

EKU-Unidad de Efectividad Comparada

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: N° EKU I13-01

“HEMOPERFUSIÓN CON
POLIMIXINA-B PARA EL
TRATAMIENTO DE LA SEPSIS DE
ORIGEN ABDOMINAL POR
MICROORGANISMOS GRAM
NEGATIVOS”

Revisión Sistemática



eku **Osteba**

Eraginkortasuna Konparatzeko Unitatea / Unidad de Efectividad Comparada

Osasun Teknologien Ebaluazioa / Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Este informe se ha realizado a instancias de una solicitud de información recibida de la Subdirección Médica del Hospital Universitario de Cruces.

Para citar este informe:

López de Argumedo M, Galnares Cordero Lorea. "Hemoperfusión con Polimixina-B para el tratamiento de la sepsis de origen abdominal por microorganismos Gram negativos". Revisión sistemática. Departamento de Salud. Gobierno Vasco, 2013. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: N° ECU I-13-01

Autoría

López de Argumedo, Marta. *Unidad de Efectividad Comparada. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba. Dirección de Gestión del Conocimiento y Evaluación. Departamento de Salud. Gobierno Vasco.*

Galnares Cordero, Lorea. *Unidad de Efectividad Comparada. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba. Dirección de Gestión del Conocimiento y Evaluación. Departamento de Salud. Gobierno Vasco.*

EKU-OSTEBA | Tfno.: 94.403.24.25 | Email: osteba5-san@ej-gv.es

EKU-Unidad de Efectividad Comparada es un órgano informativo, de asesoramiento o consulta que aporta información sobre tecnologías sanitarias emergentes y obsoletas, de forma que permita ajustar la oferta de la cartera de servicios sanitarios a aquellas tecnologías con máximo valor para la salud de la población y mejorar la utilización de los recursos.

ekuOsteba

Declaración de conflictos de intereses.

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este informe.

Índice

RESUMEN ESTRUCTURADO	6
LABURPEN EGITURATUA.....	8
I. INTRODUCCIÓN	10
II. OBJETIVOS	13
2.1 Preguntas de investigación.....	13
III. METODOLOGÍA	14
3.1. Método para abordar la pregunta de investigación 1	14
3.2. Método para abordar la pregunta de investigación 2.....	14
3.3. Método para abordar la pregunta de investigación 3.....	14
IV. RESULTADOS	15
4.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	15
4.1.1. Revisiones sistemáticas analizadas	16
4.1.2. Selección de la revisión sistemática a actualizar	17
4.1.3. Actualización de la revisión sistemática seleccionada.....	17
4.2. Resultados relativos a las preguntas de investigación	19
4.2.1. Resultados clínicos	19
4.2.1.1. Resultados sobre efectividad	19
4.2.1.2. Resultados sobre seguridad	21
4.2.1.3. Resultados sobre coste-efectividad.....	31
V. DISCUSIÓN.....	35
VI. CONCLUSIONES	37
VII. RECOMENDACIONES.....	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
ANEXOS	43

Resumen estructurado

Título: HEMOPERFUSIÓN CON POLIMIXINA-B PARA EL TRATAMIENTO DE LA SEPSIS DE ORIGEN ABDOMINAL POR MICROORGANISMOS GRAM NEGATIVOS

Autores: López de Argumedo, Marta; Galnares Cordero, Lorea

Introducción: La sepsis representa un porcentaje significativo de los ingresos en las Unidades de Cuidados Intensivos y a pesar de las mejoras en el tratamiento introducidas en los últimos años, todavía se asocia a una elevada mortalidad. La infección por bacilos Gram negativos es especialmente frecuente en las Unidades de Cuidados Intensivos postoperatorios debido a las complicaciones de la cirugía abdominal. La endotoxina, un componente de la membrana externa de bacterias Gram negativas, está implicada en la patogénesis de la sepsis y supone un potencial objetivo terapéutico para tratar el shock séptico.

La Polimixina B (PMX-B) es un antibiótico con alta afinidad por la endotoxina, con capacidad para neutralizar sus efectos. Sin embargo, tiene significativos efectos neurotóxicos y nefrotóxicos, lo que impide su uso sistémico. Esto ha llevado al desarrollo de estrategias extracorpóreas que reduzcan su toxicidad y permitan neutralizar los efectos de las endotoxinas en los casos de sepsis. El sistema de hemoperfusión con PMX-B se ha comercializado con el nombre de Toraymyxin® (Toray Industries, Japan) y consiste en un dispositivo terapéutico de hemoperfusión que consta de una columna llena de fibras de poliestireno revestidas con el antibiótico PMX-B.

Objetivos:

- Evaluar los resultados clínicos que aporta la hemoperfusión con PMX-B añadido al tratamiento convencional en el tratamiento de la sepsis de origen abdominal por microorganismos Gram negativos frente al tratamiento habitual únicamente.
- Identificar los factores que determinan la efectividad y seguridad de la hemoperfusión con PMX-B añadida al tratamiento convencional.
- Conocer la relación coste-efectividad de la hemoperfusión con PMX-B añadida al tratamiento convencional en el tratamiento de la sepsis.

Metodología:

Revisión sistemática de la literatura científica publicada en inglés, alemán, italiano, francés y español.

Resultados:

Sobre la efectividad: Se han analizado una RS y dos ECA que aportan datos favorables a favor de la intervención en todas las variables estudiadas (tensión arterial media a las 72 horas, dosis de fármacos vasopresores, presión parcial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirado, mortalidad a los 28 o 30 días). Sin embargo estos resultados se basan en estudios con importantes limitaciones metodológicas.

Sobre la seguridad: se ha encontrado información relativa a los efectos adversos relacionados con esta intervención en tres estudios incluidos en la RS de Cruz *et al.* y en el estudio EUPHAS, que no informan de efectos adversos severos.

Sobre la relación coste-efectividad: un estudio expone que esta intervención es coste-efectiva para el tratamiento de pacientes en situación de sepsis grave o shock séptico por infección de origen abdominal en Italia. Este análisis coste-efectividad se basa en los datos de efectividad del estudio EUPHAS que presenta importantes limitaciones metodológicas. Según este estudio, la hemoperfusión con PMX-B junto con el tratamiento habitual, frente al tratamiento habitual únicamente, supone un coste incremental medio esperado de 17.211€; y una relación de coste-efectividad incremental de 3.864€ por año de vida ganado.

Conclusiones:

Si bien los datos publicados hasta la fecha resultan prometedores, la evidencia disponible sobre la hemoperfusión con PMX-B no es concluyente debido a las limitaciones metodológicas de los estudios, lo que impide descartar una sobreestimación del efecto de la intervención. Sin embargo, como excepción a esta recomendación general, se podría considerar su uso en casos concretos de sepsis grave para los que no existen otros tratamientos alternativos eficaces.

Laburpen egituratua

Izenburua: HEMOPERFUSIOA B-POLIMIXINAREKIN, GRAM NEGATIBO MIKROORGANISMOEK ERAGINDAKO SABEL-JATORRIKO SEPSIAREN TRATAMENDURAKO

Egileak: López de Argumedo, Marta; Galnares Cordero, Lorea

Sarrera: Zainketa intentsiboetako unitateetan sartzen direnen artean, ehuneko handia sepsiaren ondorioz sartzen da, eta azken urteetan haren tratamenduak hobera egin arren, oraindik ere handia da sepsiari lotutako heriotza-tasa. Gram-negatibo baziloek eragindako infekzioa bereziki ohikoa da ebakuntza osteko zaintza intentsiboetako unitateetan sabel-kirurgiaren konplikazioen ondorioz. Endotoxina Gram negatibo bakterioen kanpo-mintzaren osagai bat da, zerikusi handia dauka sepsiaren patogenesiarekin, eta shock septikoa tratatzeko xede terapeutikoa izan daiteke.

Polymyxina B (PMX-B) antibiotikoa endotoxinarekiko afinitate handikoa da, eta haren ondorioak neutralizatzeko ahalmena du. Hala ere, ondorio neurotoxiko eta nefrotoxiko nabarmenak ditu, eta horrek haren erabilera sistemikoa eragozten du. Horregatik, gorputzez kanpoko estrategiak garatu dira, haren toxikotasuna gutxitzeko, eta endotoxinek sepsietan daukaten eragina neutralizatu ahal izateko. PMX-B bidezko hemoperfusio-sistema Toraymyxin® izenarekin (Spectral Diagnostics, Inc., Toronto, Kanada) merkaturatu da, eta hemoperfusio-tresna terapeutiko bat da, PMX-B B antibiotikoaz estalitako poliestireno-zuntzez betetako zutabe bat duena.

Helburuak:

- ❖ ebaluatzea zer emaitza kliniko dituen Gram-negatibo mikroorganismoek eragindako sabel-jatorriko sepsia, tratamendu konbentzionalarekin batera, PMX-Brekiko hemoperfusioaren bidez tratatzeak, ohiko tratamendu soilak dituen emaitzekin alderatuta.
- ❖ identifikatzea zer faktorek erabakitzen dituzten tratamendu konbentzionalarekin batera PMX-Brekiko hemoperfusioa baliatzearen eraginkortasuna eta segurtasuna.
- ❖ jakitea zein den tratamendu konbentzionalarekin batera PMX-Brekiko hemoperfusioa baliatzearen kostuaren eta eraginkortasunaren arteko erlazioa.

Metodologia:

Ingelesez, alemanez, italieraz, frantsesez eta gaztelaniaz argitaratutako literatura zientifikoaren berrikuspen sistematikoa.

Emaitzak:

Eraginkortasunari dagokionez: honen ondoren argitaratutako berrikuspen sistematiko bat eta bi saiakuntza kliniko aleatorio aztertu dira, eta haietan aztertutako aldagaietan operazioaren aldeko datuak aurkitu dira (batez besteko TA 72 orduren buruan, hodiak presionatzeko medikamentu-dosiak, inspiratutako oxigenoaren/oxigeno-frakzioaren presio partziala, heriotza-tasa 28 edo 30 egunen buruan). Hala ere, emaitza horien oinarrian dauden ikerketek muga metodologiko handiak dituzte.

Segurtasunari dagokionez: operazio honekin zerikusia duten ondorio kaltegarriei buruzko informazioa aurkitu da hiru ikerketatan; ez dute ondorio kaltegarri larririk aipatzen.

Kostuaren eta eraginkortasunaren arteko erlazioari dagokionez: azterketa batek ondorioztatu du operazio hau eraginkorra dela kostuaren ikuspuntutik Italiako Osasun Zerbitzu Nazionalean sabel-jatorriko infekzioak eragindako sepsi larria edo shock septikoa duten pazienteen tratamenduari dagokionez. Ikerketa horren arabera, ohiko tratamendurekin batera egindako PMX-Brekiko hemoperfusioa eta ohiko tratamendu soila alderatzen badira, lehenengo aukerak daukan itxarondako kostua batez beste 17.211 euro handiagoa baino ez da, eta kostuaren eta eraginkortasunaren arteko erlazioari dagokionez, irabazitako bizi-urte bakoitzeko 3.864 euro handitzen da. Kostuaren eta eraginkortasunaren arteko azterketa hori EUPHAS ikerketan oinarritzen da, baina muga metodologiko handiak dauzka.

Horren guztiaren ondorioa da orain arte argitaratutako datuak itxaropena izateko modukoak direla, baina PMX-Brekiko hemoperfusioari buruz dugun ebidentzia ez da eztabaida ezina, ikerketen muga metodologikoen ondorioz; horregatik, ezin da baztertu operazioaren eragina gehiegi balioestea. Halaber, gomendio orokorraz gain; sepsi larriari aurre egiteko tratamendu eraginkorrik ez dagoenean; salbuespen gisa, erabilpena kontutan har daiteke.

I. Introducción

1.1. Descripción de la patología objeto de estudio

La sepsis es el síndrome caracterizado por una lesión del endotelio vascular, que se produce como respuesta inflamatoria sistémica ante una infección grave. Se considera “sepsis grave” cuando la sepsis está acompañada de la alteración de la función de uno o más órganos. El “shock séptico”, por otra parte, consiste en una situación de hipotensión debida a sepsis, que persiste a pesar de una correcta expansión de volumen, con alteraciones de la perfusión o afectación de algún órgano.

La sepsis implica una interacción compleja entre las toxinas bacterianas y el sistema inmune del paciente. La endotoxina, un componente de la membrana externa de las bacterias Gram negativas, está implicada en la patogénesis de la sepsis produciendo citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleuquina 1 (IL-1), que actúan como agentes mediadores en las respuestas y lesiones inflamatorias y activando las cadenas del complemento y de la coagulación. Es por ello que se considera a la endotoxina como un potencial objetivo terapéutico para el tratamiento del shock séptico (Cruz 2010).

La sepsis representa un porcentaje significativo de los ingresos en las Unidades de Cuidados Intensivos y a pesar de las mejoras en el tratamiento introducidas en los últimos años, todavía se asocia a una elevada mortalidad. La infección por bacilos Gram negativos es especialmente frecuente en las Unidades de Cuidados Intensivos postoperatorios debido a las complicaciones de la cirugía abdominal y supone una de las causas de ingreso más frecuente, se asocia a una elevada morbimortalidad, implica un largo tiempo de estancia y un alto consumo de recursos, dada su frecuente evolución a un estado de disfunción multiorgánica.

1.2. Descripción de la intervención a estudio

La Polimixina B (PMX-B) es un antibiótico con alta afinidad por la endotoxina, con capacidad para neutralizar sus efectos. Sin embargo, administrada de forma sistémica tiene significativos efectos neurotóxicos y nefrotóxicos, lo que impiden su uso por esta vía. Esto ha llevado al desarrollo de estrategias extracorpóreas que reduzcan su toxicidad y permitan neutralizar los efectos de las endotoxinas en los casos de sepsis. Entre estas estrategias se encuentra la hemoperfusión directa que consiste en hacer pasar la sangre a través de un cartucho que consta de una columna llena de fibras de poliestireno revestidas con el antibiótico PMX-B. que absorbe la endotoxina. Esta técnica ha demostrado neutralizar la endotoxina en estudios *in vitro* e *in vivo* (Hanasawa 1994), por lo que podría reducir los niveles de la endotoxina circulante y potencialmente interrumpir la cascada biológica del sepsis.

El sistema de hemoperfusión con PMX-B se ha comercializado con el nombre de Toraymyxin® (Toray Industries, Japan).



Figura 1: Imagen de Toraymyxin®

Toraymyxin® fue aprobada para su uso terapéutico en Japón en 1994 y en Europa en 2002. La empresa comercializadora (Spectral Diagnostics, Inc., Toronto, Canada) afirma que Toraymyxin® “se ha usado con seguridad y eficacia en más de 80.000 pacientes” hasta finales de 2012. Hasta la fecha, Toraymyxin® no ha sido aprobada por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) en espera de los resultados de los ensayos en curso, por lo que se espera una decisión al respecto para finales de 2015.

La realización de una hemoperfusión requiere de la canalización de una vía central empleando un catéter de doble luz que permita la extracción y retorno de la sangre filtrada. Para ello se utilizan los catéteres y los dispositivos empleados en las técnicas de reemplazo renal continuo, sustituyendo temporalmente el filtro para la depuración extrarrenal por un cartucho con PMX-B.

La mayoría de los autores emplean un tratamiento corto de dos horas, aunque hay casos publicados en los que se mantiene hasta cuatro horas. En general, se recomienda hacer dos tandas de tratamientos separados por 24 horas, si bien se han llegado a emplear hasta 7 filtros en el mismo paciente (Cruz 2010).

II. Objetivos

Los principales objetivos de esta revisión sistemática son:

- Evaluar los resultados clínicos de la hemoperfusión con PMX-B añadido al tratamiento convencional en el tratamiento de la sepsis de origen abdominal por microorganismos Gram negativos, frente al tratamiento habitual únicamente.
- Identificar los factores que determinan la efectividad y seguridad de la hemoperfusión con PMX-B añadida al tratamiento convencional.
- Conocer la relación coste-efectividad de la hemoperfusión con PMX-B añadida al tratamiento convencional en el tratamiento de la sepsis.

2.1. Preguntas de investigación:

Estos objetivos se concretan en las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuáles son los resultados clínicos del uso de la hemoperfusión con PMX-B añadido al tratamiento habitual en el manejo de pacientes con sepsis severa o shock séptico de origen abdominal por microorganismos Gram negativos en comparación con los cuidados habituales?
2. ¿Cuáles son los factores que determinan la efectividad y la seguridad de la hemoperfusión con PMX-B en el tratamiento de la sepsis severa o shock séptico de origen abdominal por microorganismos Gram negativos?
3. ¿Cuál es la relación coste-efectividad del tratamiento habitual junto con hemoperfusión con PMX frente al tratamiento habitual?

III. Metodología

3.1. Método para abordar la pregunta de investigación 1:

Con el fin de identificar de forma eficiente la mejor evidencia científica disponible, se ha optado por utilizar una estrategia de actualización de las revisiones sistemáticas de alta calidad publicadas hasta la actualidad, siguiendo los criterios propuestos por la Colaboración Cochrane en su Manual 5.1.0. (Cochrane 2012).

Para ello, se han llevado a cabo las siguientes fases:

1. búsqueda bibliográfica de RS que aborden la intervención a estudio
2. análisis de su calidad metodológica
3. selección de RS de publicación más recientes y de alta calidad metodológica
4. actualización de la evidencia aportada por estas RS de alta calidad mediante búsqueda bibliográfica de estudios no incluidos en las RS seleccionadas.

3.2. Método para abordar la pregunta de investigación 2:

Al no existir RS previas que aborden esta pregunta se ha realizado una búsqueda de bibliografía de evidencia científica *de novo* desde 1994 hasta enero de 2013.

3.3. Método para abordar la pregunta de investigación 3:

Al no contar con RS previas que contesten a esta pregunta de investigación, se ha realizado una búsqueda de la evidencia científica *de novo* desde 1994 hasta enero de 2013 enfocada a identificar estudios coste-efectividad.

Los detalles sobre la metodología empleada se concretan en el Anexo 1.

IV. Resultados

4.1. Resultados de la Búsqueda bibliográfica

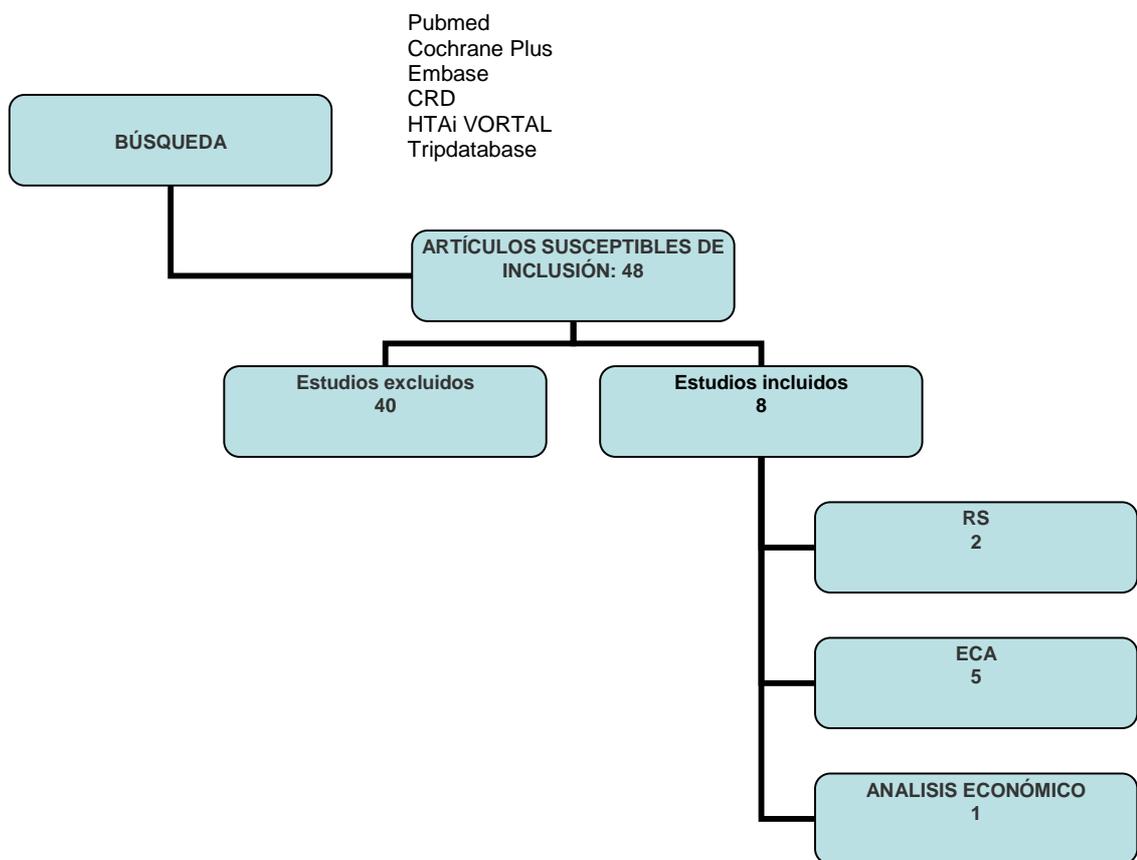


Figura 2: Diagrama de flujo de la revisión bibliográfica

En el Anexo III se concretan los estudios excluidos y los criterios aplicados para ello.

4.1.1. Revisiones sistemáticas analizadas

De las 17 revisiones encontradas, 15 fueron excluidas por ser revisiones narrativas (Nallesi 2012, Tani 2010, Candel 2010, Roberti 2009, Cruz 2007, Manacho 2002, Asamuna 1999, Jaber 1997, Pestaña 2012, Rouco 2005, Davies 2011, Shimizu 2006, Suzuki 2010, Shoji 2003, Navarro 2012) y otra (Qiu 2011) por estar publicada únicamente en chino (Anexo III).

Se ha analizado, por tanto, la calidad de dos RS (Cruz 2007, Mitaka 2011) cuyas características se resumen en la tabla 1.

Autor y año	Diseño N	Intervenciones grupo Experimental	Intervenciones grupo Control	Calidad	Conclusiones	Comentarios
Cruz 2007	RS (incluye estudios experimentales y observacionales en japonés, inglés e italiano)	Hemoperfusión directa con PMX-F + manejo habitual	Manejo habitual	ALTA	La HP directa con PMX-B parece tener efectos positivos sobre la presión arterial, uso de dopamina, ratio PaO ₂ /FiO ₂ y sobre la mortalidad. Debe de tenerse en cuenta los sesgos y la falta de enmascaramiento de las publicaciones.	Si bien la RS esta bien desarrollada, los estudios incluidos tienen baja calidad por lo que la calidad global de la evidencia es baja.
Mitaka 2011	RS (no especifican criterios de inclusión o exclusión)	Hemoperfusión directa con PMX-B + manejo habitual en pacientes con shock séptico.	Manejo habitual	MEDIA	Se evidencian efectos beneficiosos en el estado hemodinámico, en oxigenación pulmonar y en mortalidad. Se reduce el daño endotelial, la apoptosis y la inmunosupresión. Se necesitan más estudios que confirmen estos resultados	

Tabla 1: Revisiones sistemáticas incluidas

4.1.2. Selección de la Revisión sistemática a actualizar

Se seleccionado para su actualización la revisión publicada por **Cruz et. al** (Cruz 2007) por cumplir criterios de alta calidad, así como por contener estudios realizados en países con gran experiencia en esta técnica como son Japón e Italia (tabla 1).

4.1.3. Actualización de la revisión sistemática seleccionada

La RS publicada por Cruz *et al.* finalizó la búsqueda bibliográfica en abril de 2006, se han incluido para su actualización todos los estudios controlados que hayan sido publicados con posterioridad a esa fecha.

Para ello se ha replicado la misma estrategia de búsqueda que se describe en dicho artículo (Cruz 2007). Tras la búsqueda bibliográfica se han seleccionado un total de tres estudios que cumplen los criterios de selección definidos en esta revisión y que se especifican en el Anexo 1.

En el análisis de resultados los estudios de Cruz *et al.* (Cruz 2009) y Antonelli *et al.* (Antonelli 2010) se han considerado como un solo estudio ya que incluyen datos de los mismos pacientes (Tabla 2).

Autor y año	Diseño N	Intervenciones grupo Experimental	Intervenciones grupo Control	Calidad	Comentarios
Cantaluppi 2008	ECA abierto	Una sesión de hemoperfusión con PMX durante 2 horas añadido al tratamiento habitual	tratamiento habitual	ALTA	
Cruz 2009 (EUPHAS trial)	ECA	hemoperfusión con PMX durante 2 horas con un flujo entre 50 y 150 ml/min hasta 3 veces en función de los resultados obtenidos añadido al tratamiento habitual	tratamiento habitual	MEDIA-BAJA	ECA preliminar bien desarrollado pero con limitaciones por tamaño muestral insuficiente, cierre precoz y errores en el análisis estadístico. Posible sobreestimación del efecto.
Antonelli 2010 (EUPHAS trial)	ECA (datos duplicados de Cruz 2009)	-	-	-	No se incluye en el análisis ya que los datos son los mismos que el artículo de Cruz 2009

Tabla 2: Estudios seleccionados para la actualización de la RS de Cruz et al. 2007

4.2. Resultados relativos a las preguntas de investigación planteadas

4.2.1. Resultados clínicos:

4.2.1.1. Resultados sobre la efectividad de la intervención:

En base a los resultados de la RS publicada por Cruz *et al.* (Cruz 2007), que incluyó 28 estudios con un total de 1.425 pacientes (978 con PMX-F y 447 con tratamiento convencional), los resultados indican un efecto favorable de la intervención en todas las variables clínicas analizadas:

- ❖ Tensión arterial (TA) media a las 72 horas tras el tratamiento: se evidenció un incremento significativo de 19 mmHg (IC 95%: 15 a 22; $p < 0,001$); lo que representa un 26% de incremento (rango, 14% a 42%), siendo este efecto más significativo en pacientes con TA basal menor de 70 mmHg.
- ❖ Dosis de fármacos vasopresores (dopamina/dobutamina) a las 72 horas tras comenzar el tratamiento: disminución significativa de 1,8 $\mu\text{gr}/\text{kg}$ por minuto (IC 95%: 0,4 a 3,3; $p = 0,01$)
- ❖ Presión parcial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirado (Índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$): aumento significativo de 32 unidades (IC 95%: 23 a 41; $p < 0,001$);
- ❖ Mortalidad a los 28 o 30 días: disminución significativa RR: 0,53 (IC 95%: 0,43-0,65). La Tasa de mortalidad del grupo control fue 61,5%, lo que supone una tasa superior a la correspondiente para el índice *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) que presentaba el grupo.

Entre los ECA publicados posteriormente a esta RS se incluye el estudio EUPHAS (Cruz 2009) que estudió 64 pacientes (34 en grupo con hemoperfusión con PMX y 30 en tratamiento habitual) que obtuvo los siguientes resultados:

- ❖ TA media a las 72 horas: en el grupo intervención el aumento fue significativo [de 76 mmHg (IC 95%: 76-72) a 84 mmHg (IC 95%: 80-88) ($p=0,001$)], mientras que en el grupo control no se demostró un incremento estadísticamente significativo [de 74 mmHg (IC 95%: 70 a 78) a 77 mmHg (IC 95%: 72-82) ($p=0,37$)].
- ❖ Puntuación de fármacos vasopresores¹: en el grupo intervención la disminución fue significativa [de 29,9 (IC 95% 20,4-39,4) basal a 6,8 (IC 95% 2,9 a 10,7; $p<0,001$)], mientras que en el grupo control no se demostró una diferencia estadísticamente significativa [de 28,6 (16,6 a 40,7) a 22,4 (9,3 a 35,5) $p<0,14$].
- ❖ Índice de dependencia de fármacos vasopresores²: en el grupo de intervención este índice se redujo significativamente [4,3 (IC 95%: 2,7 a 5,9) a 0,9 (IC 95%: 0,3 a 1,5) $p<0,001$] pero no fue así en el grupo control [de 4,1 (IC 95%: 2,3 a 6,0) a 3,3 (IC 95%: 1,3 a 6,3) $p=0,25$].
- ❖ Índice PaO₂/FiO₂: en el grupo intervención se evidenció una mejoría significativa [235 (IC 95%: 206-265) en situación basal a 264 (IC 95%: 236 a 292) a las 72 horas; $p=0,049$]. Este índice permaneció invariable en el grupo control [217 (IC 95%: 188-247) basal) a 228 (IC 95%: 199-258) a las 72 horas; $p=0,79$].

¹ Puntuación de fármacos vasopresores: (dosis dopamina x 1) + (dosis dobutamina x 1) + dosis adrenalina x 100) + (dosis noradrenalina x 100) + (dosis fenilefrina x 100)

² Índice de dependencia de fármacos vasopresores: puntuación de vasopresores/tensión arterial media

- ❖ Mortalidad por todas las causas a los 28 días: la mortalidad cruda fue en el grupo intervención de 32% (11/34) y 53% (16/30) en el grupo control (Hazard ratio sin ajustar: 0,43; Hazard ratio ajustado por puntuación SOFA: 0,36). Las tasas de mortalidad por 100 pacientes-día no ajustadas fueron en el grupo intervención de 1,4 (IC 95%: 0,8 a 2,4) y en el grupo control 3,2 (IC 95%: 2,0 a 5,3).

Otro ECA publicado por Cantaluppi *et al.* (Cantaluppi 2007) investigó el potencial de la hemoperfusión con PMX-B en la prevención o atenuación del daño renal en la sepsis. Para ello estudiaron 70 pacientes con sepsis por gérmenes Gram negativos que fueron aleatorizados a recibir el tratamiento habitual, según los criterios de la Guía de práctica clínica “Sobreviviendo a la sepsis” (Dellinger 2004) o al cuidado habitual junto con hemoperfusión con PMX-B. Este estudio demostró una disminución de la puntuación del índice APACHE II ($p=0,02$) y un aumento de la puntuación RIFLE³ ($p=0,04$) a las 72 horas en el grupo de intervención, mientras que se demostraron cambios en el grupo control (tratamiento habitual). En el grupo intervención se prescindió del uso de vasopresores en 5 de 8 pacientes, mientras que en el grupo control esto ocurrió en 1 de 11 pacientes ($p=0,02$). En el grupo de hemoperfusión se precisó terapia de sustitución renal en un paciente (17%) y en el grupo control en 3 (37%) ($p=0,02$).

4.2.1.2. Resultados sobre seguridad de la intervención:

La RS de Cruz *et al.* (Cruz 2007) sólo encontró tres estudios que informasen sobre efectos adversos derivados del uso de la hemoperfusión con PMX-B: 4 casos presentaron trombos

³ Criterios RIFLE para la estadificación de la Insuficiencia Renal Aguda

en los filtros del dispositivo (4/21) y dos casos sufrieron eritemas por hipersensibilidad (2/35). No se demostró nefrotoxicidad o neurotoxicidad en ningún caso.

El estudio EUPHAS (Cruz 2009) reportó 4 casos (6%) de trombosis en el cartucho (todos atribuibles a la baja dosis de heparina según los autores), un caso de hipotensión (1,5%) y 2 casos presentaron taquicardia (3%). No se informó de ningún caso con hemorragias, neurotoxicidad ni nefrotoxicidad.

En las tablas 3 a 6 se resumen las principales características y resultados de los estudios incluidos en esta revisión:

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Cruz 2007</p>	<p>Objetivos: Describir los efectos sobre TA, uso de drogas vasoactivas, oxigenación, y mortalidad de la hemoperfusión con PMX en pacientes con sepsis</p> <p>Periodo de búsqueda: hasta abril de 2006</p>	<p>Población: sepsis por Gram negativos n el 71% de los pacientes estudiados</p>	<p>Intervención: hemoperfusión con PMX durante 2 horas con un flujo entre 50 y 150 ml/min hasta 3 veces en función de los resultados obtenidos</p>	<p>Comparación: Cuidados habituales con antibioticoterapia gammaglobulina, vasopresores, monitorización hemodinámica, soporte orgánico incluyendo ventilación asistida, medidas metabólica correctivas y cirugía en los casos que lo precisen.</p>	<p>Magnitud del efecto: 28 estudios con 1425 pacientes (978 con PMX-F y 447 con tratamiento convencional.</p> <p>Nº de estudios y pacientes: Incremento significativo de la TA media: 19 mmHg (IC 95%: 15 a 22; p<0,001); efecto + significativo en paciente con TA basal < de 70 mmHg. Disminución significativa de uso de vasopresores: 1,8 µgr/kg por min (IC 95%: 0,4 a 3,3; p=0,01). Aumento significativo de PaO₂/FiO₂: 32 unidades (IC 95% 23 a 41; p<0,001); Disminución significativa de la mortalidad a los 28 o 30 días: RR: 0,53 (IC 95%: 0,43-0,65). Tasa de mortalidad del grupo control 61,5% más alto que el estimado por APACHE II. Efectos adversos: solo reportados por 3 estudios: coagulo en los filtros del dispositivo (4/21), eritema por hipersensibilidad (2/35), no nefrotoxicidad o neurotoxicidad.</p>	<p>Conclusiones: Se han encontrado efectos positivos sobre la TA media, la razón PaO₂/FiO₂, en el uso de vasopresores y en la mortalidad. Sin embargo los estudios analizados son de calidad baja lo que puede sobreestimar estos efectos por lo que son necesarios más estudios de calidad metodológica que confirmen estos resultados.</p>	<p>Comentarios: RS de buena calidad que incluye estudios en japonés e italiano lo cual añade valor a la misma por ser estos países en los que lleva más tiempo comercializado y probado el dispositivo con PMX.</p>	<p>Calidad de la evidencia: Alta</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita abreviada: Mitaka 2011	Objetivos: Evaluar la eficacia y mecanismos de la PMX en el tratamiento de pacientes con shock séptico Periodo de búsqueda: hasta febrero de 2011	Población: pacientes con shock séptico	Intervención: El tratamiento de PMX es administrado a una velocidad de 80 a 100 mL/min con el inhibidor de proteasa mesilato de nafamostat, heparina no fraccionada o heparina de bajo peso como anticoagulante. Se administra un tratamiento de 2 a 27 horas con PMX una vez o en algunos pacientes hasta dos, tres o cuatro veces, dependiendo de la respuesta clínica.	Comparación: No	Magnitud del efecto: estudios comparativos con tratamiento habitual (8 estudios, pacientes:387); comparación antes-después (estudios 9; pacientes 326) Nº de estudios y pacientes: tensión arterial media: diferencia de medias 5,3 (4,59-5,86) $p < 0,0001$, PaO ₂ /Fi=2: 18,7 (8,74-28,07) $p = 0,0002$. Mortalidad: OR: 0,24 (0,165-0,348)	Conclusiones: La PMX parece presentar efectos beneficiosos en el estado hemodinámico, en la oxigenación pulmonar y en la mortalidad. Además reduce el daño endotelial, la apoptosis y la inmunosupresión. Se necesitan más estudios que confirmen la eficacia y los mecanismos del tratamiento del shock séptico con PMX.	Comentarios: En realidad la revisión es buena aunque falta especificar más el método que supongo que ha sido reducido al mínimo para extenderse más en los resultados.	Calidad de la evidencia: Alta

Tabla 3: resumen de las RS incluidas en la revisión

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Cruz 2009</p>	<p>Objetivos: ECA</p> <p>Diseño: Determinar si la hemoperfusión con poimixina B mejora los resultados de la terapia médica con los cuidados convencionales.</p> <p>Periodo de realización: Diciembre de 2004 a diciembre de 2007</p>	<p>Número de participantes / grupo: total 64 (34 en grupo con hmeoperfusión con PMX y 30 en tratamiento habitual)</p> <p>Características de los participantes: Si</p>	<p>Intervención grupo experimental: 2 sesiones de 2 horas de hemoperfusión con PMX dentro de las 24 horas tras la cirugía con heparina unifraccionada o de bajo peso</p> <p>Intervención grupo control: No</p> <p>Periodo de seguimiento: basal y 72 horas para la TA media y necesidades de vasopresores. Mortalidad 28 días.</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Ns/No aplicable</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): GI: TA media a las 72 horas 76 mmHg (IC 95% 72-80 mmHg; p=0,001), el score de uso de inotrópicos 29,9 (IC 95% 20,4-39,4) basal a 6,8 (IC 95% 2,9 a 10,7; p<0,001). GC (TA media 74 mmHg (IC 95% 70 a 78) a 77 mmHg (IC 95% 72-82; p=0,37) score de inotrópicos 28,6 (IC 95%: 16,6 a 40,7) a 22,4 (IC 95%: 9,3-35,5). Mortalidad a los 28 días: GI: HR 0,36 a los 28 días y 0,43 para todas las causas de mortalidad hospitalaria. El score SOFA fue significativamente mejor en el GI. Una mejoría del índice PaO2/FiO2: 235 (IC 95%: 206-265) basal y 264 (IC 95%: 236 a 292) a las 72 horas; p=0,049. Este índice permaneció invariable en el GC (217; IC 95%: 188-247 basal) y 228 (IC 95%: 199-258 a las 72 horas; p=0,79) Efectos adversos: Coagulo en el cartucho en 4 casos (6%) todos atribuibles ala baja dosis de anticoagulante, hipotension en un caso (1,5%) y y taquicardia en 2 (3%). No hemorragias, ni neurotoxicidad ni nefrotoxicidad.</p>	<p>Conclusiones: Este estudio preliminar indica que la hemoperfusión con PMX añadida al tratamiento habitual mejora significativamente la función hemodinámica y la disfunción orgánica y reduce la mortalidad a los 28 días de pacientes con sepsis severa o shock septico que han sido intervenidos quirurgiacmente de urgencia por infección abdominal.</p>	<p>Comentarios: estudio preliminar finalizado de forma precoz por un análisis de los datos que indicaba mejoría en todos las variables de resultado. Sin embargo lexiste controversia sobre estas conclusiones ya que a muestra es insuficiente y el análisis estadístico no está claro que sea el correcto.</p>	<p>Calidad de la evidencia: Media</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Cantaluppi 2008</p>	<p>Objetivos: ECA controlado aleatorizado abierto</p> <p>Diseño: Probar la hipótesis de que la hemoperfusión con PMX-B previene el daño renal inducido por sepsis reduciendo la actividad de factores para la apoptosis</p> <p>Periodo de realización: Enero 2006 - Abril 2007</p>	<p>Número de participantes / grupo: No hay datos</p> <p>Características de los participantes: 3 o mas síntomas de SRS y presencia de disfunción orgánica</p>	<p>Intervención grupo experimental: Una sesión de hemoperfusión con PMX-B durante 2 h (GI).</p> <p>Intervención grupo control: Tratamiento convencional (GC)</p> <p>Periodo de seguimiento: 72 horas</p> <p>Pérdidas post aleatorización: No hay datos</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): GI: tras 72 horas descendió SOFA (P = 0,02) y RIFLE mejoro (P = 0,04) mientras que no cambiaron en el GC. A 8 de 10 pacientes se les quito el soporte con catecolaminas en el GC (P = 0.02), y en el GC todos siguieron con el. Terapia sustitutiva renal en un caso del GI (17%) y en 3 en el GC (37%) (P = 0.02). En el GI y no en el GC descendieron los niveles plasmáticos de LPS y TNF-alpha a las 72 horas</p> <p>Efectos adversos: No describe</p>	<p>Conclusiones: Este estudio demuestra que la hemoperfusión con PMX-B reduce la actividad de apoptosis en el plasma y en los cultivos y confirma el papel de la apoptosis en el daño renal por sepsis</p>	<p>Comentarios: No hay datos</p>	<p>Calidad de la evidencia: Alta</p>

Tabla 4: resumen de los ECA incluidos en la actualización de la revisión de Cruz et al. (Cruz 2007)

4.2.2. Resultados sobre factores que determinan la efectividad y seguridad de la intervención

El ensayo prospectivo, abierto y aleatorizado publicado por Nemoto *et. al* (Nemoto 2001) analizó los resultados de 98 pacientes con al menos cuatro síntomas del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Los resultados reportados fueron los siguientes:

- ❖ La supervivencia global fue superior en el grupo con TMX-B que en el grupo control (45 vs. 11%).
- ❖ Se evidenció un aumento de la tensión arterial media tanto en el grupo con índice APACHE II menor de 19 como en aquellos con índice APACHE II entre 20 y 29. No se observaron cambios significativos en el grupo con índice APACHE mayor de 30.
- ❖ En los pacientes con puntuación APACHE II menor de 20 se observó una disminución de la mortalidad global mayor en los pacientes con hemoperfusión con PMX-B que frente al tratamiento habitual (65 vs. 19%; $p=0,01$). En los casos en los que el índice APACHE II se encontraba entre 20 a 29, la hemoperfusión con PMX-B aun mantenía una mejoría significativa en los resultados de mortalidad. Sin embargo, en los pacientes con índice APACHE mayor de 30 la diferencia no fue significativa (tasa de supervivencia 7 vs. 0%; $p=0,59$).

Los autores concluyen que el tratamiento con hemoperfusión con PMX-B puede mejorar los resultados clínicos y debería aplicarse en las primeras fases de la sepsis.

Un estudio publicado por Uriu *et al.* (Uriu 2001) analizó de forma retrospectiva los factores que determinan la efectividad del tratamiento con hemoperfusión con PMX-B en 46 pacientes con sepsis. En los pacientes con infección por microorganismos Gram negativos los niveles de endotoxina disminuyeron significativamente, mientras que la tensión arterial media y el trabajo cardiaco fueron significativamente mayores tras la hemoperfusión con PMX-B. En el grupo con gérmenes “no Gram negativos” no se alteró

la concentración de endotoxina, ni el trabajo cardiaco ni la resistencia vascular sistémica.

Al comparar los pacientes en los que este tratamiento fue efectivo (“grupo efectivo”) frente a aquellos en los que el tratamiento no funcionó (“grupo no efectivo”) no se identificaron diferencias significativas entre ambos en situación basal en cuanto tensión arterial sistólica y diastólica, tensión arterial media, concentración de endotoxina, tasa de infusión de vasopresores. Sin embargo el “grupo no efectivo” tenía mayor trabajo cardiaco e índice cardiaco antes del tratamiento. Todos los pacientes con índice cardiaco (IC) menor de 6 l/min/m² se encontraban en el “grupo efectivo”, mientras que la mitad de los pacientes con IC mayor de ese valor se encontraban en el “grupo no efectivo”.

A las dos semanas tras comenzar el tratamiento, 5 de los 21 pacientes (14%) del “grupo efectivo” y 3 de 10 pacientes (30%) del “grupo no efectivo” habían fallecido.

Los autores concluyen que la terapia con hemoperfusión con PMX-B es útil en pacientes con sepsis por Gram negativos que no presentaban circulación hiperdinámica antes del tratamiento.

En la tabla 5 se resume más información sobre estos estudios.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Nemoto 2001</p>	<p>Objetivos: ECA controlado abierto</p> <p>Diseño: Analizar la efectividad de la hemoperfusión con PMX-B en función del score APACHE</p> <p>Periodo de realización: no consta</p>	<p>Número de participantes / grupo: 54 con PMX-B y 44 sin PMX-B</p> <p>Características de los participantes: Pacientes con diagnóstico de sepsis, sepsis severa y shock séptico</p>	<p>Intervención grupo experimental: La hemorefusión se aplicó una o dos veces según la evolución. La media de tiempo de comienzo del tratamiento son 3 horas. La duración de la hemoperfusión fue de 4 horas con un flujo entre 80 y 100 ml/min. El tratamiento anticoagulante fue rufinostat mesilate entre 30 y 50 mg/h</p> <p>Intervención grupo control: No hay datos</p> <p>Periodo de seguimiento: 28 días</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Ns/No aplicable</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): la mortalidad se redujo en el grupo con APACHE <20: tasa supervivencia 65% en el GI frente a 19% en GC (p=0,01), en APACHE entre 20 y 29 se redujo la mortalidad de 8/20 en el GI a 2/18 en GC (p=0,04). En los pacientes con APACHE >30 GC 10/10 murieron a los 12 días y 1/14 vivo a los 28 días en el GI. La endotoxina disminuyó de forma significativa en todos los pacientes (38,6+/- 5,7 a 21,4 +/- 2 pg/ml. No disminuyó de forma significativa en los pacientes más graves. la tensión arterial media mejoró de 81+/- 6 a 104 +/- 4 mmHg p<0,05 en los pacientes menos severos, de 78 +/- 2 a 94 +/- 4 mmHg p<0,001) en los de severidad intermedia pero no en los más severos (75 +/- 3 a 75 +/- 4 mmHg)</p> <p>Efectos adversos: No se reportaron efectos adversos severos</p>	<p>Conclusiones: El tratamiento con hemoperfusión con PMX-B es efectiva y prolonga la supervivencia cuando se aplica en las primeras fases de la sepsis, no así en las fases más avanzadas de la misma.</p>	<p>Comentarios: No hay datos</p>	<p>Calidad de la evidencia: Media</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	EXPOSICIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita abreviada: Uriu 2000	<p>Objetivos: cohortes retrospectiva</p> <p>Diseño: determinar las characteristics de los pacesinets que determinan la efectividad de la hemoperfusio n con PMX-B</p> <p>Periodo de realización: NOVIEMBRE 1995 AGOSTO 1999</p>	<p>Número de participantes / grupo: 31 gram negativos/15 no gram-negativos/21 grupo efectivo/10 grupo no efectivo.</p> <p>Características cohorte expuesta: Si</p> <p>Características cohorte no expuesta: No hay datos</p>	<p>Factor de exposición: Parcialmente</p> <p>Tipo de Comparación: Parcialmente</p> <p>Periodo de seguimiento: 2 SEMANAS</p> <p>Perdidas: nº / grupo: Si</p>	<p>Resultados: Infección por gram-negativos: niveles de endotoxina menos significativamente y la TA media y el trabajo cardiaco significativamente mayores tras HP con PMX-B. Grupo con gérmenes no gram-negativos no cambio la concentración de endotoxina, ni el trabajo cardiaco ni la resistencia vascular sistémica. "grupo efectivo" vs. "grupo no efectivo" no diferencias basales significativas en cuanto TAS y TAD, TAM, concentración de endotoxina, tasa de vasopresores. El "grupo no efectivo" > TC e IC antes del tratamiento. Todos con IC < 6l/min/m2 en el "grupo efectivo", 50% pacientes con IC mayor de ese valor en "no efectivo". A los 15 dias 14% del "g. efectivo"; y 30% del "no efectivo" habían fallecido</p>	<p>Conclusiones: la terapia con hemoperfusión con PMX-B fue útil en pacientes con sepsis por gram-negativos que no presentaban circulación hiperdinámica antes del tratamiento.</p>	<p>Comentarios: No hay datos</p>	<p>Calidad de la evidencia: Media</p>

Tabla 5: resumen de los estudios sobre factores pronósticos

4.2.3. Resultados sobre la relación coste-efectividad de la intervención

El único estudio encontrado que ha realizado un análisis de coste-efectividad de la hemoperfusión con PMX-B fue publicado por Berto *et al.* (Berto 2011). Este estudio afirma que esta intervención es coste-efectiva para el tratamiento de pacientes en situación de sepsis grave o shock séptico por infección de origen abdominal en Italia, supone un coste incremental medio esperado de 17.211€; y una relación de coste-efectividad incremental de 3.864€/año de vida ganado frente a el tratamiento habitual de la sepsis. Del análisis de sensibilidad se obtuvo una mediana del ratio coste-efectividad incremental de 4.070€/año vida ganado (IC 95%: -3.498 a 20.567). Los autores consideran que esta intervención es coste-efectiva ya que se encuentra por debajo del umbral de 60.000€/año de vida ganado. En la Tabla 6 se resumen las principales características y resultados de este estudio.

REFERENCIA	ESTUDIO	FUENTES DE INFORMACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	ANÁLISIS	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita abreviada: Berto 2011	Periodo de realización: analisi coste-efectivida Tipo de evaluación: Determinar el coste-efectividad del la hemoprefusion junto con los cuidados convencionales frente a los cuidados habituales sólo Objetivos: retrospectiva con datos del EUPHAS de diciembre de 200 a diciembre 2007 Número de participantes / grupo: 64 (30 en CT y 34 en PMX-CT) Características de los participantes: poblacion ECA EUPHAS	Fuente de los datos de efectividad: ECA EUPHAS Fuente de los datos de costes: CATALOGO DE TARIGAS ITALIANA DE 2010	Comparación: CT frente PMX-CT	Tasa descuento costes: No Tasa descuento beneficios: No Punto de vista del análisis: proveedor de servicios	Costes/beneficios/ síntesis de costes y beneficios: Si Análisis incremental: Si Análisis de sensibilidad: Si	Conclusiones: PMX-CT frente a CT puede aumentar en 4,45 años de vida por paciente, con un coste incremental medio esperado de 17.211€ y una relacion coste-efectividad incremental de 3.864€; por año de vida ganado.	Comentarios: Al basar la efectividad en los datos del ECA EUPHAS las estimaciones pueden presentar las misma limitaciones metodológicas	Alta

Tabla 6: resumen de estudios sobre relación coste-efectividad

4.2.2. Estudios en curso

En la actualidad se están desarrollando tres ensayos clínicos registrados en www.clinicaltrial.gov sobre la hemoperfusión con PMX-B. Sus características principales se resumen en la tabla 7.

Nombre estudio/ identificador en Clinical Trials.gov	Reclutamiento propuesto	Diseño del estudio. Objetivos. Variables resultado	Fecha prevista de finalización
Efectos de hemoperfusión con una membrana de polimixina B en Peritonitis con de Shock séptico (ABDO-MIX) NCT01222663	n = 240	Mostrar que 2 sesiones de hemoperfusión con Toraymyxin realizadas en un plazo máximo de 36 horas después de la cirugía por peritonitis por perforación reducen la mortalidad en pacientes con shock séptico. Medida de resultado primaria: Requerimiento de vasopresores durante las primeras 72 horas tras el tratamiento. Medidas de resultado secundarias: insuficiencia orgánica evaluado por escala SOFA; mortalidad a los 7, 14, 21 días y 90 días; número de eventos adversos relacionados con la técnica de hemoperfusión, incluyendo la terapia de anticoagulación	Junio 2012
Microcirculación y hemoperfusión con el filtrado de endotoxinas NCT01756755	n = 40	Investigar el efecto de la hemoperfusión con PMX-B sobre la microcirculación sublingual en pacientes con sepsis grave por bacterias Gram negativas y shock séptico. Se investigará el nivel sérico de endotoxina, presión arterial, dosis de vasopresores inotrópicos, puntuación de SOFA, relación PaO ₂ /FiO ₂ y mortalidad a los 28 días. Medidas de resultado primarias: densidad total de la microcirculación sublingual. Medidas de resultado secundarias disminución de SOFA. Otras medidas de resultado: mortalidad a los 28 y 90 días	Diciembre 2014
Seguridad y eficacia de la Hemoperfusión con PMX para el shock séptico (EUPHRATES) NCT01046669	n = 360	Comparar la seguridad y eficacia del cartucho PMX basado en la mortalidad a los 28 días en sujetos con shock séptico que tienen altos niveles de endotoxinas y se tratan con atención médica estándar más uso del cartucho PMX, frente a temas que reciben atención médica estándar solo. Medida de resultado primaria: mortalidad. Medida de resultado secundaria: comparar la mortalidad entre los 2 grupos a 90 días, 6 y 12 meses tras el comienzo del tratamiento	Enero 2015

Tabla 7: ensayos en curso registrados en www.clinicaltrials.gov

Por otra parte, en la actualidad se está desarrollando el estudio EUPHAS 2 (Martin 2010) para evaluar mejor la eficacia y significancia biológica de la práctica clínica con la eliminación de endotoxinas. Además este estudio pretende verificar la reproducibilidad de los datos disponibles en la literatura científica. El estudio EUPHAS 2 consta de dos fases: una fase retrospectiva de recogida de información sobre los casos de sepsis severa y shock séptico tratados en los 3 años anteriores al comienzo del estudio tratados en la UCI de Italia y una segunda fase prospectiva con recogida de información sobre los protocolos utilizados en varias centros de Italia y otros países europeos y con un seguimiento de los pacientes durante 29 días.

V. Discusión

Desde la comercialización en Japón de la hemoperfusión con PMX-B se han publicado al menos 30 estudios que analizan su efectividad. La mayor parte de ellos se han analizado de forma conjunta mediante el meta-análisis realizado en la RS publicada por Cruz *et al.* (Cruz 2007), lo que implica un análisis de más de 1400 pacientes con sepsis tratados en 7 países. Los resultados obtenidos en este estudio sugieren múltiples efectos favorables de la aplicación de la hemoperfusión con PMX-B junto con el tratamiento convencional en el tratamiento de la sepsis, ya que tanto los resultados relativos a la tensión arterial, requerimientos de drogas vasoactivas, intercambio gaseoso y mortalidad presentan una mejoría clínica y estadísticamente significativa.

Sin embargo, estos hallazgos deben de ser considerados con prudencia ya que los estudios incluidos en esta revisión son de baja calidad metodológica, lo que implica que no es posible garantizar un correcto control de posibles sesgos, lo que puede conllevar a una sobreestimación del efecto de la intervención.

En cuanto al control de los sesgos, los propios autores de la RS exponen que una de las mayores fuentes de sesgos en este estudio podría ser el “sesgo de publicación”, que implica que existe mayor probabilidad de que estudios con resultados positivos sean publicados que aquellos con resultados neutros o negativos.

Por otro lado, existen dudas sobre la validez externa o generalización de estos resultados ya que todos, excepto dos de los estudios incluidos en la RS, proceden de grupos que trabajan en Japón, y el único ECA que no se ha realizado en este país presenta resultados no concordantes con el resto.

Estas limitaciones no han sido superadas con los estudios publicados con posterioridad a esta RS.

El estudio de Cantaluppi *et al.* sólo analizó el daño renal evaluado mediante las puntuaciones SOFA, RIFLE, proteinuria y enzimas tubulares en 70 pacientes siendo los resultados favorable a la intervención.

El estudio EUPHAS, realizado en 64 pacientes, ha presentado asimismo resultados positivos en las variables de resultado estudiadas, aunque éstos deben de ser interpretados también con cautela teniendo en cuenta que presentó importantes limitaciones metodológicas. Por un lado, el proceso de reclutamiento fue muy lento, por lo que no consiguieron alcanzar el tamaño muestral estimado. Por otro lado, no se realizó con éxito el enmascaramiento de la intervención. Además, este estudio fue suspendido tras un análisis intermedio de los datos porque el comité ético no consideró justificado continuarlo debido a los beneficios observados. Sin embargo, esta decisión ha sido cuestionada por diferentes autores (Vincent 2009, Amaral 2009, Yojiro 2009, Antonelli 2009, Pestaña 2012) que argumentaron que para analizar la mortalidad es preferible aplicar el *test de Fisher* (odds ratio) en vez de la *razón de verosimilitud* (HR) empleada. Al aplicar el *test de Fisher* no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad a los 28 días (11/34 frente a 16/30; OR 0,42; IC 95%; 0,13 a 1,29; p = 0,13).

En cuanto al análisis de la seguridad son pocos los estudios que aportan información al respecto. Ningún estudio informa de efectos adversos graves, ni de nefrotoxicidad, ni de neurotoxicidad pero la escasez de datos no permite ser concluyente tampoco en este aspecto.

Por otra parte, el único estudio sobre coste-efectividad hallado informa sobre una buena relación coste-efectividad para esta intervención, si bien este estudio se basa en los datos

del estudio EUPHAS que presentaba limitaciones metodológicas para el análisis de la efectividad.

Valorando el conjunto de la información disponible, se puede considerar que los resultados publicados son prometedores tanto en relación a la efectividad como a la seguridad, pero las importantes limitaciones metodológicas de los estudios restan confianza en los mismos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la hemoperfusión con PMX-B esta dirigida al tratamiento de una patología grave con importantes tasas de mortalidad, por lo que no se descarta su utilización en pacientes con sepsis grave y shock séptico en los que los cuidados habituales no han dado respuesta clínica favorable.

VI. Conclusiones

La evidencia disponible actualmente sobre la hemoperfusión con PMX-B presenta resultados favorables a la intervención, pero estos datos no resultan concluyentes debido a las limitaciones metodológicas de los estudios. Son por ello necesarios más estudios de buena calidad metodológica que refrenden estos datos.

VII. Recomendaciones

No se recomienda la aplicación de hemoperfusión con Polimixina-B de forma generalizada en los pacientes con sepsis hasta que los resultados publicados sobre su efectividad, seguridad y coste-efectividad sean confirmados con estudios de buena calidad metodológica. Sin embargo, como excepción a esta recomendación general, se podría considerar su uso en casos concretos de sepsis grave para los que no existen otros tratamientos alternativos eficaces.

Referencias bibliográficas

Cruz D.N, de Cal M, Piccinni P, Ronco C. Polymyxin-B hemoperfusion and endotoxin removal: lessons from a review of the literature. *Contributions to nephrology*. 2010.;167:77-82

Hanasawa K, Tani T, Kadama R. New approach to endotoxine and septic shock by means of polymyxin B immobilized fiber. *Surg Gynecol Obstet* 1994;167:412-7

Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>

Tani T. Review of endotoxin-adsorbing direct hemoperfusion therapy using a column containing polymyxin B immobilized fiber. *Current Opinion in Critical Care*. 2000;6:416-420.

Suzuki H, Shoji H. Sepsis and septic shock are major causes of morbidity and mortality in the intensive care unit. Endotoxin produced by Gram-negative bacteria contributes to the pathogenesis of sepsis and septic shock. As an adsorbent, a polymyxin B covalently immobilized fiber (PMX) was developed. *Contributions to nephrology*. 166 (pp 150-157), 2010.

Shimizu T, Endo Y, Tsuchihashi H, Akabori H, Yamamoto H, Tani T. Endotoxin apheresis for sepsis. *Transfusion and Apheresis Science*. 35 (3) (pp 271-282), 2006.

Davies B, Cohen J. Endotoxin removal devices for the treatment of sepsis and septic shock. *The Lancet Infectious Diseases*. 11 (1) (pp 65-71), 2011.

Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). *Therapeutic Apheresis & Dialysis: Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2003; 7(1):108-14

Qiu XH, Liu SQ, Guo FM, Yang Y, Qiu HB. A meta-analysis of the effects of direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber on prognosis in severe sepsis]. *Chinese Journal of Internal Medicine* 2011; 50(4): 316-321.

Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, de Cal M, Polanco N, Corradi V, *et al*. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis; a systematic review. *Crit Care* 2007;11: R47.

Mitaka C, Tomita M. Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion therapy for septic shock. *Shock* 2011; 36: 332-338.

Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, *et al*. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock. The EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2445-52.

Antonelli M, Fumagalli R, Cruz DN, Brienza N, and Giunta F. PMX endotoxin removal in the clinical practice: results from the EUPHAS trial. *Contrib Nephrol.* 2010;167:83-90. PubMed 20519902

Cantaluppi V, Assenzio B, Pasero D, Romanazzi GM, Pacitti A, Lanfranco G, *et al.* Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors. *Intensive Care Med.* 2008;34:1638--45.

Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, GeaBanaclache J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-873

Nemoto H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Moriwaki K, Arai M, *et al.* Newly developed immobilized polymyxin fibers improve the survival of patients with sepsis. *Blood Purif.* 2001;19:361--9.

Uriu K, Osajima A, Kamochi M, Watanabe H, Aibara K, Kaizu K. The severity of hyperdynamic circulation may predict the effects of direct hemoperfusion with the adsorbent column using polymyxin B-immobilized fiber in patients with Gram-negative septic shock. *Therapeutic Apheresis.* 2001;5 (1):25-30

Berto P, Ronco C, Cruz D, Melotti RM, Antonelli M. Cost-effectiveness analysis of polymyxin B-immobilized fiber column and conventional medical therapy in the management of abdominal septic shock in Italy. *Blood Purif* 2011; 32, 331-340.

Martin EL, Cruz DN, Monti G, Casella G, Vesconi S, Ranieri VM, Ronco C, Antonelli M. Endotoxin removal: how far from the evidence? The EUPHAS 2 Project. *Contributions to nephrology.* 167 (pp 119-125), 2010.

Vincent JL. Polymyxin B Hemoperfusion and Mortality in Abdominal Septic Shock. To the editor: *JAMA* 2009;32(18):1968

Amaral ACKB. Polymyxin B Hemoperfusion and Mortality in Abdominal Septic Shock. To the editor: *JAMA* 2009;32(18):1969

Yojiro K. Polymyxin B Hemoperfusion and Mortality in Abdominal Septic Shock. In reply: *JAMA* 2009;32(18):1968

Antonelli M. Polymyxin B Hemoperfusion and Mortality in Abdominal Septic Shock. In reply: *JAMA* 2009;32(18):1970

Pestaña D, Ojeda N, Padrón OM, Higuera E, Rey T, Aldecoa C *et al.* utilidad de la hemoperfusión en el tratamiento del paciente séptico grave. Actualización. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2012;187:1-8

Lopez de Argumedo M, Reviriego E, Andrio E, Rico R, Sobradillo N, Hurtadode Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA N° 2006/02. 2006.

Shoji H, Tani T, Hanasawa K, Kodama M. Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge: designing and antiendotoxin efficacy in the clinical application. *Ther Apher*. 1998;2:3--12.

Tani T, Hanasawa K, Endo Y, Yoshioka T, Kodama M, Kaneko M, *et al*. Therapeutic apheresis for septic patients with organ dysfunction: hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column. *Artif Organs*. 1998;22:1038--44.

Kanesaka S, Sasaki J, Kuzume M, Narihara K, Takahashi Y. Effect of direct hemoperfusion using polymyxin B immobilized fiber on inflammatory mediators in patients with severe sepsis and septic shock. *International Journal of Artificial Organs*. 31(10):891-7, 2008 Oct.

Kodama M, Tani T, Maekawa K, Hirasawa H, Otsuka T, Takahashi Y, Kaneko M. Endotoxin eliminating therapy in patients with severe sepsis--direct hemoperfusion using polymyxin B immobilized fiber column. *Nippon Geka Gakkai Zasshi. Journal of Japan Surgical Society*. 96(5):277-85, 1995 May.

Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, *et al*. Combination therapy with polymyxin B-immobilized Wbre haemoperfusion and teicoplanin for sepsis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2003;53:58--63.

Uriu K, Osajima A, Hiroshige K, Watanabe H, Aibara K, Inada Y, Segawa K, Anai H, Takagi I, Ito A, Kamochi M, Kaizu K. Endotoxin removal by direct hemoperfusion with an adsorbent column using polymyxin B-immobilized fiber ameliorates systemic circulatory disturbance in patients with septic shock. *American Journal of Kidney Diseases*. 39(5) (pp 937-947), 2002.

Kushi H, Miki T, Okamoto K, Nakahara J, Saito T, Tanjoh K: Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit Care* 9:R653YR661, 2005.

Perego AF, Morabito S, Graziani G, Casella GP, Parodi O. Polymyxin-B direct hemoperfusion (PMX-DHP) in Gram negative sepsis. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia*. 2006;23(36): 94-102.

Ebihara I, Koide H: Effect of polymyxin B-immobilized fiber on blood metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase- 1 levels in acute respiratory distress syndrome patients. *Blood Purif* 2004, 22:256-260.

Tani T, Shimizu T, Obata T, Tabata T, Eguchi Y, Shoji H, Akabori H, Sonoda H, Endo Y. Direct-hemoperfusion with polymyxin-B immobilized fiber reduces plasma endotoxin and inflammatory mediators in septic patients. *Transfusion and Apheresis Science*. Conference: 14th International Congress of the World Apheresis Association and 7th National Congress of Turkish Society of Apheresis Istanbul Turkey. September 2012.

Arroyo D, Panizo N, Quiroga B, Reque J, Melero R, Rodriguez-Ferrero M, Rodriguez-Benitez P, Anaya F, Luno J. Polymyxin B hemoperfusion for the treatment of severe septic shock. *Nephrology Dialysis Transplantation*. Conference: 49th ERA-EDTA Congress Paris France. Conference Start: 20120524 Conference End: 20120527. Conference Publication: (7 (pp ii218-ii219), 2012.

Martin EL, Cruz DN, Monti G, Casella G, Vesconi S, Ranieri VM, *et al*. Endotoxin removal: how far from the evidence? The EUPHAS 2 project. *Contrib Nephrol*. 2010;167:119--25. 40.

Zagli G, Bonizzoli M, Spina R, Cianchi G, Pasquini A, Anichini V, Matano S, Tarantini F, Filippo AD, Maggi E, Peris A. Effects of hemoperfusion with an immobilized polymyxin-B fiber column on cytokine plasma levels in patients with abdominal sepsis. *Minerva Anestesiologica*. 76 (6) (pp 405-412), 2010.

Shimizu T, Hanasawa K, Sato K, Umeki M, Koga N, Naganuma T, Sato S, Shimonishi T, Ikeda T, Matsuno N, Ono S, Saitoh H, Satoh K, Otani Y, Endo Y, Eguchi Y, Tani T. Direct hemoperfusion with polymyxin-B-immobilized fiber columns improves septic hypotension and reduces inflammatory mediators in septic patients with colorectal perforation. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2009;394 (2):303-311.

Omayu S, Kadokura M, Shibuya Y, Kitami A, Nakajima H. Case of acute respiratory distress syndrome treated with direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized fiber column. *Nihon Koryu Gakkai zasshi = the journal of the Japanese Respiratory Society*. 2008;46 (5):404-410.

Ruberto F, Pugliese F, D'Alio A, Martelli S, Bruno K, Marcellino V, Summonti D, Celli P, Perrella S, Cappannoli A, Pietropaoli C, Tosi A, Diana B, Novelli G, Rossi M, Ginanni Corradini S, Ferretti G, Berloco P.B, Pietropaoli P. Clinical effects of direct hemoperfusion using a polymyxin-B immobilized column in solid organ transplanted patients with signs of severe sepsis and septic shock. A pilot study. *International Journal of Artificial Organs*. 2007;30 (10):915-922.

Ruberto F, Pugliese F, D'Alio A, Martelli S, Bruno K, Marcellino V, Perrella S, Cappannoli A, Mazzarino V, Tosi A, Novelli G, Rossi M, Ginanni Corradini S, Ferretti G, Berloco P.B, Pietropaoli P. Clinical Effects of Use Polymyxin B Fixed on Fibers in Liver Transplant Patients With Severe Sepsis or Septic Shock. *Transplantation Proceedings*. 39 (6) (pp 1953-1955), 2007.

Ueno T, Ikeda T, Ikeda K, Taniuchi H, Suda S, Yeung MY, Matsuno N: HMGB-1 as a useful prognostic biomarker in sepsis-induced organ failure in patients undergoing PMX-DHP. *J Surg Res* 2009 Dec 10 [ePub ahead of print].

Tojimbara T, Sato S, Nakajima I, Fuchinoue S, Akiba T, Teraoka S: Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion after emergency surgery in patients with chronic renal failure. *Ther Apher Dial* 2004, 8:286-292.

Tani T, Shoji H, Guadagni G, Perego A. Extracorporeal removal of endotoxin: the polymyxin B-immobilized fiber cartridge. *Contributions to nephrology*. 167 (pp 35-44), 2010. Date of Publication: 2010.

Candel F.J, Martinez-Sagasti F, Borges M.M, Maseda E, Herrera-Gutierrez M, Garnacho-Montero J, Maynar F.J, Zaragoza R, Mensa J, Azanza J.R. Endotoxin adsorption as adjuvant therapy in Gramnegative severe sepsis. La depuración de endotoxina como tratamiento coadyuvante en la sepsis grave por microorganismos Gramnegativos. *Revista Espanola de Quimioterapia*. 23 (3) (pp 115-121), 2010.

Jaber BL, Pereira JG, Mehta Ravindra L Extracorporeal adsorbent-based strategies in sepsis. *International Conference on Continuous Renal Replacement Therapy* .*American journal of kidney diseases*. 1997;30 (5) : 44 – 56.

Davies B, Cohen J. Endotoxin removal devices for the treatment of sepsis and septic shock. *The Lancet Infectious Diseases*. 11 (1) (pp 65-71), 2011.

Suzuki H, Shoji H. Application of polymyxin B covalently immobilized fiber in patients with septic shock. *Contributions to nephrology*. 2010;166:150-157.

Shoji H. Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). [Review] *Therapeutic Apheresis & Dialysis: Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2003;7(1):108-14.

Taniuchi H, Ikeda T, Ikeda K, Suda S. Prognostic evaluation for the need of intensive care in cases of severe sepsis by measurement of endotoxin activity and procalcitonin. *Journal of Tokyo Medical University*. 2010;68 (4) :387-395.

Shimizu T, Hanasawa K, Tani T, Endo Y, Kurumi Y, Ikeda T, Fujita N, Morita H, Imaizumi H, Sato T, Katayama H. Changes in circulating levels of calcitonin gene-related peptide and nitric oxide metabolites in septic patients during direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. *Blood Purification*. 2003;21 (3): 237-243.

Vincent JL, Laterre PF, Cohen J, Burchardi H, Bruining H, Lerma FA, Wittebole X, De Backer D, Brett S, Marzo D, et al.: A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock* 23(5):400Y405, 2005.

Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, et al. Combination therapy with polymyxin B-immobilized Wbre haemoperfusion and teicoplanin for sepsis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2003;53:58–63.

Anexos

ANEXO I: MÉTODO DE LA REVISIÓN

1. *Estrategia de búsqueda bibliográfica de RS.*

MÉTODO PARA ABORDAR LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 1: ¿Cuáles han sido los resultados clínicos del uso de la hemoperfusión con PMX-B añadido al manejo habitual en el manejo de pacientes con sepsis severa o shock séptico de origen abdominal por microorganismos Gram negativos en comparación con los cuidados habituales?

Bases de datos.

Para la búsqueda de RS se han llevado a cabo búsquedas en las siguientes bases de datos por su relevancia y por adecuación al tema de investigación: MEDLINE; base de datos del CRD (Centre for Reviews and Dissemination) de la Universidad de York; Biblioteca Cochrane Plus; OVID [Embase; PsycInfo; Pascal; Analytical Abstracts; EBM Rviews; AMED (Allied and Complementary Medicine)]; y HTAI vortal. TRIPDATABASE,

Palabras clave para la búsqueda.

Estrategia de búsqueda

“PMX” OR “polymyxin B” OR “polymyxim” OR “Toraymyxim” OR “PMX-DHP” OR “DHP-PMX” AND “hemoperfusion” OR “ hemoadsorption” OR “hemodiafiltration” OR “hemofiltration” OR “hemodialysis” AND “sepsis” OR “septic shock” AND “Gram negative”

Limites.

La búsqueda se limitó a los idiomas inglés, alemán, italiano, francés y español y a aquellos estudios publicados desde 1994 (fecha de comercialización de la intervención) hasta enero de 2013. Además se han consultado las referencias aportadas por cada artículo recuperado

y se han solicitado a los autores los estudios que no se pudieron recuperar por los servicios de bibliotecas o por Internet.

2. Estrategia de búsqueda bibliográfica de estudios para la actualización de la RS seleccionada

Con el fin de actualizar la evidencia aportada por la RS seleccionada por su mayor calidad y de más reciente publicación, se ha reproducido la búsqueda especificada en la misma:

Bases de datos.

PubMed y la base de datos de colaboración Cochrane

Palabras clave para la búsqueda.

Estrategia de búsqueda
"PMX" OR "polymyxin B" OR "polymyxim" OR "Toraymyxim" OR "PMX-DHP" OR "DHP-PMX" AND "hemoperfusion" OR " hemoadsorption" OR "hemodiafiltration" OR "hemofiltration" OR "hemodialysis" AND "sepsis" OR "septic shock" AND "Gram negative"

Limites.

La búsqueda se limitó a aquellos estudios publicados desde abril de 2006 (fecha de finalización de la búsqueda en la RS a actualizar) hasta enero de 2013. Idiomas de publicación: inglés, francés, alemán, italiano, español. Además se han consultado las referencias aportadas por cada artículo recuperado y se han solicitado a los autores los estudios que no se pudieron recuperar a través del servicio de bibliotecas por directamente por Internet. Se han incluido estudios controlados. No ha sido posible incluir artículos japoneses por no disponer de traductor médico de ese idioma.

Criterios de inclusión.

- **Según la población de estudio:** estudios que incluyan pacientes adultos que presenten sepsis grave o shock séptico de origen abdominal por gérmenes Gram negativos. El

paciente objetivo para la terapia de Hemoperfusión con PMX-B sería aquel que se encuentre en situación de shock séptico con sospecha etiológica de microorganismos Gram negativos, y en el que se ha llevado a cabo un control adecuado del foco infeccioso, siendo el caso más frecuente el de origen abdominal.

- **Según la intervención:** estudios que analicen la hemoperfusión con PMX-B B independientemente l forma de administración. El procedimiento a analizar en esta revisión consistiría en una terapia de Hemoperfusión con PMX-B en pacientes tras agotar la terapia convencional recogida en las Guías de Práctica Clínica para el tratamiento de la Sepsis.
- **Según las variables de resultados:** estudios que analicen al menos uno de las siguientes variables de resultado: cambios en la tensión arterial, en el uso de drogas vasoactivas, en la oxigenación, en la función renal y en la mortalidad, efectos adversos ligados a la intervención, así como consumo total de recursos sanitarios.
- **Según el diseño de los estudios:** con el fin de poder contestar a las preguntas clínicas planteadas se han incluido en esta RS estudios controlados que comparen el tratamiento con Hemoperfusión con PMX frente a los cuidados habituales, estudios observacionales que analicen factores pronósticos y estudios con análisis económico.

Criterios de exclusión.

Extracción de datos.

Para cada estudio se extrajeron al menos las siguientes variables:

Se han excluido los artículos sin abstract.

- Nombre del autor principal y año de publicación.
- Diseño experimental del estudio: aleatorización y cegamiento en la asignación a las distintas ramas de tratamiento.
- Número de pacientes incluidos en el estudio: número de pacientes incluidos en cada rama de tratamiento y análisis por intención de tratar.

- Características basales de los pacientes: datos clínicos; edad; sexo, etc.
- Características de las intervenciones del grupo experimental: responsables del programa; frecuencia de las intervenciones; dispositivos tecnológicos empleados; facilidad de uso, etc.
- Características del grupo control.
- Medidas de resultado incluidas en el estudio.
- Principales resultados cuantitativos obtenidos.
- Conclusiones extraídas por los autores del estudio.
- Calidad del estudio.

Evaluación de la calidad de los estudios.

Para la evaluación de la calidad de los estudios se empleó el Software FLC 2.0 (Fichas de Lectura Crítica) desarrollado por el servicio Vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba). Se trata de un instrumento diseñado para trabajar la lectura crítica de distintos tipos de publicaciones, que permite valorar la calidad de la información clasificándola como: alta, media o baja. Este instrumento ha pasado un proceso de revisión externa y validación, de modo que el rigor científico de la herramienta queda asegurado (López de Argumedo 2006).

Los parámetros tenidos en cuenta para valorar la calidad de las revisiones sistemáticas fueron los siguientes:

- 1) Pregunta de investigación: supone la definición clara de la población objeto de estudio, la(s) intervención(es) objeto de estudio, la intervención con la que se compara y las medidas de resultado.
- 2) Método: a) definición clara de los criterios de inclusión y exclusión de estudios; b) búsqueda bibliográfica exhaustiva y rigurosa; c) evaluación apropiada de la calidad de los estudios incluidos en la revisión; d) exhaustividad, claridad y rigor en la extracción de los datos.
- 3) Resultados: a) claridad en la presentación de los resultados del proceso de búsqueda y selección de estudios; b) síntesis apropiada de la evidencia: análisis de los sesgos de

publicación y de la heterogeneidad de los estudios; c) resultados clínicos precisos y descripción de la magnitud del efecto.

4) Conclusiones: se tendrá en cuenta si las conclusiones obtenidas en la revisión son apropiadas y útiles y si estas se basan en los resultados obtenidos.

A cada uno de estos criterios se le dará uno de los siguientes valores: bien; regular; mal y no aplicable. A la hora de tomar una decisión final sobre la calidad de la revisión sistemática, valorándola como Baja, Media o Alta, se tendrá en cuenta el algoritmo que se presenta a continuación:

	Método BIEN	Método REGULAR	Método MAL
Resto Criterios BIEN	Calidad ALTA	Calidad MEDIA	Calidad BAJA
Resto Criterios REGULAR	Calidad MEDIA	Calidad MEDIA	Calidad BAJA
Resto Criterios MAL	Calidad BAJA	Calidad BAJA	Calidad BAJA

3. Método para abordar la pregunta de investigación 2:
¿Cuáles son los factores que determinan la efectividad de una intervención de la hemoperfusión con PMX-B en el tratamiento de la sepsis severa o shock séptico de origen abdominal por microorganismos Gram negativos?

Ya que la RS de Cruz *et al.* (Cruz 2007) no incluye este aspecto, se ha llevado a cabo una búsqueda de la evidencia científica con la misma estrategia que para la pregunta 1, pero sin límite de fecha de publicación y utilizando las siguientes palabras claves:

Palabras clave para la búsqueda.

Estrategia de búsqueda

“PMX” OR “polymyxin B” OR “polymyxim” OR “Toraymyxim” OR “PMX-DHP” OR “DHP-PMX” AND “hemoperfusion” OR “ hemoadsorption” OR “hemodiafiltration” OR “hemofiltration” OR “hemodialysis” AND “sepsis” OR “septic shock” AND “Gram negative” AND “prognosis factors” OR “Treatment Effectiveness” OR “Treatment Efficacy”

4. Método para abordar la pregunta de investigación 3: *¿Cuál es la relación coste-efectividad incremental del tratamiento habitual más hemoperfusion con PMX frente al tratamiento habitual?*

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de estudios de análisis económico sobre la hemoperfusión con PMX-B siguiendo la siguiente estrategia:

Palabras clave para la búsqueda.

Estrategia de búsqueda

"PMX" OR "polymyxin B" OR "polymyxim" OR "Toraymyxim" OR "PMX-DHP" OR "DHP-PMX" AND "hemoperfusion" OR " hemoadsorption" OR "hemodiafiltration" OR "hemofiltration" OR "hemodialysis" AND "sepsis" OR "septic shock" AND "Gram negative" AND "costs" OR "economic analysis" OR "cost-effectiveness"

ANEXO II: Evaluación de la calidad de los estudios analizados

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Conflictos de interés	Validez externa	EVALUACION GLOBAL
Mitaka 2010	BIEN	REGULAR	BIEN	BIEN	MAL	BIEN	MEDIA
Qiu 2011							NO VALORABLE
Cruz 2007	BIEN	BIEN	BIEN	BIEN	BIEN	BIEN	ALTA
Cantaluppi 2008	BIEN	BIEN	BIEN	BIEN	MAL	BIEN	ALTA/MEDIA
Cruz 2009	BIEN	MAL	BIEN	BIEN	REGULAR	BIEN	BAJA
Nemoto 2001	BIEN	REGULAR	+BIEN	BIEN	MAL	BIEN	MEDIA
Berto 2011	BIEN	REGULAR	BIEN	BIEN	REGULAR	BIEN	MEDIA

ANEXO III: Estudios excluidos y razones de exclusión

Series de casos	Revisiones narrativas	Sobre mecanismos de acción	ECA publicados antes de abril de 2006	Publicación en otro idiomas
Kanesaka 2008	Nalleso 2012	Vestini 2010	Vincent 2005	Qiu 2011
Kodama 1995	Tani 2010	Taniuchi 2010	Nakamura 2003	
Nakamura 1998	Candel 2010	Garridle 2009		
Urdu 2002	Roberti 2009	Shimizu 2003		
Kushi 2008	Cruz 2007	Navarro 2012		
Perego 2006	Manacho 2002			
Ebihara 1998	Asamuna 1999			
Tani 2012	Jaber 1997			
Arroyo 2012	Pestaña 2012			
Martin 2010	Rouco 2005			
Zagli 2010	Davies 2011			
Shimizu 2009	Shimizu 2006			
Omayu 2008	Suzuki 2010,			
Ruberto 2007	Shoji 2003			
Ruberto 2007 (2)	Navarro 2012			
Perego 2006				
Ueno 2005				
Tojimbara 2004				

ANEXO IV: estudios incluidos en revisiones sistemáticas analizadas

REVISIÓN SISTEMÁTICA CALIDAD	ESTUDIOS INCLUIDOS	
	ECAs	OTROS DISEÑOS EXPERIMENTALES
Mitaka MEDIA	Nakamura 1999 Nemoto 2001 Nakamura 2003 Nakamura 2004 Vimcent 2005 Cruz 2009 Nakamura 2002 Suzuki 2002	Tani 2001 Ikeda 2004 Ono 2004 Kushi 2005 Mitaka 2009 Uemo 2009 Novelli 2010 Kumagai 2010
Cruz ALTA	Tani 1998 Nakamura 1999 Nemoto 2001 Nakamura 2002 Suzuki 2002 Tsushima 2002 Yaugawa 2002 Nakamura 2003 Nakamura 2003 Nakamura 2004 Ono 2004 Tsujimoto 2004 Nakamura 2005 Vincent 2005	Nakamura 1998 Nakamura 1998 Shimada 2000 Tani 2001 Uriu 2002 Ikeda 2004 Nakamura 2004 Tojimbara 2004 Ueno 2005 Kojika 2006 Casella 2006

EKU-OSTEBA | Tfno.: 94.403.24.25 | Email: osteba5-san@ej-gv.es

EKU-Unidad de Efectividad Comparada es un órgano informativo, de asesoramiento o consulta que aporta información sobre tecnologías sanitarias emergentes y obsoletas, de forma que permita ajustar la oferta de la cartera de servicios sanitarios a aquellas tecnologías con máximo valor para la salud de la población y mejorar la utilización de los recursos.

eku **Osteba**

Eraginkortasuna Konparatzeko Unitatea / Unidad de Efectividad Comparada

Osasun Teknologien Ebaluazioa / Evaluación de Tecnologías Sanitarias

