



## REVISIONES

### Administración de corticoides a los pacientes con sepsis grave y mejora de su mortalidad intrahospitalaria: Una revisión sistemática

Administration of corticosteroids to patients with severe sepsis and improvement of in-hospital mortality: A systematic review

Miriam Infante Garza<sup>1</sup>  
Manuel Piñero Zapata<sup>2</sup>  
Itxaso Goñi Bilbao<sup>1</sup>  
Celia Ferrando Martínez<sup>1</sup>  
Raquel Andía Horno<sup>1</sup>  
Gema Girón Poves<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

<sup>2</sup>Universidad Católica de Murcia (UCAM). Murcia. España.

<sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

E-mail: [miriam1993\\_ig@hotmail.es](mailto:miriam1993_ig@hotmail.es)

<http://dx.doi.org/10.6018/eglobal.17.4.321571>

Recibido: 14/02/2018

Aceptado: 2/06/2018

### RESUMEN:

**Objetivo:** Averiguar si existe evidencia científica que demuestre un efecto beneficioso del tratamiento con corticoides en los pacientes con sepsis grave o *shock* séptico. También precisar la mejor práctica clínica en el uso de los corticoides para el tratamiento de los pacientes que presentan sepsis grave o *shock* séptico. Nos proponemos determinar el perfil del paciente séptico con enfermedad crítica que puede beneficiarse de la administración de corticoides para su tratamiento.

**Metodología:** Búsqueda en bases de datos de gran evidencia, estableciendo unos criterios de inclusión y exclusión para obtener una mayor especificidad del tema. En la selección se siguieron las premisas del programa CASPe, y se incluyeron 9 artículos en nuestra revisión sistemática.

**Resultados y conclusiones:** La mayoría de las evidencias muestran que la administración de corticoides presenta un beneficio en la reversión del *shock*, pero no disminuye la mortalidad de los pacientes. Se observó que los pacientes que se benefician de este tipo de tratamiento, son aquellos que están más críticos, con puntuaciones en la escala APACHE II más altas. Por otro lado, la bibliografía muestra unos mejores resultados en relación al beneficio de este tratamiento, si se inicia de una forma precoz en los pacientes candidatos a recibir dicho tratamiento, y la mejor forma de administrarlos es en bomba de perfusión continua. Una posible causa de la heterogeneidad en los resultados en cuanto a los beneficios de la administración de los corticoides, podría relacionarse con una variación genética, tal y como mostró Schäfer *et al.*

**Palabras clave:** sepsis grave; *shock* séptico; corticosteroides; mortalidad.

## ABSTRACT:

**Objective:** To determine if there is scientific evidence to demonstrate a beneficial effect of corticosteroid treatment in patients with severe sepsis or septic shock. Also, to indicate the best clinical practice in the use of corticosteroids for the treatment of patients with severe sepsis or septic shock. We propose to determine the profile of the septic patient with critical illness that can benefit from the administration of corticosteroids for their treatment.

**Methodology:** Search in databases of great evidence, establishing criteria of inclusion and exclusion to obtain a greater specificity of the subject. In the selection, the premises of the CASPe program were followed, and 9 articles were included in our systematic review.

**Results and conclusions:** Most of the evidence shows that the administration of corticosteroids has a benefit in the reversion of shock, but does not decrease the mortality of patients. It was observed that patients who benefit from this type of treatment are those that are more critical, with APACHE II scores higher. On the other hand, the literature shows better results in relation to the benefit of this treatment, if it is started early in patients candidates for such treatment, and the best way to administer them is in a continuous infusion. A possible cause of the heterogeneity in the results regarding the benefits of corticosteroid administration could be related to a genetic variation, as shown by Schäfer et al.

**Keywords:** severe sepsis; septic shock; corticosteroids; mortality.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis es una respuesta orgánica, perjudicial y deletérea del huésped a un proceso infeccioso, que cursa con manifestaciones sistémicas producidas por la presencia de una respuesta inmune del huésped a la infección, la cual puede desencadenar en una sepsis grave y en *shock séptico*<sup>1-4</sup>.

Este estadio grave supone una disfunción del organismo, desencadenado por la sepsis, que se manifiesta con hipotensión arterial, acidosis láctica, oliguria, hipoxemia, pulsos distales débiles, disminución del llenado capilar, frialdad distal y alteración neurológica aguda<sup>1-5</sup>. La sepsis grave es el episodio intermedio entre la sepsis y el *shock séptico*<sup>6</sup>.

El *shock séptico* es un estadio avanzado de sepsis grave que no responde al tratamiento con fluidos, y por lo tanto, precisa de la administración de fármacos vasoactivos o inotrópicos para poder conseguir una presión arterial media mayor de 65 mmHg<sup>1, 3-5</sup>.

Etiopatológicamente, la sepsis puede ser producida por diversos agentes infecciosos, donde los más frecuentes suelen ser las bacterias, como la *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis*. Le siguen los virus, siendo más frecuentes adenovirus y citomegalovirus, seguidos por los parásitos donde destaca el *Toxoplasma gondii*. Con menos frecuencia se encuentran los hongos, como la *Candidasp.*<sup>3, 5</sup>

La sepsis presenta una elevada incidencia y morbimortalidad, sobre todo cuando desemboca en *shock* y en disfunción multiorgánica<sup>7-9</sup>. Gracias a los importantes avances en su manejo, la mortalidad ha disminuido; sin embargo, se observa un aumento de la incidencia y de las secuelas que desarrollan los supervivientes<sup>10</sup>.

La incidencia en España de sepsis grave es de 104 casos por 100.000 habitantes al año, con una mortalidad del 20.5%; en lo referido al *shock séptico* hay 31 casos por 100.000 habitantes al año, con una mortalidad del 45.7%<sup>9</sup>. Por lo tanto, se convierte la sepsis grave y el *shock séptico* en unos de los principales problemas de salud<sup>1</sup>.

En los últimos años, la evidencia científica ha sido primordial para la elaboración de nuevas recomendaciones y guías clínicas con el propósito de mejorar el manejo del paciente séptico. Entre estas recomendaciones, se incluye la administración de corticoides, donde dichos fármacos han sobrepasado el uso únicamente endocrino y

se utilizan como tratamiento coadyuvante<sup>8, 11</sup>. Los glucocorticoides son fármacos con efectos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores, que derivan de la hidrocortisona o cortisol; hormonas producidas por la corteza adrenal, imprescindibles para una correcta adaptación al estrés. Son fármacos que protegen al organismo de las consecuencias que puede desarrollar una respuesta inflamatoria indiscriminada.

Actualmente, los glucocorticoides son considerados como inmunorreguladores y no como inmunosupresores, ya que no anulan la secreción de algunas citoquinas, sino que incrementan la expresión de correceptores para las citoquinas y optimizan la respuesta de los linfocitos T11.

Por otra parte, estudios recientes sobre el uso de corticoides en este tipo de pacientes, y su posible efecto reductor de la mortalidad y mejora del pronóstico, muestran resultados controvertidos, ya que, a los corticoides se les relaciona con inmunosupresión y riesgo de sobreinfección en pacientes sépticos<sup>8, 10</sup>.

Es por ello que nos planteamos realizar una revisión sistemática, al objeto de averiguar si existe evidencia científica que demuestre un efecto beneficioso del tratamiento con corticoides en los pacientes con sepsis grave o shock séptico, así como establecer, en caso positivo, si se ha demostrado un manejo más conveniente, según la evidencia, de los corticoides en esta patología.

## METODOLOGÍA

### Diseño

El diseño del estudio fue el de una revisión sistemática de la evidencia presente en la literatura científica sobre la eficacia de la administración de corticoides en los pacientes que presentan *shock* séptico y sepsis grave con la premisa de responder a los objetivos planteados.

### Ámbito

La búsqueda de la literatura tuvo lugar entre Febrero y Abril de 2017, profundizando en diversas bases de datos bibliográficas con el fin de obtener información y revisar estudios previos sobre el tema expuesto. Las bases de datos utilizadas fueron Pubmed-Medline, *Web of Knowledge* (WOK) y SCOPUS, en las cuales las estrategias de búsqueda difirieron en función de la fuente empleada. Las palabras claves y los operadores booleanos utilizados fueron "*severe sepsis*" OR "*septic shock*" AND "*corticosteroids*" AND "*mortality*" descritas a través de DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud).

Para conseguir una mayor actualización sobre la materia se fijó como filtro temporal para la búsqueda los artículos editados en los últimos 5 años.

### Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron:

- Estudios de evidencia científica en los que se hubiese hecho uso de corticoides como tratamiento en pacientes diagnosticados de *shock* séptico o sepsis grave.
- Los estudios deberían haberse realizado en humanos adultos.
- El idioma de las publicaciones fuese el inglés o el español.

Se excluirían todos aquellos artículos que no cumpliesen con los criterios anteriormente nombrados o que evaluaran el uso de los corticoides en otro tipo de patología o diagnóstico distinto al de nuestros objetivos, así como todos los artículos publicados antes de 2012, a excepción de aquellos que tuviesen especial relevancia para el tema de interés y que no estuviesen incluidos en otros posteriores.

### **Recogida de datos**

Para la selección de los artículos incluidos, y a la hora de realizar la lectura crítica, se tuvieron en cuenta las premisas del programa CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme* Español). Se trata de un programa de habilidades para la lectura crítica del *Institute of Health Sciences* de Oxford, que tiene como objeto ayudar a adquirir habilidades en la búsqueda de información y en la lectura crítica. Se utilizó el esquema general de dicho programa, con el fin de obtener una certeza firme de cuáles son los resultados de cada uno de los artículos seleccionados, su validez y su aplicación en el ámbito que investigamos, donde se valoró la expresión de los resultados y los intervalos de confianza expresados en cada uno de los estudios seleccionados.

La selección fue llevada a cabo por un único evaluador, el cual tras la lectura crítica de cada uno de los artículos seleccionados decidió la inclusión o exclusión de cada uno de ellos en el estudio. De los 678 trabajos encontrados, el primer descarte se produjo mediante la lectura del título, para seguidamente realizar una lectura de los resúmenes, donde se descartaron todos aquellos artículos que no evaluaban el objeto de nuestra investigación, como aquellos que se realizaron en niños, donde fueron seleccionados 68 artículos. Tras la eliminación de artículos duplicados se llevó a cabo una lectura exhaustiva de 35 artículos, de los cuales fueron descartados 7 por utilizar una muestra muy pequeña o por la suspensión del estudio. De los 28 artículos fueron seleccionados finalmente 9 (Figura 1) para llevar a cabo la revisión sistemática, ya que el resto, bajo el punto de vista del evaluador, no aportaban información relevante sobre el tema tratado y en uno de los estudios los resultados aún están pendientes de analizar.

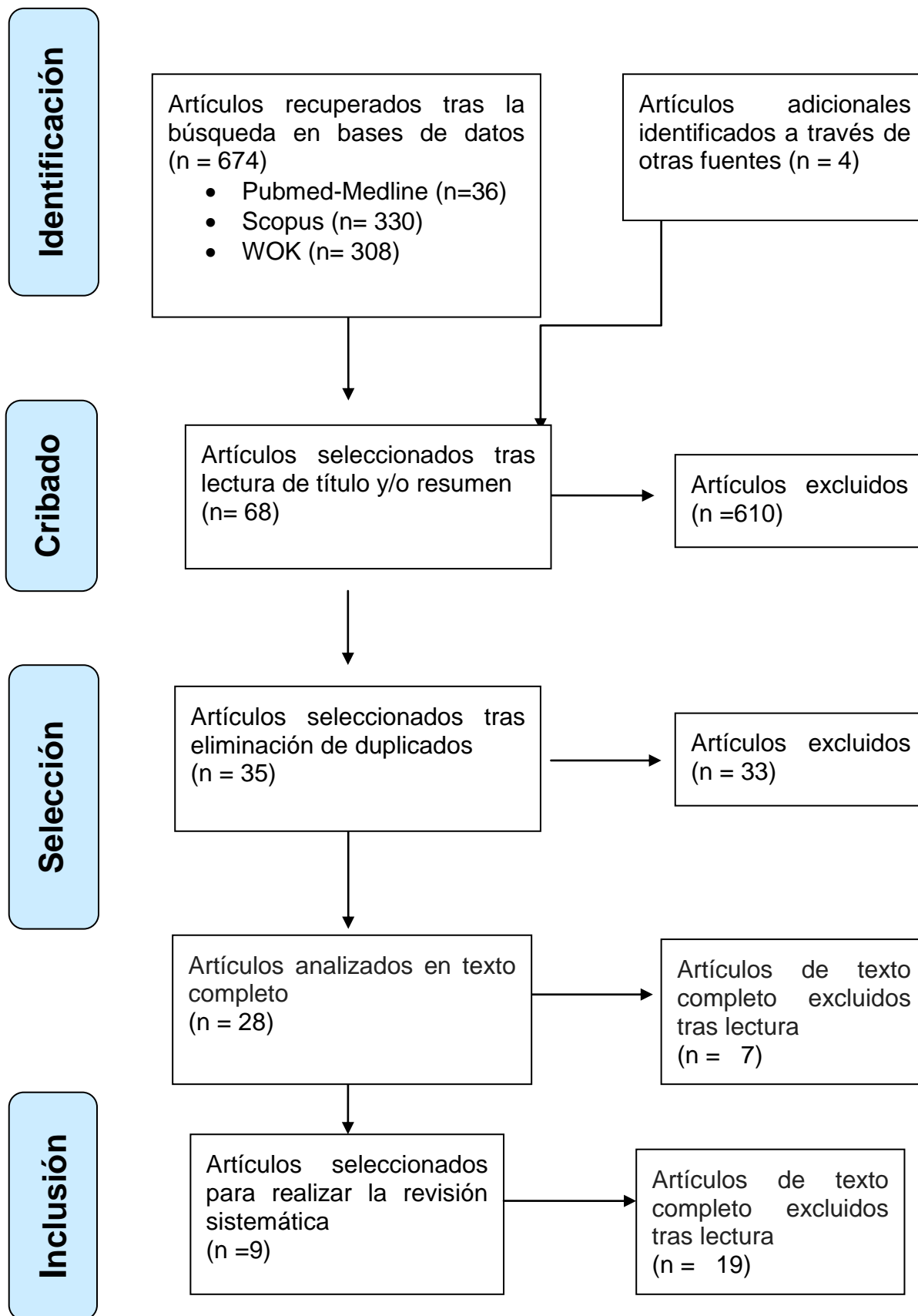
### **Determinación del nivel de evidencia y grado de recomendación**

En nuestra revisión fue utilizado, para establecer los niveles de evidencia científica aplicable a los artículos seleccionados, el modelo de clasificación de la “*US Agency for Healthcare Research and Quality*” y para determinar el grado de recomendación la clasificación “*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*” (SIGN).

### **Gestión bibliográfica**

El programa utilizado para la gestión bibliográfica de las referencias a incluir en el trabajo fue el Mendeley Desktop versión 1.17.9.

**Figura 1** Diagrama de flujo correspondiente a la selección de la evidencia



. Fuente: PRISMA 2009 *Flow Diagram*. Modificado por el autor.

## RESULTADOS

### Evidencia núm. 1

En base a la búsqueda realizada se encontró un análisis retrospectivo publicado por Park *et. al.*<sup>12</sup> en el que evaluaban la influencia de la administración precoz de corticosteroides a bajas dosis sobre la mortalidad en los pacientes diagnosticados de *shock* séptico. Seleccionaron a todos los pacientes admitidos en la UCI de un hospital de Corea, entre Enero de 2008 y Diciembre de 2009, diagnosticados de *shock* séptico que habían recibido bajas dosis (<300 mg/día) de hidrocortisona o similar, obteniendo una muestra de 112 pacientes. Se compararon los resultados obtenidos entre los que recibieron dosis de corticoides dentro de las primeras 6 horas del inicio de la hipotensión derivada del *shock* séptico, y los que se les administraron posteriormente a las 6 horas del comienzo de la hipotensión. Se obtuvo una mayor tasa de mortalidad en los del segundo grupo ( $p=0.0107$ ). Entre los que sobrevivieron al *shock* séptico, el tiempo medio de inicio de la terapia con corticoides es menor (6.5h) en relación a los que fallecieron (10.4h) ( $p=0.0135$ ). El tiempo de inicio del tratamiento de bajas dosis de corticoides se asoció con la mortalidad a los 28 días ( $OR=1.025$ ,  $p=0.0075$ ). Aunque la proporción de pacientes que mostraron una reversión del *shock* era similar en ambos grupos ( $p=0.0683$ ), los resultados de la tasa de mortalidad en la UCI eran mejores en los pacientes incluidos en el grupo que recibió los corticoides dentro de las 6 horas (32% vs. 49%) ( $p=0.0243$ ). Los sujetos incluidos en el grupo del inicio precoz de los corticoides presentaron una tasa de mortalidad a los 28 días menor del 37% con respecto a los de inicio más tardío y una diferencia similar en la tasa de mortalidad a los 90 días.(32% vs. 51%,  $p=0.0132$ ).

### Evidencia núm. 2

Por otro lado, en 2014 Wang *et.al.*<sup>13</sup>, realizaron un meta-análisis y revisión sistemática de la literatura existente hasta entonces sobre el uso de corticosteroides en el *shock* séptico, tenía como objetivo evaluar la mortalidad a los 28 días tras la administración de corticoides, y la reversión del *shock* a los 7 y a los 28 días. Fueron incluidas 8 publicaciones en dicho meta-análisis, donde un total de 1063 participantes fueron analizados para determinar la mortalidad a los 28 días. El grupo que recibió corticoides constaba de 535 participantes, y 528 formaban el grupo placebo. La mortalidad a los 28 días en el grupo casos fue de 227 (42.43%) frente a 237 (44.89%) en el grupo control. Por lo tanto no se obtuvo una diferencia significativa en cuanto a la mortalidad a los 28 días ( $OR=0.891$ ,  $p=0.371$ ). Con respecto a los resultados que obtuvieron al analizar la reversión del *shock*, se incluyeron 6 artículos con un total de 964 participantes, de los cuales 484 formaban parte del grupo casos y 480 del grupo control. El número de pacientes del grupo casos que obtuvo una reversión del *shock* a los 7 días fue 307 (63.43%) y 228 (47.50%) del grupo control. Por consiguiente, se obtuvo un aumento de la reversión del *shock* a los 7 días en aquellos pacientes que fueron tratados con corticoides ( $OR=2.078$ ,  $p<0.0001$ ). El análisis de los resultados de la reversión del *shock* a los 28 días incluyó 6 publicaciones que contaban con un total de 947 participantes, 478 pertenecían al grupo casos y 469 al grupo placebo. Dentro del grupo casos, se produjo la reversión del *shock* a los 28 días en 328 (68.62%), y en el grupo placebo ocurrió en 283 participantes (60.34%), así que también se produjo un aumento de la reversión del *shock* en los sujetos que recibieron corticoides. ( $OR=1.495$ ,  $p=0.006$ ).

### Evidencia núm. 3

En un estudio de cohortes publicado por Funk *et al.*<sup>14</sup>, se evaluó si existía un beneficio en los pacientes diagnosticados de *shock* séptico que recibieron dosis bajas de corticoides dentro de las primeras 48 horas tras su diagnóstico, comparándolos con otros sujetos con el mismo diagnóstico que no fueron tratados con corticoides. Se reclutaron 6663 pacientes, de los cuales 2031 recibieron corticoides intravenosos a bajas dosis (150-300 mg/día), y 4632 sujetos que no recibieron dicho tratamiento. Los pacientes incluidos en el grupo casos, tenían un APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) más alto que los pacientes del grupo control, así como presentaban un fallo multiorgánico mayor. La mortalidad fue similar en ambos grupos (35.5% vs 34.9%, HR=0.98, p=0.77). Se obtuvo un mayor beneficio de supervivencia del uso de corticoides en los pacientes que presentaban un APACHE II mayor, donde la reducción de la mortalidad fue del 5.2% (62.7% vs. 58.6%, HR=0.83, p=0.03). Se analizó la mortalidad en los sujetos que tenían una puntuación más baja en la escala APACHE II y habían sido tratados con corticoides, y se descubrió un mayor número de daños.

### Evidencia núm. 4

En otro estudio de casos-control aleatorizado publicado en 2015 por Póvoa *et al.*<sup>15</sup>, se evaluó el impacto clínico de los corticoides administrados solos o en conjunto con drotrecogina alfa activada (drotAA) en pacientes con *shock* séptico. Un total de 1695 pacientes diagnosticados de *shock* séptico fueron aleatoriamente divididos en 4 grupos, en el primer grupo recibirían terapia con esteroides junto con drotAA (n=436), en el segundo drotAA sin esteroides (n=414), en el tercero esteroides y placebo (n=403) y el último placebo y no esteroides (n=442). Los pacientes que presentaban una puntuación más alta en la escala APACHE II y SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), la necesidad de ventilación mecánica y terapia renal sustitutiva, eran los elegidos para recibir la terapia con corticoides. Algunos de estos pacientes, según fueran divididos aleatoriamente, recibían drotAA o placebo.

La mortalidad a los 28 y 90 días de los que fueron tratados con esteroides en relación con los que no los recibieron, no difiere con los que recibieron o no drotAA o placebo (p=0.27). Finalmente, la mortalidad a los 90 días en los pacientes con *shock* séptico tratados con drotAA o placebo, fue similar tanto en los que recibieron esteroides o no.

### Evidencia núm. 5

Tagami *et al.*<sup>16</sup>, llevaron a cabo un estudio retrospectivo donde usaron una base de datos nacional de Japón de pacientes hospitalizados en hospitales de emergencia de tercer grado, que habían sido sometidos a una laparotomía de abdomen abierto que desencadenó en un *shock* séptico refractario, los cuales requirieron el uso de uno o más fármacos vasoactivos incluyendo la noradrenalina. Se identificaron 2164 pacientes, los cuales fueron divididos en dos grupos, el grupo casos donde se les administró corticoides a dosis bajas (n=155) y el grupo control (n=2009). Los pacientes que fueron candidatos a recibir tratamiento a dosis bajas de corticoides fueron los que más vasopresina, carbapenem o transfusiones de sangre requerían. Los resultados que se obtuvieron no muestran una diferencia significativa en la mortalidad intrahospitalaria entre los casos y los controles (19.4% vs. 25.1%; -12.8 a 1.3), pero realizaron el puntaje de propensión donde sí existieron diferencias

significativas (17.6% vs. 25%; -9.9 a -5). La reducción de la mortalidad hospitalaria estimada asociada con la recepción de corticoides fue del 13.5%.

### **Evidencia núm. 6**

En un estudio de cohortes publicado en 2016 por Marik *et al.*<sup>17</sup>, realizaron un ensayo de casos control, en el cual sometieron a un grupo de pacientes diagnosticados de sepsis grave o *shock* séptico admitidos en la unidad de cuidados intensivos a un tratamiento con corticoides junto a vitamina C y Tiamina. Por otro lado, se analizaron los resultados obtenidos de un grupo de pacientes con las mismas características que no fueron tratados con corticoides, para compararlos entre sí y saber si obtuvieron beneficios los pacientes incluidos en el grupo tratado. Ambos grupos estaban formados por 47 pacientes, la mortalidad en el grupo casos fue del 8.5% y en el grupo control 40.4% ( $p < 0.001$ ).

### **Evidencia núm. 7**

El mismo año, Tongoo *et al.*<sup>18</sup> publicaron otro ensayo aleatorizado a doble ciego. Dicho ensayo estaba formado por dos grupos, de los cuales el grupo casos contaba con 98 participantes que recibieron un bolo de hidrocortisona en 10 ml de suero fisiológico cada 6 horas durante un periodo de 7 días, y el grupo control incluía 99 pacientes que recibían placebo con la misma forma periódica (bolo de suero fisiológico). La mortalidad a los 28 días en el grupo de intervención fue del 22.5%, mientras que en el grupo control fue del 27.3% ( $p = 0.51$ ;  $RR = 0.82$ ). Siguiendo la misma tendencia, la mortalidad a los 60 días fue similar, siendo en el grupo casos del 34.7% y en el grupo control del 40.4%, y  $RR = 0.86$  (IC95%: 0.60-1.23) ( $p = 0.46$ ).

### **Evidencia núm. 8**

En el estudio de cohortes prospectivo publicado en 2017 por Ibarra-Estrada *et al.*<sup>19</sup>, investigó el método de administración de los corticoides en los pacientes con *shock* séptico. Dividieron a los pacientes en dos grupos, uno formado por 27 pacientes a los que les administraron los corticoides en perfusión continua, y otro grupo de 32 pacientes al que les administraron los corticoides mediante un bolo intravenoso. Los pacientes que recibían los corticoides en bolo eran administrados 6 horas más tarde tras el inicio de la perfusión continua de corticoides. La media de horas de reversión del *shock* en el grupo de la administración continua fue de 59h mientras que en el grupo del bolo intravenoso fue de 108 horas ( $p = 0.001$ ). La mortalidad a los 30 días del inicio de la administración de los corticoides fue del 31.2% en el grupo de infusión continua, mientras que en el grupo de la administración en bolo fue del 55.6% ( $p = 0.06$ ). La reversión del *shock* a los 7 días en los pacientes que recibieron los corticoides mediante infusión continua fue mayor que los que la recibieron en bolo (83% vs. 63%;  $p = 0.004$ ).

### **Evidencia núm. 9**

Dejamos para el final del capítulo la exposición de este artículo que por su interés genético para el mecanismo de acción de los corticosteroides en la sepsis parece tener.

A lo largo de las últimas décadas números estudios han mostrado efectos tanto negativos como positivos en la mortalidad del *shock* séptico en relación con la



administración de corticoides, por lo que en 2014 se publicó un ensayo clínico aleatorizado por Schäfer et al.<sup>20</sup>, en el que investigaron la posible relación de la respuesta sistemática del organismo al uso de corticoides si podría estar determinada por una variación genética. Se trata del gen que se encarga de codificar el factor de transcripción nuclear (NF-KB1), el cual participa en la regulación del sistema inmune e induce la respuesta inflamatoria. Dicho gen presenta dos alelos, el alelo D (delección) y el alelo I (inserción). El polimorfismo fue asociado con un aumento de la expresión de dicho gen, lo que conlleva a una estimulación de los lipopolisacáridos, desencadenando una hiperinflamación, la cual podría ser inhibida con el uso de corticoides en los pacientes que presentaran shock séptico. El objetivo de este estudio es mostrar que el polimorfismo del promotor NFKB1 se asocia con la hiperinflamación, la cual puede ser mediada por los corticoides. Hay muchas razones que les hicieron sospechar que el alelo D del polimorfismo de la inserción-delección del NFKB1 atenúa la hiperinflamación en el shock séptico por lo que la terapia con corticoides podría tener un gran beneficio.

Obtuvieron una muestra de 160 pacientes, los cuales fueron divididos en cuatro grupos. La mortalidad a los 30 días en el grupo tratado con corticoides fue del 57.6% (34/60) en los que tenían el genotipo ID/DD y del 24.4% (11/45) en los que presentaban el genotipo II ( $p=0.001$ ). En el grupo de los que no recibieron corticoides, la mortalidad fue del 22.2% en los que portaban genotipo ID/DD (8/36) y del 25% (5/20) los del genotipo II. Por lo tanto, el genotipo del polimorfismo de NFKB1 ID/DD (HR=1.91; IC95%:1.08-3.36)( $p=0.03$ ) y el tratamiento con corticoides (HR=2.15;IC95%: 1.16-3.98)( $p=0.02$ ) fueron factores pronósticos para la supervivencia a los 30 días. Sin embargo la combinación del genotipo ID/DD con la administración de corticoides, mostraron el mayor impacto ((HR=3.18; IC95%: 1.61-6.28) ( $p=0.001$ )).

**Tabla 1.** Descripción de los estudios incluidos.  
Diagrama de flujo correspondiente a la selección de la evidencia.

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	NE	GR	OBJETIVO	RESULTADOS
Ibarra-Estrada M.A. et al. Febrero 2017	Estudio de cohortes prospectivo N=59	Ib	B	Investigar sobre los patrones de administración de hidrocortisona en el shock séptico.	-Mayor tendencia de mortalidad en el grupo que le administraron la hidrocortisona en bolo (no estadísticamente significativa) -En el grupo de administración continua requerían una dosis menor de norepinefrina a las 12h de iniciar la perfusión, y se asociaba con una recuperación del shock más precoz.
Schäfer S.T. et al. Agosto de 2014	Ensayo clínico aleatorizado N=160	Ib	A	-El polimorfismo de inserción-supresión de NF-κB1 altera la translocación nuclear de la proteína NF-κB1 en los monocitos con y sin administración de hidrocortisona, lo que puede ser asociado con la mortalidad a los 30 días en pacientes con shock séptico que reciben terapia con hidrocortisona.	La mortalidad a los 30 días es peor en los pacientes con shock séptico que recibieron terapia con hidrocortisona y portaban el genotipo ID/DD. Esto podría explicar el porque de la heterogeneidad de los resultados sobre los beneficios de la terapia con corticoides en el shock séptico, que podría ser debido a una variación genética.
Yun Park H. et al. 2012	Estudio observacional retrospectivo N=178	III	B	Evaluar si el inicio precoz de bajas dosis de corticosteroides se asocia con el riesgo de mortalidad en pacientes con shock séptico.	Mayor tasa de mortalidad en los que se inició la terapia de corticosteroides con mayor precocidad.
Duane Funk M.D. et al. 2014	Estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico N= 6663	III	B	Evaluar el beneficio terapéutico del inicio precoz con bajas dosis de corticosteroides en los pacientes con shock séptico	-No se asocia una disminución de la mortalidad a los 30 días con el uso de corticosteroides. -Se observa un beneficio de supervivencia que se limita a los pacientes que recibieron corticosteroides con un APACHE II con alta puntuación.
Changsong Wang M.D. et al. Febrero de 2014	Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados N= 1063 (mortalidad 28 días) N=964 (reversión del shock)	Ia	A	Evaluar el beneficio de la administración de corticosteroides en la mortalidad a los 28 días y la reversión del shock a los 7 y 28 días en los pacientes con shock séptico.	-No hay un beneficio significativo en la mortalidad a los 28 días tras la administración de hidrocortisona. -La administración de hidrocortisona aumenta la resolución del shock a los 7 y a los 28 días en los que se administró hidrocortisona.
Tagami T. et al. 2015	Estudio de casos-control N= 2164	III	B	Analizar el papel que juega la administración de bajas dosis de corticosteroides como tratamiento coadyuvante en pacientes con shock séptico abdominal.	-No hay una diferencia significativa en la mortalidad intrahospitalaria entre los casos y los controles. -Se observa que los que recibieron corticoides la retirada de los fármacos vasoactivos fue precoz al igual que la retirada de ventilación mecánica.
Póvoa P. et al. 2015	Estudio prospectivo aleatorizado de cohortes. N=1695	Ib	A	Evaluar el impacto clínico de la administración únicamente de los corticoides o en conjunto con DrotAA en pacientes con shock séptico.	-La mortalidad a los 90 días por shock refractario en los pacientes que recibieron corticoides o placebo es similar.
Tongyoo S. et al. 2016	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego. N= 197	Ib	A	La acción antiinflamatoria de los corticoides puede acelerar la resolución del shock séptico y por lo tanto disminuir la mortalidad.	-Mayor mortalidad a los 28 y 60 días en los pacientes que recibieron placebo, pero no estadísticamente significativa.
Mark P.E. et al. Noviembre de 2016	Estudio clínico casos-control N=94	III	B	-La administración de hidrocortisona, vitamina C y tiamina mejora la supervivencia en los pacientes con shock séptico o sepsis severa	-La mortalidad en los pacientes que no recibieron dicho tratamiento fue mayor que los que recibieron el tratamiento combinado con hidrocortisona, vitamina C y tiamina.

Fuente: PRISMA 2009 *Flow Diagram*. Modificado por el autor. Abreviaturas: NE = nivel de evidencia. GR = grado de recomendación

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los artículos incluidos y cuyos resultados se han ido presentando en la secuencia de evidencias expuesta en este capítulo.

## DISCUSIÓN

De acuerdo con los diferentes artículos encontrados, tras ser seleccionados y analizados, se observa una gran variabilidad en cuanto a los resultados obtenidos y las conclusiones de cada uno de ellos. En la mayoría de los resultados analizados, se observó un beneficio sobre la reversión del shock tras la administración de

corticoides, pero no se demostró una disminución de la mortalidad<sup>13, 14, 16</sup>. Sin embargo, otros autores no evidenciaron un beneficio con respecto a la supervivencia de los pacientes con *shock* séptico, como en el ensayo de Póvoa *et al.*<sup>15</sup> que no encontraron ningún beneficio al uso de esta terapia, o como en el de Tongyoo *et al.*<sup>18</sup>, en el que si bien demostró que la administración de corticoides en los pacientes con sepsis asociada a síndrome de distrés respiratorio mejora la función pulmonar, tampoco obtuvo un beneficio de supervivencia. Este ensayo tuvo una serie de limitaciones, la primera y más importante fue la selección de pacientes que no presentaban una elevada gravedad. Por otro lado no incluyeron medidas longitudinales de los parámetros que medían el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y una evaluación de la función suprarrenal. Debido a esta limitación, pensamos que no obtuvieron ningún beneficio de supervivencia ya que los pacientes incluidos en el ensayo no presentaban una importante gravedad, y los corticoides son más beneficiosos cuanto mayor gravedad presentan los pacientes.

A lo largo de las últimas décadas ha habido también discrepancias en cuanto al momento adecuado de iniciar la terapia con corticoides y la manera de administrarlos, si en bolo o en perfusión continua, de una manera precoz o más tardía. Tras revisar la bibliografía, hemos llegado a la conclusión de que sí influye el tiempo de administración de los corticoides en relación al beneficio del tratamiento, como recomendaron Ibarra-Estrada *et al.*<sup>19</sup>, de modo que cuanto más tarde se inicien los corticoides mayor es la mortalidad, tal y como mostraron también Park *et al.*<sup>12</sup>, que dentro de los supervivientes, el tiempo de inicio de la terapia es menor que en los que murieron, donde obtuvieron mayores beneficios de supervivencia los que recibieron los corticoides dentro de las 6 primeras horas tras desarrollar hipotensión relacionado con el *shock* séptico. Este estudio presentó una serie de limitaciones, ya que al ser de retrospectivo, existe la posibilidad de la existencia de sesgo de selección. Los datos sobre la resucitación inicial no se pudieron extraer debido a registros médicos incompletos. Con respecto a la forma de administrar los corticoides, se evidenció una mayor recuperación del *shock* y una eliminación de los fármacos vasoactivos más temprana en aquellos pacientes que recibieron la terapia mediante bombas de perfusión continua comparados con los que la recibieron en bolo, además de que estos últimos desarrollaron más hiperglucemias<sup>19</sup>. También se demostró que la estrategia de disminuir progresivamente la dosis de corticoides hasta su total supresión es innecesaria, ya que lo único que produce es el mayor riesgo de desarrollar efectos adversos de dichos fármacos. Este estudio presentó una serie de limitaciones, donde debido a su carácter observacional y no aleatorio, no pudieron asegurar un tratamiento totalmente homogéneo con respecto a otras variables asociadas con la mejora de los resultados. En cuando a la dosis idónea, la cual revierte el *shock* con mayor precocidad, Ibarra-Estrada *et al.*<sup>19</sup>, establecieron que era <0.28 microgramos/kg.

Otra cuestión a tratar son las características que tienen que tener los pacientes para beneficiarse de dicho tratamiento. Se observó un mayor beneficio y una disminución en la mortalidad de los pacientes que estaban más críticos, con puntuaciones más altas en la escala APACHE II. Por ello, los efectos de los corticoides cambian según la diferencia en la gravedad que presenta cada paciente, donde los más graves obtienen beneficios, pero en los más leves se agravan los daños con este tipo de tratamiento<sup>14, 16</sup>. Esta hipótesis también la apoyó Póvoa *et al.*<sup>15</sup>, que señaló que dicha terapia debía ser reservada para los pacientes más críticos.

Por todo esto, para futuras investigaciones, sería interesante analizar los efectos de los corticoides en pacientes con diferentes estadios de la gravedad de la enfermedad para poder observar las distintas respuestas a los corticoides en función de esos estadios.

Actualmente se ha investigado sobre la posibilidad de administrar los corticoides combinándolos con otro tipo de fármacos para aumentar los beneficios de estos. Como es el caso de Póvoa *et al.*<sup>15</sup>, que evaluaron el impacto clínico de los corticoides administrándolos solos o combinados con DrotAA, en el que no encontraron un impacto positivo notable de los corticoides, ya sean solos o administrados junto con DrotAA. En cuanto a sus limitaciones, no pudieron analizar el tipo, dosis y duración de corticoides administrados ya que estos datos no fueron recolectados, además de que sólo se registró la prescripción de tratamiento con corticoides durante el periodo pretratamiento (antes de la infusión del fármaco de estudio).

En el ensayo de Marik *et al.*<sup>17</sup> se administraron los corticoides junto con vitamina C y Tiamina, donde demostraron que dicha combinación presentaba un beneficio en aquellos que desarrollaban *shock* séptico. Los pacientes que no recibieron dicha combinación desarrollaron un fallo multiorgánico, mientras que los que lo recibieron no lo desarrollaron. Revelaron la hipótesis de que dicha combinación invertía los cambios fisiopatológicos de la sepsis, ya que durante el desarrollo del *shock* séptico se produce la oxidación de la cisteína, lo que disminuye la eficacia de los corticoides, por tanto si administramos la vitamina C de forma simultánea produce la reversión de este proceso y se restaura la función de los corticoides. Con respecto a la Tiamina, durante el *shock* séptico, es frecuente el desarrollo de una insuficiencia de dicha vitamina, lo que se ha relacionado con un aumento del riesgo de muerte. Por lo tanto, la administración de estos tres fármacos combinados que actúan sinérgicamente, es beneficiosa para el tratamiento de los pacientes que desarrollan un *shock* séptico. Sin embargo, este estudio presenta una serie de limitaciones, como por ejemplo, su tamaño muestral (n=94) o los periodos de control del tratamiento, que se realizaron en diferentes estaciones del año.

En relación a las diferencias encontradas en cuanto al beneficio de administrar corticoides en pacientes que desarrollan un *shock* séptico. Schäfer *et al.*<sup>20</sup> dieron una explicación a dicha controversia, describiendo la relación existente entre la respuesta de los individuos que desarrollan *shock* séptico y el tratamiento con corticoides recibido. Demostraron que la genética influye en la respuesta a los corticoides, donde el gen responsable de desarrollar dicha respuesta es el *NF-KB1*; así, la existencia de un polimorfismo de dicho gen, aumenta su expresión y desarrolla una hiperinflamación. Esta respuesta puede ser inhibida por los corticoides, en estos casos los individuos con este polimorfismo sí que se beneficiarían de la terapia con corticoides y desarrollarían una buena respuesta a dicho tratamiento. Esto explicaría los resultados heterogéneos en cuanto al beneficio de los corticoides en el *shock* séptico. Los individuos que presentan un polimorfismo de delección (ID/DD) no se benefician de recibir tratamiento con corticoides, mientras que los que tienen el polimorfismo de inserción II/DD sí que obtienen un beneficio tras recibir dicho tratamiento. Con respecto a este tema, Marik *et al.* explicaron que la administración de corticoides y de Tiamina inhiben la activación del factor nuclear NF-KB, por lo que regularía la producción de mediadores inflamatorios<sup>17</sup>.

## CONCLUSIONES

1. La administración de corticoides no muestra una disminución significativa de la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes que presentan un *shock* séptico, pero sí que mejora la reversión del *shock*, produciéndose una mejora con mayor precocidad.
2. El inicio precoz de los corticoides influye en su eficacia, por lo que, en los pacientes con criterio de tratamiento con corticoides, es recomendable administrar dicha terapia con la mayor precocidad posible.
3. La forma más eficaz de administrar los corticoides es a bajas dosis, en bombas de perfusión continua, y solos o en combinación con Vitamina C y Tiamina.
4. Los pacientes candidatos a recibir dicho tratamiento son aquellos que presentan una mayor gravedad y que no responden a la resucitación con fluidos y drogas vasoactivas, constituyendo el siguiente escalón en su tratamiento la terapia con corticoides.
5. El tratamiento con corticoides en los pacientes que desarrollan *shock* séptico no debe constituir una acción rutinaria, ya que si responden positivamente a la resucitación con fluidos y drogas vasoactivas, la administración de corticoides no supone beneficios en su estado sino todo lo contrario, acentúa los daños ya existentes.

## REFERENCIAS

1. Saez E, Araya I. Guías chilenas de manejo de la sepsis grave y el shock séptico. 2013;28(3):161–70.
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D. Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico, 2012. 2013;
3. Fariñas Vilela AH, Dáger Haber A. Sepsis y trastornos relacionados. Medisan 2012; 16(6): 932. 2012;16(6):932–48.
4. Foran M. African Federation for Emergency Medicine African Journal of Emergency Medicine Septicemie, septicemie grave et choc septique: étude bibliographique. AFRICAN J Emerg Med [Internet]. 2014; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.afjem.2014.05.004>
5. Cawcutt KA, Peters SG. Overview and Update on Management. Mayo Clin Proc [Internet]. 2014;89(11):1572–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.07.009>
6. Sendra JM, Bouza C. Epidemiología y costes de la sepsis grave en Madrid. Estudio de altas hospitalarias\*. 2006;30(5):197–203.
7. Azkárate I, Choperena G, Salas E, Sebastián R, Lara G, Elósegui I, et al. Epidemiología y factores pronósticos de la sepsis nos de evolución grave / shock séptico. Seis años. Med intensiva [Internet]. 2015;(xx):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.01.006>
8. Vázquez AL, Gil CL, Regidor AL. Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave en el paciente crítico. Revisión &. 2011;35(4):12–4.
9. Azkárate I, Sebastián R, Cabarcos E, Choperena G, Salas MPE. Registro observacional y prospectivo de sepsis grave / shock séptico en un hospital terciario de la provincia de Guipúzcoa. 2012;36(4):250–6.
10. Sligl WI, Milner DA, Sundar S, Mphatswe W, Majumdar SR. Safety and Efficacy of Corticosteroids for the Treatment of Septic Shock: A Systematic Review and Meta-

Analysis. 2009;93–101.

11. Roganovich JM, Rizzo LFL. ARTÍCULO ESPECIAL GLUCOCORTICOIDES : PARADIGMA DE MEDICINA TRASLACIONAL Farmacología El cortisol y la cortisona son los glucocorticoides huma -. 2012;158–70.

12. Park HY, Suh GY, Song J, Yoo H, Jo IJ, Shin TG, et al. Early initiation of low-dose corticosteroid therapy in the management of septic shock: a retrospective observational study. 2012;1–12.

13. Wang C, Sun J, Zheng J, Zhang Y, Zhang F, Li E. Low-Dose Hydrocortisone Therapy Attenuates Septic Shock in Adult Patients but Does Not Reduce 28-Day Mortality: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2014;118(2):346–57.

14. Funk D, Doucette S, Pisipati A, Dodek P, Marshall JC, Kumar A, et al. Low-Dose Corticosteroid Treatment in Septic Shock: A Propensity-Matching Study\*. :2333–41.

15. Póvoa P, Salluh JIF, Martinez ML, Guillamat-prats R, Gallup D, Al-khalidi HR, et al. Clinical impact of stress dose steroids in patients with septic shock: insights from the PROWESS- Shock trial. 2015;1–10.

16. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Low dose corticosteroid treatment and mortality in refractory abdominal septic shock after emergency laparotomy. Ann Intensive Care. 2015;1–8.

17. Marik PE, Khangoora V, Rivera R. Hydrocortisone, Vitamin C and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. Chest [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.036>

18. Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, Vattanavanit V. Hydrocortisone treatment in early sepsis- associated acute respiratory distress syndrome : results of a randomized controlled trial. Crit Care [Internet]. 2016;1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1511-2>

19. Ibarra-estrada MA, Chávez-peña Q, Reynoso-estrella CI, Rios-zermeño J, Pável E, García-soto MA, et al. Wj ccm. 2017;6(1):65–74.

20. Schäfer ST, Gessner S, Scherag A, Rump K, Frey UH, Siffert W, et al. Hydrocortisone Fails to Abolish NF- $\kappa$ B1 Protein Nuclear Translocation in Deletion Allele Carriers of the NF $\kappa$ B1 Promoter Polymorphism (-94ins/delATTG) and Is Associated with Increased 30-Day Mortality in Septic Shock. August 18 2014; 1-8.

ISSN 1695-6141

© [COPYRIGHT](#) Servicio de Publicaciones - Universidad de Murcia