

Uso de los glucocorticoides en el tratamiento del paciente con sepsis grave: ¿Otro ejemplo de la ley del péndulo?

ANA LOZA VÁZQUEZ, CRISTÓBAL LEÓN GIL

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario de Valme. Sevilla, España.

En 1911, Rupert Waterhouse describió un caso de *shock* en un niño con sepsis grave, y en la autopsia se documentó una hemorragia bilateral adrenal, evento que fue descrito como "apoplejía suprarrenal"¹. Desde esa publicación hasta el último estudio publicado recientemente sobre la utilidad de los esteroides en las sepsis grave y *shock* séptico², siempre ha existido en la literatura una controversia oscilante en uno u otro sentido (usar o no usar) (Figura 1). La evidencia observada hasta el momento en una excelente revisión³ nos permite ver que la utilización de los corticosteroides ha pasado por varias fases: se utilizaron inicialmente a dosis altas, terapia abandonada en la actualidad, y posteriormente a dosis fisiológicas, justificadas en la escasa respuesta al test de la corticotropina en pacientes con *shock* séptico.

La sepsis severa y el *shock* séptico son formas severas de presentación de la infección, que pueden causar una actividad suprarrenal deficiente en casi la mitad de los pacientes^{4,5}, y además, los tejidos corporales posiblemente se tornen resistentes a los esteroides⁶ mediante el desarrollo menos receptores de corticosteroides o con receptores de baja afinidad⁷⁻⁹. Por ello, algunos investigadores han analizado los mecanismos fisiológicos del *shock* con el fin de realizar intervenciones potenciales. La administración de corticosteroides podría beneficiar potencialmente a los pacientes.

En España¹⁰, Esteban et al, describen en un estudio observacional una incidencia de sepsis severa y *shock* séptico de 104 y 31 casos/100.000 habitantes y año, y una mortalidad del 28 y 45,8% respectivamente. Estos datos son superponibles a los publicados en EEUU¹¹ y en Europa^{12,13}.

En una revisión sistemática realizada por la Cochrane³ sobre el uso de esteroides en la sepsis grave y *shock* séptico, sólo se incluyeron los ensayos que compararon corticosteroides con el tratamiento estándar solo o con un placebo. Se incluyeron 16 ensa-

yos relevantes. Como dato interesante, cuando se clasificaron los ensayos por año, casi todos los estudios realizados antes de 1992 reflejaron un riesgo de muerte a los 28 días mayor que 1, y casi todos los ensayos realizados después de 1992, mostraron un riesgo relativo menor que 1. Esta fecha coincide con una puesta en común de las definiciones de sepsis grave y *shock* séptico¹⁴, con una nueva comprensión del rol de las glándulas suprarrenales en la supervivencia del *shock* séptico³. De esta revisión se extraen conclusiones con implicaciones para la práctica clínica. En general, los corticosteroides no tuvieron impacto en la mortalidad por todas las causas a los 28 días, ni en la mortalidad intrahospitalaria en la condición clínica que nos ocupa (sepsis grave y *shock* séptico). El metanálisis de un subgrupo de cinco ensayos¹⁵⁻¹⁹ que estudiaron ciclos de cinco días con una dosis baja de corticosteroides mostró un impacto en la disminución de la duración del *shock* y una mejoría en la supervivencia intra-UCI, sin aumento de los acontecimientos adversos (hemorragia gastrointestinal, aumento de sobreinfecciones por corticoides). La dosis utilizada en estos estudios fue de 200 a 300 mg de hidrocortisona (o equivalente), como bolo intravenoso o infusión continua durante 5 a 11 días. Las pruebas acumuladas a partir de ocho ensayos^{20,21} no apoyan uniformemente el uso de ciclos breves con una dosis alta de corticosteroides para la sepsis severa o el *shock* séptico. Quedan pendientes algunos temas que deberían aclararse en sucesivas investigaciones como son: i) definir los criterios para la insuficiencia suprarrenal en el *shock* séptico, ii) valorar el papel del ciclo prolongado con una dosis baja de corticosteroides para tratar el *shock* séptico en niños, iii) analizar el uso prolongado con una dosis baja de corticosteroides para tratar la sepsis severa, iv) cuál es el momento óptimo para iniciar el tratamiento, la dosis adecuada de hidrocortisona (o equivalente) y la duración y modalidad de la retirada del tratamiento, y v)

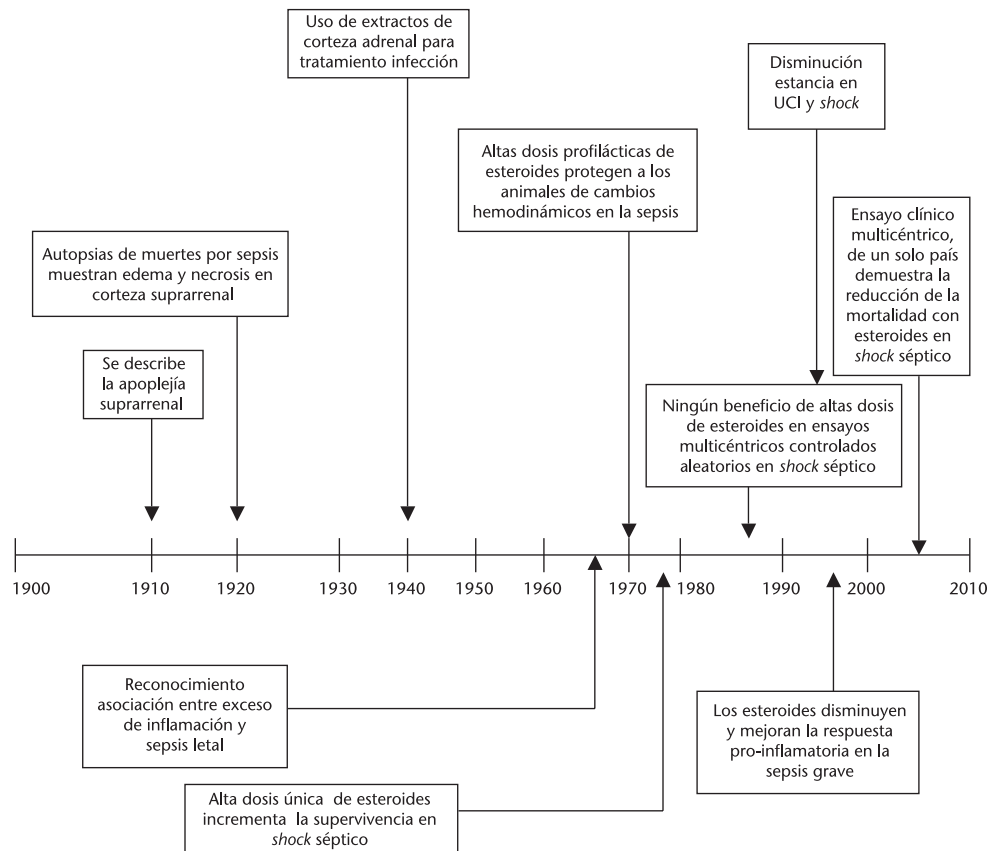


Figura 1. Historia en la literatura de la utilidad de los corticosteroides en el shock séptico.

también es necesario aclarar en ensayos futuros el rol adicional del reemplazo de los mineralocorticoides.

En este ámbito se lleva a cabo el estudio CORTICUS para el tratamiento del shock séptico con hidrocortisona. Iniciado en 2002 y publicado recientemente en enero del 2008, motivo de este editorial². Se realizó un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes adultos con shock séptico de menos de 72 horas de evolución. Después de realizarse una prueba estándar de ACTH (250 mcg), los pacientes recibieron 50 mg iv de hidrocortisona o placebo cada 6 horas (200 mg/d) durante cinco días, con disminución progresiva de la dosis durante seis días más. El desenlace principal analizado fue la mortalidad a los 28 días en los pacientes sin respuesta a la prueba de ACTH ("insuficiencia suprarrenal relativa", ISR), para el que se calculó un tamaño muestral de 800 pacientes. El ensayo se suspendió prematuramente por el lento reclutamiento de nuevos casos e incluyó sólo 499. El 46,7% de los pacientes tuvieron ISR, y el 65% de los enfermos reclutados eran quirúrgicos. No hubo diferencias en la mortalidad entre hidrocortisona y placebo ni en el total de enfermos (34,3% con hidrocortisona y 31,5% con placebo; RR 1,09; IC 95% 0,84-1,41; $p = 0,51$); ni entre los pacientes

con ISR (39,2% con hidrocortisona y 36,1% con placebo; $p = 0,69$). El shock revirtió en menos tiempo entre los pacientes que recibieron hidrocortisona (3,3 frente a 5,8 días con placebo), pero hubo entre ellos más episodios nuevos de infección (33% frente a 26%; $p = NS$).

Éste sigue sin ser el estudio definitivo sobre la eficacia o no de la hidrocortisona en el shock séptico. El estudio tiene algunas deficiencias metodológicas importantes, como: la interrupción prematura del reclutamiento por dificultades logísticas; la elección del desenlace principal centrado sólo en un subgrupo definido *a posteriori* (los que no respondieron a la prueba de ACTH); la no exclusión de los pacientes tratados con etomidato (26%), que inhibe la producción de corticoides por la suprarrenal y esto pudo justificar el alto porcentaje de no respuesta a la corticotropina (76%); hubo pacientes a los que se les administró fludocortisona de la que desconocemos los efectos; o el permitir la inclusión de pacientes en el ensayo hasta 72 horas después de iniciarse el shock séptico. Por otra parte, la población incluida no es la misma que la de los estudios previos, por lo que sus resultados no invalidan a los anteriores, aunque los cuestionan: los resultados de este estudio no apoyan el uso de hidrocortisona en el shock séptico y demuestran la inutilidad de

Tabla 1. Recomendaciones 2008 de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis para el uso de hidrocortisona en el shock séptico²²**Grados de recomendación valorados de acuerdo al sistema Grade****Género del agresor**

1. Considerar la administración de hidrocortisona en adultos con shock séptico solo cuando la hipotensión no responde a una resucitación adecuada de líquidos y la administración de vasopresores (2C).
2. No se recomienda realizar la prueba de ACTH para seleccionar los pacientes con shock séptico que deben recibir hidrocortisona (2B).
3. La hidrocortisona es preferible a la dexametasona (2B).
4. Puede incluirse fludrocortisona (50 mcg por vía enteral una vez al día) si se emplea una alternativa a la hidrocortisona sin actividad mineralocorticoide. El uso de fludrocortisona es opcional si se usa hidrocortisona (2C).
5. El tratamiento esteroideo puede reducirse cuando los vasopresores ya no son necesarios (2D).
6. La dosis de hidrocortisona debe ser no superior a 300 mg/día (1A).
7. No usar corticoides para tratar la sepsis en ausencia de shock salvo que el paciente tenga antecedentes endocrinos o historia de uso de corticoides que así lo aconsejen (1D).

la prueba de ACTH para seleccionar pacientes que se puedan beneficiar de este tratamiento. Sin embargo, la menor mortalidad de los pacientes del CORTICUS con respecto al estudio de Annane et al, y la respuesta hemodinámica más favorable de los tratados con hidrocortisona sugieren que el tratamiento puede ser beneficioso en los pacientes con mayor riesgo de muerte, tales como los que permanecen hipotensos a pesar del inicio del tratamiento con fármacos vasoactivos, o los que precisan dosis progresivamente mayores de éstos, y en este sentido han sido las recomendaciones de las recientemente actualizadas guías de práctica clínica para el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico (Tabla 1)²².

A pesar de que el estudio CORTICUS no ha podido definir el papel de los corticosteroides en el shock séptico, los investigadores han realizado un valioso servicio. Nos recordaron que pocas prácticas de cuidados críticos o recomendaciones de tratamiento se basan en pruebas inequívocas y que, en algunos casos, una valoración crítica y una mente abierta pueden ser más apropiadas que la adhesión incondicional a directrices²³.

Bibliografía

- 1 Waterhouse R. A case of suprarenal apoplexy. *Lancet* 1991;1:577-8.
- 2 Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
- 3 Corticosteroides para el tratamiento de la sepsis severa y el shock séptico (Revisión Cochrane). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- 4 Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991;337:582-3.
- 5 Annane D, Sébille V, Troché G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000;283:1038-45.
- 6 Meduri GU, Chrousos GP. Duration of glucocorticoid treatment and outcome in sepsis: is the right drug used the wrong way? *Chest* 1998;114:355-60.
- 7 Huang ZH, Gao H, Xu RB. Study on glucocorticoid receptors during intestinal ischemia shock and septic shock. *Circulatory Shock* 1987;23:27-36.
- 8 Barnes PJ, Greening AP, Crompton GK. Glucocorticoid resistance in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152: S125-40.
- 9 Molijn GJ, Koper JW, van Uffelen CJ, de Jong FH, Brinkmann AO, Bruining HA, et al. Temperature-induced down-regulation of the glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear leucocyte in patients with sepsis or septic shock. *Clin Endocrinol* 1995;43:197-203.
- 10 Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007;35:1284-9.
- 11 Angus D, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
- 12 Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995;274:968-74.
- 13 Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B; CUB-Rea Network. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. *Am J Respir and Crit Care Med* 2003; 168:165-72.
- 14 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
- 15 Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-50.
- 16 Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-32.
- 17 Chawla K, Kupfer Y, Tessler S. Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:A33.
- 18 Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, François 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.
- 19 Yıldız O, Doganay M, Aygen B, Guven M, Keleutimur F, Tutuu A. Physiologic-dose steroid therapy in sepsis. *Crit Care Med* 2002;6:251-9.
- 20 Lefering R, Neugebauer EAM. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995; 23:1294-303.
- 21 Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MAD, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430-9.
- 22 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. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- 23 Palencia E. Lectura crítica de un estudio sobre Tratamiento del shock séptico con hidrocortisona: estudio CORTICUS. [REMI 2008;8:A1192].