



PUNTO DE VISTA

Nuevas guías de práctica clínica de la «Campaña sobrevivir a la sepsis»: lectura crítica

E. Palencia Herrejón* y B. Bueno García

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Sepsis;
Campaña sobrevivir a la sepsis;
Guías de práctica clínica

KEYWORD

Sepsis;
Surviving sepsis campaign;
Clinical practice guidelines

Resumen El año 2004 se publicó la primera edición de las guías de práctica clínica para el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico de la «Campaña sobrevivir a la sepsis», abriendo una nueva etapa en el tratamiento de este síndrome. Se da la paradoja de que en estos años se han producido resultados positivos aplicando medidas que en algunos casos se han demostrado ineficaces. Ocho años después se publica la tercera edición, que actualiza las previas a la luz de los nuevos conocimientos, pero la calidad de la evidencia en que se basan las recomendaciones sigue siendo insuficiente. En este documento, los autores expresan su punto de vista crítico sobre la edición actual de las guías, señalan sus puntos débiles y apuntan cómo debe ser en su opinión el desarrollo de futuras ediciones.

© 2013 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

New clinical practice guidelines of the surviving sepsis campaign: a critical appraisal

Abstract In 2004 was published the first edition of the "Surviving sepsis campaign" guidelines for the management of severe sepsis and septic shock, opening a new era in the treatment of this syndrome. The paradox is that guidelines application have produced positive results despite including in some cases treatments proven ineffective. Eight years later has been published the third edition of the guides, which updates the prior in the light of new knowledge, but the quality of evidence remains weak. In this paper the authors express their critical view on the current edition of the guides, pointing out their weaknesses and suggesting how the development of future editions should be.

© 2013 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

Las guías de práctica clínica (GPC) son «documentos que incluyen recomendaciones dirigidas a optimizar el cuidado

de los pacientes, en base a la revisión sistemática de la evidencia y la valoración de los beneficios y riesgos de las distintas opciones alternativas¹. En el año 2004 se publicó la primera edición de las GPC para el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico de la «Campaña sobrevivir a la sepsis» (CSS)². Era un momento en el que, por primera vez en varias décadas, parecían encontrarse por fin tratamientos eficaces para combatir la sepsis: la resucitación guiada por objetivos³, la proteína C activada⁴ y la hidrocortisona⁵.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: epalenciah@salud.madrid.org
(E. Palencia Herrejón).

Al mismo tiempo, se constataba la importancia de la precocidad del tratamiento antibiótico en pacientes con shock séptico⁶. Pero, por encima de todo, se abordaba de forma decidida y global el tratamiento de este síndrome, que hasta entonces había recibido solo una atención fragmentada.

En el 2007 se publicó un documento de consenso SEMES-SEMICYUC para el diagnóstico y el tratamiento iniciales de la sepsis grave, poniendo el énfasis en la colaboración multidisciplinar⁷, y en 2008 se publicó la segunda edición de las guías de la CSS⁸, basándose sus recomendaciones por primera vez en el sistema GRADE⁹. Mientras se publicaban resultados positivos y en algunos casos espectaculares con su aplicación en hospitales individuales^{10,11} y resultados positivos pero no tan brillantes en grandes estudios multicéntricos con un menor grado de cumplimiento^{12,13}, se iba atemperando el optimismo sobre la eficacia de las medidas terapéuticas en que se basaban las recomendaciones¹⁴⁻¹⁷. Ahora se publica la tercera edición de las GPC para el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico de la CSS¹⁸, que actualiza las previas a la luz de los nuevos conocimientos.

A lo largo de la última década, la paradoja es que se han conseguido buenos resultados aplicando medidas que, en buena parte, se han mostrado ineficaces cuando se han evaluado de manera individual (proteína C activada, control estricto de las glucemias, indicación liberal de la hidrocortisona), o que carecen de una base fisiológica plausible, como la utilización de la presión venosa central para guiar la fluidoterapia durante la fase de resucitación¹⁹. Mientras que las recomendaciones dependientes del tiempo y que requieren un abordaje organizado (resucitación cuantitativa, antibioterapia precoz) se mantienen, aunque con un nivel de evidencia insuficiente, las medidas más específicas desaparecen de las recomendaciones (proteína C activada) o se matizan y reducen sus indicaciones (hidrocortisona). La clave radica probablemente en la importancia que tiene en un síndrome tan complejo y heterogéneo como es la sepsis la organización del trabajo asistencial, más que la efectividad particular de las medidas individuales, que se insertan en un complejo plan de cuidados a aplicar dentro de una ventana temporal estrecha²⁰. Pronovost escribió una sentencia muy acertada al respecto hace unos años, plenamente aplicable al tratamiento de la sepsis: «la mayor oportunidad para mejorar el pronóstico de los pacientes en los próximos 25 años vendrá no del descubrimiento de nuevas terapias, sino de aprender a hacer un uso más efectivo de las ya existentes»²¹.

Se reconoce que, aunque se hacen recomendaciones basadas en la mejor evidencia, estas no pueden considerarse un estándar de tratamiento, porque el grado de cumplimiento (y de aceptación) por parte de los profesionales de muchas de ellas ha sido^{12,13} y sigue siendo²² escaso. Por qué no se siguen las GPC es un problema complejo que no corresponde discutir aquí, pero en el caso de las guías de la CSS, probablemente las principales razones son, en primer lugar, que la calidad de la evidencia en que se basan es insuficiente y, como consecuencia de lo anterior, que muchos profesionales no confían en su validez; y en segundo lugar, que la aplicación de estas guías requiere cambios organizativos profundos, un cambio de cultura radical y un soporte institucional importante que hasta ahora no ha recibido el impulso suficiente.

Tabla 1 Calidad de la evidencia de las 7 recomendaciones incluidas en los nuevos paquetes de medidas

A completar en las 3 primeras horas

Medir el lactato (no calificada)

Obtener hemocultivos antes de la administración de antibióticos (C)

Administrar antibióticos de amplio espectro (B)

Administrar 30 ml/kg de cristaloides en caso de hipotensión o lactato ≥ 4 mmol/l (C)

A completar en las 6 primeras horas

Administrar vasopresores para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg (C)

En caso de shock séptico o lactato ≥ 4 mmol/l, medir la PVC y la SvcO₂ (C)

Volver a medir lactato si el inicial estaba elevado (C)

Validez

Excluyendo las dirigidas a la población pediátrica, las actuales GPC contienen 97 recomendaciones, divididas en 23 apartados, e incluyen aspectos muy diversos relacionados con el tratamiento general de los pacientes críticos, como la ventilación mecánica, la prevención de infecciones, la tromboprofilaxis, la prevención de la hemorragia digestiva o la nutrición artificial. Solo una tercera parte de las recomendaciones tiene que ver directamente con el manejo de la infección y la sepsis. Cada recomendación viene seguida de un texto explicativo («*rationale*») y se aportan 636 referencias bibliográficas.

Ya se señaló tras la primera edición de las guías que el nivel de evidencia en que se basaban las recomendaciones de la CSS era en muchos casos insuficiente²³. En las guías actuales las cosas no han mejorado: solo 7 de las 97 recomendaciones se basan en un nivel de evidencia alto (A), y más de la mitad se basan en un nivel de evidencia bajo (C), muy bajo (D), o no clasificado (fig. 1). Solo el 17% de las recomendaciones consideradas «fuertes» (nivel 1) se basan en un nivel de evidencia alto. Ninguna de las 7 recomendaciones basadas en evidencia de alta calidad se refiere específicamente al tratamiento de la sepsis, sino a medidas de soporte generales, y ninguna de las 7 recomendaciones de los nuevos paquetes de medidas se basa en evidencia de alta calidad (tabla 1).

Precisamente, uno de los motivos del insuficiente nivel de evidencia es que muchos de los estudios en que se basan las recomendaciones generales no se han realizado en pacientes sépticos, motivo por el que se ha rebajado el nivel de evidencia asignado. La falta de ensayos clínicos realizados exclusivamente en pacientes sépticos genera ruido y disminuye la potencia estadística de los estudios y su generalidad a pacientes con sepsis²⁴⁻²⁶.

Inconsistencias

Aunque queda fuera del objetivo de esta revisión discutir la validez de las recomendaciones (en qué medida se ajustan a la evidencia y en qué grado de evidencia se sustentan), sí diremos que parece cuestionable que en 10 de ellas no se haya valorado la calidad de la evidencia en que se basan.



Figura 1 Nivel de evidencia de las recomendaciones.

Además, la redacción final de las guías presenta algunas inconsistencias. Varias recomendaciones, incluso algunas de las etiquetadas como «fuertes», no se acompañan de ninguna referencia bibliográfica que las apoyen. Algunas de las recomendaciones simplemente se enuncian, sin ninguna explicación, y algunas «explicaciones» discuten cuestiones distintas de las recomendaciones a las que se refieren.

Se han realizado además algunos cambios no explicados con respecto a las recomendaciones previas: las guías actuales recomiendan una dosis de hidrocortisona de 200 mg/día (recomendación débil) en el shock séptico refractario, a diferencia de las anteriores, que hablaban de «hasta 300 mg/día», pero no se mencionan las razones para este cambio; desaparece, con respecto a las guías previas, la opción de usar fludrocortisona junto a la hidrocortisona, sin que se den explicaciones al respecto, y no se hacen recomendaciones sobre el uso de etomidato para la intubación de pacientes con sepsis. Se recomienda una dosis máxima de dobutamina de 20 μ g/kg/min (recomendación fuerte), sin aportar justificación ni referencia para esta cifra. Para la fase inicial de la resucitación se recomienda (recomendación fuerte) «un mínimo de 30 ml/kg de cristaloides» (en las guías previas no se especificaba), nuevamente sin ninguna justificación ni referencia.

El texto tiene, a nuestro juicio, algunos desequilibrios, tanto en cuanto a los temas elegidos (p. ej., en el apartado de prevención de infecciones solo se tratan la descontaminación digestiva y la clorhexidina oral, sin mencionar ninguna otra), como en la extensión con que se refieren y discuten (en algunos apartados se detallan los resultados de ensayos clínicos y en otros ni siquiera se refieren). Se presentan solo 7 tablas de evidencia, una en el texto principal y 6 en el material electrónico suplementario, sin aclarar los criterios de selección.

Una importante inconsistencia de las guías que puede inducir a confusión es la falta de concordancia entre la recomendación (nivel 1) de administrar antibióticos en la primera hora desde el reconocimiento de la sepsis grave y el shock séptico, mientras que en los paquetes de medidas

se incluye el inicio de la antibioterapia en las 3 primeras horas.

Evaluación AGREE II

Recientemente, se ha propuesto el uso de la herramienta AGREE II para la valoración de GPC²⁷. En la [tabla 2](#) se exponen los resultados de la valoración realizada de forma independiente por los autores de esta revisión en los 6 dominios evaluados. Creemos que las guías son claramente mejorables en 2 de ellos: el rigor metodológico seguido para su elaboración y redacción, y la participación en la elaboración de las guías. Faltan por explicitar la búsqueda bibliográfica y los criterios de selección de los estudios considerados, la valoración de la calidad de todas las recomendaciones (falta en 10 de ellas); y se echa en falta una participación más amplia de sociedades científicas relevantes y otros elementos que deben estar involucrados en la implementación de las guías; en futuras revisiones se deberá hacer un esfuerzo mayor por la colaboración multidisciplinar (internistas, cirujanos, médicos de urgencias intra y extrahospitalarias, médicos de familia, enfermería, gestores, administradores sanitarios y organizaciones profesionales), camino que ya se ha emprendido en nuestro país²⁸. Son puntos fuertes de estas guías la relevancia del tema tratado y el esfuerzo por dirigir las a su aplicación práctica, pero precisamente la falta de una participación más amplia puede dificultar ese objetivo. Podemos concluir nuestra valoración diciendo que en algunos aspectos están más cerca de ser una «conferencia de consenso» de expertos que unas GPC, tal como se definen al principio de este manuscrito.

Conclusiones

Las futuras revisiones de las GPC para el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico deberán tener un mayor grado de participación de los profesionales implicados, desde un abordaje multidisciplinar y multinacional, dando cabida en

Tabla 2 Valoración AGREE II de las guías de práctica clínica de la «Campaña sobrevivir a la sepsis»

Apartados	Puntuación cruda y estandarizada (0-100%)	Desviación estándar	Nivel de discrepancia entre los evaluadores
1. Alcance y objetivo ^a	36 (83%)	0,00	Bajo
2. Participación de todas las partes implicadas ^b	22 (44%)	1,41	Bajo
3. Rigor en la elaboración ^b	50 (35%)	0,88	Bajo
4. Claridad de la presentación	34 (78%)	0,47	Bajo
5. Aplicabilidad	34 (54%)	1,06	Bajo
6. Independencia editorial	23 (79%)	-	-
Calidad global	8/14 (50%)	0,00	Bajo

Conclusión: ¿Son estas guías recomendables para su uso? Sí, con modificaciones

^a Punto fuerte (puntuación superior al 80%).

^b Puntos débiles (puntuación inferior al 50%).

su elaboración a todos los interesados, administración y gestores sanitarios de un lado, y pacientes, por otro. Deberán elaborarse con el máximo rigor metodológico, con búsqueda de la evidencia explícita y exhaustiva y criterios de selección y valoración de los estudios también explícito. Se deberá poner mayor cuidado en la redacción de las mismas, en las referencias y explicaciones que se empleen, y en la presentación de tablas de evidencia completas y homogéneas de todas las cuestiones relevantes que se traten.

Por lo que respecta al futuro de la «Campaña sobrevivir a la sepsis», es necesario continuar la investigación de calidad en busca de tratamientos efectivos y redoblar el esfuerzo en explorar y llevar a cabo cambios organizativos en el proceso asistencial, dando prioridad a la detección precoz de la sepsis tanto en el ámbito extrahospitalario como en los servicios de urgencias y en las plantas convencionales de hospitalización. Para ello, será necesario contar con el apoyo decidido de las autoridades y los gestores sanitarios, y habrá que dar impulso al desarrollo de herramientas modernas, especialmente informáticas, para la detección precoz y, en la medida de lo posible, automatizada de las señales de alarma.

Financiación

No fuentes de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

- Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: National Academy of Sciences, Institute of Medicine; 2011. p. 1–300.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2004;30:536–55.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–77.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344:699–709.
- Anane D, Sebillé V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288:862–71.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589–96.
- Leon Gil C, Garcia-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, Artigas Raventos A, Borges Sa M, Candel Gonzalez FJ, et al. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias hospitalarios. *Med Intensiva.* 2007;31:375–87.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;34:17–60.
- Guyatt G, Vist G, Falck-Ytter Y, Kunz R, Magrini N, Schunemann H. An emerging consensus on grading recommendations? *ACP Journal Club.* 2006;144:A8–9.
- Barochia AV, Cui X, Vitberg D, Suffredini AF, O'Grady NP, Banks SM, et al. Bundled care for septic shock: An analysis of clinical trials. *Crit Care Med.* 2010;38:668–78.
- Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: Results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med.* 2010;38:1036–43.
- Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, Gonzalez-Diaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA.* 2008;299:2294–303.
- Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;36:222–31.
- Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283–97.
- Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as

- goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303:739–46.
16. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012;366:2055–64.
 17. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:111–24.
 18. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39:165–228.
 19. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008;134:172–8.
 20. Delaney A, Angus DC, Bellomo R, Cameron P, Cooper DJ, Finfer S, et al. Bench-to-bedside review: The evaluation of complex interventions in critical care. *Critical Care*. 2008;12:210.
 21. Pronovost PJ, Nolan T, Zeger S, Miller M, Rubin H. How can clinicians measure safety and quality in acute care? *Lancet*. 2004;363:1061–7.
 22. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: A prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:919–24.
 23. Vincent JL. Is the current management of severe sepsis and septic shock really evidence based? *PLoS Medicine*. 2006;3:e346.
 24. Martínez-Sagasti F. Ensayos clínicos en sepsis: un análisis crítico (primera parte). *REMI*. 2009;9:A110.
 25. Martínez-Sagasti F. Ensayos clínicos en sepsis: un análisis crítico (segunda parte). *REMI*. 2009;9:A111.
 26. Latour-Perez J. Diseño de ensayos clínicos para el tratamiento de la sepsis: cuestiones metodológicas. *REMI*. 2005;5: C35.
 27. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182: E839–42.
 28. SEMICYUC. La declaración de Mallorca: proyecto «Código sepsis». 2013 [consultado el 19 Sep 2013]. Disponible en: <http://www.semicyuc.org/temas/eventos/encuentros/la-declaracion-de-mallorca-proyecto-codigo-sepsis>