



# Uso racional y basado en la evidencia de glucocorticoides y mineralocorticoides en pacientes con choque séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos

Rational and evidence-based use of glucocorticoids and mineralocorticoids in patients with septic shock in the Intensive Care Unit

Iván Pérez,\* María Camila Paredes,\* Oscar Leonardo Tórta,\* Andrés Sánchez‡

## RESUMEN

**Introducción:** el choque séptico continúa siendo una de las principales causas de morbilidad en las unidades de cuidados intensivos. Los glucocorticoides han demostrado reducir la dependencia de vasopresores sin impacto en mortalidad; sin embargo, el uso combinado con mineralocorticoides permanece controvertido con respecto a este último desenlace. Estudios recientes han reabierto el debate sobre el beneficio de la combinación de hidrocortisona y fludrocortisona. **Objetivo:** analizar críticamente la evidencia histórica y contemporánea acerca del uso de esteroides, en particular la terapia combinada con glucocorticoides y mineralocorticoides, en el manejo del choque séptico. **Material y métodos:** se realizó una revisión narrativa de la literatura desde la década de 1930 hasta 2024, incluyendo ensayos clínicos controlados, estudios observacionales, metaanálisis y guías internacionales. Se evaluaron desenlaces clínicos relevantes como mortalidad, reversión del choque, duración del soporte vasopresor y complicaciones metabólicas. **Resultados:** ensayos posteriores a 2000, como APROCCHSS, demostraron reducción significativa de la mortalidad y reversión más rápida del choque con la combinación de hidrocortisona y fludrocortisona. La evidencia, al analizar la terapia solo con hidrocortisona, muestra beneficios en duración del choque sin beneficios en mortalidad. Estudios de cohorte a gran escala y metaanálisis recientes sugieren un beneficio adicional de la terapia combinada, especialmente en pacientes con mayor gravedad y en adultos mayores. Sin embargo, la heterogeneidad poblacional y la falta de ensayos comparativos directos limitan la solidez de las recomendaciones actuales. **Conclusiones:** los esteroides en choque séptico muestran un efecto consistente en la reversión del choque y, con el uso de terapia combinada, una posible reducción de la mortalidad, aunque la certeza de la evidencia es moderada. Además, los metaanálisis han mostrado una probabilidad posterior de superioridad con la terapia combinada para el desenlace de mortalidad. Se sugiere la utilización prudente de la terapia combinada por el perfil riesgo-beneficio, priorizando a pacientes con mayor riesgo y considerando la necesidad de estudios que definan subfenotipos de sepsis con mayor beneficio. **Palabras clave:** choque séptico, glucocorticoides, mineralocorticoides, mortalidad, unidad de cuidados intensivos.

## ABSTRACT

**Introduction:** septic shock remains a leading cause of morbidity and mortality in intensive care units. Glucocorticoids have been shown to reduce vasopressor dependence without impacting mortality; however, their combined use with mineralocorticoids remains controversial with respect to this latter outcome. Recent studies have reopened the debate on the benefit of combining hydrocortisone and fludrocortisone. **Objective:** to critically analyze the historical and contemporary evidence on the use of steroids, particularly combination therapy with glucocorticoids and mineralocorticoids, in the management of septic shock. **Material and methods:** a narrative review of the literature was conducted from the 1930s to 2024, including controlled clinical trials, observational studies, meta-analyses, and international guidelines. Relevant clinical outcomes such as mortality, shock reversal, duration of vasopressor support, and metabolic complications were assessed. **Results:** trials conducted after 2000, such as APROCCHSS, demonstrated a significant reduction in

mortality and faster reversal of shock with the combination of hydrocortisone and fludrocortisone. Evidence analyzing hydrocortisone-only therapy shows benefits in duration of shock but no benefits in mortality. Large-scale cohort studies and recent meta-analyses suggest an additional benefit of combination therapy, especially in more severely ill patients and older adults. However, population heterogeneity and a lack of head-to-head comparative trials limit the strength of current recommendations. **Conclusions:** steroids in septic shock show a consistent effect in reversing shock, and with the use of combination therapy, a possible reduction in mortality, although the certainty of the evidence is moderate. Meta-analyses have also shown a posterior probability of superiority with combination therapy for the mortality outcome. Cautious use of combination therapy is suggested based on the risk-benefit profile, prioritizing patients at higher risk and considering the need for studies that define sepsis subphenotypes that benefit most from it. **Keywords:** septic shock, glucocorticoids, mineralocorticoids, mortality, intensive care unit.

## Abreviaturas:

ACTH = AdrenoCorticoTropic Hormone (hormona adenocorticotrópica)  
 AP-1 = Activator Protein 1 (proteína activadora 1)  
 CRH = Corticotropin-Releasing Hormone (hormona liberadora de corticotropina)  
 DAMPs = Damage-Associated Molecular Patterns (patrones moleculares asociados al daño)  
 GATA-3 = Guanina-Adenina-Timina-Adenina 3  
 GR = Glucocorticoid Receptor (receptor de glucocorticoides)  
 HHS = hipotálamo-hipófisis-suprarrenal  
 IC95% = intervalo de confianza de 95%  
 IFN- $\gamma$  = interferón gamma  
 NF- $\kappa$ B = Nuclear Factor kappa B (factor nuclear kappa B)  
 NNT = número necesario a tratar  
 OR = Odds Ratio (razón de momios)  
 PAMPs = Pathogen-Associated Molecular Patterns (patrones moleculares asociados a patógenos)  
 RCT = Randomized Controlled Trial (ensayo controlado aleatorizado)  
 RR = riesgo relativo  
 TNF- $\alpha$  = Tumor Necrosis Factor alpha (factor de necrosis tumoral alfa)  
 UCI = Unidad de Cuidados Intensivos

## INTRODUCCIÓN

El choque séptico es una de las patologías más comunes en las unidades de cuidados intensivos, con una morbilidad elevada pese a los avances terapéuticos. La implementación temprana de medidas que controlen el foco infeccioso, es clave para limitar la progresión de la respuesta inflamatoria. Los esteroides han mostrado reducir el uso de vasopresores, aunque su

\* Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

‡ Fundación Universitaria San Martín. Medellín, Colombia.

Recibido: 31/12/2025. Aceptado: 25/03/2026.

**Citar como:** Pérez I, Paredes MC, Tórta OL, Sánchez A. Uso racional y basado en la evidencia de glucocorticoides y mineralocorticoides en pacientes con choque séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos. Med Crit. 2026;40(2):142-151. <https://dx.doi.org/10.35366/123477>

efecto sobre la mortalidad sigue siendo controvertido. Recientes estudios han reavivado el debate sobre la combinación de glucocorticoides y mineralocorticoides en este contexto. Esta revisión analiza críticamente la evidencia actual sobre el uso de esteroides en el manejo del choque séptico.

## PERSPECTIVA HISTÓRICA

### Evidencia antes de 2000

Desde 1930 se reconoce el papel de la corteza adrenal en la respuesta hormonal frente a agresiones infecciosas y no infecciosas.<sup>1</sup> Estudios clínicos e histológicos en pacientes fallecidos por infecciones graves mostraron disfunción del eje adrenal, lo que sugería una posible relación con la evolución clínica y la mortalidad.<sup>2</sup> En 1936, Selye introdujo el concepto de «reacción de alarma», una respuesta adaptativa al estrés que incluía una fase de choque con hiperactividad adrenal y una fase de contra-choque con hipertrofia adrenal, involución del tejido linfoide y expansión del volumen sanguíneo, mediada por estimulación hipofisaria y liberación de corticosteroides, facilitando la recuperación hemodinámica.<sup>3</sup>

Estudios murinos mostraron que la adrenalectomía reducía la resistencia a toxinas e infecciones y comprometía la producción de anticuerpos.<sup>4</sup> De forma similar, análisis *post mortem* en soldados con sepsis durante la Primera Guerra Mundial y en fallecidos por influenza, revelaron edema y necrosis focal en la corteza adrenal, lo que apoyaba la hipótesis de que una respuesta adrenal inadecuada contribuía a la gravedad de las infecciones.<sup>4</sup>

Entre 1930 y 1950 se emplearon extractos de corteza adrenal y hormona adrenocorticotrópica (ACTH) para tratar la insuficiencia adrenal relativa en pacientes críticos, con reportes de mejoría clínica.<sup>4,5</sup> En 1940, Kendall y Reichstein aislaron la cortisona, y estudios posteriores confirmaron su efecto antiinflamatorio tisular, aunque los mecanismos fisiopatológicos permanecieron indefinidos por décadas.<sup>4,6</sup>

Para 1950, el uso de ACTH y cortisona fue considerado un avance terapéutico en enfermedades infecciosas, aunque con resultados clínicos variables.<sup>4,7</sup> En un ensayo de Hahn y colaboradores (1950), 174 pacientes con faringitis recibieron cortisona intramuscular aunque no se observó mejoría clínica significativa y se redujo la incidencia de fiebre reumática aguda.<sup>8</sup> Posteriormente, Breen y asociados (1965) reportaron beneficios en infecciones agudas, especialmente en el síndrome de Waterhouse-Friderichsen, lo que favoreció su uso como terapia de rescate, y más adelante como parte del tratamiento integral.<sup>6</sup>

Entre 1950 y 1970 se publicaron 32 estudios sobre glucocorticoides en infecciones bacterianas, revisados

posteriormente por Weitzman y Berger (1974), quienes identificaron efectos beneficiosos en 22 estudios, neutralidad en ocho y efectos adversos en dos. Las dosis empleadas fueron heterogéneas, de forma que las máximas administradas alcanzaron 1,000 mg de hidrocortisona y 160 mg de metilprednisolona, su análisis crítico marcó un hito metodológico y subrayó la necesidad de ensayos más rigurosos.<sup>9</sup>

En 1976, Schumer reportó una reducción de la mortalidad en pacientes con bacteriemia por bacilos gram-negativos tratados con dosis altas de dexametasona (3 mg/kg) o metilprednisolona (30 mg/kg).<sup>10</sup> En 1984, Sprung y su equipo compararon esteroides con placebo en choque séptico. Aunque no se hallaron diferencias en la mortalidad, se observó reversión más rápida del choque en quienes recibieron esteroides dentro de las primeras cuatro horas, con menor mortalidad a las 133 horas (40 versus 69%), diferencia que no se mantuvo en el tiempo.<sup>11</sup>

En 1995, Cronin y su grupo publicaron un metaanálisis de nueve ensayos controlados aleatorizados (RCT) que no mostró beneficios claros y sugirió una posible mayor mortalidad y aumento no significativo de infecciones secundarias, lo que frenó la investigación en esta área durante la década siguiente.<sup>12</sup>

### Estudios posteriores a 2000

En 2002, el estudio de Annane y colaboradores mostró que, en pacientes que cursaron con choque séptico, el uso de hidrocortisona (50 mg/6 h) más fludrocortisona (50 µg/día) frente a placebo, no hubo reducción significativa de mortalidad a 28 días en la población general, pero sí en el subgrupo con insuficiencia adrenal relativa (OR 0.54, IC95% 0.31-0.97).<sup>13</sup> Adicionalmente, se observó reversión más rápida del choque. Posteriormente, el ensayo CORTICUS que usó solo hidrocortisona, no mostró reducción en mortalidad.<sup>14</sup>

En 2010, durante el estudio COITSS se analizó la terapia intensiva con insulina en pacientes con hidrocortisona agregando además como desenlace secundario el impacto de añadir fludrocortisona. Aunque se observó una tendencia a menor mortalidad hospitalaria en el grupo con fludrocortisona (42.9 versus 45.8%; RR 0.94, IC95% 0.77-1,14), el estudio tuvo bajo poder estadístico para evaluar mortalidad.<sup>15</sup>

Por su parte, el ensayo HYPRESS en sepsis grave sin choque, incluyó 380 pacientes y no encontró diferencias en incidencia de choque, mortalidad ni estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), lo cual sugiere ausencia de beneficio en este contexto.<sup>16</sup> Notablemente, un análisis *post hoc* mostró mayor compromiso de la esteroidogénesis mineralocorticoide, y que una razón cortisol/corticosterona > 32.2 predecía mortalidad hospitalaria y desarrollo de choque.<sup>17</sup>

En 2018, el estudio ADRENAL no evidenció reducción de mortalidad a 90 días con hidrocortisona (200 mg/día), pero sí disminución en la duración del soporte vasopresor y estancia en UCI, confirmando su utilidad para acelerar la reversión del choque sin mejorar la supervivencia.<sup>18</sup>

Ese mismo año, el ensayo APROCCHSS evaluó hidrocortisona más fludrocortisona en 1,241 pacientes, mostrando reducción significativa de la mortalidad a 90 días (43.0 versus 49,1%; RR 0.88, IC95% 0.78-0.99), mayor número de días libres de vasopresores y sin incremento relevante de eventos adversos, salvo hiperglucemia.<sup>19</sup> Finalmente, el estudio emulado de Busch y colaboradores (N = 95,841) evidenció reducción significativa de la mortalidad con la terapia combinada, lo cual es coherente con los resultados del estudio APROCCHSS y el ensayo de Annane y su equipo.<sup>18,20</sup>

Estos hallazgos reforzaron la hipótesis de un beneficio de la terapia combinada en supervivencia y recuperación hemodinámica. Sin embargo, la disparidad entre estudios mantuvo la controversia, especialmente sobre la necesidad de añadir fludrocortisona para impactar sobre la mortalidad. La *Tabla 1* resume los desenlaces de los principales estudios sobre esteroides en choque séptico.

## METAANÁLISIS Y GUÍAS

Metaanálisis de modelos bayesianos y en red han sugerido que la terapia combinada podría ser superior. Yamamoto y asociados (2020) reportaron reducción en la mortalidad a 28 días y mayor reversión del choque en comparación con placebo o hidrocortisona sola.<sup>21</sup> Lai y colegas (2024), integrando RCT y el estudio emulado de Bosch y colaboradores encontraron un beneficio en mortalidad a corto plazo (NNT = 21, rango 12-500), aunque con baja certeza.<sup>22</sup>

De forma similar, Teja y su equipo (2024) analizaron 17 RCT (7,688 pacientes) mediante modelos bayesianos de efectos aleatorios. La terapia combinada redujo la mortalidad 15% frente a placebo (probabilidad de superioridad 98%), mientras que la hidrocortisona sola no mostró efectos significativos. La comparación indirecta favoreció también la combinación (94% de superioridad), aunque sin alcanzar el umbral de 99% requerido para recomendaciones firmes en guías clínicas.<sup>21,23</sup>

En cuanto a las guías clínicas (*Tabla 2*), la *Surviving Sepsis Campaign* recomienda el uso de esteroides en adultos con requerimiento persistente de vasopresores (recomendación débil, calidad de evidencia moderada), y desaconseja el uso de hidrocortisona cuando la reanimación con líquidos y los vasopresores logran la estabilidad hemodinámica.<sup>24</sup> Esta guía no aborda el uso de fludrocortisona. Sugerencias específicas incluyen iniciar la terapia con norepinefrina  $\geq 0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  durante al menos cuatro horas tras el inicio del choque, conside-

rando el riesgo de debilidad neuromuscular (RR 1.21, IC95% 1.01-1.45).<sup>24,25</sup>

Por su parte, las Guías Japonesas de 2024 recomiendan dosis bajas de hidrocortisona (200-300 mg/día) en pacientes con choque séptico refractario a líquidos y vasopresores (recomendación débil, calidad de evidencia baja), sin incluir mención a la fludrocortisona.<sup>26</sup> Finalmente, la Guía de la Sociedad de Medicina y Cuidado Crítico de 2024 sugiere el uso de esteroides (hidrocortisona con o sin fludrocortisona) en pacientes con choque séptico como una recomendación condicional de baja certeza. Desaconseja el uso de dosis altas de corta duración (> 400 mg/día de hidrocortisona equivalente por menos de tres días) con una recomendación fuerte y certeza moderada.<sup>27</sup> Esta guía destaca que pequeñas variaciones en el efecto relativo podrían traducirse en impactos absolutos clínicamente significativos y reconoce el metaanálisis de Pirracchio y colaboradores como soporte para un posible beneficio de la fludrocortisona.<sup>27,28</sup>

## GLUCOCORTICOIDES

### Plausibilidad biológica

El cortisol ejerce efectos antiinflamatorios e inmunosupresores mediante la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHS). Estímulos neuronales e inflamatorios sobre el núcleo paraventricular inducen la liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH), que estimula la secreción de ACTH en la hipófisis, la cual a su vez promueve la síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos en la corteza suprarrenal.<sup>29</sup> Adicionalmente, aminas biógenas y terminales nerviosas autonómicas activadas por patrones moleculares asociados al daño (DAMP) y patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) refuerzan la producción de ACTH y la estimulación directa de la corteza adrenal.<sup>29</sup>

A nivel celular, los glucocorticoides se unen a receptores de glucocorticoides (GR) tipo 1 (mineralocorticoide) y tipo 2 (glucocorticoide clásico), siendo el GR- $\alpha$  el principal mediador del estrés. El complejo GR-cortisol se transloca a nivel nuclear y se une a elementos de respuesta glucocorticoide, promoviendo la transcripción de genes antiinflamatorios e inhibiendo al factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) y a la proteína activadora 1 (AP-1).<sup>30</sup> Esto se traduce en la síntesis de proteínas reguladoras como la cinasa fosfatasa 1, que bloquea GATA-3, y la producción de anexina-1, que inhibe la fosfolipasa A2, reduciendo la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos.<sup>31,32</sup> Además, estudios *in vitro* han demostrado que los glucocorticoides mejoran la fagocitosis por monocitos/macrófagos y modulan la función de células NK mediante la inducción del receptor PD-1, favoreciendo

**Tabla 1: Estudios sobre corticosteroides en pacientes con choque séptico.**

Estudio (año)	Diseño	Población/N (criterios)	Intervención	Control	Resultados principales	Comentarios adicionales
Annane y col. (2002) <sup>13</sup>	ECA multicéntrico	Choque séptico/299 (insuficiencia adrenal relativa)	Hidrocloridato de hidrocortisona 50 mg c/6 h + fludrocortisona 50 µg/día × 7 días	Placebo	↓ mortalidad en no respondedores a corticotropina (OR 0.54, IC95% 0.31-0.97); reversión más rápida del choque. Mortalidad en no respondedores: 53% en placebo versus 37% en grupo con esteroides	Beneficio observado en pacientes con insuficiencia adrenal relativa; estudio base para incluir fludrocortisona en la terapia combinada
CORTICUS - Sprung y col. (2008) <sup>14</sup>	ECA multicéntrico	Choque séptico/499 (47% con insuficiencia adrenal)	Hidrocloridato de hidrocortisona 50 mg c/6 h	Placebo	No ↓ mortalidad; reversión más rápida del choque; mayor tasa de hipernatremia. Mortalidad global: 34% en hidrocortisona versus 31% en placebo (no significativa). Si PAS < 90 mmHg, la mortalidad en hidrocortisona 45% versus 56% en placebo, sin significancia estadística	No se observó beneficio en mortalidad; no se incluyó fludrocortisona; reversión del choque más rápida, pero con mayor incidencia de hipernatremia e hiperglicemia. Se cuestiona el valor del test de corticotropina como criterio de selección.
COITSS - Annane y col. (2010) <sup>15</sup>	ECA factorial	Choque séptico/509 (SOFA ≥ 8)	Insulina intensiva ± hidrocortisona + fludrocortisona	Insulina convencional ± hidrocortisona sola	Sin beneficio de insulina intensiva en mortalidad. Secundario: tendencia no significativa a ↓ mortalidad con fludrocortisona (42.9 versus 45.8%). Mortalidad hospitalaria: 42.9% en H+F versus 45.8% en H sola (p = 0.50)	El análisis de fludrocortisona fue secundario; sin diferencia significativa en mortalidad. Insulina intensiva aumentó la hipoglucemia. El estudio no tuvo poder suficiente para evaluar el impacto clínico de fludrocortisona
HYPRESS - Keh y col. (2016) <sup>16</sup>	ECA multicéntrico	Sepsis grave sin choque/380	Hidrocloridato de hidrocortisona 200 mg/día en infusión continua	Placebo	No diferencias en progresión a choque ni mortalidad; una razón cortisol/corticosterona > 32.2 predecía mortalidad hospitalaria. Mortalidad a 28 días: 26% en hidrocortisona versus 25% en placebo (no significativa)	Corticoides no mostraron beneficio en sepsis sin choque; destaca el rol potencial del eje mineralocorticoide
ADRENAL - Venkatesh y col. (2018) <sup>18</sup>	ECA multicéntrico	Choque séptico/3,658	Hidrocloridato de hidrocortisona 200 mg/día	Placebo	No ↓ mortalidad a 90 días; ↓ duración de vasopresores y estancia en UCI. Mortalidad a 90 días: 27.9% en hidrocortisona versus 28.8% en placebo (no significativa)	Gran tamaño muestral; no incluyó fludrocortisona. Mejora en desenlaces secundarios (duración del choque, VM y UCI), pero sin beneficio en mortalidad. Menor severidad clínica comparada con APROCCHSS
APROCCHSS - Annane y col. (2018) <sup>19</sup>	ECA multicéntrico	Choque séptico/1,241	Hidrocloridato de hidrocortisona 200 mg/día + fludrocortisona 50 µg/día	Placebo	↓ mortalidad a 90 días (43.0% versus 49.1%; RR 0.88); más días libres de vasopresores; ↑ hiperglicemia. Mortalidad a 90 días: 43% en H+F versus 49.1% en placebo (RR 0.88, IC95% 0.78-0.99)	Confirma beneficios en supervivencia y estabilidad hemodinámica con terapia combinada; mayor gravedad basal que ADRENAL; fludrocortisona administrada por SNG; reducción significativa de mortalidad a 90 días

Continúa la Tabla 1: Estudios sobre corticosteroides en pacientes con choque séptico.

Estudio (año)	Diseño	Población/N (criterios)	Intervención	Control	Resultados principales	Comentarios adicionales
Yamamoto y col. (2020) <sup>21</sup>	Revisión sistemática y metaanálisis de RCT	3 ECA, 2,050 pacientes con choque séptico.	Hidrocortisona 50 mg c/6 h + fludrocortisona 50 µg/día × 7 días	Placebo o hidrocortisona sola	↓ mortalidad a 28 días (RR 0.88, IC95% 0.78-0.99); ↓ mortalidad a largo plazo (RR 0.90, IC95% 0.83-0.98); ↑ reversión de choque (OR 1.06, IC95% 1.01-1.12).	Baja heterogeneidad ( $I^2 = 0\%$ ); eventos adversos similares excepto hiperglucemia; confirma beneficio de la terapia combinada.
Bosch y col. (2023) <sup>20</sup>	Cohorte observacional (emulación de ECA)	Choque séptico/88,275	Hidrocortisona + fludrocortisona	Hidrocortisona sola	↓ riesgo ajustado de muerte o cuidados paliativos (-3.7%); ↑ días libres de vasopresores (+ 0.9 días); $p < 0.001$ . Mortalidad o cuidados paliativos: 26.3% en H sola versus 22.6% en H+F (↓ 3.7% absoluto)	Gran cohorte que respalda los hallazgos de APROCCHSS; fludrocortisona aporta beneficio adicional (↓ mortalidad absoluta ajustada 3.7%). Diseño robusto de emulación de ensayo clínico con aplicabilidad real
Pirracchio et al. (2023) <sup>28</sup>	Metaanálisis a nivel de paciente	Choque séptico/17 RCT (n = 7,882)	Hidrocortisona 200-400 mg/día ± fludrocortisona	Placebo o cuidados habituales	Hidrocortisona versus placebo: sin reducción significativa de mortalidad a 90 días (RR 0.93, IC95% 0.82-1.04). Subanálisis: con fludrocortisona sí hubo ↓ mortalidad (RR 0.86, IC95% 0.79-0.92), sin fludrocortisona no (RR 0.96). Hidrocortisona ↑ días libres de vasopresores (+ 1.24)	Beneficio en combinación con fludrocortisona; aumento de hipernatremia y debilidad muscular; sin incremento significativo en sangrado GI ni superinfección
Lai y col. (2024) <sup>22</sup>	Revisión sistemática y metaanálisis en red bayesiano	Choque séptico/95,841 (18 RCT + 1 cohorte con emulación de ensayo)	Hidrocortisona 200 mg/día + fludrocortisona	Placebo o hidrocortisona sola	↓ mortalidad a corto plazo frente a placebo (OR 0.79, IC CrI 0.64-0.99; NNT = 21 [12-500]); hidrocortisona sola con beneficio marginal (OR 0.93, IC CrI 0.79-1.09). SUCRA: H+F = 0.95, HC = 0.45, placebo = 0.09.	Mayor certeza de beneficio con terapia combinada; riesgo de hiperglucemia ↑; sin diferencia clara en sangrado GI ni superinfección; certeza global baja a moderada.
Teja y col. (2024) <sup>23</sup>	Metaanálisis y estudio comparativo	Choque séptico/95,841 (18 RCT y una cohorte observacional)	Hidrocortisona + fludrocortisona versus hidrocortisona sola o placebo	Hidrocortisona sola o placebo	Fludrocortisona asociada con menor mortalidad a corto plazo (RR 0.85, IC95% 0.72-0.99). Alta probabilidad de superioridad frente a hidrocortisona sola (RR 0.88, IC95% 0.74-1.03). Fludrocortisona versus placebo: RR 0.85; hidrocortisona versus placebo: RR 0.97; fludrocortisona versus hidrocortisona: RR 0.88 (94% probabilidad de superioridad)	Los estudios con combinación H + F fueron los únicos con beneficio consistente en mortalidad. La fludrocortisona tiene efectos vasculares, inmunomoduladores y antiapoptóticos que podrían explicar su superioridad clínica

F = fludrocortisona. GI = gastrointestinal. H = hidrocortisona. IC95% = intervalo de confianza de 95%. NNT = número necesario a tratar. OR = *Odds Ratio* (razón de momios). PAS = presión arterial sistólica. RCT [ECA] = *Randomized Controlled Trial* [ensayo controlado aleatorizado]. RR = riesgo relativo. SNG = sonda nasogástrica. SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment* (Evaluación Secuencial de Insuficiencia Orgánica). UCI = Unidad de Cuidados Intensivos. VM = ventilación mecánica.

una regulación eficiente de la producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ).<sup>33</sup>

En el sistema vascular, restauran la sensibilidad a catecolaminas al contrarrestar la acción del óxido nítrico, evitar la internalización de sus receptores y co-

regir alteraciones en la señalización del músculo liso. También inducen la expresión de esfingosina cinasa 1 (SphK1), esencial para mantener la integridad endotelial, evitando la fuga capilar y la formación de terceros espacios.<sup>33</sup>

Metabólicamente, promueven la gluconeogénesis hepática y reducen la captación periférica de glucosa, asegurando energía a órganos vitales durante el estado hipermetabólico de la sepsis.<sup>33</sup>

### Efectos no genómicos

A dosis elevadas, los glucocorticoides inducen efectos no genómicos de acción rápida mediante dos mecanismos: la unión a receptores de membrana, especialmente en linfocitos T, suprimiendo la respuesta inmune; y la interacción directa con la membrana celular, inhibiendo el transporte de Ca<sup>2+</sup> y Na, lo que reduce la excitabilidad de las células inmunes y contribuye a la inmunosupresión.<sup>34</sup> Además, disminuyen el número y migración de macrófagos, monocitos, linfocitos, eosinófilos y basófilos, con un aumento relativo de neutrófilos circulantes, dada su menor sensibilidad a estos efectos.<sup>35,36</sup>

El efecto antiinflamatorio de una sola dosis se correlaciona con la supresión del eje HHS, que puede durar hasta 1.5 días tras la administración oral de 250 mg de hidrocortisona, 50 mg de prednisona/prednisolona o 40 mg de metilprednisolona.<sup>34</sup> En conjunto, los efectos genómicos y no genómicos de los glucocorticoides sustentan una base fisiopatológica sólida para su uso en choque séptico.

## FARMACOLOGÍA

La *Tabla 3* resume las principales propiedades de los esteroides empleados en pacientes críticos. En general, el uso de hidrocortisona por menos de dos semanas no se asocia con efectos adversos clínicamente relevantes. Sin embargo, esquemas prolongados ( $\geq 100$  mg/día por más de dos semanas) pueden inducir complicaciones como síndrome de Cushing iatrogénico, psicosis, miopatía y úlceras pépticas. Por su actividad mineralocorticoide, también puede causar retención de sodio y agua e hipokalemia.<sup>37,38</sup> A diferencia de tratamientos prolongados, en choque séptico las dosis empleadas pueden suspenderse abruptamente sin necesidad de reducción progresiva, sin riesgo adicional.<sup>38</sup>

La biodisponibilidad de la hidrocortisona por vía oral es elevada (90-96%), aunque variable por vía intramuscular y la administración intravenosa garantiza biodisponibilidad de 100%.<sup>38</sup> Su inicio de acción ocurre dentro de la primera hora, con un volumen de distribución de ~27 litros. Se une a proteínas plasmáticas (transcortina y albúmina) en 90%, dejando 10% libre y farmacológicamente activo. Por ello, condiciones como hipoalbuminemia o hepatopatía pueden aumentar su efecto clínico y el riesgo de eventos adversos. Su vida

**Tabla 2:** Recomendaciones clínicas sobre uso de corticosteroides en choque séptico.

Guía/Fuente	Recomendación	Calidad/Fuerza de la evidencia	Notas específicas	Esteroides incluidos
<i>Surviving Sepsis Campaign</i> (2021-2024)	Recomienda hidrocortisona baja (~200 mg/día) en choque séptico con requerimiento persistente de vasopresores. Desaconseja su uso si hay estabilidad tras líquidos y vasopresores	Recomendación débil; evidencia moderada	Sugerencia específica: norepinefrina $\geq 0.25$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante $\geq 4$ h. No aborda el uso de fludrocortisona.	Hidrocortisona
SCCM/Sociedades Críticas (2024)	Sugiere uso de esteroides (hidrocortisona $\pm$ fludrocortisona) en choque séptico. Desaconseja dosis altas de corta duración (> 400 mg/día por < 3 días)	Condicional; certeza baja (uso); fuerte y certeza moderada (evitar dosis altas)	Reconoce que pequeñas diferencias relativas pueden tener impacto clínico. Menciona el metaanálisis de Pirracchio como soporte para fludrocortisona.	Hidrocortisona con o sin Fludrocortisona
Guías Japonesas J-SSCG (2024)	Recomienda hidrocortisona en dosis bajas (200-300 mg/día) para choque refractario a líquidos y vasopresores. No menciona fludrocortisona	Consenso experto; evidencia moderada	Restringido a pacientes refractarios. No se discute el rol de mineralocorticoides	Hidrocortisona

**Tabla 3:** Comparación de las características farmacológicas de los diferentes esteroides.

Medicamento	Inicio de acción (horas)	Vida media (horas)	Volumen de distribución (L/kg)	Unión a proteínas (%)	Potencia glucocorticoide	Potencia mineralocorticoide
Hidrocortisona	1-2	8-12	0.4-1.0	90	1×	1×
Metilprednisolona	1-2	2.5-3.5	1.38	77	5×	< 0.1×
Prednisolona	1-2	2-4	0.4-1.0	90-95	4×	0.8×
Fludrocortisona	1-2	18-36	0.4-1.0	70	10×	250-400×

La potencia glucocorticoide y mineralocorticoide es en relación con la actividad de la hidrocortisona.

Información adaptada de: Farmacología básica y clínica. (2010). McGraw-Hill Interamericana y Fichero farmacológico. (2013). McGraw-Hill Educación.

media plasmática es de aproximadamente dos horas, aunque su semivida biológica puede extenderse de dos a 36 veces ese valor.<sup>34,39</sup> Aunque el cortisol puede unirse a receptores mineralocorticoides, en el contexto del choque séptico las vías de señalización difieren de las activadas por la aldosterona, lo que podría explicar sus efectos clínicos particulares.<sup>40,41</sup> En la *Tabla 3* se comparan las características farmacológicas de los diferentes esteroides.

## MINERALOCORTICOIDES

El papel de los mineralocorticoides en el choque séptico ha sido motivo de considerable debate en la literatura. La justificación de esta terapia combinada radica en corregir la insuficiencia adrenal relativa, común en el choque séptico refractario, modulando la respuesta inflamatoria y mejorando la estabilidad hemodinámica.

La fludrocortisona es un esteroide sintético con potente actividad mineralocorticoide y menor actividad glucocorticoide. Su estructura se basa en la hidrocortisona, modificada mediante la adición de un átomo de flúor en la posición 9 $\alpha$ , lo que prolonga su vida media, incrementa la unión a receptores y mejora su estabilidad farmacológica. Aunque estructuralmente es un análogo de la hidrocortisona (mismo anillo A), funcionalmente se asemeja más a la aldosterona. Exhibe efectos destacados sobre el equilibrio electrolítico y el metabolismo de carbohidratos, con una actividad glucocorticoide aproximadamente 10 veces mayor que la de la hidrocortisona.<sup>41,42</sup>

Respecto al impacto de la expresión génica de los receptores de mineralocorticoides en la respuesta a la fludrocortisona, los datos actuales no son concluyentes.<sup>43</sup> Sin embargo, modelos murinos de choque séptico y análisis *in vitro* en células endoteliales y de músculo liso humano han señalado que una expresión alterada de estos receptores podría contribuir a la disfunción hemodinámica observada en sepsis.<sup>44</sup>

## PLAUSIBILIDAD BIOLÓGICA

Los esteroides restauran el volumen sanguíneo efectivo mediante su efecto mineralocorticoide, incrementan la resistencia vascular sistémica y mejoran la función cardiovascular.<sup>45</sup> Aunque la hidrocortisona posee actividad antiinflamatoria y mineralocorticoide, su acción sobre los receptores mineralocorticoides es limitada, por lo que se plantea que la adición de fludrocortisona es necesaria para lograr una respuesta más completa.<sup>45,46</sup>

En pacientes críticos, la insuficiencia adrenal suele acompañarse de disfunción mineralocorticoide. En condiciones normales, se producen ~7 mg/m<sup>2</sup> de cortisol y 50-200  $\mu$ g de aldosterona diarios. La reposición con mineralocorticoides restaura la expresión de receptores  $\alpha$ 1 endoteliales y mejora la respuesta a catecolaminas,

como muestran estudios experimentales.<sup>41,46</sup> Además, la aldosterona y la fludrocortisona ejercen efectos rápidos no genómicos que impactan la presión arterial y la resistencia vascular, mediados en parte por el receptor GPR30 (GPER-1), con alta afinidad por la aldosterona, pero no por el cortisol.<sup>41,46</sup>

El beneficio clínico de la fludrocortisona va más allá de su acción en los receptores mineralocorticoides epiteliales renales. La afinidad de distintos ligandos por estos receptores varía, y no todos los glucocorticoides los activan de igual forma.<sup>41</sup> Esto sugiere que la elección del corticosteroide puede influir en los desenlaces clínicos, ya que la señalización intracelular difiere según si el receptor es activado por aldosterona o por cortisol.<sup>44,47</sup> En modelos murinos, se ha observado que una activación simultánea de ambos receptores es necesaria para lograr un remodelado eléctrico cardíaco completo y una respuesta cronotrópica óptima.<sup>41</sup>

Los receptores mineralocorticoides están presentes en músculo liso vascular, endotelio, monocitos, macrófagos y neutrófilos. Su activación favorece la adhesión leucocitaria y la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y especies reactivas de oxígeno (ROS), contribuyendo al control de la infección. Además, elevan los niveles de histamina, serotonina, bradicininas y catecolaminas, lo que acelera la reversión del choque y facilita la resolución del edema pulmonar.<sup>48,49</sup>

El envejecimiento se asocia con una reducción progresiva de la capacidad funcional para producir aldosterona.<sup>50</sup> A partir de los 40 años, se observan cambios topográficos en la glándula adrenal, incluyendo hipertrofia de la zona fasciculada y disminución de la zona reticular y de las células de la zona glomerulosa.<sup>50</sup> Dado que la aldosterona sintasa se expresa en la interfase entre estas zonas, estas alteraciones pueden comprometer la síntesis y liberación de aldosterona, lo que podría justificar el uso de fludrocortisona en adultos mayores.<sup>41,50</sup>

Además, se ha descrito que la vía mineralocorticoide se encuentra más alterada que la glucocorticoide en la sepsis.<sup>49</sup> Esta disfunción podría perpetuar la inmunoparálisis, y su corrección mediante mineralocorticoides contribuiría a restaurar la homeostasis inmunitaria innata. En vista de la heterogeneidad del choque séptico, con subfenotipos que podrían responder de forma diferencial, identificar a los pacientes que más se beneficien de esta terapia debe ser una prioridad en futuras investigaciones.<sup>49</sup>

## FARMACOCINÉTICA

La fludrocortisona alcanza concentraciones plasmáticas detectables en la mayoría de los pacientes críticos con choque séptico.<sup>43</sup> En un estudio fase II, Walsham y colaboradores evaluaron la combinación de hidrocortisona intravenosa con tres dosis de fludrocortisona (50, 100 y

200 µg diarios durante siete días) en 153 pacientes, sin observar diferencias significativas en el tiempo de resolución del choque frente a placebo. El 97% presentó niveles plasmáticos detectables a una mediana de tres horas, y se observó una tendencia a menor mortalidad en los grupos que recibieron fludrocortisona (17%, 11% y 11%) frente a hidrocortisona sola (24%). El estudio fue suspendido tempranamente por dificultades logísticas, limitando su poder estadístico.<sup>43</sup> La fludrocortisona, metabolizada a nivel hepático, mostró un comportamiento farmacocinético similar en pacientes con mayor disfunción hepática.<sup>43</sup>

En un estudio previo, se había estimado que una concentración plasmática de 268 ng/L producía una respuesta presora del 50%, comparable con el promedio alcanzado en el estudio de Walsham (261 ng/L), aunque con alta variabilidad interindividual.<sup>51,52</sup>

### CONSIDERACIONES FINALES DEL USO DE ESTEROIDES

Aún no se ha establecido si los beneficios de la combinación de hidrocortisona y fludrocortisona se deben a esta última o a un efecto sinérgico. Aunque los tamaños de efecto son modestos y la certeza de la evidencia limitada, la consistencia entre estudios respalda una posible ventaja clínica, sustentada en la acción pleiotrópica de los mineralocorticoides y la señalización diferencial según el tipo de esteroide.<sup>23-25,53</sup> Esta incertidumbre limita la emisión de recomendaciones firmes en las guías, relegando su uso a opiniones de expertos y revisiones narrativas.

La combinación se ha asociado con una reversión más rápida del choque y una posible reducción de la mortalidad, lo que justifica su uso prudente. Sin embargo, pese a su bajo costo y buen perfil de seguridad, 79% de los intensivistas aún no la utiliza en la práctica clínica.<sup>23</sup> Dado que un ensayo con poder suficiente para detectar diferencias absolutas en mortalidad requeriría alrededor de 5,000 pacientes, su viabilidad metodológica es limitada.<sup>51</sup>

Con base en la evidencia actual, se propone considerar la fludrocortisona en pacientes con choque séptico, especialmente en mayores de 60 años, donde la reducción de la masa adrenal y la síntesis de aldosterona podría justificar su uso. En la era de la medicina de precisión, identificar subfenotipos de sepsis que se beneficien más de la terapia combinada será esencial para maximizar su eficacia.

### CONCLUSIÓN

El uso de esteroides en sepsis data de la década de 1930 y su papel en el choque séptico está ampliamente respaldado por la plausibilidad biológica. Su efecto

sobre la duración del choque, la disfunción orgánica y, potencialmente, la mortalidad, se ve reforzado al combinarse con fludrocortisona. Metaanálisis recientes, mediante análisis indirectos con adecuada transitividad, sugieren que esta combinación supera a la hidrocortisona sola. Dado que no se prevén ensayos comparativos robustos en el corto plazo, se recomienda su uso prudente conforme a la evidencia disponible.

### REFERENCIAS

1. Perla D, Marmorston J. Suprarenal cortical hormone and salt in the treatment of pneumonia and other severe infections. *Endocrinology*. 1940;27(3):367-374.
2. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Allergy*. 1946;17:231.
3. Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications. *Br J Exp Pathol*. 1936;17(3):234-248.
4. Meduri GU. An historical review of glucocorticoid treatment in sepsis. Disease pathophysiology and the design of treatment investigation. *Sepsis*. 1999;3(1):21-38.
5. Kass EH, Ingbar SH, Finland M. Effects of adrenocorticotropic hormone in pneumonia: clinical, bacteriological and serological studies. *Ann Intern Med*. 1950;33(5):1081-1098.
6. Levitin H, Kendrick MI, Kass EH. Effect of route of administration on protective action of corticosterone and cortisol against endotoxin. *Proc Soc Exp Med*. 1956;93(2):306-309.
7. Breen G. Corticosteroids in the acute infections. *Lancet*. 1965;285(7377):158-160.
8. Hahn EO, Houser HB, Rammelkamp CH, Denny FW, Wannamaker LW. Effect of cortisone on acute streptococcal infections and post-streptococcal complications. *J Clin Invest*. 1951;30(3):274-281.
9. Weitzman S, Berger S. Clinical trial design in studies of corticosteroids for bacterial infections. *Ann Intern Med*. 1974;81(1):36-42.
10. Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg*. 1976;184(3):333-341.
11. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock: a prospective, controlled study. *N Engl J Med*. 1984;311(18):1137-1143.
12. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King DBM, Lansang MAD, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med*. 1995;23(8):1430-1439.
13. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288(7):862-871.
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(2):111-124.
15. Annane D, Cariou A, Maxime V, Azoulay E, D'honneur G, Timsit JF, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(4):341-348.
16. Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S, et al. Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis: the hypress randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(17):1775-1785.
17. Briegel J, Mohnle P, Keh D, Lindner JM, Vetter AC, Bogatsch H, et al. Corticotropin-stimulated steroid profiles to predict shock development and mortality in sepsis: from the HYPRESS study. *Crit Care*. 2022;26(1):343.
18. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378(9):797-808.

19. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378(9):809-818.
20. Bosch NA, Teja B, Law AC, Pang B, Jafarzadeh SR, Walkey AJ. Comparative effectiveness of fludrocortisone and hydrocortisone vs hydrocortisone alone among patients with septic shock. *JAMA Intern Med*. 2023;183(5):451-459.
21. Yamamoto R, Nahara I, Toyosaki M, Fukuda T, Masuda Y, Fujishima S. Hydrocortisone with fludrocortisone for septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Acute Med Surg*. 2020;7(1):e563.
22. Lai PC, Lai CH, Lai ECC, Huang YT. Do we need to administer fludrocortisone in addition to hydrocortisone in adult patients with septic shock? An updated systematic review with bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials and an observational study with target trial emulation. *Crit Care Med*. 2024;52(4): e193-e202.
23. Teja B, Berube M, Pereira TV, Law AC, Schanock C, Pang B, et al. Effectiveness of fludrocortisone plus hydrocortisone versus hydrocortisone alone in septic shock: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(10):1219-1228.
24. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-1247.
25. Tsolaki V, Siempos II. Monotherapy or combination therapy for septic shock? A debate on steroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(10):1179-1180.
26. Shime N, Nakada Taka-Aki N, Yatabe T, Yamakawa K, Aoki Y, Inoue S, et al. The Japanese Clinical Practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2024. *Acute Med Surg*. 2025;12(1):e70037.
27. Chaudhuri D, Nei AM, Rochweg B, Balk RA, Asehounne K, Cadena R, et al. 2024 focused update: guidelines on use of corticosteroids in sepsis, acute respiratory distress syndrome, and community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2024;52(5):e219-e233.
28. Pirracchio R, Annane D, Waschka AK, Lamontagne F, Arabi YM, Bollaert PE, et al. Patient-level meta-analysis of low-dose hydrocortisone in adults with septic shock. *NEJM Evid*. 2023;2(6):EVIDoA2300034. doi: 10.1056/EVIDoA2300034.
29. Fredrick FC, Meda AKR, Singh B, Jain R. Critical illness-related corticosteroid insufficiency: latest pathophysiology and management guidelines. *Acute Crit Care*. 2024;39(3):331-340.
30. Heming N, Sivanandamoorthy S, Meng P, Bounab R, Annane D. Immune effects of corticosteroids in sepsis. *Front Immunol*. 2018;9:1736.
31. Hannon R, Croxtall JD, Getting SJ, Roviezzo F, Yona S, Paul-Clark MJ, et al. Aberrant inflammation and resistance to glucocorticoids in annexin 1<sup>-/-</sup> mouse. *FASEB J*. 2003;17(2):253-255.
32. Lasa M, Abraham SM, Boucheron C, Saklatvala J, Clark AR. Dexamethasone causes sustained expression of mitogen-activated protein kinase (MAPK) phosphatase 1 and phosphatase-mediated inhibition of MAPK p38. *Mol Cell Biol*. 2002;22(22):7802-7811.
33. Vandewalle J, Libert C. Glucocorticoids in sepsis: to be or not to be. *Front Immunol*. 2020;11:1318.
34. LATAM Elsevier Health. Firestein y Kelley. Tratado de Reumatología. Disponible en: <https://tienda.elsevierhealth.com/firestein-y-kelley-tratado-de-reumatologia-9788413822631.html>
35. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Correction to: Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med*. 2018;44(3):401-402.
36. Burry L, Little A, Hallett D, Mehta S. Detection of critical illness-related corticosteroid insufficiency using 1 µg adrenocorticotropic hormone test. *Shock*. 2013;39(2):144-148.
37. Van den Berghe G, Téblick A, Langouche L, Gunst J. The hypothalamus-pituitary-adrenal axis in sepsis- and hyperinflammation-induced critical illness: gaps in current knowledge and future translational research directions. *EBioMedicine*. 2022;84:104284.
38. Goodman LS, Gilman A. Goodman & Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. México: McGraw-Hill; 2003.
39. Czock D, Keller F, Rasche FM, Haussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(1):61-98.
40. Ramsahoye BH, Davies SV, El-Gaylani N, Sandeman D, Scanlon MF. The mineralocorticoid effects of high dose hydrocortisone. *BMJ*. 1995;310(6980):656-657.
41. Nethathe GD, Lipman J, Anderson R, Fuller PJ, Feldman C. Glucocorticoids with or without fludrocortisone in septic shock: a narrative review from a biochemical and molecular perspective. *Br J Anaesth*. 2024;132(1):53-65.
42. Vinson GP. The mislabelling of deoxycorticosterone: making sense of corticosteroid structure and function. *J Endocrinol*. 2011;211(1):3-16.
43. Walsham J, Hammond N, Blumenthal A, Cohen J, Myburgh J, Finfer S, et al. Fludrocortisone dose-response relationship in septic shock: a randomised phase II trial. *Intensive Care Med*. 2024;50(12):2050-2060.
44. Fadel F, André-Grégoire G, Gravez B, Bauvois B, Bouchet S, Sierra-Ramos C, et al. Aldosterone and vascular mineralocorticoid receptors in murine endotoxic and human septic shock. *Crit Care Med*. 2017;45(9):e954-e962.
45. Cheng X, Fu Z, Liu Y, Zheng X, Hu T. Association of mortality with fludrocortisone addition to hydrocortisone treatment among septic shock patients: a propensity score matching analysis. *Front Med*. 2023;10:1190758.
46. Gómez-Sánchez E, Gómez-Sánchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol*. 2014;4(3):965-994.
47. Zennaro MC, Le Menuet D, Lombès M. Characterization of the human mineralocorticoid receptor gene 5'-regulatory region: evidence for differential hormonal regulation of two alternative promoters via nonclassical mechanisms. *Mol Endocrinol*. 1996;10(12):1549-1560.
48. Modulation of transalveolar fluid absorption by endogenous aldosterone in adult rats. *Exp Lung Res*. 2001;27(2):143-155.
49. Matthey MA, Dahabreh IJ, Thompson BT. Should we add fludrocortisone to hydrocortisone for treatment of septic shock? *JAMA Intern Med*. 2023;183(5):460-461.
50. Aiba M, Fujibayashi M. Alteration of subcapsular adrenocortical zonation in humans with aging: the progenitor zone predominates over the previously well-developed zona glomerulosa after 40 years of age. *J Histochem Cytochem*. 2011;59(5):557-564.
51. Ranzani O, Annane D, Singer M. Fludrocortisone with hydrocortisone in sepsis: new evidence in an ongoing debate. *Intensive Care Med*. 2024;50(12):2138-2140.
52. Hamitouche N, Comets E, Ribot M, Alvarez JC, Bellissant E, Laviolle B. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic model of oral fludrocortisone and intravenous hydrocortisone in healthy volunteers. *AAPS J*. 2017;19(3):727-735.
53. Teja B, Bosch NA, Walkey AJ. How we escalate vasopressor and corticosteroid therapy in patients with septic shock. *Chest*. 2023;163(3):567-574.

**Consideraciones éticas:** de acuerdo con la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, este estudio se clasifica como investigación sin riesgo, dado que se trata de una revisión de la literatura disponible sobre el uso de esteroides en el choque séptico. No se involucraron sujetos humanos ni se recopiló datos sensibles o identificables, por lo que no fue necesario obtener consentimiento informado ni aprobación por parte de un comité de ética en investigación.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no encontrarse en situación real de conflicto de intereses asociado con el trabajo de investigación realizado y sometido a publicación.

**Financiación:** el presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

**Uso de la IA:** no se utilizó inteligencia artificial en la redacción de este manuscrito.

*Correspondencia:*

**Dr. Oscar Leonardo Tórra**

**E-mail:** [otorrar@unab.edu.co](mailto:otorrar@unab.edu.co)