Resúmenes de artículos*

Eficacia de los esteroides sobre la supervivencia de los pacientes con shock séptico

En los pacientes con shock séptico, el tratamiento durante 5 a 7 días con dosis fisiológicas de hidrocortisona aumenta la supervivencia, en tanto que el tratamiento breve con altas dosis de glucocorticoides disminuye la supervivencia.

In patients with septic shock a 5 to 7 day course of physiologic hydrocortisone doses increases survival while short course of high dose glucocorticoids decreases survival.

Artículo: 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.

Antecedentes: los primeros estudios clínicos sobre el efecto del tratamiento con esteroides en los pacientes con sepsis fueron realizados entre 1959 y 1986 y emplearon altas dosis inmunosupresoras de glucocorticoides (entre 30 y 120 mg/kg/día de metil-prednisolona). Un metaanálisis realizado por los autores de este trabajo mostró, en un grupo homogéneo de 8 estudios, una disminución de la supervivencia asociada al tratamiento con altas dosis de esteroides en los pacientes con sepsis (*odds ratio* [OR]: 0,70; intervalo de confianza [IC 95%]: 0,55 a 0,91)[1].
Los ensayos clínicos realizados con posterioridad a 1997 han utilizado dosis diarias de hidrocortisona fisiológicas (200 a 300 mg/día) durante 3 a 10 días.

Objetivo: actualizar su metaanálisis anterior y comparar los resultados de los estudios recientes y de los realizados con anterioridad a 1988 sobre el efecto del tratamiento con glucocorticoides en los pacientes con sepsis.

Tipo de estudio: metaanálisis.

Intervenciones específicas incluidas en la revisión: administración de un régimen predeterminado de glucocorticoides.

Tipo de pacientes incluidos en la revisión: pacientes adultos con sepsis o shock séptico.

Desenlaces principales: supervivencia.

Tipo de estudios incluidos en la revisión: ensayos clínicos con asignación aleatoria y controlados de pacientes adultos que cumplieran los criterios de sepsis o shock séptico establecidos en la conferencia de consenso de la ACCP/SCCM[2], que compararan un grupo de pacientes tratados con glucocorticoides y un grupo control de pacientes tratados con o sin placebo, y que tuvieran como desenlace principal alguno de los siguientes: supervivencia o retirada del tratamiento con vasopresores.
Además, el tratamiento en el grupo tratado y en el grupo control debería ser similar, salvo por el empleo de glucocorticoides.

Fuentes consultadas, términos de la búsqueda e idioma:
Fuentes: MEDLINE desde 1988 hasta 2003.
Términos de búsqueda: explícitos y adecuados
Idioma: No se menciona que se limitara por idioma.

¿Cómo se seleccionaron los artículos primarios? no se menciona.

Criterios usados para estimar la calidad de los estudios primarios incluidos: se valoró la adecuación del método de aleatorización, el protocolo de enmascaramiento, el cumplimiento del seguimiento, la adherencia al protocolo de tratamiento y las co-intervenciones de grupos estudiados.

*Esta sección está financiada con la ayuda ISCIII-FIS 02/8115.

No se menciona la influencia de la calidad de los ensayos sobre los resultados.

¿Cómo se extrajeron los datos? dos investigadores revisaron de manera independiente los estudios incluidos usando un protocolo estandarizado y unas hojas de recogida de datos. Las discrepancias se resolvieron por un tercer evaluador.

Estudios incluidos (tabla 1 y fig. 1)**:** nueve ensayos clínicos publicados antes de 1989 y 5 ensayos clínicos publicados con posterioridad a 1997. Uno de los ensayos publicados después de 1997 no reportó la mortalidad por lo que no se incluye en el análisis.

Resultados principales:
En los análisis realizados se observó:
1. Efecto de la fecha del estudio (tabla 2): los estudios publicados antes de 1989 mostraron que el uso de glucocorticoides (dosis altas, inmunosupresoras) se asociaba a una disminución de la supervivencia, en tanto, que los estudios publicados con posterioridad (dosis fisiológicas y prolongadas) mostraron un aumento de la supervivencia. *2.* Efecto de la dosis de glucorticoides: la relación y la

Tabla 1: Características de los estudios incluidos

	Antes de 1989	Después de 1997
Mortalidad del grupo control, % (media)	34 (n = 8)	57 (n = 4)
Pacientes con shock, % (media)	63 (n = 5)	93 (n = 5)
Pacientes con tratamiento vasopresor, % (media)	65 (n = 2)	100 (n = 4)
Dosis de hidrocortisona, mg (mediana)	23.975 (n = 8)	1.209 (n = 5)
Duración del tratamiento, días	1* (n = 8)	6** (n = 5)
Tiempo hasta el inicio del tratamiento después del comienzo del shock o de la inclusión, horas (mediana)	< 2	23

* Mediana.
** Media.

Fig. 1

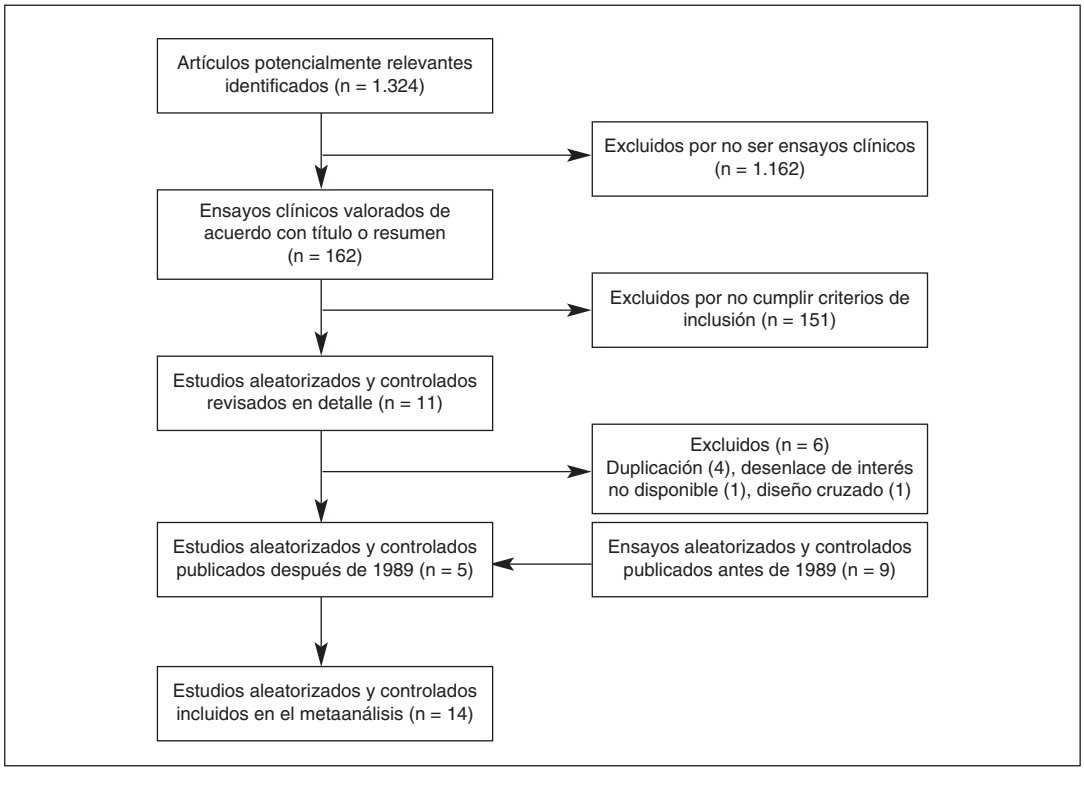

Tabla 2: Efecto de los glucocorticoides sobre la supervivencia.

	Antes de 1989 (n = 8)	Después de 1997 (n = 4*)
BR (IC del 95 %)	0,89 (0,82 a 0,97)	1,23 (1,01 a 1,50)
IRB (IC del 95 %)	–11% (–3 a –19)	23% (1 a 50)
IAB† (IC del 95 %)	–4% (–2 a –28)	13% (1 a 35)
NNT (IC del 95 %)	25 (4 a 50)‡	7 (3 a 100)§

IC: intervalo de confianza.
*Fue excluido un estudio por no proporcionar datos sobre la mortalidad.
†Asumiendo como mortalidad en el grupo control la media ponderada de los estudios incluidos.
‡Número necesario para ocasionar un *exitus*.
§Número necesario para salvar 1 sujeto.

supervivencia es lineal e inversa: a mayor dosis diaria, menor supervivencia. Se desconoce la dosis óptima. *3.* Efecto de la gravedad del grupo control: no se ha observado relación significativa entre la gravedad del grupo control y el efecto de los glucocorticoides. *4.* Efecto de la respuesta a la estimulación con 250 µg de corticotropina (incremento sobre las cifras basales de 6 o 9 µg/dl): el efecto de las dosis fisiológicas sobre la mortalidad no fue significativamente diferente entre los enfermos con respuesta o sin respuesta.

Financiación del estudio: fondos de la Warren G. Magnuson Clinical Center perteneciente al Nacional Institutes of Health.

Conclusiones de los autores: El tratamiento con dosis fisiológicas de hidrocortisona durante 5 a 7 días, con disminución gradual de la dosis hasta su retirada, aumenta la supervivencia y la resolución del shock en los pacientes con shock séptico dependiente de vasopresores.
Sin embargo, el tratamiento con altas dosis de glucocorticoides durante un curso corto disminuye la supervivencia de los pacientes con sepsis.

Conclusiones de los revisores: Las conclusiones de los autores se ajustan a los resultados del estudio.
Estos mismos resultados han sido reportados en una revisión Cochrane[3] que muestra un beneficio relativo de supervivencia a los 28 días de 1,25 (IC 95%: 1,0 5 a 1,49) cuando se analizaron los ensayos clínicos que evaluaban el efecto del tratamiento con una dosis baja de glucocorticoides (300 mg de hidrocortisona o equivalente) en ciclo prolongado (5 días) en los pacientes con sepsis, sin aumentar el riesgo de efectos adversos (sobreinfección, hiperglucemia, hemorragia disgestiva). Los resultados apoyan el tratamiento con bajas dosis de glucocorticoides en los pacientes con shock séptico. Queda todavía por resolver si este tratamiento se debe limitar a los pacientes sin respuesta a la estimulación con corticotropina o debe hacerse extensivo a todos los pacientes con shock séptico dependiente de vasopresores. Los autores del presente metaanálisis consideran que todos los pacientes con shock séptico dependiente de drogas vasopresoras deben recibir tratamiento con glucocorticoides, ya que no han encontrado diferencias en la valoración global del efecto (3 ensayos clínicos) entre los respondedores y los no respondedores. Sin embargo, en el estudio de Annane et al.[4], que es el de mayor tamaño muestral, se observa una tendencia no significativa hacia un aumento de la mortalidad (8%) en el grupo de pacientes con respuesta adecuada a la estimulación con corticotropina que recibieron tratamiento con glucocorticoides, por lo que, hasta que existan nuevos ensayos, puede ser prudente realizar la prueba de estimulación con cortitropina en todos los pacientes con shock dependiente de drogas vasoactivas e iniciar la administración de hidrocortisona. Una vez conocidos los resultados de la prueba, se debería mantener el tratamiento en los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa y retirar el tratamiento en los que no la tengan.
Estos resultados plantean que los ensayos clínicos sobre el impacto de nuevos fármacos sobre la mortalidad de enfermos con shock séptico deben considerar si el efecto se modifica o no de acuerdo a si los enfermos son tratados o no con dosis bajas y prolongadas de glucocorticoides.

Bibliografía

1. Zeni F, Freman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. Crit Care Med 1997;25:1095-100.

2. American Collage of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-74.

3. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kufer Y. Corticosteroides para el tratamiento de la sepsis severa y el shock séptico. En: La Cochrane Library plus en español. Oxford: Update Software.

4. Annane D, Sebilla V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korac JM et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002;288:862-71.

Revisado en Med Intensiva 2003;27:436-8.