



REVISIÓN

Utilidad del empleo de esteroides en la disfunción pulmonar aguda

Federico Gordo-Vidal^{a,*}, Enrique Calvo Herranz^a, María Teresa Mozo Martín^a
y Jaime Latour Pérez^b

^aServicio de Medicina Intensiva, Hospital del Henares, Coslada, Madrid, España

^bServicio de Medicina Intensiva, Hospital General de Elche, Alicante, España

Recibido el 14 de julio de 2008; aceptado el 8 de agosto de 2008

PALABRAS CLAVE

SDRA;
Medicina basada en la
evidencia;
Esteroides

Resumen

El empleo de esteroides es un tema frecuente de debate para cualquier enfermedad que conlleve un componente inflamatorio. El fundamento fisiológico para el uso de agentes antiinflamatorios tiene una importante base sustentada en estudios de experimentación, tanto en animales como en humanos; sin embargo, hasta el momento no está clara su efectividad en la práctica clínica. En este artículo pretendemos resumir y analizar diferentes estudios que valoran el efecto de los esteroides en el síndrome de disnea agudo —con diferentes dosis y en diferentes momentos de la evolución— que pueden contribuir a dar luz sobre la indicación, o no, de estos fármacos.

© 2008 Medicina Intensiva. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Respiratory distress
syndrome;
Evidence-based
medicine;
Glucocorticoids

Utility of the use of steroids in acute pulmonary dysfunction

Abstract

The utility of steroids is a frequent topic of debate in any disease in which an inflammatory component is associated. The physiological rationale for the use of antiinflammatory agents has an important base that is supported by experimental studies in both animals and human beings. However, up to now, its efficiency has not been made clear in the clinical practice. In this article, we aim to summarize and analyze the different studies that evaluate the effect of steroids in ARDS —with different doses and for different moments of the course— that may help to clarify the indication or not of these medications.

© 2008 Medicina Intensiva. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgordo5@gmail.com (F. Gordo Vidal).

Introducción

El empleo de los esteroides es un tema frecuente de debate en las unidades de cuidados intensivos y este debate afecta a prácticamente todas las enfermedades que conllevan un componente inflamatorio. Hay controversia acerca de su empleo en la reagudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la lesión medular traumática, la sepsis y el shock séptico y, por supuesto, también en el síndrome de disnea agudo (SDRA). Esta controversia, aun a la luz del empleo de técnicas de medicina basada en la evidencia, ha motivado ciertos vaivenes en la recomendación de su empleo, de modo que se pasa de una recomendación generalizada para su uso a una prohibición prácticamente absoluta.

En este artículo intentamos resumir y analizar diferentes estudios que valoran el efecto de los esteroides en el SDRA —con diferentes dosis y en diferentes momentos de la evolución— que pueden contribuir a aclarar la conveniencia o no de indicar estos fármacos.

El fundamento fisiopatológico para el empleo de esteroides en el SDRA es la clara naturaleza inflamatoria de este síndrome^{1,2}, que conlleva diferentes factores de riesgo y un posible efecto mecánico inducido por el propio soporte ventilatorio³. En el desarrollo del SDRA intervienen el daño endotelial y epitelial, que producen la consiguiente liberación de mediadores inflamatorios y el aumento en la expresión de receptores celulares para estas sustancias; la activación de células inflamatorias y producción de cimocinas y quimiocinas; los fenómenos de necrosis y apoptosis celular y el desarrollo de fibrosis pulmonar. Un papel fundamental en estos mecanismos tiene el factor nuclear kappa B, que es una proteína de unión al ADN capaz de regular la expresión genética de diferentes proteínas inflamatorias. Ahora conocemos que el receptor celular de los glucocorticoides es capaz de inhibir la transcripción nuclear de este factor e inhibir la cascada inflamatoria en el pulmón^{4,5}. El uso prolongado de esteroides también es capaz de disminuir esta cascada inflamatoria: a modo de ejemplo, Meduri et al⁶ demostraron que con su uso es posible disminuir de forma mantenida la concentración de procolágeno I y III en el lavado broncoalveolar (LBA).

Estos efectos hacen que se plantee la hipótesis de que la inhibición de estos mecanismos, mediante el empleo de esteroides (en el momento adecuado, a la dosis adecuada y durante un tiempo prolongado), disminuye la incidencia de SDRA en pacientes con factores de riesgo, la progresión de SDRA y mejora el pronóstico de los pacientes al disminuir el tiempo de soporte ventilatorio y la mortalidad.

Sin embargo, los esteroides se han aplicado en diferentes momentos evolutivos del SDRA, y se preconiza su uso como protector de la aparición de SDRA en pacientes con factores de riesgo, en el tratamiento del SDRA persistente (definido como el daño pulmonar que se mantiene más allá de los 7 días de evolución) o en el SDRA precoz (en las primeras 72 h). Según esta hipótesis, intentamos hacer una revisión de cuál es la mejor evidencia en la aplicación de este tratamiento en estos tres estadios de la enfermedad.

Esteroides en la prevención de la aparición del SDRA

Peter et al⁷ han publicado recientemente un metaanálisis en el que, tras una revisión sistemática, incluyen todos los en-

sayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes adultos con SDRA en tratamiento con esteroides sistémicos y en los que se dan datos de evolución del soporte ventilatorio, incidencia de SDRA y mortalidad. Los autores analizan específicamente el uso de esteroides en la prevención de la aparición de SDRA en pacientes con factores de riesgo. Incluyen en el metaanálisis 4 estudios⁸⁻¹¹, todos ellos publicados entre 1985 y 1987, antes de la publicación de la Conferencia de Consenso¹² que estandarizó el diagnóstico de SDRA que empleamos en la actualidad. En ellos, se analizó a 258 pacientes tratados con esteroides y 244 con placebo; los pacientes fueron tratados con dosis muy altas de esteroides (aproximadamente, 120 mg/kg/día de 6-metilprednisolona).

El metaanálisis realizado no muestra diferencia de riesgo en el desarrollo de SDRA en relación con el empleo de esteroides (*odds ratio* [OR] = 1,55; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,58-4,05).

Peter et al⁷ también realizan un metaanálisis de 3 de los estudios⁸⁻¹⁰ que aportan datos de la mortalidad de estos pacientes cuando han desarrollado SDRA. Se analiza a 88 pacientes tratados con esteroides y 66 con placebo. Los autores no encuentran diferencia en la mortalidad (OR = 1,52; IC del 95%, 0,3-5,94).

Sin embargo, mediante un modelo bayesiano de efectos aleatorios el resultado podría ser diferente. Este modelo es más adecuado para el manejo de variables pronósticas binarias en estudios con pequeño tamaño muestral, dado que en estos estudios no son apropiadas las técnicas habituales de metaanálisis, porque no se puede asumir la normalidad de la distribución. Además, esta técnica de metaanálisis permite manejar adecuadamente la heterogeneidad de los resultados en los diferentes estudios. Con esta técnica se describe que la probabilidad de que la OR para la aparición de SDRA sea mayor de 1 es del 87%, lo cual significa una elevada probabilidad de que el tratamiento precoz con esteroides a dosis altas aumente la incidencia de SDRA. De la misma forma, la probabilidad de que la OR para la mortalidad de los pacientes que desarrollan SDRA sea mayor de 1 es del 73%, lo que apunta a que el tratamiento con esteroides puede incrementar el riesgo de muerte de estos pacientes.

Peter et al⁷ no incluyen en el metaanálisis el estudio publicado por Confalonieri et al¹³, en el que se aleatoriza a 46 pacientes con neumonía extrahospitalaria grave a recibir tratamiento con esteroides (200 mg de hidrocortisona en bolo, seguido por 10 mg/h durante 7 días) o placebo. Los autores describen en los pacientes que han recibido tratamiento con esteroides un menor porcentaje de casos de disfunción multiorgánica (el 70 frente al 35%), mientras que la incidencia de SDRA en el grupo tratado con esteroides es del 0% y en el grupo tratado con placebo, del 13%.

Recientemente se ha publicado el estudio CORTICUS¹⁴, en el que se aleatoriza a 499 pacientes con shock séptico —factor de riesgo para el desarrollo de SDRA— a recibir 50 mg/6 h de hidrocortisona durante 7 días o placebo. En dicho estudio los autores demuestran una más rápida resolución del shock, pero no encuentran diferencia en la mortalidad entre los dos grupos. Los autores también describen que no encuentran diferencia en la aparición de fallo multiorgánico en la evolución (OR = 1,02; IC del 95%, 0,66-1,59) ni en la incidencia de disfunción respiratoria (OR = 0,61; IC del 95%, 0,26-1,44).

Uso terapéutico de los esteroides en el SDRA precoz

Sólo un ensayo clínico, publicado en 1997 por Meduri et al¹⁵, ha evaluado la eficacia de los esteroides administrados en las primeras 72 h del comienzo de un SDRA grave. Emplean una dosis de 6-metilprednisolona de 1 mg/kg y, posteriormente, 1 mg/kg/día durante 14 días. El desenlace fundamental del estudio, sobre el que se calcula su tamaño muestral predefinido, es la reducción de un punto del Lung Injury Score (LIS) a los 7 días. Los autores realizan un análisis por intención de tratar e incluyen en el estudio a 91 pacientes (63 tratados y 28 controles). El estudio fue detenido precozmente tras la realización de un análisis intermedio de eficacia.

En él se describe, en el grupo tratado con esteroides, una reducción significativa de los marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, una reducción significativa del LIS a los 7 días de tratamiento, una disminución significativa en el tiempo de ventilación mecánica y una reducción significativa de la mortalidad (el 21 frente al 43%; $p = 0,03$). El tratamiento con esteroides, además, no conllevó una mayor tasa de complicaciones y tuvo una incidencia de infecciones significativamente menor.

Está prevista y registrada la realización de un nuevo estudio, con similar dosis de esteroides y con los mismos criterios de inclusión, en el que se consiga un mayor tamaño muestral; para su cálculo se estimará la mortalidad como desenlace fundamental (Steroids in patients with early ARDS; NCT00562835).

Empleo de esteroides en el SDRA persistente

Se considera SDRA persistente cuando no mejoran los datos de función pulmonar en el séptimo día de evolución. Estos pacientes mantienen concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios, tanto en el LBA como circulantes, y presentan marcadores elevados de alteración de la permeabilidad de la membrana alveolocapilar^{4,16-18}.

Peter et al⁷ realizan un metaanálisis que incluye 5 ensayos clínicos aleatorizados^{15,19-22} en los que se administra 6-metilprednisolona o placebo a pacientes con SDRA persistente. Estos 5 ensayos clínicos, en su conjunto, aleatorizan a 303 pacientes a recibir tratamiento con esteroides y 268 a placebo. Cuatro de estos estudios son posteriores a la Conferencia de Consenso de diagnóstico del SDRA (en concreto, 3 de los trabajos han sido publicados en los últimos 3 años) y la dosis empleada, a excepción del estudio de Bernard et al¹⁹, es de 1-2 mg/kg de 6-metilprednisolona. En el metaanálisis los autores describen una tendencia (no significativa) a la reducción de la mortalidad en el grupo de pacientes aleatorizados al tratamiento con esteroides (OR = 0,62; IC del 95%, 0,23-1,26), sin que se produzca una heterogeneidad significativa en los resultados de los diferentes estudios. Mediante el análisis de la probabilidad de la OR mencionado previamente, la probabilidad de que ésta sea mayor de 1 es del 6,8%, lo que indica una alta probabilidad de que el tratamiento con esteroides pueda reducir la mortalidad en este grupo de pacientes.

En este metaanálisis es sorprendente que los autores incluyan el estudio de Meduri et al¹⁵, que está diseñado para pacientes con SDRA precoz (en las primeras 72 h de evolu-

ción). Sin embargo, la exclusión de este estudio del metaanálisis no cambiaría de forma significativa sus resultados.

El estudio de Steinberg et al²¹ es el de mayor tamaño muestral diseñado específicamente para responder a la cuestión de la utilidad del tratamiento esteroideo en pacientes con SDRA persistente. En ese estudio se incluye a pacientes adultos con SDRA entre los 7 y los 28 días de evolución, y los pacientes del grupo tratamiento reciben una dosis de 2 mg/kg, seguida de 0,5 mg/kg/6 h durante 14 días de 6-metilprednisolona. El desenlace principal del estudio es la mortalidad a los 60 días de la aleatorización. El análisis estadístico está realizado por intención de tratar, y el gran problema del estudio reside en que éste fue detenido prematuramente debido a una baja tasa de reclutamiento de pacientes. Así, en 25 hospitales y durante 6 años, con 3.464 pacientes aptos, sólo se incluyó a 180 pacientes en el estudio. Los resultados del estudio demuestran que los pacientes que recibieron esteroides presentaron una reducción significativa en las concentraciones de interleucina 6 (IL-6), una reducción significativa en el recuento de neutrófilos en el LBA, una mejoría significativa en la evolución de parámetros de función pulmonar (PaO₂, distensibilidad y presión pausa) y una reducción significativa del tiempo de ventilación mecánica. Sin embargo, no hubo diferencias en la mortalidad entre los dos grupos (el 28,6 frente al 29,2%). El tratamiento con esteroides no conllevó un aumento del riesgo de infecciones, aunque sí un mayor grado de debilidad muscular.

En un análisis post hoc del presente estudio se objetiva que en los pacientes con SDRA aleatorizados a recibir tratamiento con 6-metilprednisolona, después de los 14 días de evolución, la mortalidad es del 35% frente al 8% de los pacientes tratados con placebo.

Otro análisis post hoc del estudio pone de manifiesto que el tratamiento con 6-metilprednisolona produce una disminución significativa de la mortalidad en el grupo de pacientes con procolágeno tipo III elevado en el LBA (el 4 frente al 19%).

Conclusiones

Para establecer las conclusiones utilizamos el sistema GRADE, propuesto por el GRADE Working Group (<http://www.gradeworkinggroup.org/>)²³. Las recomendaciones han sido establecidas por dos de los firmantes del presente artículo de forma independiente y no hubo discrepancias en la elaboración de las conclusiones.

Respecto a evidencia:

- Los estudios realizados tanto en animales como en humanos demuestran la eficacia del tratamiento esteroideo en la reducción de los mecanismos inflamatorios, fundamentalmente en los mediados por el factor nuclear kappa B.
- Los corticoides no previenen (o incluso pueden aumentar) la aparición de SDRA en pacientes de alto riesgo (nivel de evidencia moderado-bajo). Explicación: estudios inconsistentes, baja precisión.
- Los corticoides, administrados precozmente en pacientes con SDRA grave, reducen la síntesis de mediadores inflamatorios y la mortalidad (nivel de evidencia moderado-bajo). Explicación: un único estudio pequeño, interrumpido precozmente.

- Los corticoides administrados en el SDRA persistente reducen la síntesis de mediadores y mejoran la función pulmonar (nivel de evidencia alto), pero no reducen la mortalidad (nivel de evidencia bajo). Explicación: intervalo de confianza amplio para mortalidad.
- Los corticoides administrados de forma tardía (después del día 14), en pacientes con SDRA, pueden aumentar la mortalidad (nivel de evidencia bajo). Explicación: basado en análisis de subgrupos.

Respecto a recomendación:

- No se debe emplear corticoides en pacientes de riesgo para prevenir la aparición de SDRA (grado I, recomendación fuerte). Explicación: relación riesgo/beneficio, aunque no de alta calidad, está claramente desequilibrada a favor del grupo control.
- Los corticoides podrían ser utilizados de forma individualizada en pacientes con SDRA grave durante las primeras 48 h de desarrollo del cuadro (grado II, recomendación débil). Explicación: bajo nivel de evidencia, con relación riesgo/beneficio dudosa pero decantada a favor de los corticoides.
- Con los datos disponibles no se puede hacer recomendaciones sobre el uso de corticoides entre los días 3 y 14 de evolución. Explicación: relación riesgo/beneficio equilibrada, no hay evidencia de beneficio en la mortalidad, lo que podría indicar efectos adversos que contrapesan la mejoría en la función pulmonar y en los días de ventilación mecánica.
- Se recomienda no usar los corticoides en pacientes con SDRA después del día 14 de evolución (grado I, recomendación fuerte). Explicación: aunque se basa en un análisis de subgrupos, los datos disponibles apuntan a una relación riesgo/beneficio desfavorable.

En el momento actual se puede establecer tres vías de investigación para este tópico: *a)* evaluar los resultados de un nuevo ensayo clínico de suficiente tamaño muestral y encaminado a un desenlace principal como la mortalidad en pacientes con SDRA en las primeras 72 h de evolución; *b)* estudios en subgrupos de pacientes con marcadores de inflamación activa, bien sistémicos bien en el LBA, y *c)* aclarar la utilidad del tratamiento esteroideo en pacientes con neumonía grave¹³.

Bibliografía

1. Pedreira PR, Garcia-Prieto E, Albaiceta GM, Taboada F. Respuesta inflamatoria y apoptosis en la lesión pulmonar aguda. *Med Intensiva*. 2006;30:268-75.
2. Ventrice EA, Marti-Sistac O, Gonzalvo R, Villagra A, Lopez-Aguilar J, Blanch L. Mecanismos biofísicos, celulares y modulación de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Med Intensiva*. 2007;31:73-82.
3. Gordo VF, Delgado AC, Calvo HE. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Med Intensiva*. 2007;31:18-26.
4. Meduri GU, Muthiah MP, Carratu P, Eltorky M, Chrousos GP. Nuclear factor-kappaB- and glucocorticoid receptor alpha-mediated mechanisms in the regulation of systemic and pulmonary inflammation during sepsis and acute respiratory distress syndrome. Evidence for inflammation-induced target tissue resistance to glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2005;12:321-38.
5. Meduri GU, Carratu P, Freire AX. Evidence of biological efficacy for prolonged glucocorticoid treatment in patients with unresolved ARDS. *Eur Respir J Suppl*. 2003;42:s57-64.
6. Meduri GU, Tolley EA, Chinn A, Stentz F, Postlethwaite A. Procollagen types I and III aminoterminal propeptide levels during acute respiratory distress syndrome and in response to methylprednisolone treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1432-41.
7. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ*. 2008;336:1006-9.
8. Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, Snyder WH III. Early steroid therapy for respiratory failure. *Arch Surg*. 1985;120:536-40.
9. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:62-8.
10. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest*. 1987;92:1032-6.
11. Schein PS, Green D, Dean SW, McPherson E. 6-[Bis(2-chloroethyl)amino]-6-deoxygalactopyranose hydrochloride (C6-galactose mustard), a new alkylating agent with reduced bone marrow toxicity. *Cancer Res*. 1987;47:696-9.
12. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:818-24.
13. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:242-8.
14. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:111-24.
15. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest*. 2007;131:954-63.
16. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest*. 1995;107:1062-73.
17. Headley AS, Tolley E, Meduri GU. Infections and the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome. *Chest*. 1997;111:1306-21.
18. Fernández-Mondejar E, Gordo VF. Síndrome de distrés respiratorio agudo. *Med Intensiva*. 2006;30:149-50.
19. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1987;317:1565-70.
20. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolved acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280:159-65.
21. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354:1671-84.
22. Annane D, Sebille V, Bellissant E. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2006;34:22-30.
23. GRADE Working Group [citado 10 Jul 2008]. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>