

## Eficacia de los corticosteroides en el síndrome de distrés respiratorio agudo persistente

En los enfermos con SDRA persistente la administración de dosis moderadas de metilprednisolona, frente a placebo, no reduce la mortalidad y puede aumentarla en los que lleven más de 13 días con criterios de SDRA.

*In patients with persistent ARDS the use of methylprednisolone, compared with placebo, does not reduce mortality, but starting methylprednisolone more than 2 weeks after the onset of ARDS may increase mortality.*

**Artículo:** Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354:1671-84.

**Antecedentes:** los hallazgos anatomopatológicos del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) son consistentes con la interacción de mediadores inflamatorios con las células alveolares y las células endoteliales capilares. Tras una fase exudativa, la persistencia del SDRA se caracteriza por una fase proliferativa que establece la estructura para la posterior deposición del colágeno<sup>1</sup>. Todas las fases son potencialmente sensibles a la administración de corticosteroides.

El tratamiento con esteroides a altas dosis en la fase precoz del SDRA (< 7 días) se ha mostrado ineficaz. En pacientes con más de 7 días de SDRA, un ensayo clínico randomizado<sup>2</sup> que comparó la administración de dosis de metilprednisolona moderadas y prolongadas con placebo fue interrumpido tras el reclutamiento de 24 enfermos al observarse una reducción de la mortalidad hospitalaria del 62% en los enfermos tratados con placebo al 12% en los tratados con metilprednisolona (RR: 0,20 [IC: 95%: 0,05 a 0,81]).

El pequeño tamaño muestral del estudio y los potenciales efectos adversos de los corticosteroides han hecho que este tratamiento no esté incorporado en la práctica clínica de un modo generalizado.

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

**Objetivo:** estimar la eficacia y seguridad de las dosis moderadas de metilprednisolona en la fase persistente del SDRA.

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado.

**Lugar:** 25 hospitales de EE.UU.

**Período de estudio:** 5 de agosto de 1997 a 17 de noviembre de 2003.

**Pacientes** (tabla 1 y figura 1):

**Criterios de inclusión:** 1. SDRA definido como:

- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200 mmHg;
  - infiltrados alveolares bilaterales;
  - necesidad de ventilación mecánica a través de tubo endotraqueal;
  - no evidencia de aumento de la presión en la aurícula derecha o presión pulmonar cuña ≤ 18 mmHg;
  - todos los criterios anteriores deben coincidir en un tiempo de 24 horas.
2. Tiempo desde el comienzo del SDRA ≥ 7 y ≤ 28 días.
3. Persistencia de infiltrados alveolares y necesidad de ventilación mecánica.
4. En el momento de la inclusión en el estudio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200 mmHg con PEEP ≥ 5 cm H<sub>2</sub>O.

**Criterios de exclusión:** están ampliamente reseñados en el texto. Los más significativos fueron inmunosupresión, incluyendo el uso reciente de corticosteroides y la enfermedad pulmonar crónica.

**Intervenciones que se comparan:**

**Grupo metilprednisolona:** una dosis de 2 mg/kg de metilprednisolona seguida de 0,5 mg/kg/6 h durante 14 días 0,5 mg/kg/12 h durante 7 días

Tabla 1. Características basales de los enfermos

	Grupo placebo (n = 91)	Grupo metilprednisolona (n = 89)
Edad, años, media	49	49
Hombres, %	58	40
Días hospitalización previos a entrada en estudio, media	12	12
Días SDRA previos estudio, media	11	11
Tipo de lesión pulmonar, %		
Traumatismo	13	12
Sepsis	19	21
Transfusiones múltiples	1	1
Aspiración	18	16
Neumonía	38	38
Otros	11	11
Lesión pulmonar directa, %	56	54
APACHE III, puntos, media	85	88
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , media	126	126
Presión <i>plateau</i> , cm H <sub>2</sub> O, media	34	35
Compliance estática ml/ cm H <sub>2</sub> O, media	25	23
Lung Injury Score, media	3,0	3,3
Volumen corriente, ml/kg, media	7,4	7,2
Antes de abril 1999	9,4	9,1
Después de abril 1999	7,0	6,6
PEEP, cm H <sub>2</sub> O, media	12	13

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; PEEP: *positive end-expiratory pressure*.

y reducción de acuerdo a una pauta detallada:  
a) 4 días si el enfermo completó el tratamiento hasta el día 21 y si era incapaz de respirar sin asistencia durante 48 horas; b) 2 días si el

enfermo presentaba signos de enfermedad fúngica diseminada o shock séptico, o era capaz de respirar sin asistencia durante 48 horas.

Figura 1. Diagrama de inclusión

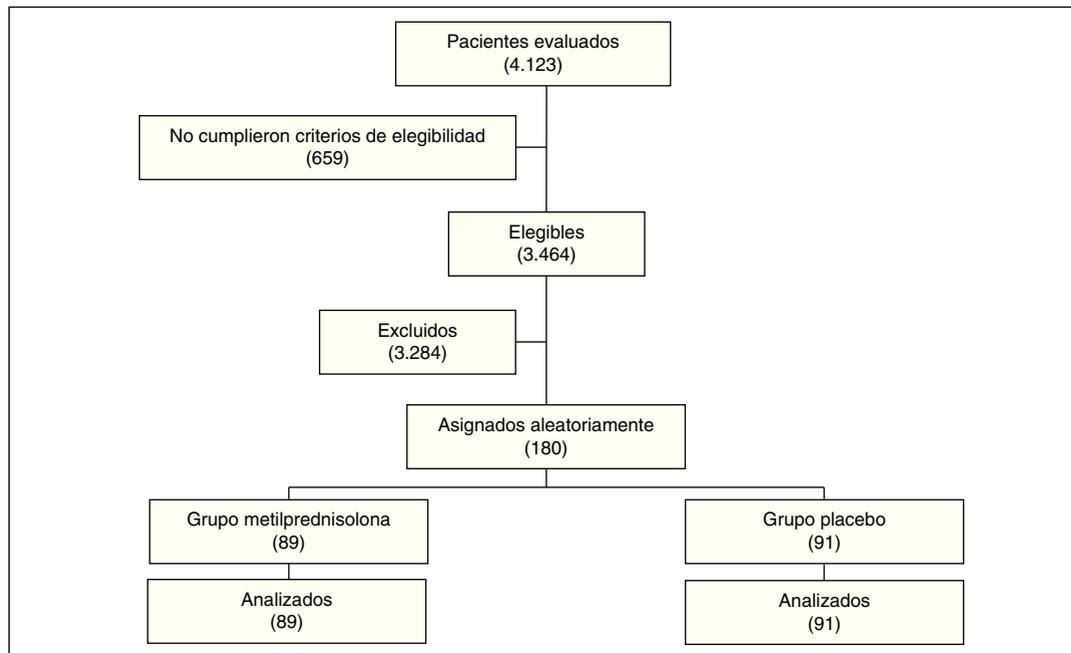


Tabla 2. Mortalidad a los 60 días

Grupo metilprednisolona	26/89 (29,2%)
Grupo placebo	26/91 (28,6%)
RR (IC: 95%)	1,02 (0,65 a 1,62)
IRR (IC: 95%)	2,2 % (-35,3 a 61,7)
IAR (IC: 95%)	0,6 % (-12,6 a 13,9)
NNP (IC: 95%)	No aplicable

RR: riesgo relativo; IAR: incremento absoluto riesgo; IRR: incremento relativo riesgo; NNP: número necesario para perjudicar; IC: intervalos de confianza.

**Grupo placebo:** placebo.

**Desenlaces principales:** mortalidad a los 60 días de ser incluidos en el protocolo.

**Asignación aleatoria:** sí, oculta.

**Enmascaramiento:** sí.

**Análisis por intención de tratar:** sí.

**Resultados** (tablas 2 y 3): las dos únicas variables que mostraron interacción con la mortalidad fueron la duración del SDRA antes de la entrada en el estudio y las cifras de procolágeno tipo III en el lavado broncoalveolar basal.

En el subgrupo de enfermos que se incluyeron en el estudio  $\geq 14$  días después del comienzo del SDRA la mortalidad fue 35% en los enfermos tratados con metilprednisolona frente al 8% en los tratados con placebo (RR: 4,35 [IC: 95%; 1,03 a 18,39]).

De igual modo, en los enfermos con cifras de procolágeno basal en el lavado broncoalveolar inferiores a la mediana de todo el grupo la mortalidad fue del 35% en el grupo tratado con metilprednisolona y 9% en el tratado con placebo (RR: 4,00 [IC: 95%; 0,95 a 16,84]).

**Información sobre costes:** no consta.

**Financiación del estudio:** *The National Heart, Lung, and Blood Institute.*

Tabla 3. Potenciales efectos adversos

	Grupo placebo (n = 91)	Grupo metilprednisolona (n = 89)
Neuromiopatía, %	22	30
Efectos adversos asociados con neuromiopatía, n	0	9
Enfermos con neumonía probable o sospechada, %	14	6
Infecciones graves, n	43	25
Episodios de <i>shock</i> , n	17	6

**Conclusiones de los autores:** los resultados no apoyan el uso rutinario de los esteroides en el SDRA y puede aumentar la mortalidad en los pacientes en los que se comienza el tratamiento tras 13 días de enfermedad.

**Conclusiones de los revisores:** las conclusiones de los autores están basadas en los hallazgos del estudio.

Los resultados de este estudio pueden ser trasladados inmediatamente a la práctica clínica: no existe soporte para tratar a los pacientes con SDRA con corticosteroides a dosis moderadas y está contraindicado hacerlo tras más de 13 días de tener criterios de SDRA. Pero también aporta otros elementos de interés. En primer lugar, está la enorme dificultad de reclutar suficiente número de sujetos para ensayos clínicos en estos enfermos (180 en 6 años) y, por tanto, de obtener resultados precisos y poco influenciados por los cambios en la práctica clínica que se producen a lo largo del tiempo. En segundo lugar, que a pesar de obtenerse mejoría en parámetros respiratorios, éstos no se traducen en una reducción de la mortalidad. En tercer lugar, se aprecia una ausencia de efectos adversos significativos de estas dosis de metilprednisolona, salvo el posible aumento de la gravedad de la neuromiopatía.

También queda abierta la posibilidad de que algunos marcadores, por ejemplo el péptido procolágeno tipo III en el lavado broncoalveolar, puedan identificar enfermos con SDRA que se puedan beneficiar del tratamiento con corticosteroides.

## Bibliografía

1. Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 2000;21:435-66.

2. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280:159-65.