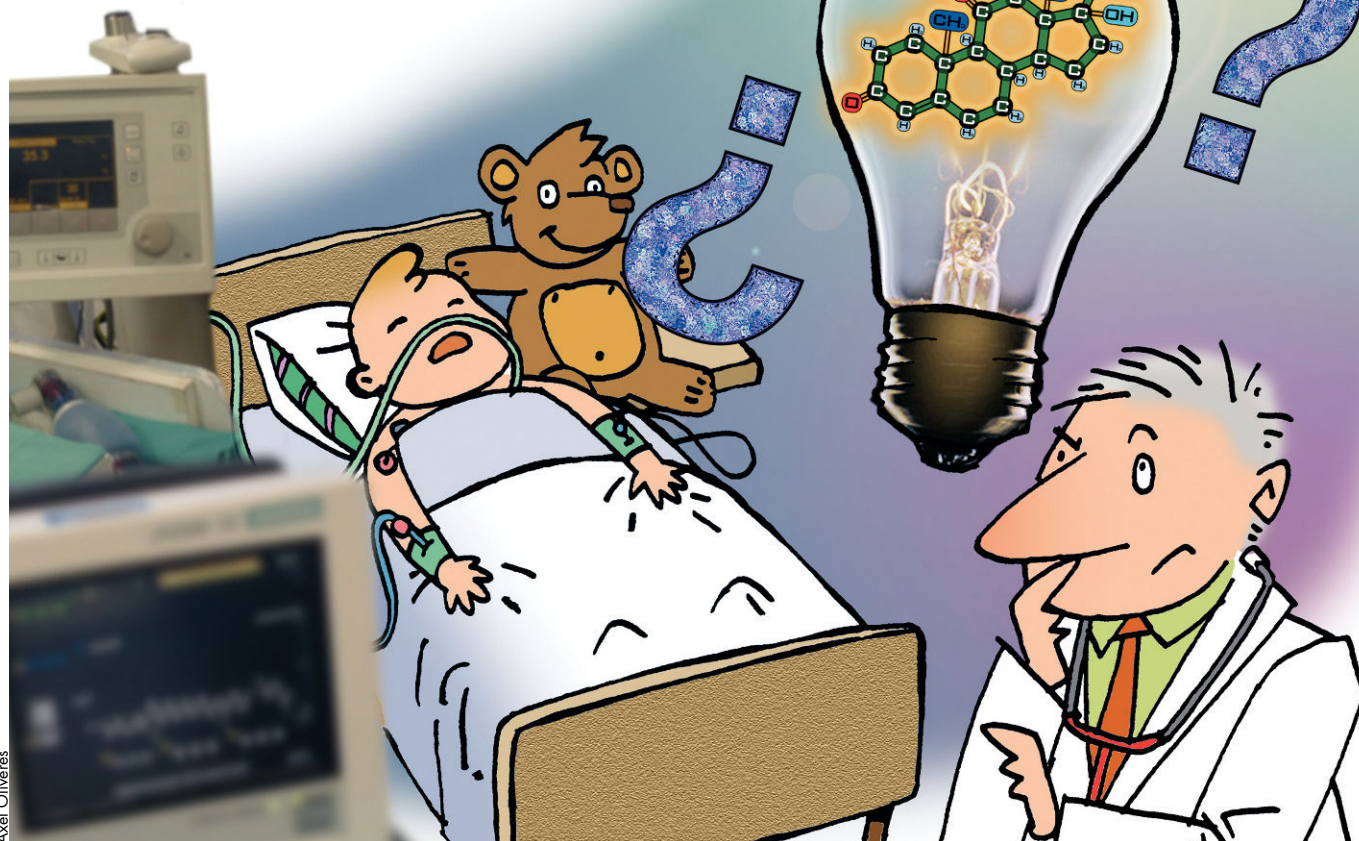


# Corticoides en el tratamiento del shock séptico

LUCÍA AYALA Y JUAN CASADO

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Niño Jesús. Madrid. España.  
luciaayalab@hotmail.com; jcasado@line-pro.es



El incremento de las concentraciones tisulares de cortisol durante la infección aguda es una respuesta protectora fundamental. El cortisol es una hormona esencial para el normal funcionamiento de las células del organismo; regula el metabolismo, la función inmunitaria, la síntesis de

catecolaminas y de sus receptores y mantiene el tono vascular<sup>1</sup>. En la sepsis, la producción excesiva de citocinas inflamatorias puede inducir tanto falta de producción de corticoides en la glándula suprarrenal como resistencia tisular a la acción del cortisol<sup>2</sup>, de manera que la respuesta de la glándula suprarrenal puede ser insuficiente para controlar la infección. La incidencia de esta insuficiencia suprarrenal es variable en los diferentes trabajos publicados y depende fundamentalmente de las pruebas diagnósticas utilizadas para identificarla: la determinación de cortisol basal y el test de estimulación con corticotropina (ACTH).

En febrero de 2003 se publica en *The New England Journal of Medicine*<sup>3</sup> un artículo de revisión sobre la insuficiencia suprarrenal en los pacientes con enfermedad aguda grave, en el que se establece un consenso para lograr un diagnóstico claro. Se han propuesto múltiples valores umbral de cortisol en los pacientes con sepsis por debajo de los cuales puede hablarse de insuficiencia suprarrenal aguda, desde 10 hasta 34 µg/dl, siendo 15 µg/dl el valor en el que más coinciden los diferentes trabajos. El test de estimulación con ACTH sirve

### Puntos clave

- Cada vez es más conocido el papel de los corticoides en el shock séptico y la relación que guarda con su pronóstico.
- Los estudios publicados son múltiples y con resultados dispares, y se han realizado en población adulta.
- Únicamente hay recomendaciones para su uso. Son necesarios estudios prospectivos y aleatorizados en niños.

para identificar a los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa u oculta, definida como un incremento de cortisol inferior a 9 µg/dl sobre el valor basal tras la administración de ACTH sintética.

La incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa es elevada en el shock séptico, llegando al 77% en algunos estudios<sup>4</sup>, y se asocia con una mayor mortalidad<sup>5,6</sup>. En el trabajo de Annane et al<sup>6</sup> se establecen 3 categorías pronósticas en función de las concentraciones basales de cortisol y del incremento de éste tras estimulación. Incluye a 189 pacientes adultos con criterios de shock séptico<sup>7</sup>, con una mortalidad global al día 28 del 58% y una incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa del 54%. El grupo de pacientes con buen pronóstico está constituido por aquéllos con cortisol basal de 34 µg/dl o menor e incremento tras ACTH superior a 9 µg/dl; los de mal pronóstico serían aquéllos con una concentración basal de cortisol mayor de 34 µg/dl e incremento de 9 µg/dl o menos; el resto de pacientes constituirían el grupo de riesgo intermedio (tabla 1).

## Resumen

En este metaanálisis se revisan todos los ensayos aleatorizados o cuasi aleatorizados publicados hasta agosto de 2003. Se seleccionan 16 ensayos clínicos, con un total de 2.063 pacientes. Un estudio incluye a niños y adultos (es el más antiguo, publicado en 1963); sólo uno incluye únicamente a niños (se trata de niños africanos con sepsis o shock séptico tratados con dexametasona frente a placebo). En 6 estudios se utilizan dosis bajas de corticoides (300 mg o menos de hidrocortisona) durante 5 días o más (ciclo prolongado). Globalmente no se

## Comentario

Aunque parece lógico pensar que el grupo de pacientes con shock séptico e insuficiencia suprarrenal se beneficiaría del tratamiento con corticoides, existe una gran controversia a este respecto desde hace varias décadas. Hasta los años ochenta se utilizaron megadosis de metilprednisolona, tras los resultados favorables publicados en el estudio de Schumer<sup>9</sup> en 1976. En 1995 se publican en *Critical Care Medicine* 2 metaanálisis que demuestran los efectos adversos de las megadosis de corticoides, por lo que dejan de utilizarse. A partir de 1998 comienza a estudiarse el uso de dosis bajas de hidrocortisona y se observan resultados favorables en cuanto a reversión del shock, disminución de la mortalidad y ausencia de efectos adversos; son los estudios de Bollaert et al<sup>10</sup> y Annane et al<sup>4</sup> en Francia, Briegel et al<sup>11</sup> en Alemania y Chawla et al<sup>12</sup> en Estados Unidos. Cuando se clasifican los ensayos del metaanálisis según su fecha de realización, los autores señalan que en casi todos los anteriores a 1992 el riesgo relativo de muerte en los pacientes tratados es mayor de 1, mientras que en los posteriores a 1992 este riesgo es inferior a 1. Esta fecha coincide con la publicación de la definición de consenso de sepsis grave y shock séptico<sup>7</sup>. Los estudios previos a 1992 incluyen a pacientes con un riesgo de muerte heterogéneo, mientras que los posteriores se centran en los pacientes con shock séptico y utilizan todos ellos la misma definición, que requiere la necesidad de inotrópicos para mantener la presión arterial. Aunque solamente 2 de los estudios

Tabla 1. Función suprarrenal y mortalidad del shock séptico

Pronóstico	Bueno (30%)	Intermedio (50%)	Malo (20%)
Cortisol basal (µg/dl)	≤34	≤34, > 34	> 34
Incremento tras corticotropina (µg/dl)	>9	≤9, > 9	≤9
Mortalidad	26%	67%	82%

En la práctica clínica surgen gran cantidad de interrogantes: ¿son realmente útiles los corticoides en el shock séptico?, ¿a qué dosis y durante cuánto tiempo?, ¿a qué grupo de pacientes deben administrarse?, ¿qué datos hay para su empleo en niños? Algunas de estas preguntas tienen respuesta en el metaanálisis publicado por Annane et al<sup>8</sup> en agosto de 2004.

encuentran diferencias significativas entre el grupo tratado y el control en cuanto a reducción de la mortalidad a los 28 días. Sin embargo, al analizar el subgrupo que emplea dosis bajas y ciclo prolongado, se observan una mortalidad significativamente menor (al día 28, en cuidados intensivos y en el hospital) y una tasa de reversión del shock significativamente mayor (a los 7 y a los 28 días). En cuanto a los efectos adversos, los autores no encuentran evidencia de que los corticoides aumenten el riesgo de hemorragia, sobreinfecciones o hiperglucemia.

utilizan pruebas diagnósticas para identificar a los pacientes con insuficiencia suprarrenal, los autores concluyen que debe administrarse hidrocortisona (200-300 mg durante 5-11 días) a los pacientes adultos con shock séptico sólo si padecen una insuficiencia suprarrenal absoluta o relativa. No se menciona la actitud a seguir en los niños.

Las últimas actualizaciones publicadas aparecen en noviembre de 2004<sup>13</sup>. Son unas guías elaboradas por expertos de cuidados intensivos y de enfermedades infecciosas. Recomiendan el uso de corticoides en los pacientes con shock séptico (200-300 mg/día de hidrocortisona durante 7 días en 3 o 4 dosis o en infusión continua), con un grado de recomendación C. Consideran opcionales el uso del test de función suprarrenal, el descenso de dosis al finalizar el período de tratamiento, la retirada anticipada si el shock revierte y la adición de fludocortisona oral.

No hay consenso sobre el papel de los corticoides en pediatría<sup>14</sup> ni sobre la dosis a emplear (varía de 1-2 a 50 mg/kg). Se recomienda el uso de hidrocortisona sólo en los pacientes con shock refractario a catecolaminas e insuficiencia suprarrenal sospechada o probada: niños con shock séptico grave y púrpura, niños que han recibido previamente tratamiento con corticoides y niños con anomalías en la hipófisis o glándula suprarrenal. La Task Force para el soporte hemodinámico de los recién nacidos y niños con shock séptico<sup>15</sup> recomienda el uso de hidrocortisona en los pacientes

con shock refractario a catecolaminas y concentraciones de cortisol inferiores a 18 µg/dl.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis  
■ Ensayo clínico controlado

1. Saito T, Takanashi M, Gallagher E, Fuse A, Suzuki S, Inagaki O, et al. Corticosteroid effect on early beta adrenergic down regulation during circulatory shock: hemodynamic study and beta adrenergic receptor assay. *Intensive Care Med.* 1995;21:204-10.
2. Molijn GJ, Spek JJ, Van Uffelen JC, De Jong FH, Brinkmann AO, Bruining HA, et al. Differential adaptation of glucocorticoid sensitivity of peripheral blood mononuclear leukocytes in patients with sepsis or septic shock. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1799-803.
3. ● Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003;348:727-34.
4. Annane D, Sebille 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. ECC
5. Casares Vivas M, Raurich Puigdevall JM, Ayestarán Rota I, Llompert Santamaría E, Ibáñez Juvé J. Shock séptico e insuficiencia suprarrenal relativa. *Med Intensiva.* 2003;27:525-30.
6. Annane D, Sebille 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.
7. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and multiple organ failure, and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-74.
8. ● Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and metaanalysis. *BMJ.* 2004;329:480-8.
9. Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg.* 1976;184:333-41.
10. 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.
11. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomised, double-blind, single-center study. *Crit Care Med.* 1999;27:723-32.
12. Chawla K, Kupfer Y, Tessler S. Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med.* 1999;27:A33.
13. Keth D, Sprung CL. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32:S527-S33.
14. ● Parker M, Hazelzet J, Carcillo JA. Pediatric considerations. *Crit Care Med.* 2004;32:S591-S4.
15. ● Carcillo JA, Fields AI, Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med.* 2002;30:1365-78.