

Corticoides en la Sepsis, la Evidencia Disponible

Corticoids in Sepsis, the Available Evidence

Fecha de recepción: Agosto 21, 2021, **Fecha de aceptación:** Diciembre 20, 2021,
Fecha de publicación: Diciembre 27, 2021

**María Monterrosa-Robles^{1*},
Candelaria Cortazar-
Barreto², Yuranis Navarro-
Alvarez³, Fabio Pérez-
Contreras⁴, Fabio Salas-De la
Hoz⁵**

Resumen

El tratamiento con corticosteroides en el shock séptico refractario ha sido históricamente una gran controversia, teniendo en cuenta los resultados heterogéneos encontrados en los diferentes ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, a la luz de la evidencia actual, se reconoce que, a pesar de no tener un impacto significativo en la mortalidad, tiene beneficios al reducir la duración del shock, el uso de vasopresores, la estancia en la unidad de cuidados intensivos y en los días de Ventilación mecánica. Metodología: Se realizó una revisión narrativa sobre corticosteroides en shock séptico, mediante una búsqueda sistemática en PubMed, Medline, Cochrane y RIMA, de artículos en inglés y español, desde el 1 de enero de 1980 al 1 de agosto de 2021 tomando como palabras clave shock septicémico. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, corticosteroides. Se realizó una revisión crítica de la evidencia mediante la metodología GRADE (Grados de Recomendación, Valoración, Desarrollo y Evaluación), calificando la calidad de la evidencia y el nivel de recomendación. Se incluyeron un total de 20 artículos. Se verificaron las listas de referencias de todos los estudios identificados previamente. Conclusiones: El uso de corticoides podría ser beneficioso en pacientes con shock séptico refractario por su beneficio en la reducción de días de shock, uso de vasopresores, estancia en cuidados intensivos y días de ventilación mecánica, pero su uso debe ser individualizado teniendo en cuenta el lado efectos asociados a su uso, como hipernatremia, hiperglucemia y debilidad muscular en pacientes críticamente enfermos.

Palabras claves: Shock séptico; Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; Hormonas suprarrenales; DeCS

- ¹ Departamento de Medicina Interna, Universidad del Sinú, Colombia
- ² Departamento de Doctor, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia
- ³ Departamento de Médico, Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia
- ⁴ Department of Doctor, Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia
- ⁵ Departamento de Internista, Clínica Zayma, Montería, Colombia

*Correspondencia:

María Monterrosa-Robles

Tel: +57 3116570627

 carom360@gmail.com

Abstract

The treatment with corticosteroids in refractory septic shock has historically been of great controversy, taking into account the heterogeneous results found in the different randomized clinical trials. However, in light of the current evidence, it is recognized that, despite not having a significant impact on mortality, it has benefits by reducing the duration of shock, the use of vasopressors, the stay in the intensive care unit and in the days of mechanical ventilation. Methodology: a narrative review about corticosteroids in septic shock was carried out, through a systematic search in PubMed, Medline, Cochrane, and RIMA, for articles in English and Spanish, from January 1, 1980 to August 1, 2021 taking as keywords septic shock, systemic inflammatory

response syndrome, corticosteroids. A critical review of the evidence was carried out using the GRADE methodology (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation), rating the quality of the evidence and the level of recommendation. A total of 20 papers were included. The reference lists of all previously identified studies were checked. Conclusions: The use of corticosteroids could be beneficial in patients with refractory septic shock due to its benefit in reducing days of shock, use of vasopressors, stay in intensive care and days of mechanical ventilation, but its use should be individualized taking into account the side effects associated with their use, such as hypernatremia, hyperglycemia and muscle weakness in critically ill patients.

Keywords: Septic shock; Systemic inflammatory response syndrome; Adrenal hormones; DeCS

Introducción

La Sepsis

La sepsis corresponde a una respuesta inadecuada a un proceso infeccioso sospechado o confirmado, que es capaz de generar disfunción orgánica múltiple (DOM) y aumentar el riesgo de mortalidad [1]. Históricamente, la sepsis se definía como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) asociada a un proceso infeccioso de cualquier etiología. Es así como Bone y cols. En 1992 realizan por primera vez el documento de consenso para la definición de sepsis [2]. En esta definición se incluía el término de sepsis grave, para todos los pacientes que presentaban hipotensión arterial o se les documentaba al menos un laboratorio sugestivo de falla de órganos; y el término de choque séptico para todos los pacientes que presentaban hipotensión severa que fuese refractaria a fluidoterapia y requería soporte vasopresor. Esta definición a pesar de ser muy práctica, no era perfecta. Esto es debido a que el SRIS, puede encontrarse presente en otras condiciones distintas a un proceso infeccioso activo; como la pancreatitis, las quemaduras, los politraumatismos [2]. Esto es evidenciable en diferentes estudios; Como el Churpek et al, [3] en donde aproximadamente el 47% de los pacientes hospitalizados podrían presentar algún grado de respuesta inflamatoria sistémica, sin encontrarse con un proceso infeccioso activo [3]. Así mismo, en Kaunuken et al, el 12% de los pacientes que presentaban sepsis al ingresar al servicio de urgencias, carecían de SRIS [4], de este modo, no posee la capacidad adecuada para discriminar de forma certera un proceso infeccioso activo, ni mucho menos, de definir severidad y riesgo de mortalidad en los pacientes.

Fondo

En 2016, surge la tercera definición de sepsis. En esta se toma como punto de partida la demostración de DOM asociada a un proceso infeccioso sospechado o confirmado [1]. El diagnóstico de disfunción de órgano se basa en el cálculo del score System-related Organ Failure Assessment (SOFA) mayor o igual a 2 puntos [1]. Este score ha sido avalado para los pacientes con sepsis desde hace más de 20 años, siendo muy útil para

predecir riesgo de mortalidad [5], sin embargo, no hacía parte del algoritmo diagnóstico hasta este consenso [1]. El diagnóstico de sepsis basado en el SOFA posee una buena correlación para pacientes internados en unidad de cuidados intensivos y para los hospitalizados en sala general [6]. El concepto de choque séptico, se fundamenta en la demostración de hipoperfusión tisular; de esta manera, se define como sepsis asociada a hipotensión severa que requiere inicio de soporte vasopresor además de la elevación de los niveles de lactato por encima de 2,0 mmol/L [1].

Dentro del enfoque inicial del paciente, contamos con una herramienta para detección rápida de pacientes con alto riesgo mortalidad, el qSOFA. Consiste en una puntuación conformada por 3 variables clínicas: alteración del estado de conciencia, una frecuencia respiratoria superior a 22 respiraciones por minuto y una tensión arterial sistólica menor o igual a 100mmHg. Un puntaje de 2 o más es capaz de discriminar de forma acertada los pacientes que podrían encontrarse con un cuadro de sepsis y son susceptibles para el cálculo de SOFA [7]. Al evaluar esta estrategia se demostró que es más efectiva para evaluar pacientes fuera de la unidad de cuidados intensivos [6].

Existe un grupo de pacientes, que presenta una evolución tórpida, con hipotensión persistente a pesar de encontrarse recibiendo infusión de drogas vasopresoras y terminan en una disfunción orgánica progresiva que los lleva a la muerte. Es así como se define choque séptico refractario a los pacientes que requieren dosis de noradrenalina mayor o igual a 0,5mcg/kg/min o un equivalente [8].

Los pacientes sépticos, a menudo, desarrollan insuficiencia adrenal relacionada con enfermedad crítica (CIRCI) [9]; la cual se define como un delta de cortisol (cambio en el cortisol basal a los 60 min a <9 µg/dL) después de la administración de 250mcg de ACTH o un cortisol plasmático aleatorio <10 µg/dL [10]. Esto es debido a una desregulación del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal, alteración en el metabolismo del cortisol (disminución del aclaramiento por supresión de la actividad de la enzima 5-alfa reductasa tipo 2) y a la resistencia periférica al cortisol [11]. Es por esto, que se ha propuesto la corticoterapia como una alternativa de tratamiento en los pacientes con choque séptico refractario y sospecha de insuficiencia suprarrenal.

En las recomendaciones de la guía de práctica clínica Surviving Sepsis Campaign 2016, el uso de los corticoides se limita a los pacientes con choque séptico refractario en los que se sospecha insuficiencia adrenal secundaria para reestablecer la estabilidad hemodinámica (recomendación débil, baja calidad de evidencia) [12]. A continuación, realizaremos un recuento histórico de la evidencia científica y hablaremos de los pros y los contras de la corticoterapia en los pacientes sépticos. De igual forma, mencionaremos las recomendaciones de su uso en algunos de los principales focos infecciosos (pulmonar, urinario, abdominal, meníngeo).

Evidencia de la Corticoterapia en el Paciente Séptico

Desde la década de los 50 ha surgido un interés especial sobre el uso de los corticoides en las enfermedades infecciosas. En 1984 Sprung y cols, realizaron un ensayo prospectivo de 59 pacientes con choque séptico, los cuales fueron aleatorizados para recibir 30 mg/kg de Metilprednisolona, 6 mg/kg de dexametasona o placebo. Se encontró que los grupos tratados con corticoides tuvieron mayor reducción del choque dentro de las primeras 4 horas ($P<0,05$), no hubo diferencias estadísticamente significativas en mortalidad [13].

En 1987 Bone y cols, realizaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, comparando en una corte de 882 pacientes, la administración de 30 mg/kg de Metilprednisolona cada 6 horas hasta completar 4 dosis con placebo. Sus End Point primarios fueron: reversión del choque y mortalidad a 14 días. No se encontró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad en ambos grupos. En el subgrupo de pacientes que ingresaron al estudio con niveles de creatinina ≥ 2 , se evidenció un aumento estadísticamente significativo de la mortalidad cuando se administró metilprednisolona ($P<0,01$) [14].

Ese mismo año Hinshaw y cols, realizaron un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en donde 223 fueron asignados a recibir Metilprednisolona (30 mg/kg en bolo, seguido de una infusión de 5 mg/kg/hora por 9 horas) o placebo. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a 14 días y la resolución de la infección fue más rápida en el grupo de pacientes tratados con placebo que en los tratados con corticoides ($P<0,03$) [15]. Llama la atención las dosis muy altas de corticoides que eran utilizadas en estos trabajos.

En la década de 1990, 3 ensayos clínicos pequeños demostraron que el uso de dosis bajas de hidrocortisona (200 a 400mg/día) resultó en una disminución más rápida del choque y menor requerimiento de drogas vasoactivas [16-18].

En 2002, Annane D. y cols, publicaron en JAMA el ensayo Frances. Un estudio multicéntrico, doble ciego controlado con placebo. Incluyó 300 pacientes de 19 centros, los cuales fueron aleatorizados a recibir hidrocortisona más fludrocortisona (50mg cada 6 horas y 50mcg respectivamente) o placebo. Se inició la terapia en las primeras 8 horas del choque y se continuó hasta los 6 días. Se estimó la reserva suprarrenal con test de estimulación de ACTH a dosis altas (250mcg), clasificándolos como reserva adecuada o inadecuada (aumento del cortisol >9 mcg/dL o <9 mcg/dL). En los pacientes con reserva suprarrenal inadecuada,

el uso de hidrocortisona se asoció a una menor mortalidad a 28 días ($P=0,02$) y reversión más rápida del estado de choque. Por el contrario, en los pacientes con reserva suprarrenal adecuada, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad ($P=0,81$) [19]. Este ensayo fue criticado por su alta mortalidad en el grupo placebo, así como la diferencia tan marcada en los resultados comparados con los del estudio CORTICUS [20].

En 2008, Sprung y cols. Realizaron el ensayo CORTICUS. Un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, que incluyó a 499 pacientes con choque séptico (independientemente de la dosis de vasopresores), los cuales fueron asignados a recibir hidrocortisona (50mg cada 6 horas por 6 días) o placebo. Previamente fue realizado el test de estimulación con ACTH, con los mismos criterios a los utilizados en el ensayo francés para definir reserva suprarrenal adecuada o inadecuada. No se encontró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad en ambos grupos, pero si se evidenció una menor duración del choque en el grupo tratado con hidrocortisona [20].

Posteriormente, en el año 2016, se publicó el estudio HYPRESS. En donde se asignó al azar 353 pacientes con sepsis grave, sin choque séptico, a recibir hidrocortisona (200mg/día por 5 días) o placebo. Fue realizado con la antigua definición de sepsis que incluía al menos 2 variables de SRIS asociado a un proceso infeccioso activo. No se encontró diferencias en la mortalidad a 28 días ni en la progresión a choque en ambos grupos. Sin embargo, el grupo tratado con hidrocortisona presentó una mayor tasa de efectos adversos (Hiperglicemia, debilidad muscular y aumento de las tasas de infecciones) [21].

El estudio ADRENAL, Es el trabajo más grande realizado de corticoterapia en pacientes con sepsis; fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, que incluyó 3800 pacientes los cuales fueron asignados al azar a recibir hidrocortisona (200mg/día por 7 días) o placebo. Sus End Points fueron: mortalidad por cualquier causa a 90 días, tiempo de resolución del choque, recurrencia del choque, días de estancia en UCI, duración de la ventilación mecánica, presencia de lesión renal aguda, aparición de una nueva infección intrahospitalaria. A pesar que no se encontró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a 90 días, se demostró una menor duración del choque ($P<0,001$), menor estancia en cuidados intensivos ($P<0,001$) y menos días de ventilación mecánica ($P<0,001$) en el grupo tratado con hidrocortisona [22]. Así mismo se realizó el estudio APROCCHSS, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, que incluyó a 1241 pacientes (médicos o quirúrgicos) con choque séptico, los cuales fueron asignados a recibir Hidrocortisona más Fludrocortisona (200mg/día y 50mcg/día respectivamente) o placebo. Se encontró beneficio en reducción de mortalidad en el grupo tratado con corticoides [23]. Sin embargo, cuando comparamos el ensayo APROCCHSS con el ADRENAL, vemos que incluía paciente con menor severidad, con menores dosis de vasopresores, menor porcentaje de infecciones intraabdominales y más infecciones pulmonares. Esto podría significar, que el beneficio de los corticoides podría depender de la severidad de la enfermedad o inclusive, del foco infeccioso presente.

En la Tabla 1 se resume la evidencia disponible en cada uno de los ensayos clínicos realizados de corticoides en sepsis.

Tabla 1. Resume la evidencia disponible en cada uno de los ensayos clínicos de corticosteroides en la sepsis.

Año / Autor	n	Características de los pacientes	Intervención	Conclusiones	Observaciones
NEJM, 1984					
Charles L. Sprung, MD					
Pacientes con shock séptico bajo los siguientes criterios: PAS (presión arterial sistólica) <90 mmHg o una disminución de 50 mmg en la PAS basal. Hipoperfusión tisular demostrada por alteración del estado mental u oliguria (<20 cc/hora), persistencia de hipotensión a pesar de la fluidoterapia con al menos 500 cc de NSS, bacteriemia documentada o sospecha de foco aparente de infección. 30 mg / kg de metilprednisolona o 6 mg/kg de dexametasona					
JAMA, 2002					
Annane D. cols 300 Pacientes con sepsis con respuesta inflamatoria sistémica activa. Hidrocortisona + fludrocortisona (50 mg cada 6 horas y 50 mcg respectivamente) versus placebo. El tratamiento continuó durante hasta 6 días. La reserva suprarrenal se estimó con la prueba de estimulación con ACTH. En el grupo de pacientes con reserva suprarrenal inadecuada (aumento de cortisol a 9 mcg / dl con dosis de ACTH de 250 mcg), la administración de corticoides se asoció con una menor mortalidad a los 28 días (P<0,02). En el grupo con reserva suprarrenal adecuada, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad (P=0,81). La alta mortalidad encontrada en el grupo de placebo es sorprendente.					
NEJM, 2008					
Venkatesh B. Finfer S. 3800 Pacientes adultos mayores de 18 años con sepsis diagnosticada por 2 o más criterios de respuesta inflamatoria sistémica, con ventilación mecánica invasiva y con al menos un vasopresor o inotrópico en las últimas 4 horas Hidrocortisona 200 mg al día durante 7 días versus placebo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 90 días. En el grupo tratado con hidrocortisona, se encontró una duración más corta del shock (P<0,001), una estancia más corta en la unidad de cuidados intensivos (P<0,001) y menos días de ventilación mecánica (P<0,001).					

Resultados de Metanálisis

Un metanálisis del 2018 que incluyó 22 ensayos, 7297 pacientes demostró que, comparado con placebo, la terapia con corticoides no disminuyó la mortalidad a corto o a largo plazo, sin embargo, presentó menor duración del choque (-1.52 días; 95% CI), menor estancia en cuidados intensivos (-1.38 días; 95% CI), menor duración de ventilación mecánica (-0.75 días; 95% CI) [24].

Conclusión

En conclusión, en tratamiento con corticoides debe ser individualizado para cada paciente. Los pacientes que más se benefician de esta intervención son los que presentan choque séptico refractario, y el uso de la corticoterapia (hidrocortisona 200mg/día por 7 días), podría ser útil para disminuir el requerimiento de vasopresores, acortar la duración del choque y la estancia en UCI, así como los días de ventilación mecánica.

Referencias

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101:1644-55.
- Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:958-64.
- Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372:1629-38.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça 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; 22:707-10.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:762.
- Marshall JC. Sepsis Definitions: A Work in Progress. *Crit Care Clin* 2018; 34:1-14.
- Bassi E, Park M, Azevedo LCP. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit Care Res Pract* 2013; 2013:1-10.
- Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Critical illness-related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med* 2017; 45:2078-88.
- Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008; 36:1937-49.
- Annane D, Pastores SM, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): A narrative review from a multispecialty task force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive Care Med* 2017; 43:1781-92.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43:304-77.
- Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock: A prospective, controlled study. *N Engl J Med* 1984; 311:1137-43.
- Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653-8.

15. 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; 317:659-65.
16. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Güven M, Keleştimur F, Tutuû A. Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care Lond Engl* 2002; 6:251-9.
17. 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.
18. 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.
19. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert P, François B, Korach J, Capellier G, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862.
20. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111-24.
21. Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S, et al. Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316:1775-85.
22. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2018; 378:797-808.
23. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J-P, Siami S, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 2018; 378:809-18.
24. Rygård SL, Butler E, Granholm A, Møller MH, Cohen J, Finfer S, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2018; 44:1003-16.