

HOSPITAL GENERAL DOCENTE
"CAPITÁN ROBERTO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ"
MORÓN

Esteroides en sepsis grave y shock séptico. Aspectos polémicos

Steroids in severe sepsis and septic shock. Controversial aspects

Ignacio Martínez Rodríguez (1), Carlos Alberto Rojas Borroto (2), Yamaris Calero Pérez (3), Lester Fleites Reyes (4), Yovaldy Barrios Cruz (4), Yunieski Cárdenas Rodríguez (4).

RESUMEN

En lo que respecta a la terapéutica de pacientes en cuidados intensivos varias son las novedades reportadas hasta el momento que han logrado mejorar las tasas de mortalidad, entre las que se encuentran las estrategias ventilatorias protectivas, el control glucémico estricto con insulina intravenosa y el resurgimiento de la terapia corticoidea a dosis fisiológicas. Respecto a este último pilar, el tratamiento con esteroides en la sepsis posee un gran atractivo en aquellas situaciones en las que la respuesta inflamatoria del organismo séptico es responsable de la gravedad de la misma, las indicaciones potenciales del tratamiento esteroideo son muchas; sin embargo, la evidencia científica es escasa y de calidad insuficiente. Por último, el papel de los corticoides en el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico ha sido y es un episodio controvertido y polémico y si bien se ha demostrado que el uso de pautas no prolongadas de esteroides a bajas dosis mejoran la hemodinámica y reducen la duración del tratamiento vasopresor se sospecha que su empleo está generalizado gracias al gran éxito que han tenido las medidas propugnadas por la campaña "Sobrevivir a la sepsis". Por todo esto, se realizó en el servicio de Cuidados Intensivos Adulto del Hospital General Docente de Morón "Capitán Roberto Rodríguez Fernández" una revisión sobre el tema.

Palabras clave: SEPSIS GRAVE, SHOCK SEPTICO, INSUFICIENCIA MULTIORGÁNICA, ESTEROIDES.

1. Especialista de 1er Grado en Medicina Interna. Especialista de 2do Grado en Cuidados Intensivos y Emergencias. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Asistente. Investigador Agregado.
2. Especialista de 1er Grado en Medicina Interna. Especialista de 2do Grado en Cuidados Intensivos y Emergencias. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Asistente.
3. Licenciada en Enfermería. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Instructor.
4. Doctor en medicina

INTRODUCCIÓN

Pese al avance tecnológico y al desarrollo de estratificaciones tanto diagnósticas como terapéuticas la tasa de mortalidad por sepsis no ha cambiado en los últimos 40 años, incluso la sepsis se ha incrementado en las últimas décadas.

Según la Organización Panamericana de la Salud las enfermedades infecciosas son la principal causa de muerte a nivel mundial. De los 53 millones de personas reportadas con enfermedades infecciosas, 18 millones fallecen anualmente y 1400 diarios, lo que representa de un 30 a un 50% de mortalidad.

Estados Unidos en el 2002 reportaba 750 000 casos de sepsis severa anualmente y para el 2012 estas están cercanas al millón, de ellos, fatales 215–225000, comparables con el número de muerte por infarto agudo del miocardio (IMA) y enfermedad cerebrovascular. Con un costo anual estimado de alrededor de los 17 billones de dólares y una incidencia que va en aumento entre 1.5–8.7% anual. Cada 3 a 4 segundos alguien muere a causa de sepsis y durante un año esta causa más muertes que el cáncer de próstata, mamas, VIH e incluso más que todas estas enfermedades juntas (1-2).

En los Estados Unidos de América, en un estudio prospectivo realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), el 68% de los pacientes desarrollaron criterios de un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), de ellos el 26% evolucionó a Sepsis, el 18% evolucionó a Sepsis severa y un 4% a un Shock séptico. En este estudio la mortalidad fue, 75% con un SRIS, 16% con Sepsis, 20% Sepsis severa y 46% con Shock séptico (3).

En España, la incidencia de sepsis grave es de 104 casos por 100.000 habitantes/año y de shock séptico, 31 casos por 100.000 habitantes/año. La mortalidad global de un 28 a un 45. 8% (4).

El servicio de Urgencias del "Hospital Regional Primero de Octubre" de Ciudad de México reporta que para ellos el shock séptico es la principal causa de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos no Coronario y la segunda causa de muerte, superada solo por el IMA (5).

Es causa importante morbitmortalidad obstétrica en el mundo, responsable hasta de un 15% de las muertes maternas. En un estudio de 12 años, de 304 pacientes ingresadas en una UCI, 213 (70.13%) padecieron de sepsis como motivo de ingreso o en algún momento de su evolución (6).

En Cuba la tasa de mortalidad infantil desde el triunfo de la Revolución experimentó un descenso gradual. Independientemente de ello la tasa de mortalidad infantil por sepsis en el 1995 fue de 0.9 x 1000 nacidos vivos (3ra causa muerte) y diez años después, 2005 y 2006 fue de 0.6 y 0.7 x 1000 nacidos vivos (2da causa de muerte) (7).

Son numerosos los factores que han favorecido el incremento de esta problemática dentro de los que se encuentran el fenómeno de la resistencia antimicrobiana, desde el neumococo penicilina resistente, estafilococo meticillina y vancomicina resistente hasta las enterobacterias vancomicina resistente. Independientemente que de manera interesante el espectro de los microorganismos responsables pareciera haber cambiado desde las predominantes bacterias gram negativas de los años 70 y 80 a las predominantes bacterias gram positivas actualmente. Además, la tasa de infección por hongos se ha incrementado más del 200%. Lamentablemente esta condición fue la causa de muerte reportada de su santidad Juan Pablo II, a consecuencia de una sepsis urinaria según reporte de prensa internacional y Roberto Vicente Sánchez Ocampo, cantante, autor, compositor, músico, actor, productor, director, conductor de televisión, a consecuencia de sepsis respiratoria grave después de un trasplante cardiopulmonar (8).

El presente trabajo tiene como objetivo exponer aspectos polémicos relacionados con el uso de esteroides en los diferentes estadíos de la sepsis.

DESARROLLO

La American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine en el 1991 convocaron a una conferencia de consenso, cuyos objetivos estuvieron dirigidos a definir conceptualmente bajo el término de sepsis los procesos progresivamente lesivos que van desde el Síndrome de Respuesta Inflamatorio Sistémico hasta el Síndrome de Disfunción Multiorgánica.

En esta conferencia de consenso internacional que fue presidida por Roger Bone, se aprobaron importantes definiciones que permitieron la unificación de la terminología utilizada. Posteriormente en el 2001 se celebra la conferencia de consenso internacional sobre las definiciones de sepsis y se aprueba por todos sus participantes el mantenimiento de los criterios de Bone de 1991. En el 2012 se reafirma plenamente la vigencia de los mismos. Las definiciones analizadas fueron el concepto de infección, bacteriemia, SRIS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), sepsis, sepsis severa, sepsis severa de alto riesgo, shock Séptico y síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO).

La habilidad innata del organismo para defenderse, está basada en tres elementos fundamentales: las barreras externas, el sistema de respuesta específico y no específico frente a patógenos extraños. La inflamación en sus inicios es una respuesta inespecífica de los tejidos a estímulos mecánicos, químicos y microbianos, es una rápida y controlada respuesta celular y humoral donde el complemento, la cascada de la coagulación, la cascada fibrinolítica y las células asesinas son sensibilizadas en conjunto con la activación de los fagocitos y las células endoteliales. Esta inespecífica, rápida y controlada respuesta inflamatoria es el comienzo de un proceso inflamatorio, que de ser regulado adecuadamente protege a las células de los mediadores. De no producirse un segundo insulto, los efectos de estos cambios tanto locales como sistémicos ocurren entre el tercer y quinto día y la resolución se produce entre el séptimo y el décimo día.

Cuando los gérmenes logran traspasar las primeras barreras defensivas del organismo (piel y mucosas) y se alojan en los tejidos del huésped normalmente estériles, entonces se produce una infección, fenómeno microbiano caracterizado por una reacción inflamatoria local ante la presencia o la invasión de microorganismos en los tejidos normalmente estériles.

En dependencia de la virulencia del inóculo así como del estado de inmunocompetencia del paciente, las defensas inmunológicas locales del huésped pueden ser superadas, produciéndose la irrupción de los gérmenes en el torrente circulatorio.

El SRIS es considerado una respuesta activa, sistémica, generalizada e inespecífica observable frente a una variedad de insultos, infecciosos o no. O sea desde el punto de vista patogénico frente a una agresión al organismo humano por cualquier noxa, infecciosas o no, se origina como respuesta la activación de mecanismos inmunológicos defensivos que en un principio tienden a limitar y reparar los daños y restablecer la homeostasis. En el caso particular de una sepsis importante, los primeros mecanismos inmunológicos defensivos que son atacados por el agente agresor bacteriano y sus exo o endotoxinas son: sistema monocito/macrofágico, polimorfonucleares y los linfocitos, los cuales responden al estímulo con la producción de mediadores endógenos inflamatorios o las llamadas citocinas. Cuando estos mecanismos inmunológicos defensivos actúan de manera armónica, controlada, organizada, el resultado es la contención y resolución del proceso infeccioso. Cuando estos mecanismos inmunológicos defensivos actúan de manera no armónica, no organizada, no controlada y si de manera sobre pasada, lejos de producirse la contención y resolución del proceso, se producirá la autoagresión y la autolesión de los endotelios vasculares, por lo tanto en dependencia de la actividad y dirección de la primera línea de defensa serán así los efectos benéficos o perjudiciales. Al conjunto de estos mecanismos constituye lo que se conoce con el nombre de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, definido desde el punto de vista clínico por presentar al menos dos de los siguientes criterios: temperatura < 36 o $> 38^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca > 90 latidos x Min, frecuencia respiratoria > 20 resp x min o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg, Leucos < 4000 o $> 12\,000$ x mm^3 o $> 10\%$ elementos inmaduros.

Ante esta situación coyuntural, el organismo ha demostrado que no es un simple hospedero pasivo, cuyos tejidos son lesionados por bacterias y sus exo o endotoxinas, sino que el mismo es un activo participante con la producción de citocinas proinflamatorias y de una disonancia inmunológica que se automagnifica progresivamente, crea un estado de anarquía metabólica que no puede controlar y que se revierte contra sí mismo conduce a la disfunción multiorgánica.

Sepsis: respuesta sistémica del organismo a la infección SRIS como consecuencia de un proceso infeccioso sospechado, probado, documentado, demostrado.

Sepsis Grave: sepsis asociada hipotensión arterial e hipoperfusión tisular caracterizada por: alteraciones agudas del estado mental, oligoanuria, acidosis metabólica y láctica, trastornos coagulación.

Recientemente la campaña para la supervivencia a la sepsis emite nuevos criterios diagnósticos en un artículo publicado en febrero de 2013.

Infección documentada o sospechada y alguno de los siguientes elementos:

Variables generales

- Fiebre ($> 38.3^{\circ}\text{C}$)
- Hipotermia (temperatura central $< 36^{\circ}\text{C}$)
- Frecuencia cardíaca $> 90/\text{min}$ o más de 2 desviaciones estándar por encima del valor normal para la edad.
- Taquipnea
- Estado mental alterado
- Edema significativo o balance positivo de fluidos ($> 20 \text{ mL/kg}$ en 24 hora)
- Hiperglucemia (glucosa plasmática $> 140 \text{ mg/dL}$ o 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes.

Variables inflamatorias

- Leucocitosis ($\text{GB} > 12,000 \mu\text{L}^{-1}$)
- Leucopenia ($\text{GB} < 4000 \mu\text{L}^{-1}$)
- Recuento leucocitario normal con más de 10% de formas inmaduras.
- Proteína C Reactiva (PCR) más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal.

- Procalcitonina plasmática más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal.

Variables hemodinámicas

- Hipotensión arterial (PAS < 90 mm Hg, PAM < 70 mm Hg, o descenso de la PAS > 40 mm Hg en adultos o menos de dos desviaciones estándar por debajo del valor normal para la edad.

Variables de disfunción orgánica

- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
- Oliguria aguda (volumen urinario < 0.5 mL/kg/hora durante al menos 2 horas pese a la adecuada resucitación con fluidos)
- Aumento de la Creatinina > 0.5 mg/dL o $44.2 \mu\text{mol/L}$
- Anormalidades de la coagulación ($\text{RIN} > 1.5$ o $\text{aPTT} > 60$ s)
- Íleo (ausencia de ruidos intestinales)
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100,000 μL^{-1})
- Hiperbilirrubinemia ($\text{Brr. plasmática total} > 4 \text{ mg/dL}$ o $70 \mu\text{mol/L}$)

Variables de perfusión tisular

- Hiperlactacidemia (> 1 mmol/L)
- Disminución del relleno capilar o moteado. (9)

Sepsis grave de alto riesgo: Sepsis asociada hipotensión arterial hipoperfusión tisular caracterizada por: alteraciones agudas del estado mental, oligoanuria, acidosis metabólica y láctica, trastornos coagulación, disfunción de 2 o más órganos o puntuación APACHE II > 25

Shock séptico: Es una de las condiciones médicas más temidas con una altísima mortalidad, desde el punto de vista funcional se define como el fallo del sistema circulatorio, o sea del corazón como bomba y todo el lecho vascular en función de distribuir la sangre, de mantener una adecuada perfusión, un adecuado aporte de sangre, O_2 , nutrientes a los tejidos en dependencia a sus necesidades. Es una condición de desbalance entre el suministro y las demandas de oxígeno a nivel celular. Desde el punto de vista clínico: es una sepsis severa con hipotensión, TAS (Tensión arterial sistémica < 90 mmhg) o TAM (tensión arterial media) < 70 mmhg o caída de más 40 mmhg TAS respecto a la basal, en ausencia de otras causas de hipotensión, durante 1 hora como mínimo, rebelde a la administración de fluidos isotónicos intravenosos con necesidad de emplear vasopresores y que se acompaña de signos clínicos de hipoperfusión tisular.

Shock séptico refractario: cuando a pesar de la administración de fluidos isotónicos intravenosos y aminas vasoactivas el shock se mantiene por más de 1 hora. No es sinónimo de irreversibilidad y el tiempo de 1 hora es por consenso.

Síndrome de disfunción multiorgánica: no es en realidad un síndrome o una enfermedad, sino la vía final común de muerte para pacientes severamente enfermos o lesionados, en quienes gracias a la tecnología avanzada en las UCI les ha permitido nuevas posibilidades de resucitación. Proceso agudo caracterizado por un deterioro lento, gradual, progresivo, continuo, secuencial y simultáneo de las funciones de órganos y sistemas de órganos, que generalmente comienza con una insuficiencia respiratoria, seguida de la disfunción del sistema nervioso, hepática, intestinal, renal y de otros órganos que no necesariamente están implicados en la enfermedad primaria, ni aparecen en un orden predeterminado (10).

En el 1911, Rupert Waterhouse describió un caso de shock en un niño con sepsis grave, posteriormente la autopsia documentó la presencia de hemorragia bilateral adrenal, evento que fue descrito como apoplejía suprarrenal.

En el 1920, las autopsias de pacientes fallecidos por sepsis mostraron edema y necrosis de la corteza suprarrenal. En 1940 se comienzan a utilizar extractos de corteza adrenal para el tratamiento de infecciones. En la década del 60 se reconoce la asociación entre el exceso de inflamación y la sepsis letal.

En los 70, altas dosis profilácticas de esteroides protegen a los animales de los cambios hemodinámicos en la sepsis y altas dosis únicas de esteroides incrementan la supervivencia en el shock séptico.

Desde la publicación de Waterhouse hasta el último estudio publicado sobre la utilidad de los esteroides en la sepsis grave y shock séptico siempre ha existido en la literatura una controversia y una polémica oscilante en uno u otro sentido (11).

Los esteroides son un grupo de fármacos afines a las hormonas producidas en la corteza suprarrenal. Ampliamente utilizados en la clínica por sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Son parte fundamental del tratamiento de enfermedades en las que existe un componente inflamatorio, se incluyen algunas enfermedades infecciosas. Aunque no se conoce con detalle su mecanismo de acción, se sabe que ejercen sus efectos al actuar sobre diferentes líneas celulares efectoras del sistema inmune, disminuyen la producción de anticuerpos y citocinas. Por este motivo entre sus efectos secundarios se destaca, el aumento de la susceptibilidad a infecciones, lo que obliga a considerar cuidadosamente el cociente riesgo/beneficio (12).

Desde el punto de vista farmacocinético y farmacodinámico, la hidrocortisona es el corticoide fisiológico por excelencia, con una acción breve (< 12 Horas), alta solubilidad: alcanza de manera muy rápida niveles de concentración plasmática una vez en el plasma el 90% se une de manera reversible a las proteínas, se metaboliza en el hígado y riñón mediante una reacción de conjugación, con un tiempo de vida media de 80 minutos y una duración de la acción tisular de 8 a 12 horas.

Dentro de las reacciones adversas más frecuentes: retención de sodio y agua, edema, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, arritmias, hipopotasemia, hipocalcemia, alcalosis hipocalcémica, debilidad y atrofia muscular, osteoporosis, ruptura tendinosa, necrosis aséptica de la cabeza del fémur.

Dentro de las ocasionales: fracturas espontaneas y patológicas, tromboflebitis, tromboembolismo, angeitis necrotizante, náuseas y vómitos, esofagitis, distención abdominal, pancreatitis, perforación de úlcera péptica, sangramiento digestivo, atrofia de la glándula suprarrenal, síndrome de Cushing, aumento del apetito y peso corporal, hiperglucemia, diabetes, eritema facial, estrías atróficas, hiperhidrosis, hirsutismo, hiperpigmentación, erupciones acneiformes, retardo en la cicatrización de heridas, piel delgada frágil, urticaria, púrpura, petequias, equimosis, edema angioneurótico, lesiones cutáneas tipo lupus eritematoso sistémico, hipertensión endocraneana, cefalea, vómitos, papiledema, vértigo, convulsiones, insomnio, irritabilidad, nerviosismo, euforia, cataratas, glaucoma, exoftalmos, coriretinopatía central (13).

Sin embargo a pesar de todo lo referido por la literatura, un artículo publicado en JAMA "Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults" refleja que el uso de los mismos no incrementa sangrado tracto gastrointestinal, sobreinfección, debilidad muscular y sí incrementa hiperglucemia e hipernatremia (14).

¿Por qué son útiles en la sepsis grave?

En el 2001 se publicaron los siguientes efectos: su efecto sobre el sistema inmune: Los esteroides pueden ser útiles en pacientes con sepsis grave, en los que existe insuficiencia suprarrenal demostrada con una elevación insuficiente del cortisol sérico ante el estímulo con ACTH (Adrenocorticotropina).

Aumentan la contractilidad miocárdica, frecuencia cardiaca, gasto cardíaco, fracción de eyección, volumen minuto, flujo esplácnico y renal.

Bloquean la síntesis de óxido nítrico. Desempeñan un papel importante en la regulación de la síntesis de los receptores adrenérgicos; este hecho adquiere una gran importancia en los enfermos en los que al estado hiperadrenérgico propio de la situación se añade el tratamiento con catecolaminas a dosis altas (15).

En el 2002 se publicaron varios mecanismos mediante los cuales los esteroides resultan beneficiosos en la sepsis. Se analizaron tres pilares: efecto antiinflamatorio, incremento de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos, tono vascular y la tensión arterial, y por último el efecto sobre la disfunción adrenal relativa.

Además del efecto antiinflamatorio ya conocido se ha explicado la participación de los esteroides en la activación del inhibidor del factor nuclear Kappa B (INF-KB).

Existen determinados factores, diferentes tipos de estrés, endotoxinas, citocinas proinflamatorias, hemorragia, hipovolemia, hipoxia, hiperoxia, que activan al NF-KB. El NF-KB es un potente transcriptor de señales para la producción de citocinas proinflamatorias, es una proteína dimérica localizada en el citoplasma celular, unido a una proteína que lo mantiene bloqueada e inactiva (INF-KB). La activación del NF-KB conduce a la fosforilación de la proteína inhibitoria. Los

esteroides modulan los factores de transcripción a través de dos vías: se unen a su receptor citoplasmático e ingresan al núcleo celular, una vez en el núcleo son capaces de unirse directamente al NF-KB bloquean su acción y activan la proteína inhibitoria del NF-KB, inhiben la transcripción de señales para la producción de citocinas proinflamatorias.

La actividad antiinflamatoria de los esteroides sobre el sistema nervioso está dada porque reduce el edema cerebral, reduce la presión intracranal y reduce la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE).

De ahí que las principales indicaciones de los mismos sean en la sepsis del SNC de alto riesgo: signos de edema cerebral en la tomografía axial computarizada (TAC), signos de elevación de la presión intracranal (disminución del nivel de conciencia, focalidad neurológica o aumento de la presión de salida del líquido cefalorraquídeo (LCR), concentración bacteriana más elevada en LCR, reflejada con una tinción de gran (16-18).

Respecto al incremento de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos, tono vascular y la tensión arterial. Es importante recordar que el óxido nítrico es una citocina inflamatoria involucrada en la falta de respuesta de los receptores alfa y betaadrenérgicos lo que trae consigo la desensibilización de los receptores, hiporreactividad vascular, miocárdica y vasodilatación.

Los esteroides inhiben el óxido nítrico, se sintetiza y se incrementa la sensibilidad y reactividad de los receptores adrenérgicos, mejoran la hemodinámica, la sensibilidad vascular a drogas vasopresoras, lo que permite disminuir dosis de catecolaminas disminuyen la duración del shock, de la disfunción multiorgánica y por tanto de la mortalidad (19).

El tercer pilar que sustenta el uso de los esteroides en la sepsis es la disfunción adrenal relativa.

La insuficiencia adrenal relativa se refiere a que en una situación de estrés máximo (noxa séptica), el eje hipotálamo hipofisiario suprarrenal está estresado, por lo tanto los niveles plasmáticos disponibles de cortisol están al máximo, los que están deteriorados, alterados no son los niveles plasmáticos de cortisol disponible sino la posibilidad de la reserva adrenal de responder ante una nueva situación de estrés adicional. De hecho los pacientes que evolucionan mejor son aquellos que presentan una respuesta adrenal.

Cuando un paciente tiene niveles de cortisol basal por debajo de 414 mmol/l o 15mcg/dl, con necesidad inmediata de recibir soporte hormonal, el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal es incuestionable pero cuando los niveles de cortisol basal están por encima de 938 mmol/l o 34 mcg/dl resulta improbable la presencia de una insuficiencia suprarrenal.

Entre estos dos límites está protocolizado la realización del test de estimulación con 250 mcg de ACTH por vía IM o EV para determinar los valores de cortisol a los 0 - 30 - 60 minutos después de la administración. Si a los 30 - 60 minutos de la administración se produce un incremento de la tasa de cortisol < 250 mmol/l o 9 mcg se confirmará la presencia de insuficiencia suprarrenal relativa. La aplicación entonces de un tratamiento esteroideo adecuado puede reducir el riesgo de muerte. Ante la imposibilidad de disponer de forma inmediata de los datos bioquímicos para el diagnóstico, se recomienda entonces efectuar las determinaciones analíticas o sea cortisol basal y test de ACTH e iniciar de inmediato tratamiento para mantenerlo o suspenderlo al disponer de los resultados analíticos. Por lo tanto ante cualquier sepsis grave con inestabilidad hemodinámica refractaria a la reposición volumétrica queda protocolizada la realización de determinaciones analíticas (cortisol basal y test de ACTH) e iniciar de inmediato tratamiento con hidrocortisona 200 mg al día por 7 días en infusión continua o 50 mg EV en bolo cada 6 horas por igual espacio de tiempo. Se puede asociar opcionalmente Fludrocortisona 50 mcg por vía enteral. Se debe valorar si el tratamiento se mantendrá o se suspenderá en dependencia de los resultados del cortisol basal o los resultados del cortisol tras la prueba de estimulación con ACTH.

Cortisol basal <414 mmol/l o 15 mcg/dl o un incremento del cortisol tras la prueba de estimulación con ACTH por debajo de 250 mmol/l o 9 mcg: el tratamiento se mantendrá por 7 días.

Cortisol basal >938 mmol/l o 34 mcg/dl o un incremento del cortisol tras la prueba de estimulación con ACTH > 250 mmol/l o 9 mcg: el tratamiento se suspenderá.

Sin embargo como toda norma general existen discrepancias. Algunos estudios cuestionan en parte o en su totalidad la idoneidad de este procedimiento.

Una de las primeras discrepancias surge respecto a las dosis de ACTH que debe utilizarse para la estimulación. Frente a los 250 mcg habitualmente utilizados, otros autores recomiendan efectuar un test con dosis bajas (1mcg de ACTH) por considerarlo más sensible. Otros desaconsejan esta práctica por no estar suficientemente validada.

Otra discrepancia es respecto a los valores de corte propuesto. Existen autores que consideran que en pacientes críticos, valores de cortisol tras un bolo de 250 mcg de ACTH inferiores a 550 mmol/l o 20 mcg/dl ya son suficientes para hacer diagnóstico de insuficiencia corticosuprarrenal.

Hay discrepancia en cuanto a las dosis recomendadas de hidrocortisona, claro, es una diferencia menor, ya que la mayoría de los autores prescriben entre 200 y 300 mg/día.

Otra discrepancia se establece respecto a los días de duración del tratamiento. Se establece que debe ser 7 días en función del protocolo de un ensayo clínico con resultados favorables, sin embargo no hay ninguna evidencia sobre cuál es su duración óptima. No hay ninguna evidencia sobre las determinaciones hormonales que aconsejan su finalización o reanudación. No hay evidencia sobre si la reducción debe ser o no progresiva. Marín y Zaloga en un reciente trabajo publicado en Critical Care Medicine estudiaron una serie de 59 pacientes en Shock Séptico. Realizaron una determinación de cortisol basal y una prueba con ACTH con dosis desde 1 hasta 249 mcg, establecieron como límites inferiores de la normalidad 25 mcg/dl para el cortisol basal y 18 mcg/dl tras la prueba de estimulación. El 95% de los pacientes respondedores fueron detectados por los valores basales de cortisol < 25 mcg/dl. Cualquiera de los test de ACTH fue notablemente menos sensible (20).

En el 2003 se publicaron los efectos antiinflamatorios y cardiovasculares tanto en voluntarios sanos a los que se les administró endotoxina como en pacientes en shock séptico. Entre los efectos antiinflamatorios previstos están: fiebre, taquicardia, aumento de niveles plasmáticos de epinefrina, de Proteína C reactiva, de TNF α , promueve la liberación de IL-1, IL-10 y sTNF R, disminuye temperatura central, disminuye frecuencia cardiaca, disminuye los niveles plasmáticos de fosfolipasa A2, proteína C reactiva, TNF- α , IL-1 β , IL-6, nitritos/nitratos y de moléculas de adhesión solubles. Entre los efectos cardiovasculares: la insensibilidad a la norepinefrina, independientemente de iNOS o vía de COX-2, aumenta TAM, aumenta resistencia vascular, mejora la respuesta de la TAM a la norepinefrina y fenilefrina, disminuye el tiempo de interrupción de acción de vasopresores, disminuye la duración del estado de shock (21-22).

Los trabajos publicados sobre el uso de esteroides en la sepsis grave y el shock séptico muestran que en el 1963 aparecen los primeros estudios prospectivos aleatorios con empleo de los esteroides en dosis suprafisiológicas. Surge entonces la controversia en cuanto a emplear o no estos fármacos como arma terapéutica contra la sepsis grave y el shock séptico.

A partir de entonces el debate se mantendría en foros internacionales y la literatura médica sería invadida por estudios unos a favor y otros en contra del uso de los mismos. Un ejemplo sería el estudio de Shumer y col, año 1976 que incluyó 172 pacientes a los cuales le administró esteroides (Metilprednisolona, dexametasona o placebo) en dosis única al inicio del cuadro clínico, con lo que se logró disminuir la mortalidad a los 28 días.

En los 80, se retoman los datos anteriores y se intentaron reproducir estos estudios. Si bien algunos autores usaron un número menor de pacientes que el estudio de Shumer, no lograron demostrar que el uso de Metilprednisolona o dexametasona en iguales dosis a las utilizadas por Shumer consiguieran mejorías en la mortalidad y sí implicaban riesgo.

En el 90 aparecen los estudios de Metaanálisis en el que Cronin y col tiene los resultados más llamativos al poner en cuestionamiento los hallazgos de los años anteriores. Esta revisión es del 1995, los trabajos analizados son hasta el 1988 y los mejores resultados los obtuvieron Shumer y su equipo en el 1976.

A pesar de la tempestad, polémica y controversia, su uso continuó en la práctica clínica con más defensores que detractores al encontrarse un efecto benéfico cuando se adicionaban al tratamiento en pacientes con meningitis, neumonía y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA).

En el pasado la justificación para su empleo se concentraba en la habilidad de los esteroides para reducir la actividad del sistema de complemento tanto en una como en otra vía y lograr la inhibición leucocitaria, de esta forma los leucocitos perdían la capacidad, la facultad para adherirse y formar conglomerados en el endotelio. Para lograrlo se emplearon dosis altas de esteroides,

tanto, hidrocortisona, dexametasona y metilprednisolona. Sin embargo esto no demostró mejoría de la supervivencia y sí se asoció a un aumento de la incidencia de infecciones secundarias y de la morbilidad.

Más adelante dos metaanálisis concluyen que el empleo de esteroides era inefectivo y riesgoso para el paciente séptico. Posteriormente a la publicación de estos resultados la mayoría de los clínicos abandonaron el uso de los esteroides en la sepsis como herramienta terapéutica.

Simultáneamente en los inicios de la década de los 90 comienza la búsqueda de tratamientos antiinflamatorios no esteroideos para la sepsis grave y el shock séptico. Se desarrollan nuevas teorías y estudios con diferentes agentes con resultados desalentadores.

En un metaanálisis se comparó el tratamiento esteroideo contra el no esteroideo, sin obtenerse significancia para el no esteroideo en cuanto a la reducción de la mortalidad y nuevamente renace el interés por los esteroides (23).

El servicio de urgencias del Hospital Basurto, Montevideo, Bilbao, publica en la revista de Emergencia del año 2001 una revisión sobre las indicaciones del tratamiento esteroideo en las enfermedades infecciosas y hace énfasis en las enfermedades infecciosas más frecuentes, las de mayor trascendencia en la medicina de urgencias y en aquellas enfermedades en las que el tratamiento comporta un impacto potencial más importante.

De esta manera se recomienda el tratamiento esteroideo en las meningitis bacterianas en niños por Hib, meningitis Tb, Neumonía por Pneumocystis carinii con fracaso respiratorio agudo, en pacientes con SIDA y en las Laringotraqueobronquitis agudas. Probablemente sean útiles en las meningitis bacterianas del adulto de alto riesgo, herpes zoster, pleuritis y pericarditis tb, complicaciones graves de la Mononucleosis infecciosa como obstrucción de la vía aérea superior, anemia hemolítica, complicaciones cardíacas o neurológicas y en las reagudizaciones de la EPOC. Ahora bien a la altura del año 2001, por su potencial impacto en la clínica quedaba por dilucidar el papel de los esteroides, a dosis baja en el Shock Séptico lo que se supone sea el aporte más novedoso en el campo del tratamiento esteroideo de las enfermedades infecciosas (24).

En el año 2001 se publicaron 3 ensayos clínicos, randomizados, con hidrocortisona a dosis bajas, que hicieron reconsiderar esta actitud.

El primero, 40 pacientes con shock séptico tratados con hidrocortisona en infusión continua durante 6 días, se observó reducción significativa en el tiempo necesario para la resolución del shock en los pacientes tratados y una tendencia no significativa a la resolución más rápida del SDMO y a la disminución de las dosis de catecolaminas requeridas. La mortalidad fue similar en ambos grupos. El segundo grupo, 41 enfermos con shock séptico de más de 48 horas de evolución tratados con hidrocortisona 300 mg/día, en tres dosis durante 5 días, la resolución del shock a los 7 y a los 28 días fue significativamente más frecuente en los enfermos tratados con una tendencia a una supervivencia mayor, que no alcanzó significación estadística. El tercer grupo, 44 pacientes con shock séptico refractario recibieron hidrocortisona o placebo durante 7 días, la tensión arterial se normalizó en un número significativamente mayor de los enfermos tratados en el tercer día. No se hace referencia a la mortalidad (25-27).

En el año 2002 en un importante esfuerzo por comprender y tratar adecuadamente la sepsis grave y el shock séptico surge la campaña "Sobrevivir a la sepsis" (SSC). Una iniciativa internacional sostenida por 11 sociedades científicas de cuidados críticos del mundo que tienen por objetivo reducir la mortalidad de esta patología en un 25% mediante la elaboración e implementación de guías de buenas prácticas clínicas. Uno de los aportes más relevantes de la SSC ha sido el concepto tiempo-dependencia, de tal manera que como ocurre en otras patologías agudas, cuanto menos tiempo transcurra desde el inicio del insulto hasta la implementación de las medidas terapéuticas habrá menos disfunciones orgánicas y en consecuencia menos mortalidad, resumido en el eslogan "tiempo es tejido".

A la altura del 2002 la SSC hace recomendaciones según grados basados en la metodología Delfi, los cuales se resume a continuación.

Los corticoesteroides no deben ser administrados para el tratamiento de sepsis en la ausencia de shock. Sin embargo, no hay contraindicaciones para continuar con dosis de mantenimiento o usar dosis de estrés si hay historia previa endocrinopatía o de administración de corticoesteroides que así lo requiere (Grado E).

Los corticoesteroides intravenosos se recomiendan en pacientes con shock séptico quienes, a pesar del reemplazo apropiado con líquidos, requieren terapia con vasopresores para mantener una presión arterial adecuada. Dosis: Hidrocortisona 200-300 mg/día, por 7 días, en infusión continua o tres a cuatro dosis por día (Grado C).

Algunos expertos usan un test de estimulación con ACTH (250- μ g) para identificar los pacientes respondedores (un aumento del cortisol $>9\mu\text{g}/\text{dL}$ de 30-60 minutos post-administración de ACTH) y descontinuar el tratamiento en estos pacientes. El clínico no debe esperar por los resultados de la estimulación con ACTH para administrar corticoesteroides. En pacientes con shock séptico, el clínico debe considerar la administración de una dosis de dexametasona hasta el momento en el cual un test de ACTH pueda ser realizado porque la dexametasona, a diferencia de la hidrocortisona, no interfiere con el ensayo para medir el cortisol (Grado E).

No deben ser usadas dosis de esteroides >300 mg de hidrocortisona al día, en sepsis severa y shock séptico (Grado A).

Algunos expertos adicionan fludrocortisona (50 μg vía oral, cuatro veces al día) a este régimen (Grado E).

Algunos expertos disminuyen la dosis de esteroides después de la resolución del shock séptico (Grado E).

Algunos expertos consideran la disminución progresiva en la dosis de esteroides al final de la terapia (Grado E) (28).

El servicio de neumología del Barcelona, España, en mayo del 2011 lanza un artículo titulado Corticoides en la neumonía, donde se hace una profunda revisión del tema. El primer trabajo realizado por Montón y col (1999) en pacientes con neumonía grave que requerían ventilación mecánica artificial. El trabajo detectó una disminución de citocinas inflamatorias tanto en el suero como en el lavado broncoalveolar en aquellos pacientes que habían recibido tratamiento esteroideo en la mayoría de los casos como tratamiento broncodilatador asociado al tratamiento antibiótico.

Posteriormente Agustí y col estudiaron la relación entre la intensidad de la respuesta inflamatoria local y sistémica, el pronóstico de la neumonía en relación al uso o no de tratamiento esteroideo y el tiempo de duración. En este estudio los autores comparan tres grupos, pacientes con neumonía grave sin tratamiento esteroideo, pacientes con neumonía grave que recibieron tratamiento esteroideo por largos períodos de tiempo ($>$ de 30 días) y un tercer grupo, pacientes con neumonía grave con tratamiento esteroideo por cortos períodos de tiempo, (7 a 9 días), en la mayoría de los casos como tratamiento broncodilatador asociado. Los resultados: la respuesta inflamatoria tanto local como sistémica estaba muy aumentada en aquellos pacientes sin tratamiento esteroideo, muy disminuida en los que llevaron tratamiento prolongado y en niveles intermedios en los que lo habían recibido por corto tiempo. La mortalidad, fue similar en el grupo de pacientes con tratamiento esteroideo prolongado con respecto al grupo que no recibieron tratamiento. Por el contrario y de manera interesante, aquellos pacientes que habían recibido tratamiento esteroideo por cortos períodos de tiempo y que mostraban una respuesta inflamatoria atenuada tuvieron tendencia a una menor mortalidad. Estos resultados sugirieron que la atenuación profunda de la respuesta inflamatoria por un tratamiento corticoideo prolongado puede ser tan perjudicial como la propia respuesta inflamatoria exagerada, pero su atenuación «moderada» por un tratamiento corticoideo «corto» puede ser beneficiosa para el pronóstico de la enfermedad.

Un metaanálisis de 12 ensayos clínicos, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo en el 2009, en pacientes afectos de sepsis secundaria a neumonía grave, el cual evidenció una reducción de la mortalidad en pacientes tratados con corticoides a bajas dosis (300 mg al día de hidrocortisona por 7 días) (29).

En el 2006 se realizó un estudio en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico de Barcelona. Los investigadores estudiaron los beneficios de administrar esteroides durante la reanimación de un shock séptico en 25 pacientes con Cirrosis Hepática. Los resultados se compararon con los observados en un grupo control histórico de 50 pacientes tratados en la misma UCI, pero en los que no se había evaluado la función suprarrenal y que no recibieron tratamiento con esteroides (30-33).

En el 2002 se inició y en el 2009 se publicó CORTICUS, ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. En sus inicios incluyó 500 pacientes (252 se les asignó recibir hidrocortisona y 248 placebo), posteriormente un paciente retiró el consentimiento informado y el grupo se redujo a 499. Abarcó 52 centros Europeos, todos adultos en shock séptico, de menos de 72 h de evolución, después de realizar una prueba estándar de ACTH (250mcg), recibieron 50 mg Ev de hidrocortisona o placebo cada 6 h durante 5 días, con disminución progresiva de la dosis durante 6 días más. El 46.7% desarrolló insuficiencia suprarrenal relativa y el 65% de los pacientes eran quirúrgicos. El desenlace principal analizado fue la mortalidad a los 28 días en los pacientes sin respuesta a la prueba de ACTH. No hubo diferencias respecto a mortalidad entre el grupo que uso hidrocortisona respecto al grupo placebo (34.3- 31.5%). Los resultados de este estudio no apoyan el uso de hidrocortisona en el shock séptico. Tampoco demuestran la utilidad de la prueba de ACTH para seleccionar que pacientes se puedan beneficiar de este tratamiento. Sin embargo la menor mortalidad de los pacientes del CORTICUS, respecto a estudios previos y la respuesta hemodinámica más favorable de los tratados con hidrocortisona (shock revirtió en menos tiempo en pacientes que recibieron hidrocortisona: 3.3 frente 5.8 días) señalan que el tratamiento puede ser beneficioso en pacientes con mayor riesgo de muerte y en aquellos que permanecen hipotensos a pesar del inicio del tratamiento con fármacos vasoactivos, o los que precisan dosis progresivamente mayores de estos. La principal deficiencia metodológica que hizo que el ensayo se suspendiera fue el lento reclutamiento de nuevos casos (34).

En el 2010 se realizó un estudio internacional de cohortes progress que incluyó un total de 8.968 enfermos que no recibían tratamiento corticoideo de forma crónica con anterioridad. De ellos el 80% recibieron vasopresores y el 34% corticoide a dosis bajas. Europa fue el continente de mayor aplicación con el 51%, Asia el de menor aplicación con el 22%, Brasil el país de menor empleo con el 63%. Los pacientes tratados tenían edad avanzada, mayor comorbilidad, mayor gravedad en sus procesos mórbidos mayor puntuación de APACHE II, estadía en UCI prolongada (11 días). El 14% de los enfermos que recibieron corticoides lo hicieron a pesar de no haber recibido vasopresores en ningún momento.

Concluyen su estudio: el empleo de los corticoides a dosis bajas en la sepsis grave y el shock séptico está generalizado. Existen importantes variaciones entre Naciones y Continentes. Se demostró una asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento esteroideo a bajas dosis y una mayor mortalidad hospitalaria.

Recomiendan una selección cuidadosa de los pacientes candidatos a este tratamiento, evitar el empleo indiscriminado de estos fármacos (35).

En el 2011 investigadores de 7 Unidades de Cuidados Intensivos de Francia dirigidos por el doctor Karim Asehnoune, de la Universidad de Nantes reunieron información sobre 149 pacientes con traumatismos múltiples. Dentro de las 36 horas posteriores a la lesión, e inmediatamente después de una prueba de estimulación con corticotropina le asignaron al azar dosis continuas de hidrocortisona o placebo por vía intravenosa, 200 mg por día (mg/día) de hidrocortisona (o placebo) durante cinco días, 100 mg el sexto día y 50 mg el séptimo día. Los resultados de la prueba de corticotropina estuvieron disponibles a las 48 horas y se detuvo la infusión en los pacientes con función adrenal bien adaptada.

El grupo tratado con hidrocortisona independientemente la gravedad promedio era mayor, desarrollaron en menor número y porcentaje neumonía nosocomial, injuria pulmonar aguda, ARDS, con un promedio de estadía en UCI más corto (36-37).

Para el 2008 la campaña "Sobrevivir a la sepsis" hace nuevas recomendaciones para el uso de hidrocortisona en el shock séptico, publicadas en el 2011.

1. No usar corticoides para tratar la sepsis en ausencia de shock salvo que el paciente tenga antecedentes endocrinos o historia de uso de corticoides que así lo aconsejen (1D).

2. Considerar la administración de hidrocortisona en adultos con shock séptico solo cuando la hipotensión no responde a una resucitación adecuada de líquidos y la administración de vasopresores (2C).

3. No se recomienda realizar la prueba de ACTH para seleccionar los pacientes con shock séptico que deben recibir hidrocortisona (2B).

4. La hidrocortisona es preferible a la dexametasona (puede producir una supresión inmediata y prolongada del eje Hipotálamo - hipofisiario - adrenal después de su administración) (2B).

5. La dosis no debe ser superior a 300 mg/día (1A).

6. Puede incluirse fludrocortisona (50 mcg por vía enteral una vez al día) si se emplea una alternativa a la hidrocortisona sin actividad mineralocorticoide. El uso de fludrocortisona es opcional si se usa hidrocortisona (2C).

7. El tratamiento puede reducirse cuando los vasopresores ya no son necesarios (2D) (38-39).

Ahora bien, dentro de las recomendaciones que hace la Campaña "Sobrevivir a la Sepsis" no están las referentes al momento en que el esteroide debe ser introducido.

Al revisar la literatura, se encuentra el paquete de medidas para las primeras 24 horas (40).

En el 2012 se publica un estudio titulado: Hidrocortisona en el shock séptico: ¿se debe administrar precozmente?

Se trata de un análisis retrospectivo realizado en la UCI de un hospital coreano durante los años 2008 y 2009. Evalúa la importancia de la precocidad de este tratamiento y la asociación entre el momento de inicio del tratamiento y la mortalidad. Incluyó 178 pacientes con shock séptico tratados con hidrocortisona. La mortalidad a los 28 días fue del 44%. La hidrocortisona se inició 3,8-19,1 horas desde el inicio de la hipotensión con una media de 8,5 horas. Este tiempo fue más corto entre los supervivientes que entre los fallecidos (6,5 frente a 10,4 horas; P = 0,01). Los pacientes tratados con hidrocortisona en las primeras seis horas tuvieron una mortalidad a los 28 días un 37% menor que los tratados después (41-43).

En el 2013 se publican una actualización de la campaña sobreviviendo a la Sepsis tras la última publicación en 2008. El comité de consenso de 68 expertos internacionales representaron 30 organizaciones recomienda: No usar hidrocortisona intravenosa para el tratamiento de pacientes adultos con shock séptico si la reanimación adecuada con líquidos y vasopresores son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámica. En caso de que esto no fuera posible, sugerimos hidrocortisona intravenosa a dosis de 200 mg por día (Grado 2C). No utilizar test de estimulación con ACTH para identificar shock sépticos que deban recibir hidrocortisona (Grado 2B). En los pacientes tratados con hidrocortisona interrumpir cuando los vasopresores ya no son necesarios (Grado 2D). Los corticosteroides no se administraran para el tratamiento de la sepsis en ausencia de shock (Grado 1D). Cuando se administra hidrocortisona, utiliza perfusión continua (grado 2D) (44).

CONCLUSIONES

Cualquier sitio potencial de sepsis necesita ser identificado y tratado en la forma requerida, antes de comenzar con un tratamiento esteroideo aun en dosis fisiológicas y en periodos cortos de tiempo.

Seleccionar cuidadosamente los pacientes candidatos a este tratamiento, evitar el empleo indiscriminado de los mismos.

Solo un porcentaje bajo debe recibirla preferentemente pacientes en shock séptico refractario vasopresores en las primeras 6 horas de inicio hipotensión.

Hidrocortisona 200- 300 mg/ día x 5-7 días, sin test diagnóstico.

Fludrocortisona 50 mcg por vía enteral una vez al día.

ABSTRACT

With regard to therapy of patients in ICU are several developments reported so far have succeeded in improving mortality rates, among which are: protective ventilatory strategies, strict glycemic control with intravenous insulin and the resurgence of corticosteroid therapy at physiological doses. Taking into account this last pillar, steroid therapy in sepsis has great appeal in situations where the body septic inflammatory response is responsible for the severity of it, the potential indications of therapy are many; however, the scientific evidence is scarce and poor. Finally, the role of corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock has been controversial and although it has been shown that the use of not prolonged guidelines of low-dose steroids improve hemodynamics and reduce duration of Vasoconstrictor therapy is suspected that their use is widespread due to the great success that have taken the measures advocated by the

"Surviving sepsis" campaign. For all this, in the Intensive Care Unit from the Teaching General Hospital of Moron Capitán Roberto Rodríguez Fernández, a review about it was carried out.
Keywords: SEVERE SEPSIS, SEPTIC SHOCK, MULTIPLE ORGAN FAILURE, STEROIDS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. Rev Panam Salud Pública. 2011; 30(6): p 519–528.
2. Casellas JM. Comité de Resistencia a Antibacterianos. Resultados de la 18^a encuesta del Comité de Resistencia a Antimicrobianos de la Asociación Panamericana de Infectología. Rev Panam Infectol. 2011; 13(2): 57–62.
3. Cartaya Irastorza JM, Guerra Pardo A. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En: Caballero López A. Terapia Intensiva. 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. P. 1509-1528.
4. Piacentini E, Ferrer E. Sepsis grave y shock séptico: Todo hecho, todo por hacer. Med Intens. 2012; 36(4): 245-246.
5. Esteban A, Gordo F. Sepsis sistémica y shock séptico. En: Lovesio C. Medicina Intensiva. 5 ed. Madrid: Editorial El Ateneo; 2009. p. 1163-1172.
6. Sánchez Padrón A. Uso de esteroides en la sepsis grave y en el choque séptico. Rev Cubana Med Intens Emerg [Internet]. 2003 [citado 7 Feb 2013]; 2(4): [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol2_4_03/mie13403.htm
7. Cartaya Irastorza JM, Guerra Pardo A. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En: Caballero López A. Terapia Intensiva. 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. p. 1510-1523.
8. Levy M. Shock séptico. Crit Care Med. 2003; 31(4): 1-2.
9. Dellinger RP. Criterios diagnósticos de sepsis. Critical Care Med [Internet]. 2013 [citado 7 Feb 2013]; 41(2): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.sccm.org/Documents/SSC-Guidelines.pdf>
10. American College of Chest Physicians; Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failures and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992; 20:864-874.
11. Loza Vázquez A, León Gil C. Uso de los glucocorticoides en el tratamiento del paciente con sepsis grave: ¿otro ejemplo de la ley del péndulo? Emergencias [Internet]. 2008 [citado 7 Feb 2013]; 20(2): 226-228. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2668028&orden=160761&info=link>
12. Gutiérrez Macías A, Martínez Ortiz de Zárate M. Papel del tratamiento esteroideo en las enfermedades infecciosas. Emergencias [Internet]. 2001 [citado 7 Feb 2013]; 13(2): 23-26. Disponible en: http://www.semes.org/revista_EMERGENCIAS/descargar/papel-del-tratamiento-esteroideo-en-las-enfermedades-infecciosas/force_download/english/
13. Galofré JC. Manejo de los corticoides en la práctica clínica. Rev Med Univ Navarra [Internet]. 2009 [citado 7 Feb 2013]; 53(1):9-18. Disponible en: http://www.unav.es/revistamedicina/53_1/pdf/manejo-de-los-corticoides-en-la-practica-clinica.pdf
14. D. Annane, E. Bellissant, PE Bollaert, J. Briegel, M. Confalonieri, R. De Gaudio et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults. J Am Med Ass [Internet]. 2009 [citado 7 Feb 2013]; 301(22): 2362-2375. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=184029>
15. Gutiérrez Macías A, Martínez Ortiz de Zárate M. Papel del tratamiento esteroideo en las enfermedades infecciosas. Emergencias. 2001; 13(2): 26-29.
16. Tunkel AR, Scheld WM. Expression of the human glucocorticoid receptor splice variants alpha, beta, and P in peripheral blood mononuclear leukocytes in healthy controls and in patients with hyper and hypocortisolism. Rev Asoc Mexicana Med Crít Ter Intens. 2002; 16 (2): 1-4.
17. Dekker MJ, Koper JW, Van Aken MO, Pols HA, Hofman A, Jong FH, et al. Treatment of bacterial meningitis. N Engl J Med. 1997; 336(4): 708-716.
18. Short KR, Negron J, Bigelow ML, Nair KS. Steroid therapy for bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 1995; 20(2):p685-90.

19. Tunkel AR, Scheld WM. Expression of the human glucocorticoid receptor splice variants alpha, beta, and P in peripheral blood mononuclear leukocytes in healthy controls and in patients with hyper and hypocortisolism. *Rev Asoc Mexicana Med Crít Ter Intens.* 2002; 16(2): 4-6.
20. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003; 348(2): 727-730.
21. Sánchez Padrón A. Uso de esteroides en la sepsis grave y en el choque séptico. *Rev Cubana Med Int Emerg.* 2003; 2(4): 80-87.
22. Guerrero J. Terapia con corticoides en sepsis. *Medwave. Acta Reun Clín Depart Med Hosp Clín Univ Chile.* 2003; 13(6): 3-6.
23. Blas Macedo J. Esteroides en sepsis y choque séptico. Un encuentro con ritos del pasado. *Med Crít Ter Intens.* 2002; 16(2): 2-6.
24. Gutiérrez Macías A, Martínez Ortiz de Zárate M. Papel del tratamiento esteroideo en las enfermedades infecciosas. *Emergencias [Internet].* 2001 [citado 17 Feb 2013]; 13(2): 34-36. Disponible en: http://www.semes.org/revista_EMERGENCIAS/descargar/papel-del-tratamiento-esteroideo-en-las-enfermedades-infecciosas/force_download/english/
25. Munck A, Mendel DB, Smith LI. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med.* 1998; 26(2): 645-50.
26. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med.* 1999; 27(3): 33-40.
27. Van Vollenhoven RF. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock. A prospective, randomized, double-blind, single center study. *Crit Care Med.* 1999; 27(2): 723-732.
28. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004; 32: 858-872.
29. Agustí C, Rañó A, Filella X, González J, Moreno A, Xaubet A, et-al. Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment. Etiology, prognostic factors and associated inflammatory response. *Chest.* 2003; 123(2): 488-98.
30. Fernández J. Esteroides en el tratamiento del shock séptico en pacientes con cirrosis. *Hepatology.* 2006; 44: 1288-1295.
31. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003; 348: 727-734.
32. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-analysis: the effects of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 47-56.
33. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology.* 2009; 43: 673-81.
34. Palencia Herrejón E. Tratamiento del shock séptico con hidrocortisona: estudio CORTICUS. *Rev Elec Med Int.* 2009; 8(1): 1-2.
35. García Vicente E. Uso de corticoides en la sepsis grave y el shock séptico. *Rev Elec Med Int.* 2010; 10(7): 1-2.
36. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, Guitton C, Floch H, Tellier AC, et al. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. *J Am Med Ass [Internet].* 2011 [citado 17 Feb 2013]; 305(12): [aprox. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=646195>
37. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *J Am Med Ass [Internet].* 2009 [citado 17 Feb 2013]; 301(22): 2362-2375. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=184029>
38. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intens Care Med.* 2008; 36(1): 17-60.
39. Loza Vázquez A, León Gil C, León Regidor A. Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave en el paciente crítico. *Med Intens.* 2011; 35(4): 236-245.

40. Palencia Herrejón E. El cumplimiento de un conjunto de medidas reduce la mortalidad de la sepsis grave y el shock séptico. *Med Intens.* 2011; 7(5): 230-237.
41. Palencia Herrejón E. Hidrocortisona en el shock séptico: ¿se debe administrar precozmente? *Rev Med Int.* 2012; 12(5): 1-5.
42. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *J Am Med Ass.* 2009; 299(19): 2294-2303.
43. Azkárate I, Sebastián R, Cabarcos E, Choperena G, Pascal M, Salas E. Registro observacional y prospectivo de sepsis grave/shock séptico en un hospital terciario de la provincia de Guipuzcoa. *Med Intens.* 2012; 36: 250-256.
44. Dellinger RP. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2013; 41(2): 580-637.