

Eficacia de la hidrocortisona y la fludrocortisona en el tratamiento del shock séptico

En pacientes con shock séptico e insuficiencia suprarrenal relativa, la administración durante 7 días de hidrocortisona y fludrocortisona reduce marginalmente la mortalidad a los 28 días.

Artículo: Annane D, Sebille 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.

Antecedentes: en los enfermos con shock séptico, los valores de cortisol plasmático > 34 µg/dl y la respuesta a la estimulación suprarrenal con corticotropina ≤ 9 µg/dl se asocian a un incremento de la mortalidad¹.

En ensayos clínicos previos, diferentes dosis de glucocorticoides administradas durante cortos períodos de tiempo no mostraron ningún efecto beneficioso en los enfermos con shock séptico².

Objetivo: comprobar si la administración prolongada de hidrocortisona y fludrocortisona puede aumentar la supervivencia a los 28 días en los pacientes con shock séptico, con un interés particular en los pacientes con insuficiencia adrenal relativa.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria, controlado con placebo.

Lugar: un total de 19 unidades de cuidados intensivos en Francia

Período de estudio: septiembre de 1995 a marzo de 1999.

Pacientes (tabla 1 y fig. 1):

Criterios de inclusión: 1. Edad >18 años.

2. Lugar de la infección documentado.

3. Temperatura > 38,3 o < 35,6 °C.

4. Frecuencia cardíaca > 90 lat/min. 5. Presión arterial sistólica < 90 mmHg durante al menos 1 h tras la reposición adecuada de líquidos y la

Tabla 1. Características generales de los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa

	Grupo placebo (n = 115)	Grupo corticoides (n = 114)
Edad, años (media)	60	63
Sexo, varones (%)	68	63
Clasificación McCabe (%)		
Enfermedad no fatal	71	65
Enfermedad fatal	28	35
Enfermedad rápidamente fatal	1	0
Tipo de ingreso (%)		
Médico	54	57
Cirugía de urgencia	43	38
Cirugía programada	3	5
Clasificación pronóstica de la respuesta al estímulo con corticotropina (%)*		
Bueno	0	0
Intermedio	86	92
Malo	14	8
Intervalo entre comienzo de fármacos vasopresores y el estudio, h (media)	4,0	4,3
Tipo de infección (%)		
Pulmonar	40	37
Abdominal	1.919	19
Hemocultivos positivos (%)	21	28
Tratamiento antibiótico apropiado (%)	95	91

Clasificación pronóstica: bueno (mortalidad en el día 28 del 26%); cortisol basal ≤ 34 µg/dl e incremento máximo tras la administración de 250 µg intravenosos de tetracosactida > 9 µg/dl. Intermedio (mortalidad: 67%); cortisol basal 34 µg/dl e incremento máximo ≤ 9 µg/dl; o cortisol basal > 34 µg/dl e incremento máximo > 9 µg/dl. Malo (mortalidad, 82 %): cortisol basal > 34 µg/dl e incremento máximo ≤ 9 µg/dl¹.

administración de fármacos vasoactivos.

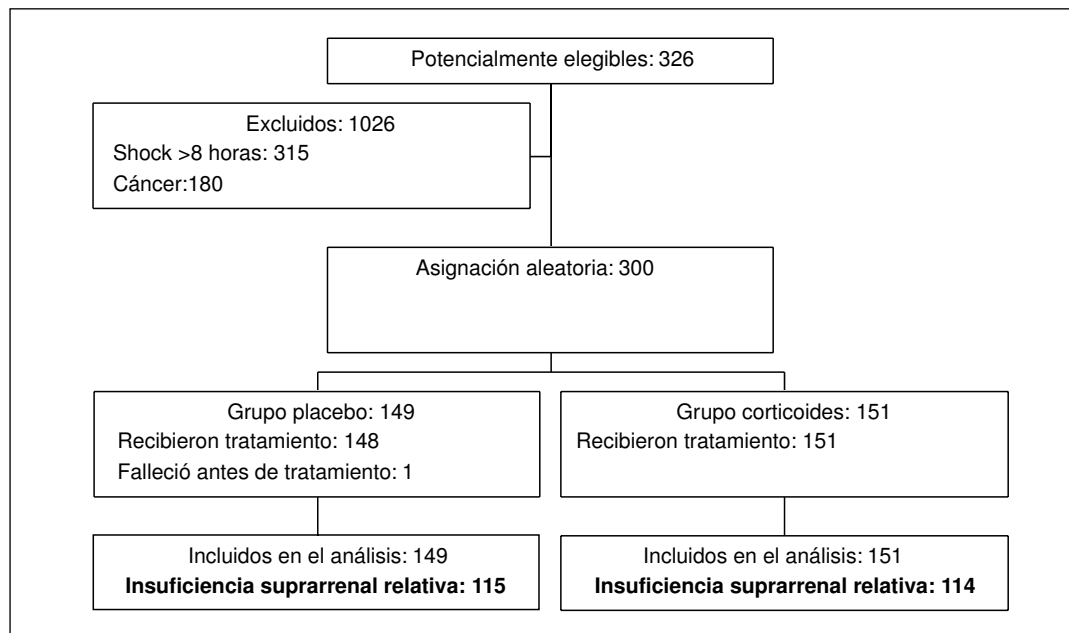
6. Diuresis < 0,5 ml/kg/h o PaO₂/FiO₂ < 280 mmHg o lactato > 2 mmol/l.

7. Necesidad de ventilación mecánica.

Criterios de exclusión: 1. Embarazo. 2. Infarto agudo de miocardio o tromboembolia

*Esta sección está financiada con la ayuda ISCIII-FISS 02/815.

Figura 1.



pulmonar. 3. Cáncer avanzado o sida.

4. Contraindicación para la administración de corticoides.

Durante el estudio se modificaron varios criterios.

Criterios de inclusión: el máximo intervalo entre el comienzo del shock y la asignación aleatoria se amplió de 3 a 8 h.

Criterios de exclusión: enfermos que hubieran recibido etomidato en la 6 h anteriores a la asignación aleatoria. Antes de introducir este cambio, 72 enfermos habían recibido etomidato en las 12 h anteriores a la asignación aleatoria. De ellos, 68 fueron clasificados como no respondedores al estímulo con corticotropina.

Intervenciones que se comparan:

Grupo corticoides: 50 mg/6 h de hidrocortisona intravenosa y 50 µg de 9-α-fludrocortisona diaria por sonda nasogástrica durante 7 días.

Grupo placebo: placebos no distinguibles de los corticoides.

A todos los pacientes, tras la inclusión y antes de la asignación aleatoria, se les realizó una prueba de corticotropina con 250 µg intravenosos de tetracosactida. Se tomaron muestras de sangre antes de la prueba, y 30 y 60 min después. Una diferencia de cortisol plasmático < 9 µg/dl entre el valor máximo tras la corticotropina y el valor basal fue definida como insuficiencia adrenal relativa.

Asignación aleatoria: sí, oculta.

Enmascaramiento: sí.

Desenlaces principales: supervivencia a los 28 días de los enfermos con insuficiencia suprarrenal relativa.

Análisis por intención de tratar: sí.

Resultados: los resultados del desenlace principal se exponen en la tabla 2. Tras ajustar por factores que los autores habían identificado previamente como asociados con la mortalidad en el shock séptico¹, el RR en los enfermos con insuficiencia suprarrenal relativa fue de 0,54 (0,31-0,97).

La mortalidad en los enfermos sin insuficiencia suprarrenal relativa fue del 53% en el grupo placebo

Tabla 2. Mortalidad a los 28 días de los enfermos con insuficiencia suprarrenal relativa

Grupo corticoides	60/114 (53%)
Grupo placebo	73/115 (63%)
RR (IC del 95 %)	0,83 (0,66-1,04)
RRR (IC del 95 %)	17% (-4 a 37)
RAR (IC del 95 %)	11% (-2 a 24)
NNT (IC del 95 %)	No aplicable

y del 61% en el grupo tratado con corticoides.

No se observaron diferencias en la incidencia de efectos adversos: sobreinfección (17%), hemorragia digestiva (4%). No se evaluó la diferencia en la incidencia de hiperglucemia.

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: pública, a través del Groupe d'Etude et de Recherche sur le Medicament (GERMED). Assistance Publique des Hôpitaux de Paris.

Conclusiones de los autores: en los enfermos con shock séptico e insuficiencia suprarrenal relativa, la administración de 50 mg/6 h de hidrocortisona intravenosa y 50 µg de 9-α-fludrocortisona diaria por sonda nasogástrica durante 7 días reduce la mortalidad a los 28 días.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores deben ser valoradas con precaución. Los resultados en los enfermos con insuficiencia suprarrenal muestran una tendencia hacia el efecto beneficioso. En el grupo de enfermos sin insuficiencia suprarrenal, el efecto de los corticoides muestra una tendencia hacia un aumento de la mortalidad de una magnitud similar. Por tanto, el efecto de los corticoides, a las dosis y con la duración recomendadas en este ensayo clínico, requiere nuevos estudios confirmatorios, estratificando a los pacientes según sus valores basales de cortisol y su respuesta a la corticotropina, o por otros factores que hayan sido identificados previamente como fuertemente asociados a la mortalidad de los enfermos con shock séptico.

Hasta que estos hallazgos se confirmen en nuevos ensayos clínicos, la aplicabilidad de los resultados de este ensayo clínico a la práctica clínica debe tener en cuenta: *a)* la respuesta al estímulo con corticotropina < 9 µg/dl diferencia a una población que puede beneficiarse del tratamiento ensayado, y *b)* el tratamiento propuesto no se asocia con riesgos significativos. Por ello, en los enfermos en shock séptico con duración < 8 h que cumplan los otros criterios del ensayo clínico puede ser recomendable realizar la prueba de estimulación con corticotropina e iniciar la administración de corticoides. Una vez recibidos los resultados, se mantendrá el tratamiento en los enfermos que tengan insuficiencia suprarrenal relativa y se retirará el tratamiento en los que no la tengan.

Bibliografía

1. 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;283:1038-45.

2. 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;23:1430-9.