en la figura 2 del Apéndice, en el grupo de pacientes con lactato inicial bajo, < 2 mmol/l, el tratamiento con vasopresina se acompaña de menor mortalidad (estimaciones centrales de RR de 0,73 y 1,14, aunque con intervalos de confianza que se solapan): ¿quiere ésto decir que debemos iniciar antes el tratamiento con vasopresina, antes que los niveles de lactato se eleven?????

Si incluimos el estudio de Oliveira en la valoración de mortalidad a 28 días, con una N respetable, aunque de dudosa calidad metodológica, el resultado global no cambia de forma ostensible: RR 0,95 (IC 95% 0,84 - 1,08)



El resultado de este metaanálisis con los 4 originales estudios, pero planteado con un modelo de efectos aleatorios según el método de DerSimonian-Laird, es análogo. Suponemos que para las restantes variables será similar.



El resultado del metaanálisis con los estudios de los que se pueden obtener datos individuales, y con los que no se dispone de esos datos, es análogo: RR de mortalidad a 28 días 0,94 (IC 95% 0,84 - 1,05).

C. ¿Los resultados son aplicables en tu medio?

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

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.

Son enfermos graves, lo suficientemente graves como para justificar una mortalidad media de 37-38%. También son relativamente más jóvenes que los pacientes habituales de nuestras UCIs. Es llamativa la discordancia entre la no baja indicación de TRR y la baja realización de la técnica, ¿por limitación / adecuación de terapia de soporte vital?; quizá un aporte generoso precoz de volumen puede mejorar la prerrenalidad de ese fallo renal y reducir mucho la necesidad de TRR

9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?.....Sí

Se echan de menos en este tipo de estudios valoración de la calidad de vida al alta de UCI, valoración del síndrome post-UCI.

10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?.....Sí

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

El tratamiento con vasopresina hasta hora se ha planteado como “ahorrador de dosis elevadas de NORADR” aunque un análisis de subgrupos apunta a que el beneficio es mayor cuando la dosis de NORADR es menor, es decir, en situación algo más precoz.

La valoración de este metaanálisis por metodología GRADE es la aportada en la tabla S10: con una certeza moderada (+++) no hay una reducción de riesgo de mortalidad a 28 días ni aumento de la tasa de eventos adversos grave. Y tenemos una certeza moderada de estos hallazgos: el verdadero efecto puede estar cerca del real, pero puede haber una diferencia sustancial. No se sugiere ni a favor ni en contra de su uso en pacientes con shock séptico.

Early Vasopressin Application in Shock study

S Oliveira, F Dessa, C Rocha, F Oliveira

Hospital Bangu, Rio de Janeiro, Brazil

Critical Care 2014, 18(Suppl 1):P158 (doi: 10.1186/cc13348)

Introduction Vasopressin is frequently used to maintain blood pressure in refractory septic shock [1]. This study is looking into the hypothesis that vasopressin compared with norepinephrine would decrease the severity of septic status, evolution to multiple organ dysfunction, length of hospitalization, and mortality among patients with septic shock.

Methods In this randomized, double-blind study, we assigned patients who still needed vasopressor to restore tissue perfusion after fluid resuscitation to receive norepinephrine (0.05 to 2.0 µg/kg/minute) or vasopressin (0.01 to 0.03 U/minute) with low doses of norepinephrine. Both groups had the vasoactive drug infusions titrated and tapered to maintain a target mean blood pressure. The analysis included the total time of use and dosage of vasopressors every 6 hours, the move to single organ dysfunction and multiple organ failure, length of ICU stay and hospitalization, and mortality 7, 14 and 28 days after the start of infusions.

Results A total of 407 patients underwent randomization but 387 patients were included in this study (191 patients received vasopressin, and 196 received norepinephrine only). The total time for vasopressors was 37 hours and 68 hours in the vasopressin and norepinephrine groups with $P = 0.02$. Single organ dysfunction and multiple organ dysfunction using vasopressin and norepinephrine were respectively: 37.7% vs. 49.2%, $P = 0.02$; and 17.8% vs. 26%; $P = 0.05$. Length of stay in the ICU was 14 and 17 days ($P = 0.29$) and the time of hospitalization was 23 and 28 days ($P = 0.11$) respectively. There was a significant difference between the vasopressin and norepinephrine groups in the mortality rate at 14 and 28 days (29.3% vs. 36.7%, $P = 0.05$; 34% and 42.3%, $P = 0.03$), but there were no significant differences in the overall rates for 7-day mortality (21.2% vs. 23.9%, respectively; $P = 1.1$).

Conclusion Early application of vasopressin reduced the time of vasopressor use, progression to multiple organ dysfunction, length of stay in the ICU, and mortality rates at 14 and 28 days as compared with norepinephrine only. This observed difference can be attributed to early restoration of tissue perfusion in the control group making the state of septic shock shorter and reducing the potential for multiple organ dysfunction, which directly influenced patient survival.

References

Las recomendaciones de drogas vasoactivas en el shock séptico según las recomendaciones de la Surviving Sepsis Campaign de 2021 son las siguientes:

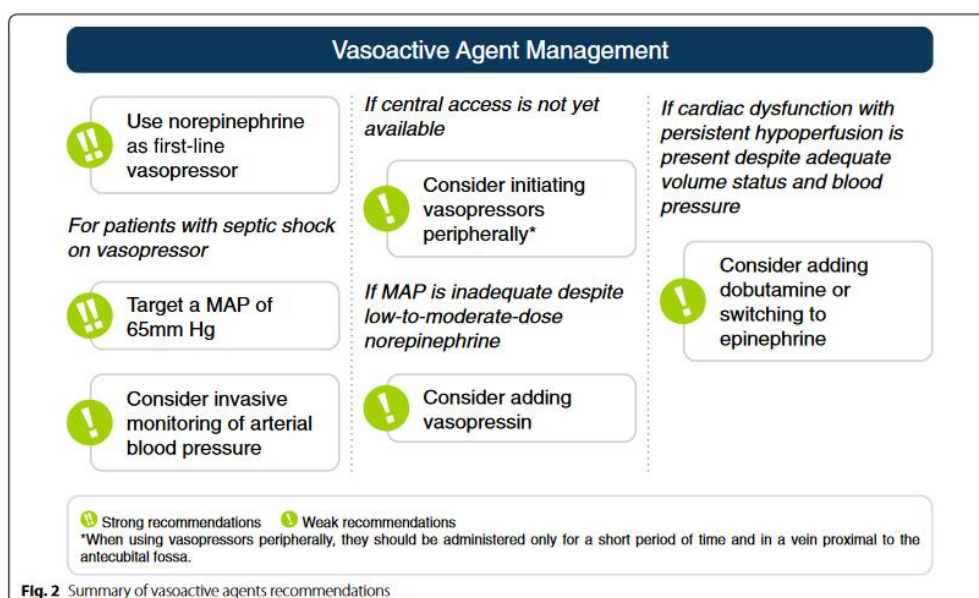


Fig. 2 Summary of vasoactive agents recommendations

Vasoactive agents

Recommendations

37. For adults with septic shock, we **recommend** using norepinephrine as the first-line agent over other vasopressors. *Strong recommendation*

Dopamine. *High quality evidence*

Vasopressin. *Moderate-quality evidence*

Epinephrine. *Low-quality evidence*

Selepressin. *Low-quality evidence*

Angiotensin II. *Very low-quality evidence*

Remark

In settings where norepinephrine is not available, epinephrine or dopamine can be used as an alternative, but we encourage efforts to improve the availability of norepinephrine. Special attention should be given to patients at risk for arrhythmias when using dopamine and epinephrine

38. For adults with septic shock on norepinephrine with inadequate MAP levels, we **suggest** adding vasopressin instead of escalating the dose of norepinephrine

Weak recommendation, moderate-quality evidence

Remark

In our practice, vasopressin is usually started when the dose of norepinephrine is in the range of 0.25–0.5 µg/kg/min

39. For adults with septic shock and inadequate MAP levels despite norepinephrine and vasopressin, we **suggest** adding epinephrine

Weak recommendation, low quality evidence

40. For adults with septic shock, we **suggest against** using terlipressin

Weak recommendation, low quality of evidence