

Revista de la Asociación Mexicana de
Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Volumen
Volume **16**

Número
Number **2**

Marzo-Abril
March-April **2002**

Artículo:

**Esteroides en sepsis y choque séptico.
Un encuentro con ritos del pasado**

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com

Esteroides en sepsis y choque séptico. Un encuentro con ritos del pasado

Dr. Jorge Blas Macedo*

RESUMEN

El uso de los corticoesteroides como parte del tratamiento en pacientes con sepsis o en choque séptico ha sido controversial por décadas. En el pasado se llegó al consenso de que las dosis farmacológicas de esteroides no debían de ser utilizadas tanto en pacientes con sepsis como en choque séptico porque no incrementaban la supervivencia y sí podrían aumentar la morbi-mortalidad. Estudios actuales han mostrado resultados positivos, con evidencia de una reducción de la mortalidad en pacientes con sepsis o choque séptico. Varios efectos de los esteroides podrían explicar los resultados actuales, entre ellos el tratamiento de una insuficiencia adrenal "relativa", el aumento en la reactividad de los receptores y su bien conocido efecto antiinflamatorio. Sin embargo, antes de hacer cualquier recomendación para su uso en la clínica habrán de recabarse más estudios sólidos que confirmen lo anterior.

Palabras clave: Choque, sepsis, mortalidad, esteroides.

SUMMARY

The use of corticosteroids in patients with sepsis and septic shock has been controversial for decades. Over the last years, a consensus has developed that pharmacologic doses of steroids in sepsis and shock septic should not be used because they do not improve survival. However recent data show far more positive results, with a reduction in mortality principally in severe septic shock patients. Several reasons may explain the recently reported positive effects of corticosteroids during sepsis. These include the treatment of a "relative" adrenal insufficiency, and the increase in adrenergic receptivity in addition to the well-known anti-inflammatory effect. However, waiting for a confirmatory study remains mandatory before making any solid clinical recommendation.

Key words: Shock, sepsis, mortality, steroids.

La sepsis y su máxima expresión, el choque séptico, continúan siendo una de las causas de mayor mortalidad hospitalaria, de hecho representa la causa de mayor morbi-mortalidad en las unidades de cuidados intensivos, aunque el rango en promedio varía, se estima entre un 30 a un 50%. A pesar de que en las décadas de 1980 y 1990 se descubrieron nuevos y potentes antimicrobianos y medidas de sostén más sofisticadas, la tasa de mortalidad no se ha modificado prácticamente en los últimos 30 años.¹⁻³

Desde 1963, fecha en que aparecen los primeros estudios prospectivos aleatorios empleando los esteroides en dosis suprafisiológicas surge la controversia en cuanto a emplear o no estos fármacos

como un arma terapéutica en contra de la sepsis grave y el choque séptico.⁴⁻⁹ A partir de entonces el debate se mantendría en foros internacionales y la literatura médica sería invadida de estudios en pro y contra del uso de esteroides. Un ejemplo sería el estudio de Shummer et al¹⁰ en favor del tratamiento esteroideo. Sin embargo, estudios posteriores al señalado consignaban la falta de respuesta e incluso el riesgo de emplear los esteroides en estas entidades.¹¹⁻¹⁴ No obstante, su uso en la práctica clínica continuó a pesar de mantenerse la controversia, inclinándose a favor al encontrarse un efecto benéfico cuando se adicionaba al tratamiento en pacientes con fiebre tifoidea, meningitis, neumonía, y en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por citar algunas entidades nosológicas¹⁵⁻¹⁸

En el pasado la justificación para su empleo se concentró en la habilidad de los esteroides para reducir la actividad del sistema de complemento tanto en una vía como en otra. Además de lograr la in-

* Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Gral. del ISSSTE "Dr. Santiago Ramón y Cajal" Durango, Dgo, México.

hibición leucocitaria, con lo que perdían la facultad para adherirse y formar conglomerados en el endotelio, lo que se consideró suficiente sustento para confiar en su eficacia.¹⁹ Para lograrlo se emplearon dosis altas de esteroides tanto hidrocortisona como dexametasona. El empleo en humanos en los estu-

dios iniciales fueron mostrando resultados promisorios, sin embargo, no quedaba claro qué dosis era la apropiada, varios estudios mostraron diferentes resultados como lo muestra el *cuadro I*. Más adelante dos recientes meta-análisis concluyeron que el empleo de esteroides era inefectivo e incluso

Cuadro I. Estudio clínico con altas dosis de glucocorticoides en sépsis y choque séptico.

Terapia (Referencia)	Dosis	Diseño del estudio	Criterio de inclusión
Metilprednisolona ⁷	30 mg/kg (x4)	Doble ciego	Choque séptico
Metilprednisolona ⁵	30 mg/kg seguido de 45 mg/kg	Doble ciego	Sepsis
Metilprednisolona ⁴	30 mg/kg (x4)	Doble ciego	Sepsis
Metilprednisolona o dexametasona ⁶	30 mg/kg* o 6 mg/kg*	Doble ciego	Choque séptico
Dexametasona ⁹	6 mg/kg	Abierto	Choque séptico
Metilprednisolona o dexametasona ¹⁰	30 mg/kg* o 3 mg/kg*	Doble ciego	Choque séptico
Betametazona ¹¹	1 mg/kg diario (x3)	Doble ciego	Sepsis severa
Hidrocortisona ¹²	1,050 mg x 6 días	Doble ciego	Sepsis

* Se repite como sea necesario.

Cuadro II. Características de los nueve estudios empleados en el meta-análisis de Cronin et al.*

Autores	Año	Número de pacientes	Tipo de estudio	Producto	Dosis	Duración	Objetivo final
Brennet II ¹² Estudio cooperativo)	1963	194	Abierto	H	300 mg	6 días	Fallecimiento mortalidad y complicaciones
Klatersky et al ¹¹	1971	85	Abierto	B	1 mg/kg	3 días	Mortalidad y complicaciones
Shummer ¹⁰	1976	172	Doble ciego	M	30 mg/kg	Máx. 6 dosis en 24/h	Mortalidad y complicaciones
Thompson et al ¹⁴	1976	60	Doble ciego	M	30 mg/kg	Máx. 6 dosis en 24/h	Mortalidad y complicaciones
Lucas et al ⁹	1984	48	Abierto	D	2 mg/kg	2 días	Mortalidad y complicaciones
Sprung et al ⁶	1984	59	Abierto	M	30 mg/kg	1 dosis	Mortalidad y complicaciones
Bone et al ⁸	1987	381	Doble ciego	M	30 mg/kg	1 día	Mortalidad y complicaciones
Administración para veteranos ⁵	1987	223	Doble ciego	M	30 mg/kg	9 días	Mortalidad SIRA
Luce et al ⁷	1988	75	Doble ciego	M	30 mg/kg	1 día	Complicaciones

B: Betametazona; D: Dexametasona; H: Hidrocortisona; M: Metilprednisolona; SIRA: Síndrome insuficiencia respiratoria aguda.

* Cronin et al. Corticosteroids treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the Literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430-39.

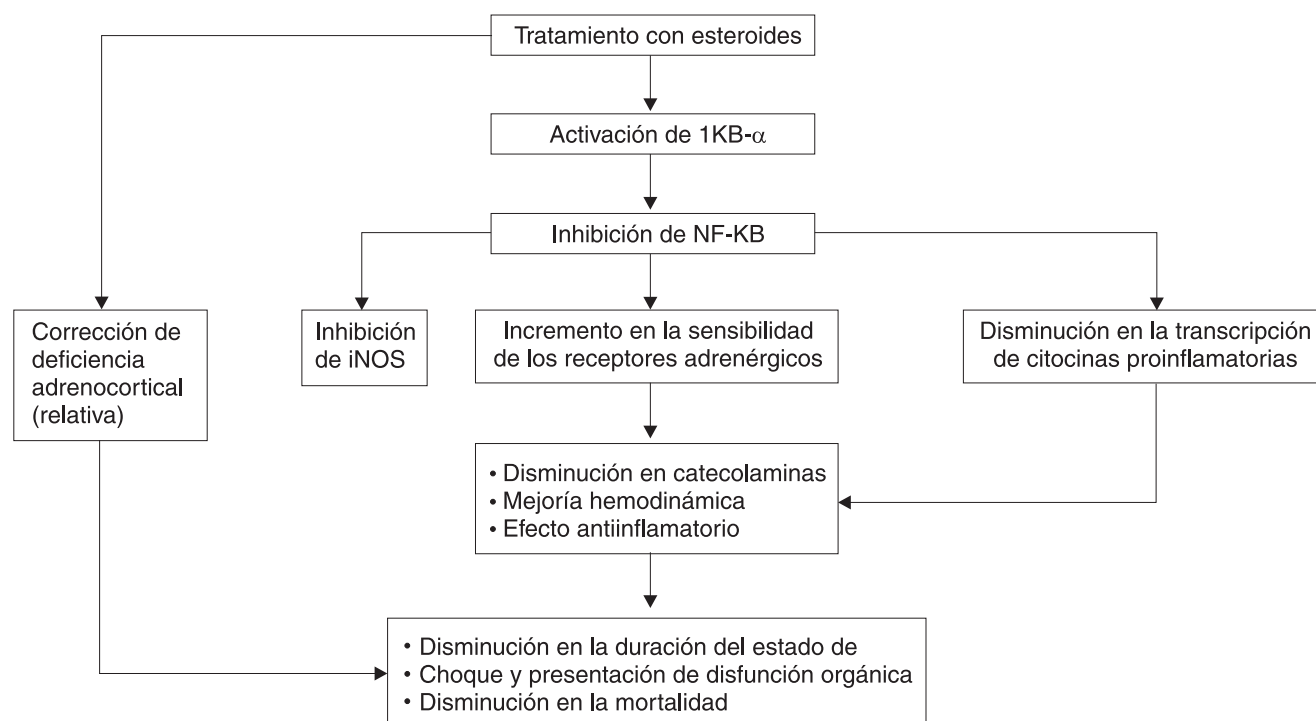
riesgoso en el paciente séptico (*cuadros II y III*). Posterior a la publicación de estos resultados la mayoría de los clínicos abandonó el uso de esteroides en la sepsis como herramienta terapéutica. Simultáneamente en los inicios de los ochenta co-

Cuadro III. Resultados de los estudios empleados en el meta-análisis de Cronin et al.*

Estudio	Año	Número de pacientes	Riesgo relativo	95% Intervalo de confianza
Bennet IL ¹²	1963	194	1.72	1.23-2.41
Klastersky et al ¹¹	1971	85	0.97	0.65-1.45
Shummer ¹⁰	1976	172	0.30	0.13-0.72
Thompson ¹⁴	1976	60	1.01	0.77-1.31
Lucas et al ⁹	1984	48	1.09	0.36-3.27
Sprung et al ⁶	1984	59	1.11	0.74-1.67
Bone et al ⁸	1987	381	1.35	0.98-1.84
Administración para veteranos ⁵	1987	223	0.95	0.57-1.58
Luce et al ⁷	1988	75	1.07	0.72-1.60

* Cronin et al. Corticosteroids treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;231:430-39.

mienza la búsqueda de tratamientos antiinflamatorios no esteroideos en la sepsis grave y choque séptico, nuevas teorías y por ende estudios con diferentes agentes se desarrollan con resultados desalentadores, en un meta-análisis se revisó el tratamiento esteroideo vs no esteroideo sin obtenerse significancia para el tratamiento no esteroideo en reducir la mortalidad.²⁰⁻²⁸ Nuevamente renace el interés por los esteroides. Básicamente dos estudios grandes doble ciego demostraron que un tratamiento prolongado (10 a 15 días) de una dosis relativamente baja de esteroides (120-140 mg de hidrocortisona). Reduce la mortalidad en pacientes con sepsis por *Pneumocystis carinii*.^{29,30} Estudios actuales doble ciego con muestras pequeñas demuestran resultados positivos.^{31,32} Las dosis fueron de 100 mg de hidrocortisona 3 veces al día en un estudio, en el otro un bolo de 100 mg inicial seguido por una infusión de 0-18 mg/kg/h durante 5 a 10 días disminuyendo progresivamente la dosis de acuerdo a la mejoría clínica. Finalmente un estudio francés multicéntrico reporta una reducción significativa en la mortalidad.³³



1 KB-α: Inhibidor del factor nuclear Kappa. NF-KB: Factor nuclear Kappa. INOS; Inducción de óxido nítrico.

Figura 1. Efectos benéficos de los esteroides en la sepsis severa y choque séptico.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Se han explicado varios mecanismos por los cuales los esteroides resultan benéficos en la sepsis (*figura 1*). En primer lugar se ha considerado como tratamiento para una "relativa" insuficiencia suprarrenal definida como una baja respuesta a una prueba de estimulación con corticotropina, que se asocia a su vez con un pobre pronóstico en el paciente con choque séptico. Este patrón se encuentra sólo en un 30% de pacientes y la deficiencia absoluta es inusual.³⁴ Lo señalado en el párrafo anterior sugiere que la efectividad de la hidrocortisona no está relacionada a la deficiencia adrenocortical o al menos la definición de la misma no es aplicable en presencia de choque séptico.

RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Varios factores se han involucrado en la falta de respuesta por parte de los receptores adrenérgicos, entre ellos se menciona la producción de óxido nítrico, con un papel principal en la sepsis.³⁵ Como resultado de la desensibilización de los receptores que pueden ser alfa y beta existirá hiporreactividad miocárdica y vascular, los esteroides actuarían a nivel de los receptores mejorando su función, en estudios como el de Saito et al³⁶ demostraron que el uso de metilprednisolona mejoró el estado hemodinámico de los pacientes por restaurar el número de receptores beta, lo que permitió el retiro paulatino de los vasopresores.

EFFECTO ANTIINFLAMATORIO

Además del efecto antiinflamatorio ya conocido ampliamente, ahora se ha explicado la participación de los esteroides en la activación del inhibidor del factor nuclear kappa B. Este último es un potente transcriptor de señales para la producción de citocinas proinflamatorias.³⁷ Estudios en animales han demostrado que la endotoxemia,³⁸ la hemorragia³⁹ y la hiperoxia,⁴⁰ aumentan la activación del factor nuclear kappa B. La participación de los esteroides en este escenario es producir o incrementar la proteína inhibidora conocida como factor inhibidor kappa B (IKB). El incremento en este inhibidor producirá una reducción en la respuesta inflamatoria, de tal manera que las dosis actuales empleadas de esteroides disminuyen la respuesta inflamatoria sin llegar a un estado inmunosupresivo.

CONCLUSIÓN

Resulta interesante que después de décadas de investigación no se pueda establecer la fisiopatología exacta por la cual los esteroides están ligados al tratamiento en la sepsis y el choque séptico. La reactivación en el interés de utilizar los esteroides requieren de confirmación, los errores del pasado no deberían repetirse, empezando por utilizar diseños de investigación adecuados, grupos más homogéneos deben ser estudiados con la finalidad de demostrar la eficacia de los esteroides como tratamiento. En tanto habrá que esperar para hacer una recomendación sólida en el contexto clínico a favor de los esteroides como tratamiento terapéutico en el choque séptico. Es importante enfatizar que cualquier nido potencial de infección necesita ser identificado, evidenciado y tratado en la forma requerida, antes de comenzar con un tratamiento esteroideo aun en dosis fisiológicas y en periodos cortos de tiempo, siempre habrá de considerarse el beneficio y los efectos adversos a los que estos fármacos están ligados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shoemaker WC, Shapiro L, Gelfand AJ. Citocinas en la enfermedad. En: Shoemaker WC, Ayress, Grennik, Holbrook RR, editores. *Tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva* 4 ed, Argentina: Panamericana, 2002:562-565.
2. Flores UD. Fisiopatología del estado de choque. En: Díaz de Leon M, Aristondo MG, Briones Garduño JC, editores. *Medicina Crítica Diagnóstico y Terapéutica*, México: Editora Mexicana, 2001:97-111.
3. Munford SR. Sepsis y shock séptico En: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher RJ, editores, Harrison, *Principios de Medicina Interna*, 14 ed, Argentina McGraw-Hill 2000:885-890.
4. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317:653-658.
5. The veterans administration systemic sepsis cooperative study group: Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987;317:659-655.
6. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EG. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock: A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1984;311:1137-1143.
7. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD et al. Ineffectiveness of high-doses methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:62-68.
8. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP et al. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1987;92:1032-1036.
9. Lucas CE, Ledgerwood AM. The cardiopulmonary response to massive doses of steroids in patients with septic shock. *Arch Surg* 1984;119:537-541.

10. Shumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976;184:333-341.
11. Klatersky J, Cappel R, Debusscher L. Effectiveness of betamethasone in management of severe infections. *N Engl J Med* 1971;284:1248-1250.
12. Cooperative Study Group. The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infection. *JAMA* 1963;183:462-465.
13. Slotman GJ, Fisher CJ Jr, Bone RC et al. Detrimental effect of high-dose methylprednisolone sodium succinate on serum concentrations of hepatic and renal function indicators in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1993;21:191-195.
14. Thompson WL, Garley HT, Lutz BA et al. Inefficacy of glucocorticoids in shock (double-blind study). *Abstr Clin Res* 1976;24:25A.
15. Hoffman SL, Punjabi NH, Kumala S et al. Reduction of mortality in chloramphenicol treated severe thyroid fever by high dose dexamethasone. *N Engl J Med* 1984;310:82-88.
16. Odio CM, Faingezicht I, Paris M et al. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991;324:1521-1531.
17. Montaner JS, Lawson LM, Levitt N et al. Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderate severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1990;113:14-20.
18. Meduri GN, Chinn AJ, Lefer KN et al. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS: Patterns of response and predictors of outcome. *Chest* 1994;105:1516-1527.
19. Hammerschmidt DE, White JG, Craddock PR et al. Corticosteroids inhibit complement-induced granulocyte aggregation: A possible mechanisms for their efficacy in shock states. *J Clin Invest* 1979;63:798-803.
20. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP et al. Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: A randomized double-blind multicenter study. *Crit Care Med* 1991;19:1339-1347.
21. Bernard GB, Wheeler AP, Russell JA et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 1997;336:912-918.
22. Fisher CJ, Slotman GJ, Opal SM. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: A randomized open-label, placebo-controlled multicenter trial. *Crit Care Med* 1994;22:12-21.
23. Fisher CJ, Dhainant JF, Opal SM. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. *JAMA* 1994;271:1836-1840.
24. Abraham E, Wunderink R, Silverman H. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. *JAMA* 1995;273:934-941.
25. Panacek EA, Marshall J, Fichkoff S et al. Neutralization of TNF by a monoclonal antibody improves survival and reduces organ dysfunction in human sepsis: Results of the MONARCS trial. *Chest* 2000;118:885(abstr).
26. Fein AM, Bernard GR, Criner GJ et al. Treatment of severe systemic inflammatory response syndrome and sepsis with a novel bradykinin antagonist, deltibant (cp0127). *JAMA* 1997;277:482-487.
27. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
28. Zeni F, Freeman B, Natanson CH. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: A reassessment. *Crit Care Med* 1997;25:1095-1100.
29. Montaner JS, Lawson LM, Levitt N et al. Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderate severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1990;113:14-20.
30. Gagnon S, Boota AM, Fischl MA et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1990;113:14-20.
31. Bollaert PE, Charpentier C, Levy S et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-650.
32. Briegel J, Forst H, Haller M et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective randomized double-blind, single center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-732.
33. Amano D et al. Effects of the combination of hydrocortisone (HC) and flucortisone (FC) on mortality in septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:46.
34. Rothwell PM, Udwadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991;337:582-583.
35. Vincent JL, Zhang H, Szabo C et al. Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:17.
36. Saito T, Takanashi M, Gallager E et al. Corticosteroids effects on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: Hemodynamic, study and beta-adrenergic receptor assay. *Intensive Care Med* 1995;21:204-210.
37. Auphan UJ, Di Donato C, Rosette A et al. Immunosuppression by glucocorticoids, inhibition of NF-kB activity through induction of IKB-alpha synthesis. *Science* 1995;270:286-290.
38. Blackwell TS, Blackwell TR, Holden EP et al. *In vivo* antioxidant treatment suppresses nuclear factor KB activation and neutrophilic lung inflammation. *J Immunol* 1996;157:1630-1637.
39. Le Tulzo Y, Shenkar R, Kaneko D et al. Hemorrhage increases cytokine expression in lung mononuclear cells mice: Involvement of catecholamines in nuclear factor (NF)-kB regulation and cytokine expression. *J Clin Invest* 1997;99:1516-1524.
40. George CL, Fantuzzi G, Bursten S et al. Effects of lisofylline on hyperoxia induce lung injury. *Am J Immunol* 1999;276:L776-L785.

Correspondencia:
 Dr. Jorge Blas Macedo.
 Margarita 136 Fracc. Jardines de
 Durango, Durango, Dgo. México
 C.P. 34200 Tel/Fax: 01618-8182733
 E-mail: blassm@prodigy.net.mx