

ESTEROIDES EM SEPSIS

Rodrigo Cardoso Rabelo
MV, TEM, FCCS Cert., MSc., DSc.
Intensivet Consultoria
ricobveccs@gmail.com

1. Introducción

El uso de esteroides en pacientes con sepsis grave y shock séptico genera grandes polémicas desde hace más de cuarenta años. A pesar de los avances en el conocimiento de la patogénesis y tratamiento del shock séptico, su mortalidad sigue muy alta, entre 30 y 50%. En los últimos 50 años, los beneficios fueron muy modestos, y la caída en los índices de mortalidad fueron producto de la aparición de las unidades de terapia intensiva, la ventilación mecánica y el uso de antibióticos. El uso de esteroides a dosis altas en el manejo de esta patología jamás demostró beneficio en cuanto a reducción real de mortalidad. El grupo de la Dra. Ananne fue el primer en demostrar que en la sepsis, se produce un estado de insuficiencia suprarrenal relativa, y que el tratamiento de estos pacientes con dosis fisiológicas de hidrocortisona, reducía la mortalidad.

2. El papel de los Esteroides

La terapéutica con esteroides en la sepsis todavía resulta controversial. Hasta el momento los intentos de mejorar el pronóstico en la sepsis grave y el choque séptico a través de la modulación de la respuesta inflamatoria han resultado desafortunados y en algunos casos posiblemente fatales. La búsqueda de un tratamiento anti-inflamatorio para la sepsis grave ha sido de primera prioridad hace muchos años, sin embargo más de 40 estudios de moduladores de la respuesta inflamatoria no han resultado efectivos. Los esteroides pueden regular la síntesis y funcionamiento de las catecolaminas y de sus receptores, los cuales controlan el tono vascular y la perfusión orgánica. Las citoquinas proinflamatorias que se liberan en la sepsis alteran la respuesta esteroidea y producen efectos deletéreos como disfunción de catecolaminas e hipotensión refractaria. Además existe una disregulación de los receptores de catecolaminas con la utilización prolongada de catecolaminas exógenas y esto puede revertirse con la administración de bajas dosis de esteroides. Muchos estudios han demostrado que existen niveles elevados de cortisol en la sepsis y que el grado de elevación está relacionado con la severidad de la infección. En la sepsis, el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal se encuentra activado a través de mecanismos neurales y sistémicos. Las citoquinas circulantes como el factor de necrosis tumoral, la interleukina-1 y la interleukina-6 activan el eje hipotalámico-hipofisario independientemente, y cuando se combinan con efecto sinérgico. La sepsis también puede causar insuficiencia adrenal, la cual está asociada con un incremento en la mortalidad. Recientemente algunos autores han propuesto un síndrome de insuficiencia adrenal oculta en pacientes con choque séptico en presencia de concentraciones de cortisol normales y aún elevadas. La prevalencia de insuficiencia adrenal oculta (incremento de cortisol tras una prueba corta de estimulación con ACTH menor de 9 mg/dl) en la sepsis grave está estimada en alrededor de un 50%, así como su mortalidad en el día 28 de tratamiento es de cerca de un 75%. Así mismo, puede existir un síndrome de resistencia periférica en pacientes con choque séptico que puede ser responsable de una inflamación excesiva por mecanismo inmunes. Algunos estudios han indicado que dosis estresantes de hidrocortisona mejoran la hemodinamia en pacientes con choque séptico hiperdinámico que no responde a terapias convencionales, reduciendo el tiempo necesario para revertir el choque, el número de órganos implicados en la disfunción orgánica y la duración de la ventilación mecánica. Estos estudios afirman que la disfunción adrenocortical contribuye a la disminución en la respuesta vascular en pacientes con choque séptico.

3. Las recomendaciones

Los estudios clínicos más recientes evidencian que el beneficio del uso de esteroides en los pacientes con shock séptico, es dosis dependiente. En el pasado se empleaban grandes dosis esteroideas, inductoras de inmunosupresión, con la finalidad de bloquear la respuesta inflamatoria, que predisponían a la aparición de infecciones secundarias y retraso en el tiempo de resolución de estas infecciones. Hoy la mayor duda es cuando iniciar la terapia esteroidea. Actualmente el consenso se basa en iniciarse el tratamiento en los pacientes con mayor severidad de la enfermedad, en shock dependiente de drogas vasopresoras, por al menos 2 horas, y en los cuales había alta mortalidad en los grupos control. Un otro problema es el diagnóstico de la insuficiencia adrenal relativa. Todavía no existe una definición segura de los niveles adecuados de cortisol para empezar una reposición exógena, y tampoco sobre la mejor prueba diagnóstica. Una información segura en la cual podemos basarnos es la de que se hace necesario medir los niveles de cortisol libre y no solamente el total antes de indicar terapia esteroidea.

En pediatría no hay ninguna evidencia de que los esteroides se asocien a mejores resultados en niños con sepsis severamente enfermos, y aunque puedan ofrecerse a los más graves, su uso se relaciona con una mayor mortalidad. Algunos investigadores aún afirman que los clínicos deben mantener un mayor equilibrio en este tema, mirando siempre a los estudios clínicos randomizados y prospectivos. Esta información es muy importante desde el punto de vista médico veterinario ya que nos basamos en muchas de las conductas pediátricas en nuestra rutina clínica. Aún así continuamos sin estudios clínicos debidamente controlados, con un número significativo de pacientes, que pueda direccionar nuestra conducta terapéutica.

La literatura médica más actual recomienda el uso de esteroides en dosis fisiológicas por 5 días con reducción progresiva de la dosis, para tratar la insuficiencia suprarrenal relativa en adultos humanos, en shock séptico, dependientes de vasopresores. En los trabajos post-1997, la mortalidad media comparada entre los pacientes que recibieron esteroides y el grupo control fue de un 10% menor, mientras que en los estudios previos a 1989, no se evidenció tal beneficio.

4. Conclusiones

A pesar de los avances en el cuidado y tratamiento de los pacientes con choque séptico, la mortalidad permanece inaceptablemente alta. Los corticosteroides exógenos son agentes con poderosos efectos anti-inflamatorios utilizados para la modulación de la respuesta del huésped en el choque séptico durante décadas. Dos metaanálisis han sugerido que altas dosis de esteroides no ofrecen beneficio a los pacientes con choque séptico. Estos resultados no deben ser generalizados al tratamiento con bajas dosis de esteroides. Nosotros creemos que existen datos recientes que muestran que bajas dosis de esteroides acelera la interrupción del efecto de los vasopresores en el choque séptico refractario y puede mejorar el pronóstico. Los estudios actuales todavía no son lo suficientemente fuertes para definir conclusiones con respecto a juzgar pacientes con respuesta adecuada de cortisol a la ACTH. El estudio CORTICUS fue quizás uno de los más importantes y recientes y concluyó que a pesar de mejorar la velocidad de reversión del shock, hubo mayor índice de superinfección, y no hubo diferencias en la mortalidad a los 28 días. Mientras tanto, la terapia esteroidea debe ser considerada solo en el estado de choque séptico dependiente de vasopresores, en el que existe una insuficiencia adrenal oculta. Se recomienda el uso de esteroides en pautas cortas y altas dosis en infecciones muy graves de niños y adultos, ya con sepsis con SDRA en fase tardía o con insuficiencia suprarrenal previa conocida. En veterinaria podríamos comparar estas afecciones a la sepsis provocada por la gastroenteritis hemorrágica por parvovirus, erlichiosis, la neumonías asociadas a ventilación mecánica y otras patologías. También el uso de terapia de reemplazo racional con hidrocortisona en el estado de choque séptico dependiente de catecolaminas podría ser adaptado a nuestra rutina: 1 mg/kg/EV a cada 12 horas en perros y gatos, por al menos 5 días, que es el protocolo humano que más gana adeptos en la actualidad. También se podría intentar la dexametasona en dosis única precoz en los pacientes en shock séptico refractario. Pero sabemos que ningún de estos protocolos son aprobados o

comprobados para uso en la rutina clínica veterinaria, que aún necesita resultados más fiables de estudios más significativos.

Bibliografía

1. Abraham E: The International Sepsis Forum's controversies in sepsis: how will sepsis be treated in 2051? *Crit Care* 2002, 6.
2. Annane D: Cortisol replacement for severe sepsis and septic shock: What should I do? *Crit Care* 2002,6:190-191
3. Friedman G, Silva E, Vincent JL: Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998; 26:2078–2086.
4. Hamrahian A, Oseni T, Arafah B, et al. Measurements of Serum Free Cortisol in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2004; 350:1629-38.
5. Rivers E et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001,345:1368-1377
6. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008 Jan 10; 358(2): 111-24.
7. Vincent JL: Reflection and reactions: sepsis definitions. *Lancet Infect Dis.* 2002,2:135.