

Curso sepsis grave: capítulo 29

REMI está dirigida exclusivamente a profesionales de la salud

[Primera página](#)
[Organigrama](#)
[Política de privacidad](#)
[Derechos de copia](#)

Secciones:

[Enlaces](#)
[Archivo](#)
[Club de lectura](#)
[Pautas de actuación](#)
[Debates](#)
[Casos clínicos](#)
[Arte y Medicina](#)

Revista:

[REMI 2001, Vol 1](#)
[REMI 2002, Vol 2](#)
[REMI 2003; Vol 3](#)
[REMI 2004; Vol 4](#)
[REMI 2005; Vol 5](#)
[Índice temático](#)
[Buscar](#)

Auspiciada por la



REMI suscribe los principios del código HON.
[Compruébelo aquí.](#)

Revista Electrónica de Medicina Intensiva

Artículo nº C29 Vol 5 nº 6, junio 2005.

Autor: Miguel Sánchez García



Corticoides en la sepsis grave y el shock séptico

1. Introducción

El empleo de corticoesteroides en pacientes con infección grave es un tema de discusión frecuente en las sesiones asistenciales de las unidades de cuidados intensivos. Esto es debido a que las pruebas de su eficacia disponibles en la literatura médica durante muchos años han sido escasas, contradictorias o incluso desaconsejaban su utilización [1, 2]. Sin embargo, los resultados de ensayos clínicos más recientes [3-6] sugieren que el empleo de corticoesteroides en determinados subgrupos, como los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) [3] o con shock séptico [4-6] se asocian a una reducción de la morbilidad y, posiblemente, de la mortalidad. Se ha comprobado repetidamente que en el shock séptico la administración iv de hidrocortisona en bolos [4, 5, 7, 8] o en infusión continua [6] permite reducir la dosis de infusión y la duración del tratamiento con noradrenalina, y que la relación PaO₂/FiO₂ mejora significativamente en pacientes con SDRA tras la administración de 6-metil-prednisolona (6MP) en bolos [3]. A su vez, en determinados subgrupos de pacientes con shock séptico, imposibles de identificar en el momento de la presentación del cuadro clínico, podría existir una mejoría del pronóstico relacionada con el empleo de hidrocortisona. Por este motivo, se ha reconsiderado la utilidad del tratamiento coadyuvante con corticoesteroides, hasta el punto de que recientemente se ha recomendado su empleo sistemático en pacientes en shock séptico [9]. Esta recomendación, en mi opinión, no está exenta de aspectos controvertidos y pendiente de revisión a la luz de los resultados de estudios que se publicarán en breve.

2. Razonamiento

Las acciones bioquímicas de la hidrocortisona y de los corticoesteroides sintéticos proporcionan un razonamiento muy atractivo y aparentemente “lógico” para su administración en pacientes con sepsis. Sus efectos moleculares conocidos son “biológicamente plausibles” porque actúan sobre alteraciones bien estudiadas en estados sépticos y a las que se ha atribuido el daño tisular local [10, 11], las alteraciones sistémicas [7, 8] y la morbilidad y mortalidad asociadas. Conviene por ello recordar de manera resumida algunos de los mecanismos de la respuesta inflamatoria a la invasión microbiana relacionados con la acción de los corticoesteroides y sus efectos clínicos.

Recientemente se han identificado y categorizado varios tipos de receptores situados en la superficie de las células que participan en la respuesta del huésped a la invasión microbiana [12]. Este grupo de receptores es capaz de reconocer con gran especificidad determinadas estructuras moleculares o “patrones” microbianos, por lo que se les denomina “pattern-recognition receptors” (PRRs). Los PRRs pueden identificar componentes estructurales concretos de los microorganismos, llamados “pathogen-associated molecular patterns” (PAMP), presentes en bacterias Gram negativas, bacterias Gram positivas, hongos, virus y protozoos. Ejemplos de PAMPs son el lipopolisacárido de las bacterias Gram negativas y los peptidoglicanos de los cocos Gram positivos. Entre los PRRs, la familia de receptores más conocida es la de los llamados “toll-like receptors” (TLRs). Hasta la fecha se han identificado 10 tipos de TLRs, cada uno de ellos con

especificidad para determinado “PAMP”. Por ejemplo, el TLR número 4 reconoce específicamente al lipopolisacárido de la pared de las bacterias Gram negativas [13]. Los PRRs seguidamente transmiten la señal al interior de la célula y como resultado de este proceso de interiorización se activan moléculas mediadoras citoplasmáticas de varios tipos [14]. Se está describiendo un número creciente de estas moléculas que intervienen tanto en la transmisión, como la modulación de la señal desde la superficie celular hasta el ADN llamadas “adaptadores”. Algunos de los adaptadores están situados en íntima relación estructural con la porción intracitoplasmática de los PRR. Asimismo, existen varias enzimas citoplasmáticas, las “quinasas”, cuya función es la degradación de las moléculas que inhiben a los factores de transcripción nuclear. Estos factores de transcripción son los responsables de activar el proceso de la síntesis de mediadores humorales de la sepsis, entre los que se encuentra el factor de transcripción nuclear kappa B (NFkB). NFkB es un dímero que puede presentarse en forma de homo o heterodímero y del que pueden encontrarse variantes en función de la combinación de las proteínas pertenecientes a la “familia NFkB” que lo componen. Estas proteínas son p50, p65, c-REL, p52 y REL-B, siendo la forma o combinación más abundante en la mayoría de las células el heterodímero p65-p50. NFkB se encuentra inactivo en el citoplasma celular debido a que está asociado a su inhibidor (IkB), del que asimismo existen 3 variantes que comparten la función inhibitoria, IkB α , IkB β y Bbl-3. La degradación de IkB por la acción del complejo enzimático de las “quinasas de IkB”, llamado IKK, “libera” al complejo NFkB y permite su traslocación nuclear. Como ya se ha comentado más arriba, este proceso es consecuencia de la activación de alguno de los TLRs situados en la superficie celular por productos virales, bacterianos, citoquinas proinflamatorias, moléculas de adhesión, hipoxia o bien el estrés físico-químico. Conviene mencionar que la activación de NFkB es un proceso rápido, que se produce en pocos minutos a partir de la estimulación extracelular. Una vez en el núcleo de la célula, NFkB actúa sobre el ADN en receptores específicos que representan regiones relacionadas con el comienzo de la transcripción y que están situadas en varios genes sensibles a la acción de NFkB. De esta manera se inicia la transcripción del DNA al RNA, que se caracterizan por codificar moléculas que participan en la respuesta inflamatoria. Entre estas se encuentran citoquinas como TNF α e IL-1 β , quimioquinas como RANTES, moléculas de adhesión celular como ICAM-1 y VCAM-1, enzimas como la sintetasa inducible del óxido nítrico y la ciclooxigenasa. El papel de TNF- α , IL-1 β y las moléculas de adhesión celular como “estimuladores” y, al mismo tiempo, “producto final” del proceso proinflamatorio mediado por NFkB sugiere la posibilidad de un circuito de retroalimentación positiva que conduce a una situación de “hiperinflamación” o inflamación persistente.

Actualmente, los datos disponibles no permiten asegurar con exactitud cuál es la importancia de la activación de NFkB en pacientes con diferentes cuadros sépticos, con o sin disfunción multiorgánica asociada. Aun más compleja es la valoración del papel de NFkB en cada momento evolutivo del paciente. Esto es debido a que existen aún pocos trabajos clínicos que hayan estudiado NFkB *in vivo*, es decir, en pacientes con sepsis. Entre ellos se encuentra un trabajo realizado por Arnalich y cols. [15] en una serie de 34 pacientes que cumplían criterios de sepsis grave en algún momento de su ingreso hospitalario. El hallazgo principal de este estudio es que la actividad media de NFkB en el núcleo de monocitos de sangre periférica en el momento del diagnóstico de sepsis grave es cuatro veces superior en pacientes que fallecen que en el grupo control y el doble de la de los pacientes que sobreviven a la sepsis grave. El análisis multivariante muestra que la actividad de NFkB y la concentración en sangre periférica del receptor soluble de interleukina 1 (IL-1ra) son las dos únicas variables asociadas de manera independiente a la mortalidad, mientras que no existe relación entre mortalidad y niveles plasmáticos de otras citoquinas pro y antiinflamatorias. En mi opinión, entre los resultados de Arnalich destaca el hecho de que el área bajo la curva ROC de NFkB es significativamente mayor que el de la puntuación APACHE-II y los niveles de IL-1ra. Los resultados del análisis cuantitativo de la actividad de NFkB en el núcleo de neutrófilos de sangre periférica en pacientes con aneurisma de aorta tóracoabdominal realizado por Foulds y cols. [16] también son compatibles con que NFkB juegue un papel protagonista en la sepsis y la disfunción orgánica. Concretamente, estos autores estudian una serie de 25 pacientes y encuentran que la actividad NFkB es significativamente superior en pacientes que durante el postoperatorio desarrollan disfunción mono o multiorgánica. Esta diferencia ya está presente en el periodo preoperatorio, se mantiene durante el periodo de clampaje de la aorta, así como durante la hora postreperfusión. No se hicieron determinaciones posteriores. Keh y cols. [17] aportan pruebas indirectas que sugieren que la activación de NFkB juega un papel importante en la fisiopatología del shock séptico. Estos autores detectan niveles plasmáticos elevados de mediadores humorales de la sepsis dependientes de NFkB y observan que la inhibición

de NFκB por hidrocortisona reduce estas concentraciones.

Es indudable el atractivo de la hipótesis del protagonismo de NFκB en el desarrollo y mantenimiento de la sepsis. El razonamiento se basa en que la activación descontrolada de NFκB induce la producción de proteínas clave mediadoras de la inflamación. En consecuencia, podría ser razonable considerar la inhibición de la activación de NFκB para mejorar el pronóstico de los pacientes con sepsis.

Al parecer, el mecanismo común de los procesos de degradación de IκB es un cambio del estado de oxidación-reducción intracelular, por lo que agentes antioxidantes, como la N-acetil-cisteína y los carbamatos, previenen la degradación de IκB y, por lo tanto, la activación de NFκB. En animales de experimentación el ditiocarbamato de pirrolidina (PDTC) demuestra ser un potente inhibidor de la activación de NFκB en varios modelos experimentales. Lauzurica y cols. [18], por ejemplo, observan en ratas que la administración de PDTC tras una inyección letal de lipopolisacárido bloquea la activación de NFκB en el tejido pulmonar y hepático, que previene la degradación de IκB, así como la traslocación nuclear de p50 y p60. También parece producirse cierto grado de protección al reducirse la mortalidad de los animales. En un modelo de disfunción multiorgánica tras administración de zymosan intraperitoneal [19], el PDTC atenúa el grado de disfunción, así como el daño tisular.

Los glucocorticoides (GC) de la corteza suprarrenal constituyen el principal sistema antiinflamatorio fisiológico, y recientemente se ha comprobado que precisamente ejercen un efecto inhibitorio sobre NFκB. Este hallazgo proporciona una razón “biológicamente plausible” para la utilización de corticoesteroides exógenos en estados inflamatorios agudos y crónicos, lógicamente más convincente que planteamientos previos más empíricos.

Los GC endógenos y exógenos actúan uniéndose al receptor glucocorticoide (RGC), que se encuentra inactivo en el citoplasma ligado a la “heat shock protein 90” (HSP90). El RGC es una proteína compleja perteneciente al grupo de receptores hormonales nucleares. La descripción de su estructura, que incluye zonas que le permiten la traslocación nuclear, la unión al HSP90 y la fijación al DNA, entre otras, excede el contenido del presente capítulo [20]. Al unirse el GC al RGC, éste se disocia de HSP90, lo que permite la traslocación nuclear del complejo GC-RGC. Los mecanismos mediante los que el RGC interfiere con la transcripción de mediadores proinflamatorios son la unión a zonas específicas del DNA llamadas “glucocorticoid response elements” (GRE) y la interacción con factores de transcripción nuclear mediante: 1) la unión a p65, formándose un complejo inactivo con NFκB, 2) induciendo la transcripción del gen de IκBα, 3) bloqueando la degradación de IκBα mediante el aumento de la síntesis de IL-10, 4) impidiendo la degradación de IκBα inducida por TNF-α y 5) compitiendo por “coactivadores” necesarios para la unión de factores nucleares al DNA. Los GC no solo interfieren con la actividad de NFκB, sino también otros factores de transcripción como, por ejemplo, AP-1.

Existen varios factores determinantes, así como cuadros clínicos y enfermedades en los que está reducida o, muy excepcionalmente, aumentada la sensibilidad de la célula a los GC. Entre estos factores se encuentran el tipo y la intensidad del estímulo nocivo y las características genéticas del paciente. Estas circunstancias han sido revisadas por Bamberger [20] y, más recientemente, por Meduri [21] y Franchimont [22]. De hecho, es conveniente mencionar que el modelo expuesto más arriba respecto a la activación e inhibición de NFκB es una simplificación. Existen datos en la literatura que complican nuestra comprensión de los fenómenos pro y antiinflamatorios en la sepsis, así como nuestra toma de decisiones clínicas. En los experimentos que basan la demostración de la activación o inhibición de NFκB en la disminución o aumento de IκBα [19], la interpretación de los resultados se complica por el hecho de que la activación aguda y transitoria de NFκB depende de la degradación de IκBα, pero la activación persistente es regulada por IκBβ [23]. Además, niveles aumentados de IκBα pueden significar mayor inhibición de NFκB, pero también mayor actividad, puesto que NFκB induce la síntesis de IκBα [24]. Muy llamativos, por no encajar en nuestros esquemas, son también algunos resultados experimentales que muestran que la actividad de NFκB es necesaria para la resolución del proceso inflamatorio [25]. También se ha comprobado que la estimulación prolongada de la célula induce la aparición predominante de otros componentes de la familia NFκB [26], como homodímeros de p50 y p52, que ejercen una acción inhibitoria sobre la síntesis de mediadores proinflamatorios. Por consiguiente, la inhibición farmacológica de NFκB en estos casos causaría un estado de inflamación persistente. Teóricamente

podría llegar a ser preferible disponer de sustancias inhibitoras de NFκB con acción más selectiva sobre determinados componentes de NFκB que la de los GC.

NFκB también parece ejercer una función antiapoptótica [27] fisiológicamente muy relevante para tipos de células como los enterocitos y los hepatocitos. Esta función antiapoptótica parece ser decisiva para prevenir la muerte celular de los linfocitos T inducida por TNF-α [28]. Podría deducirse, por lo tanto, que la inhibición farmacológica de NFκB en pacientes críticos se asocia a riesgos como la inmunodepresión o la disfunción hepática por apoptosis de los hepatocitos.

Por último, el curso clínico de determinadas enfermedades genéticas que se caracterizan por la síntesis de moléculas defectuosas de NFκB y de IκB, sugiere que son necesarios niveles basales de NFκB para proteger de la apoptosis a determinados tipos celulares y que la puesta en marcha de la respuesta inmunológica adecuada, particularmente frente a la infección bacteriana, requiere la plena activación de NFκB.

Como ya se ha comentado, los GC endógenos, integrados en el eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal, constituyen el principal sistema antiinflamatorio natural. La existencia de cuadros clínicos agudos de inflamación sistémica prolongada, causados por infección o no, y asociados a disfunción multiorgánica, sugiere que este sistema no siempre es eficaz. Como se ha comprobado repetidamente que en muchos de estos pacientes la cortisolemia no es baja, se ha acuñado el término “insuficiencia suprarrenal relativa” (ISR). De hecho, Annane y cols [29] observan que precisamente pacientes en shock séptico con las concentraciones plasmáticas de cortisol más elevadas, superiores a 34 µg/dl, pero con un ascenso inferior a 9 µg/dl en respuesta a la estimulación farmacológica con 250 µg de ACTH constituyen el grupo de peor pronóstico y presentan una mortalidad del 82%. La ISR en teoría puede deberse a secreción inadecuada de cortisol en circunstancias en las que los requerimientos son muy elevados, así como a la resistencia de los tejidos a su acción. Existen pruebas que sugieren la existencia de ambos mecanismos. Las citoquinas circulantes como TNF-α, IL-1β e IL-6 1) inhiben la secreción de CRH, ACTH, y la síntesis de cortisol en la corteza suprarrenal inducida por ACTH y 2) inducen la resistencia tisular a los GC al reducir su afinidad por el RGC y el GRE.

3. Resultados clínicos

En estudios experimentales realizados en los años 60 y 70, se comprobó que la administración de 6MP, en algunos casos preventiva, en otros inmediatamente después de inducirse la infección experimental [30], se asociaba a una reducción significativa de mortalidad. Los primeros intentos, pocos años más tarde, de estudiar la utilidad de una intervención antiinflamatoria no selectiva en pacientes con diferentes cuadros con inflamación sistémica, como lo es la administración de corticoesteroides, dieron resultados negativos. Los criterios de inclusión de los estudios eran extremadamente variables y abarcan desde “no definidos”, hasta el shock séptico, pasando por la sepsis y la sepsis grave. Esta variabilidad hace muy difícil la interpretación de los resultados de los metaanálisis [1, 2], porque la población resultante incluida es heterogénea. Estos primeros trabajos se caracterizaban por emplear en todos los casos un régimen de administración muy precoz, en las primeras horas de ingreso en la unidad de cuidados intensivos o sospecha de sepsis. Asimismo, se emplearon elevadísimas dosis de hasta 30 mg/kg de peso de 6MP y de muy corta duración. En la mayoría de los ensayos la administración de corticoides cesaba en 24 horas, administrándose únicamente un total de 1 a 2 dosis de medicación. Uno de los metaanálisis [1], realizado con los nueve ensayos clínicos de asignación aleatoria que cumplían unos requisitos mínimos de calidad y publicados hasta 1993 [1], muestra un mayor riesgo relativo (1,13; IC 95%: 0,99-1,29) de fallecer asociado a recibir 6MP, que por poco no alcanza significación estadística. Esta tendencia hacia una mayor mortalidad en los pacientes tratados con corticoide se mantiene en el análisis de subgrupos como el de los ensayos con mayor o menor calidad metodológica o la comparación de los pacientes con shock séptico. Cronin y cols. no detectan una mayor incidencia de infección adquirida durante el tratamiento, pero en este apartado los estudios presentan una alarmante falta de información. En dos estudios se observa una mayor tendencia a la mortalidad atribuida a infección en pacientes que recibieron 6MP. La incidencia de sangrado digestivo también es ligeramente mayor en el grupo tratado, sin que la diferencia sea estadísticamente significativa. El otro metaanálisis publicado el mismo año por Lefering [2] llega a las mismas conclusiones que el grupo de Cronin. Estos datos lógicamente desaconsejaban el uso de corticoesteroides en pacientes con sepsis o shock séptico, por lo que se abandonó esta práctica durante más de una década.

Frente a esta pauta de administración precoz de corticoides como tratamiento precoz y coadyuvante del shock séptico, la otra manera de utilización no infrecuente es el tratamiento de rescate. Se trata de administrar, generalmente 6MP, a pacientes que tras una o dos semanas de terapia antibiótica adecuada de la infección y medidas de soporte correctas continúan presentando signos de sepsis y/o persisten disfunciones de un número variable de sistemas u órganos. Este régimen esteroideo se emplea prácticamente siempre en pacientes con SDRA [31, 32]. Esta estrategia busca el efecto de la 6MP sobre la fase fibroproliferativa del SDRA, que se piensa que se produce a partir de la segunda semana de evolución del cuadro. Como es bien sabido, pacientes con SDRA prolongado excepcionalmente están en situación de fallo “mono-orgánico” estrictamente respiratorio. La mayoría de ellos continúa necesitando infusión de aminas vasoactivas, es decir, se encuentra en shock séptico, y presenta grados variables de disfunción renal o trombopenia u otras alteraciones asociadas al estado séptico mantenido. Por lo tanto, el tratamiento tardío o de rescate con un ciclo de 6MP que se administra ante la evolución clínica adversa del paciente, en mi opinión, corresponde a un escenario clínico y a un subgrupo de pacientes claramente diferenciado del tratamiento precoz en pacientes con shock séptico. Asimismo, es altamente probable que el estado inmunológico subyacente del paciente tampoco sea comparable.

Tratamiento coadyuvante

Como ya se ha comentado, los resultados de ensayos clínicos en los que se administraron dosis muy elevadas de 6MP a las pocas horas del diagnóstico del cuadro séptico y durante un periodo muy corto de tiempo llevaron a desaconsejar el empleo de corticoides en la sepsis y el shock séptico [1]. Sin embargo, en los años 90, varios investigadores retomaron la línea de investigación del tratamiento coadyuvante en pacientes con shock séptico. En estos casos se ha utilizado la hidrocortisona administrada a dosis mucho menores, en bolos o en perfusión, durante 5 a 7 días, o bien hasta la retirada del soporte vasoactivo [5, 6]. Esta iniciativa se basaba en una serie de resultados de pequeños estudios abiertos que mostraban, por ejemplo, que la infusión continua de una dosis baja de hidrocortisona en una serie de 57 pacientes con sepsis grave y shock séptico atenuaba la respuesta inflamatoria sistémica y revertía la dependencia de aminas de los pacientes en shock séptico [33].

Annane y cols. [4] han llevado a cabo el mayor ensayo clínico de tratamiento coadyuvante con hidrocortisona en pacientes con shock. Los criterios de inclusión de este trabajo seleccionan un subgrupo de pacientes particularmente graves que requieren ventilación mecánica, presentan disfunción renal precoz y/o respiratoria y lactato sérico elevado. La gravedad de los pacientes de este ensayo se refleja en la elevada mortalidad del grupo control, que es del 62%. Con una ventana para la inclusión de solamente 3 horas desde el comienzo del cuadro, los pacientes recibían hidrocortisona y fludrocortisona o placebo durante 7 días. La mortalidad comparativa observada se queda por debajo de las expectativas que este ensayo multicéntrico había creado. Concretamente, la administración de hidrocortisona a todo paciente que ingresa en la unidad con shock séptico no reduce significativamente la mortalidad “intra-UCI” ni tampoco a los 28 días. Los resultados de este ensayo clínico sugieren que podría considerarse una estrategia de administración rutinaria empírica en espera de los resultados de la prueba de estimulación con ACTH, puesto que en los pacientes sin reserva funcional suprarrenal, o “no respondedores” (aumento de cortisol inferior a 9 µg/dl), se demuestra una reducción significativa de la mortalidad tanto “intra-UCI”, como a los 28 días. Dos metaanálisis publicados recientemente [34, 35] sobre el uso de corticoides en la sepsis llegan a similares conclusiones. La eficacia de este tratamiento depende de la duración, prolongada, y de la dosis, baja, del corticoesteroide administrado. Actualmente nos encontramos a la espera de la publicación de los resultados del estudio “CORTICUS”, un ensayo clínico multicéntrico con administración de hidrocortisona en pacientes con shock séptico.

Tratamiento de rescate

El planteamiento del tratamiento de rescate tiene la ventaja teórica de no tratar casos de pacientes que evolucionan favorablemente en pocos días con el tratamiento convencional, es decir, antibióticos y medidas de soporte. Asimismo, en pacientes extremadamente graves en shock refractario a la expansión de volumen y a la infusión de aminas vasoactivas y que nunca se consiguen estabilizar y fallecen en las primeras horas de ingreso, probablemente tampoco pueda esperarse un efecto beneficioso de los corticoesteroides exógenos. La incógnita respecto a esta

actitud expectante es que la sepsis es un proceso dinámico y que actualmente no disponemos de marcadores que nos permitan decidir el momento adecuado del comienzo del tratamiento.

La activación intensa y, sobre todo, su persistencia, de mecanismos celulares que conducen a la transcripción de genes proinflamatorios es la hipótesis más aceptada actualmente para explicar la inflamación sistémica que caracteriza a pacientes con SRIS/sepsis y SDMO, incluido el SDRA. Como ya se ha comentado, el tratamiento de rescate con 6-MP ha sido estudiado en pacientes con SDRA. Varios autores observan una mejoría significativa de la función respiratoria a lo largo de la primera semana en relación con la administración prolongada de 6-MP. Biffl y cols. [31], por ejemplo, han publicado aumentos significativos de la razón PaO₂/FiO₂ a lo largo de los 7 primeros días de tratamiento esteroideo y una sorprendente supervivencia del 83% en una serie no controlada de 6 pacientes con SDRA tardío persistente. Meduri y cols. [3] ha realizado el único ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo en pacientes con SDRA grave (“lung injury score” igual o superior a 2,5) y persistente publicado hasta la fecha actual. Sus datos muestran una mejoría significativa de la función respiratoria asociada a la administración prolongada (32 días) de 6-MP, así como una reducción llamativa de la mortalidad al alta de la unidad de cuidados intensivos. Ningún paciente, 0 de 16, del grupo fallece en la unidad y el 62%, 5 de 8, del grupo placebo. La mortalidad hospitalaria es de 2 pacientes (12%) y 5 pacientes (62%), respectivamente. El comité de ética local obligó a Meduri a interrumpir el estudio, ante la significación estadística de sus resultados y por cumplirse los criterios preestablecidos de parar la inclusión de pacientes, tras haber estudiado solamente 24 casos, 16 tratados y 8 controles. El pequeño tamaño de esta serie desgraciadamente reduce el peso de sus resultados. El autor ha publicado recientemente un resumen de su extensa experiencia sobre la fisiopatología y el tratamiento del SDRA [36]. Actualmente estamos a la espera de la publicación del otro ensayo clínico de administración tardía de 6-MP en el SDRA grave, conocido como “Late Steroid study in ARDS”. Según la [página web](#) del estudio, ya concluyó la fase de reclutamiento y el manuscrito se encuentra en fase de publicación.

El SDRA aislado, sin disfunción de otros órganos o sistemas, es muy poco frecuente. De hecho, el SDMO es una enfermedad que afecta en grado variable a muchos órganos y sistemas, en la cual el SDRA es el componente pulmonar. Las principales series que comunican el efecto de los corticoesteroides en el SDRA [3, 6, 31] todas en realidad describen pacientes en situación de SDMO. Meduri [3] y Briegel [6] específicamente comunican mejorías en las puntuaciones MODS [37] y SOFA [38] de los grupos tratados asociadas a reducciones de la mortalidad. El defecto principal de los estudios publicados hasta la fecha con tratamiento de rescate, aunque con resultados muy sugerentes, tienen un tamaño muestral muy pequeño para permitir recomendaciones generales.

4. Conclusiones

En mi opinión la administración de corticoesteroides en pacientes con sepsis grave y, especialmente, shock séptico es una intervención que tiene un trasfondo biológico razonable y resultados clínicos positivos como para ser considerada en determinados pacientes. Sin embargo, también parece evidente que quedan algunas incógnitas por resolver en cuanto a la población, el momento, la duración, la dosis y la molécula a administrar y que, por lo tanto, representa un territorio de investigación básica y clínica con muchas incógnitas.

5. Bibliografía

1. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23: 1430-1439.
2. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1294-1303.
3. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 159-165.
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: 862-871.

5. 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: 645-650.
6. 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: 723-732.
7. Annane D, Bellissant E, Sebille V, Lesieur O, Mathieu B, Raphael JC et al. Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 589-597.
8. Bellissant E, Annane D. Effect of hydrocortisone on phenylephrine--mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 293-303.
9. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-873.
10. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, Wunderink RG, el Torky M, Leeper KV, Jr. Fibroproliferative phase of ARDS. Clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 1991; 100: 943-952.
11. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, Wunderink RG, Tolley E, Winer-Muram HT et al. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. Patterns of response and predictors of outcome. *Chest* 1994; 105: 1516-1527.
12. Aderem A, Smith KD. A systems approach to dissecting immunity and inflammation. *Semin Immunol* 2004; 16: 55-67.
13. Miyake K. Endotoxin recognition molecules, Toll-like receptor 4-MD-2. *Semin Immunol* 2004; 16: 11-16.
14. Takeda K, Akira S. TLR signaling pathways. *Semin Immunol* 2004; 16: 3-9.
15. Arnalich F, Garcia-Palomero E, Lopez J, Jimenez M, Madero R, Renart J et al. Predictive value of nuclear factor kappaB activity and plasma cytokine levels in patients with sepsis. *Infect Immun* 2000; 68: 1942-1945.
16. Foulds S, Galustian C, Mansfield AO, Schachter M. Transcription factor NF kappa B expression and postsurgical organ dysfunction. *Ann Surg* 2001; 233: 70-78.
17. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 512-520.
18. Lauzurica P, Martinez-Martinez S, Marazuela M, Gomez dA, Martinez C, Sanchez-Madrid F et al. Pyrrolidine dithiocarbamate protects mice from lethal shock induced by LPS or TNF-alpha. *Eur J Immunol* 1999; 29: 1890-1900.
19. Cuzzocrea S, Rossi A, Pisano B, Di Paola R, Genovese T, Patel NS et al. Pyrrolidine dithiocarbamate attenuates the development of organ failure induced by zymosan in mice. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2016-2025.
20. Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr Rev* 1996; 17: 245-261.
21. Meduri GU, Carratu P, Freire AX. Evidence of biological efficacy for prolonged glucocorticoid treatment in patients with unresolving ARDS. *Eur Respir J Suppl* 2003; 42: 57S-64S.
22. Franchimont D, Kino T, Galon J, Meduri GU, Chrousos G. Glucocorticoids and inflammation revisited: the state of the art. NIH clinical staff conference. *Neuroimmunomodulation* 2002; 10: 247-260.
23. Thompson JE, Phillips RJ, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Ghosh S. I kappa B-beta regulates the persistent response in a biphasic activation of NF-kappa B. *Cell* 1995; 80: 573-582.
24. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene* 1999; 18: 6853-6866.
25. Lawrence T, Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willoughby DA. Possible new role for NF-kappaB in the resolution of inflammation. *Nat Med* 2001; 7: 1291-1297.
26. Zhong H, May MJ, Jimi E, Ghosh S. The phosphorylation status of nuclear NF-kappa B determines its association with CBP/p300 or HDAC-1. *Mol Cell* 2002; 9: 625-636.
27. Karin M, Lin A. NF-kappaB at the crossroads of life and death. *Nat Immunol* 2002; 3: 221-227.
28. Senftleben U, Li ZW, Baud V, Karin M. IKKbeta is essential for protecting T cells from TNFalpha-induced apoptosis. *Immunity* 2001; 14: 217-230.

29. Annane D, Sebille V, Troche 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: 1038-1045.
30. Hinshaw LB, Archer LT, Beller-Todd BK, Benjamin B, Flournoy DJ, Passey R. Survival of primates in lethal septic shock following delayed treatment with steroid. *Circ Shock* 1981; 8: 291-300.
31. Biffl WL, Moore FA, Moore EE, Haenel JB, McIntyre RC, Jr., Burch JM. Are corticosteroids salvage therapy for refractory acute respiratory distress syndrome? *Am J Surg* 1995; 170: 591-595.
32. Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, Stentz F. Prolonged Methylprednisolone Treatment Suppresses Systemic Inflammation in Patients with Unresolving Acute Respiratory Distress Syndrome. Evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 983-991.
33. Briegel J, Kellermann W, Forst H, Haller M, Bittl M, Hoffmann GE et al. Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The Phospholipase A2 Study Group. *Clin Investig* 1994; 72: 782-787.
34. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004; 329: 480-488.
35. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 2004; 141: 47-56.
36. Meduri GU. Levels of evidence for the pharmacologic effectiveness of prolonged methylprednisolone treatment in unresolving ARDS. *Chest* 1999; 116: 116S-118S.
37. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-1652.
38. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-710.

Miguel Sánchez García

Hospital "Príncipe de Asturias", Alcalá de Henares, Madrid

©REMI, <http://remi.uninet.edu>. Junio 2005.

Palabras clave: Sepsis grave, Shock séptico, SDRA, Corticoides.