



TEMA -2016: Corticoesteroides en shock séptico: ¿Cuándo utilizarlos?



Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica. Fundado en 1845

Recibido: 10/08/2014
Aceptado: 14/04/2016

Manuel Antonio Villalobos Zúñiga¹
Nazaret Salazar Arias²
Adriana Valverde Zúñiga³
Gloriana Arroyo Sánchez⁴

¹ Médico especialista en Infectología. Hospital San Juan de Dios. Profesor Adjunto de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica. manuel701@gmail.com

² Médico General. Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: nazaret.sa@hotmail.com

³ Médico General. Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: adri0719@hotmail.es

⁴ Médico General. Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: gloriana.arroyo@gmail.com

RESUMEN

El shock séptico (SS) es muy prevalente en la actualidad, situándose entre las principales 10 causas de muerte a nivel mundial. Por su perfil farmacológico, se ha propuesto en diversas ocasiones que el uso de esteroides en SS puede asociar un efecto benéfico en la sobrevida de los pacientes. Numerosos estudios se han realizado con el fin de demostrar el papel de los mismos, considerando tanto la farmacodinamia y farmacocinética de los corticoesteroides (CS), así como sus efectos finales a nivel de mortalidad, reversibilidad del estado de shock, y posibles efectos adversos. El objetivo de este artículo es

discutir basado en la evidencia actual, el papel de estos fármacos en dicha patología con el fin de definir los distintos escenarios en los que el paciente puede beneficiarse de los mismos.

PALABRAS CLAVE

Sepsis severa. Shock séptico. Corticoesteroides. Función adrenal



ABSTRACT

Septic shock is a very common cause of mortality found in our days. The literature has been studying the roll of corticosteroids in the management of this pathology due to its pharmacokinetics and pharmacodynamics. Many studies have been developed, to demonstrate the possible association of corticosteroids with mortality reduction, shock reversion and possible side effects. The main objective of this paper is to discuss the evidence that can guide the physician to understand in which specific clinic circumstances the patient will get advantage of the administration of these kind of drugs.

KEY WORDS

Severe sepsis. Septic shock. Corticosteroid. Adrenal function

INTRODUCCIÓN

El SS es una patología común en medicina crítica, la cual se define como hipotensión inducida por sepsis a pesar de fluidoterapia adecuada¹. El manejo inicial del mismo, basado en la administración de la terapia antibiótica indicada, así como la valoración del compromiso hemodinámico del paciente y la resucitación con fluidoterapia y vasopresores, es parte fundamental del abordaje.²

El papel de los CS ha sido ampliamente discutido, dada su posible relación con el complejo mecanismo fisiopatológico del SS. Se ha postulado una serie de alteraciones sobre todo a nivel endocrinológico, que involucra modificaciones en la funcionalidad de órganos como la tiroides, páncreas y glándula adrenal. De hecho, la literatura discute temas controversiales asociados al SS, por ejemplo, se hace mención sobre la efectividad de manejar en un régimen flexible la glicemia, en lugar de realizar un control estricto de la misma; asimismo, se menciona el manejo de la inestabilidad hemodinámica a través de la administración intravenosa de levotiroxina.

Este artículo pretende discutir basado en la evaluación funcional de la glándula adrenal, la

evidencia del papel del uso de CS en los pacientes con sepsis y SS, a pesar de que continúa siendo un tema controversial en la actualidad.²

DISCUSIÓN

Eje hipotálamo hipófisis adrenal en sepsis y shock séptico

Como es bien conocido, el eje hipotálamo hipófisis adrenal (HHA) consta de múltiples señales que lo activan o inhiben, así como sistemas de retrocontrol, que modulan la liberación de cortisol. El eje inicia con la liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el hipotálamo, que induce la liberación a nivel hipofisiaria de ACTH, que finalmente actúa en la corteza adrenal favoreciendo la producción de cortisol. Por otra parte, los niveles elevados de cortisol, tendrán un efecto de retrocontrol negativo en liberación de ACTH. Otros moduladores de la liberación de cortisol, resultan ser la vasopresina y otras neurohormonas de la hipófisis posterior, que controlan su liberación a través de receptores V1a y V1b. A nivel sanguíneo el cortisol, viaja libre (forma activa) o unido proteínas como la globulina de unión a CS y a la albúmina. Varios de estos mecanismos como veremos a continuación son los que se encuentran alterados en sepsis y SS.^{2,3}

Cerca del 50% de los pacientes en estado de SS presentan disfunción adrenal. Se ha demostrado que los pacientes agudamente enfermos con sepsis y SS poseen niveles más bajos de globulina de unión a CS y albúmina, lo que se traduce en niveles totales de cortisol que suelen ser bajos, mientras que la porción libre de la hormona, tiende a ser más elevada. La disfunción adrenal puede estar dada en términos de menor producción de cortisol, o bien en términos de menor respuesta sistémica al cortisol. La menor respuesta periférica puede dividirse de acuerdo a si es de origen genético o no genético. Las alteraciones genéticas que resultan de la sepsis tienen relación con una menor afinidad del cortisol a los receptores de CS, mientras que las



no génicas se traducen en respuestas alteradas en interacciones con las membranas vasculares, uniones celulares y mediadores celulares.^{2,4}

La disminución en la producción de cortisol en pacientes con sepsis tiene relación con una mayor activación del factor nuclear kappa β (NF- κ B) que genera la producción de grandes cantidades de mediadores proinflamatorios. El efecto inicial del estrés generado en el SS a consecuencia de las citoquinas inflamatorias se refleja en una mayor liberación de cortisol, sin embargo las demandas tienden a ser tan altas que las glándulas adrenales se vuelven insuficientes. Además, se ha demostrado que las citoquinas inflamatorias inducen una hiperactividad de la isoforma inducible de la óxido nítrico sintasa (iNOS), la cual provoca apoptosis de células neuroendocrinas, así como resistencia periférica a ACTH y CS.^{4,5}

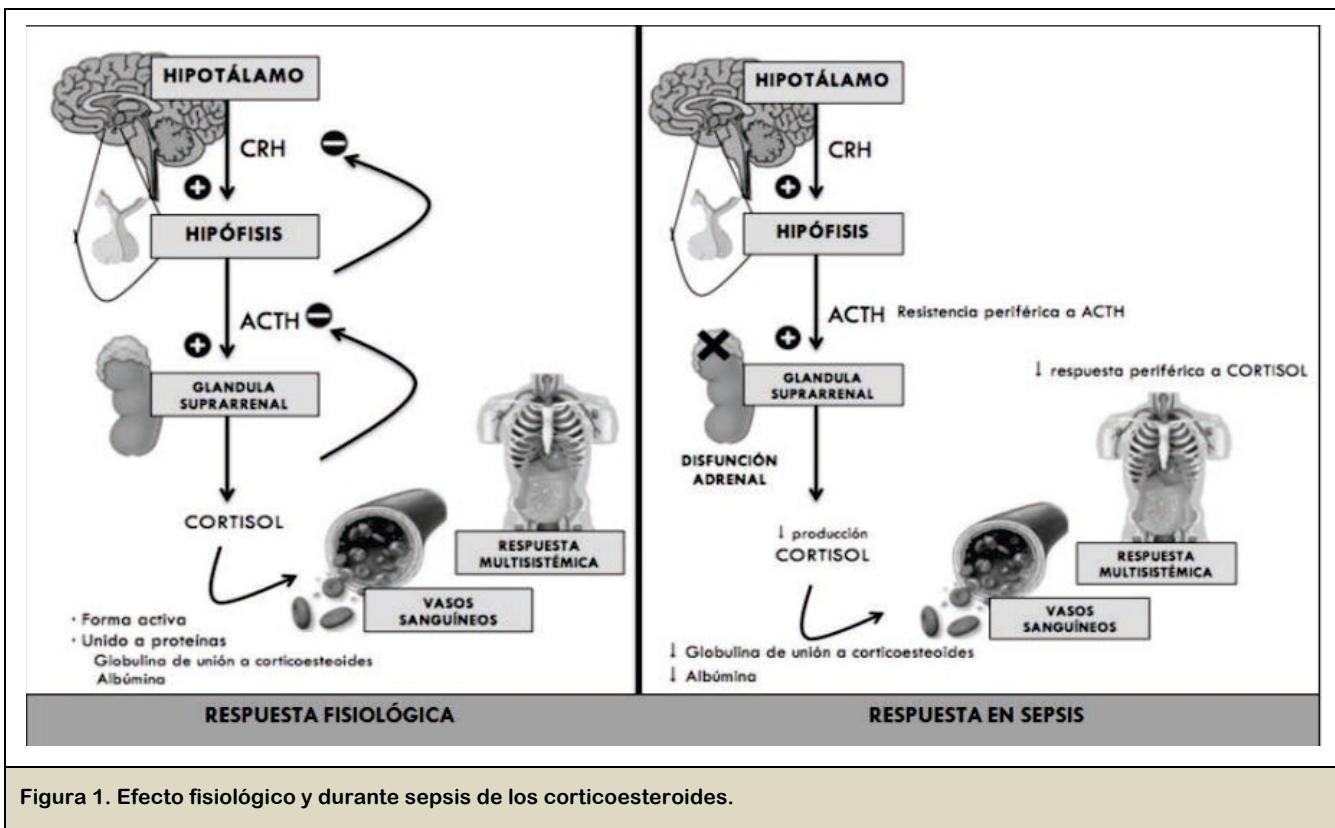
Se han descrito además, ciertas reacciones medicamentosas que pueden alterar el eje en sepsis, una de las más importantes, se presenta con el uso del etomidato (anestésico no barbitúrico utilizado en el proceso de intubación) que inhibe la síntesis de cortisol, ya que inactiva la enzima 11 β - hidroxilasa, la duración de este efecto perdura por 24-36 horas. Existen estudios

que comparan el uso de etomidato versus ketamina en pacientes que requirieron intubación en presencia de SS documentándose mayor incidencia significativa de insuficiencia adrenal en los que utilizaron etomidato.²

Mecanismos de acción de los corticoesteroides en sepsis y shock séptico

Se sabe que los CS tienen un importante papel modulando la respuesta inflamatoria a través de la activación del receptor alfa de CS (GR α), sin embargo su actividad en sepsis no se limita a inhibir la respuesta inflamatoria mediada por NF κ B, sino que además tiene efectos cardiovasculares. Inducen la retención de sodio y agua a través de receptores de CS y aldosterona, aumentan las resistencias vasculares periféricas, mejorando en cuestión de minutos a horas, la sensibilidad vascular a agonistas alfa adrenérgicos, sin alterar la circulación pulmonar y el índice cardiaco, además las dosis moderadas de hidrocortisona aumentan la densidad capilar y perfusión en pacientes con SS (aproximadamente una hora después de su administración) al generar una regulación a la alta en los niveles de NO endotelial.⁴

Es entonces, con base en la eficacia de los CS





modulando las respuestas inflamatorias y cardiovasculares en sepsis y su funcionalidad alterada en pacientes gravemente enfermos a causa de sepsis, que se ha sugerido su utilización en este contexto.⁵

Evidencia del papel de los corticoesteroides en shock séptico

Bajo el entendimiento de las alteraciones fisiopatológicas que ocurren en el SS, en relación al papel de los CS, se han desarrollado múltiples ensayos clínicos que pretenden comprobar el impacto favorable en mortalidad, con la aplicación de dicha terapia en este tipo de pacientes.

Sin embargo, a pesar de que han sido grandes los esfuerzos, los resultados continúan siendo heterogéneos y controversiales.

Dentro de los estudios más importantes en SS y manejo con esteroides, se pueden citar los ensayos controlados aleatorizados realizados por Annane en el 2002 y Sprung en el 2008; en donde ambos muestran resultados contradictorios, debido a que a pesar de que coinciden en el hecho de que existe una mayor reversibilidad del SS cuando se utilizan CS, el primer autor concluye que hay una disminución de la mortalidad mientras que el segundo, señala que la misma no se ve impactada de manera significativa.⁶

Entre las teorías que se han establecido para sustentar dicha discrepancia, se menciona la divergencia metodológica entre estudios, ya que por ejemplo el estudio de Annane, excluyó aquellos pacientes a los que se le hubiesen administrado etomidato en las últimas 6 horas (como se mencionó anteriormente es un inhibidor de la enzima 11 β - hidroxilasa), mientras que Sprung no. Igualmente, este primer estudio dividió las poblaciones en respondedoras y no respondedoras a corticotropina, mientras que en el segundo no se realizó dicha división. Asimismo, la mortalidad con hidrocortisona, no solo fue medida en aquellos que no tuvieran respuesta a vasopresores, sino que la población además incluía a pacientes con SS potencialmente reversible con vasopresores. Además, algunos autores además señalan que en

una evaluación a posteriori del estudio de Sprung, se demostró que un 24% de los pacientes con cultivos positivos, no habían recibido una terapia antibiótica apropiada.⁶⁻⁹

Seguidamente, Annane *et al.* publican otra revisión en 2009, esta incluyó un total de 17 estudios randomizados y 3 casi-randomizados, en doce de los cuales se corrobora una disminución en la mortalidad a corto plazo y una mejoría en reversibilidad del SS en los pacientes con SS, luego de 28 días de haber recibido bajas dosis de esteroides, definiéndose las mismas como aquellas menores a 300mg/d.¹⁰

Wang *et al.*, en un metaanálisis de ensayos aleatorios controlados publicado en el 2014, analiza la reversibilidad del SS a los 7 y los 28 días de tratamiento. Se analizaron un total de 964 pacientes (484 se les administró hidrocortisona a bajar dosis, 480 se encontraron en el grupo control), incluidos en 6 ensayos controlados y randomizados, dentro de los que se incluyó el realizado por Annane en el 2002, y el realizado por Sprung en el 2008. En este estudio se concluye que la reversibilidad del SS a los 7 días con el uso de hidrocortisona fue estadísticamente significativa. Con respecto a la reversibilidad del SS a los 28 días, se analizaron 6 estudios con una población total de 947 (478 se les administró hidrocortisona a bajas dosis, 469 se encontraron en el grupo control), donde se concluyó que el uso de hidrocortisona se asocia a una reversibilidad del SS estadísticamente significativa, al igual que la demostrada a los 7 días de tratamiento. Sin embargo, tras realizar un análisis de la mortalidad, se concluyó que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo tratado con hidrocortisona y el grupo control.¹¹

Minneci *et al.*, en el 2009, realizan otro metaanálisis donde se incluyen 21 ensayos prospectivos, randomizados y controlados, publicados de 2004 a 2008, y se reportan diversos resultados sobre la mortalidad en SS con el uso de bajas dosis de CS. Los autores plantean que esta heterogeneidad puede estar explicada por el grado de severidad de la enfermedad de base. Se determinó que el uso de bajas dosis de esteroides en pacientes con una



enfermedad leve se asocia a un aumento de la mortalidad, mientras que si el paciente se encuentra grave, se presenta una disminución de la mortalidad.

Por lo tanto, este metaanálisis concluye que el uso de bajas dosis, puede revertir el SS en básicamente todos los pacientes; sin embargo, impacta la mortalidad en sólo aquellos que se encuentran gravemente enfermos, ya que en estos la atenuación de la disregulación asociada a sepsis se encuentra asociada a una disminución en mortalidad; mientras que en aquellos con altas posibilidades de sobrevivir el uso de bajas dosis puede perjudicar la respuesta a patógenos y conllevar a un resultado inferior.⁸

En consecuencia, son los resultados del estudio Annane y del metaanálisis de Minecci y colaboradores, los que permiten concluir que el uso de esteroides parece conferir un beneficio en la sobrevida sólo en pacientes con SS severamente enfermos, que no responde a fluidoterapia o a vasopresores. De ahí que se hayan derivado otros estudios que aconsejan que ante un escenario de recursos limitados, si hay esteroides disponibles, estos deben ser reservados para estados de SS persistente, seguido de una adecuada resuscitación con fluidos y administración de vasopresores. De igual manera se fundamenta la no utilización de manera rutinaria de esteroides si los fluidos intravenosos y vasopresores pueden restaurar la estabilidad hemodinámica^{8,10}

Son estos últimos lineamientos respecto a mortalidad y reversibilidad del shock, los que fundamentan el uso de hidrocortisona en las guías Surviving Sepsis Campaign (SSC) publicadas en el 2012, haciendo referencia específica a dos escenarios donde no se recomienda su uso; aquellos casos donde la reanimación con líquidos intravenosos adecuados y vasopresores son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámica y en el tratamiento de sepsis en ausencia de choque.^{9,12,13}

Por último, se comentará la revisión de Póvoa publicada en 2015, con la finalidad de dejar en claro, de que a pesar de se han llegado a realizar recomendaciones en guías internacionales respecto al uso de esteroides en SS, aún existen

datos que divergen de dichos establecimientos, siendo estos responsables de la debilidad en el grado de la recomendación de dichos lineamientos. Póvoa y colaboradores efectuaron un análisis en base al estudio PROWESS del 2001, el cual permitió la aprobación de la Proteína C recombinante humana activada (DrotAA) en el manejo de pacientes con SS. En este se incluyeron un total de 1695 participantes con SS, los cuales fueron randomizados en cuatro grupos (DrotAA+esteroides, DrotAA+no esteroides, placebo+esteroides, placebo+no esteroides), sin embargo en ninguno de dichos grupos se demostró una reducción significativa en mortalidad a los 28 y 90 días postratamiento, lo cual nuevamente permite reafirmar la falta de consenso en lo referente al uso de esteroides en SS.^{14,15}

Esteroides de elección y dosis

Las revisiones, por otra parte si han sido consistentes con respecto al esteroide de elección y dosis que se relacionan con efectividad en pacientes con SS, se ha determinado, que la administración de hidrocortisona a dosis de 200mg/d, constituye la forma más fisiológica de administrar la terapia esteroidea.⁴

Otro de los grandes segmentos referentes a este tema, que aún no se ha logrado dilucidar a pesar de la gran cantidad de estudios realizados hasta la actualidad, corresponde a la determinación del tiempo de duración de la terapia y el modo de suspensión de la misma. Cabe resaltar, que no se han llevado a cabo estudios comparativos entre una duración fija o una tanda de tratamiento guiada o entre el ajuste de dosis y la interrupción abrupta de esteroides.¹²

Sin embargo, los cinco estudios más importantes en cuanto a esquemas de dosificación en el manejo de la terapia con esteroides se mencionarán a continuación. Inicialmente, los estudios randomizados, controlados CORTICUS y de Bollaert, los cuales utilizaron dosis bajas de esteroides por un periodo de 5 días, con descenso progresivo durante los 6 días posteriores.

Por otra parte, en el estudio de Annane 2002, se utilizó un protocolo de duración fija de 6 días, posterior al cual se realizó una suspensión



abrupta del tratamiento. A diferencia de los anteriores, dos estudios más de Briegel y el realizado por Oppert *et al.*, utilizaron en su metodología un esquema de dosificación con descenso progresivo, hasta que el paciente presentara resolución del estado de shock.^{7,9,12,16-19}

A pesar de que como se mencionó inicialmente, no hay estudios comparativos, entre suspender progresivamente la terapia versus de manera abrupta, se ha demostrado una tendencia hacia efectos hemodinámicos e inmunitarios de rebote cuando la terapia se suspende de manera abrupta. Respecto a duración de la terapia, no se cuenta con datos contundentes. Se documenta en la literatura, un estudio comparativo entre un periodo de 3 versus 7 días, el cual no mostró diferencias significativas.

Sin embargo, Annane en 2011 sugiere la utilización de una terapia por 5 días a dosis plenas y posteriormente reducirla lentamente en los siguientes 3-6 días. Asimismo, este autor considera que la terapia debe ser suspendida en pacientes con dependencia a vasopresores que no hayan mejorado en los siguientes dos días al inicio de la terapia y que sean respondedores al test de 250 µg de ACTH^{4,12}, el cual no se realiza de manera rutinaria en la práctica clínica. En casos excepcionales de SS en que los CS se utilicen por más de 14 días, sí se recomienda una suspensión gradual de los mismos para evitar la insuficiencia suprarrenal de rebote.

Las actuales guías de la SSC, como recomendación grado 2D sugieren que: “los médicos clínicos ajusten la dosis del tratamiento con esteroides de los pacientes tratados cuando los vasopresores ya no se requieran.”¹²

Vía de administración

Con respecto a la vía de administración, existe controversia, ya que, se ha asociado los bolos de hidrocortisona con un pico en la glicemia sérica, por lo que se considera que la administración de la misma en forma de infusión se asociaría a un menor cambio. Además la infusión se ha asociado con una disminución en el riesgo de insuficiencia suprarrenal posterior a la suspensión de la terapia.⁴

Por su parte, Weber y colaboradores, en el 2007, realizan un estudio en 16 pacientes ingresados a la UCI por SS los cuales recibían una infusión continua de hidrocortisona e infusión de insulina para mantener glicemias menores de 150 mg/dl; a los cuales se les reemplazó la infusión de hidrocortisona (200mg/d) por un bolo único de 50 mg cada 6h de hidrocortisona. Al realizar el cambio la glicemia se varió de 128mg/dl utilizando la infusión, a 154mg/dl después de aplicado el bolo. En diferentes estudios se ha mostrado que la menor variabilidad de la glucosa es un predictor de mejoría del paciente, y que la variación de la misma requiere un control más estricto. Por lo que, se concluye que el uso de bolos, puede aumentar significativamente la glicemia en pacientes con SS.⁶ Sin embargo, con respecto al control de la hiperglicemia, el estudio realizado por Annane *et al.*, en el 2010, demuestra que no existe un beneficio que impacte la mortalidad entre mantener al paciente con un estricto control de la glicemia o mantenerlo con glicemias <150 mg/dl. Asimismo, este estudio concluye que un control intensivo de la glucosa no previene infecciones adquiridas en la UCI, así como superinfecciones o debilidad muscular; pero si resalta el hecho de que existe beneficio en el control de la glucosa comparado con no controlarla del todo.²⁰

En relación a este punto las Guías actuales de SSC mencionan como recomendación grado 2D: “Cuando se administren bajas dosis de hidrocortisona, se recomienda el uso de infusión en lugar de inyección de bolos repetidos”. Esto, debido a que se ha determinado un aumento significativo en número de hiperglicemias e hipernatremias en los pacientes, en los que se utilizaron bolos de hidrocortisona.¹²

Uso de mineralocorticoides en shock séptico

Con respecto al uso de fludrocortisona, Wang *et al.*, señala que no se ha evidenciado una mejoría, y más bien el uso de la misma ha sido asociada con mayor riesgo de infección.¹¹ Annane *et al.*, en el 2010, señala que no se demostró una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad con el uso de fludrocortisona, sin embargo si se demostró un aumento en las



infecciones en pacientes que recibieron dicha droga. Esta terapia se asocia con mayor riesgo de ITU, mientras que infecciones intraabdominales, pulmonares o sanguíneas fueron iguales en ambos grupos.²⁰ Sin embargo, este último estudio carece de poder absoluto, ya que no se contaba con grupo control y el estudio no se realizó a doble ciego.^{4,20} Por lo tanto en lo referente a este punto, se ha llegado a la conclusión de que 200mg de hidrocortisona suplen las necesidades mineralocorticoideas,¹⁷ sin mencionar que en muchos países esta droga sólo se encuentra en presentación oral lo cual resulta ser impredecible para su biodisponibilidad en el contexto de SS.

Perfil de efectos adversos

En relación a los resultados en efectos adversos, existe cierta heterogeneidad, sin embargo, de forma general los principales efectos colaterales reportados son la hiperglicemia, sangrado gastrointestinal e infecciones.

En el estudio CORTICUS, mencionado previamente, se documentó una mayor incidencia de superinfecciones, asociado a nuevos episodios de SS significativos, así como mayor número de episodios de hiperglicemia e hipernatremia.⁸

De manera contraria a dichos resultados, la revisión de Wang *et al.*, documentó que el aumento de la glicemia en sangre así como del sangrado gastrointestinal no fue estadísticamente significativo; asimismo, no se observó un aumento del riesgo de superinfecciones.¹¹ Sin embargo, son necesarios estudios con muestras mayores, que brinden evidencia más sólida al respecto.

Respecto específicamente a la incidencia de infecciones, el meta-análisis de Minneci *et al.*, divide los estudios por años; esto debido a que se documentó que los estudios realizados antes de 1989 y los realizados después de 1997 diferían considerablemente en sus resultados. Los autores señalan que esta diferencia puede estar explicada por las dosis de CS utilizadas, ya que antes de 1989 se emplearon dosis suprafisiológicas, con el propósito de atenuar la inflamación que se presenta en SS, conllevando en algunas ocasiones a inmunosupresión y mayor riesgo

posterior de superinfección. Por el contrario, los estudios realizados posteriores al año 1997, administran dosis similares a las que produce el cuerpo durante períodos de estrés, por lo que no se ha asociado fuertemente a estados de inmunosupresión ni riesgo de infecciones secundarias.⁸

No parece haber suficiente evidencia acerca del riesgo de contraer algunas infecciones específicas con el uso de CS en SS, sin embargo la candidemia merece especial atención. Los índices de infección por *Candida spp.* más recientes incluyen el uso de esteroides como un factor de riesgo para candidemia en el paciente crítico como por ejemplo los llamados índices de predicción clínica donde se determina que el uso de CS en pacientes críticos es un factor de riesgo para candidiasis invasiva en las Unidades de Cuidado Intensivo.²¹ Por lo tanto, el índice de sospecha del clínico por candidemia debe ser alto cuando se ha decidido utilizar CS en pacientes críticos con SS, ya que incluso algunos autores señalan que hay mayor mortalidad en este grupo de pacientes.²²

CONCLUSIONES

El uso de los esteroides en SS continúa siendo tema controversial. La comprensión de la fisiopatología que subyace dicha entidad, ha incitado a la realización de múltiples estudios para probar la eficacia de los mismos en dicha patología, sin embargo, los resultados no han sido concluyentes. Diversos estudios demuestran mejoría en la reversibilidad del SS, sin embargo, otros parámetros como mortalidad no han mostrado mejoría significativa. Asimismo, el perfil de efectos adversos debe ser tomado en cuenta. Para finalizar, las indicaciones de la SSC son claras en cuanto a que el uso de los mismos debe limitarse a aquellos pacientes que presenten shock refractario, y en dicho escenario la hidrocortisona a una dosis baja será el fármaco de elección. Sin embargo, es necesario realizar estudios con poblaciones mayores que permitan establecer conclusiones más sólidas en este tema.



BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar P, Jordan M, Caesar J, Miller S. *Improving the management of sepsis in a district general hospital by implementing the 'Sepsis Six' recommendations.* BMJ Qual Improv Rep 2015;4.
2. Patel GP, Balk RA. *Systemic steroids in severe sepsis and septic shock.* Am J Respir Crit Care Med 2012;185:133-139.
3. Mesotten D, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. *The altered adrenal axis and treatment with glucocorticoids during critical illness.* Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008;4:496-505.
4. Annane D. *Corticosteroids for severe sepsis: an evidence-based guide for physicians.* Ann Intensive Care 2011;1:7.
5. Yarema TC, Yost S. *Low-dose corticosteroids to treat septic shock: a critical literature review.* Crit Care Nurse 2011;31:16-26.
6. Weber-Carstens S, Deja M, Hokema F, et al. Critical Care 2005;9:P389.
7. Annane D. *Effect of Treatment With Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Septic Shock.* JAMA 2002;288:862.
8. Minneci PC, Deans KJ, Eichacker PQ, Natanson C. *The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated meta-analysis.* Clin Microbiol Infect 2009;15:308-18.
9. Batzofin BM, Sprung CL, Weiss YG. *The use of steroids in the treatment of severe sepsis and septic shock.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25:735-43.
10. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. *Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review.* JAMA 2009;301:2362-2375.
11. Wang C, Sun J, Zheng J, et al. *Low-dose hydrocortisone therapy attenuates septic shock in adult patients but does not reduce 28-day mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Anesth Analg 2014;118:346-357.
12. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012.* Intensive Care Med 2013;39:165-228.
13. Seymour CW, Rosengart MR. *Septic Shock: Advances in Diagnosis and Treatment.* JAMA 2015;314:708-717.
14. Povoa P, Salluh JI, Martinez ML, et al. *Clinical impact of stress dose steroids in patients with septic shock: insights from the PROWESS-Shock trial.* Crit Care 2015;19:193.
15. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. *Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock.* N Engl J Med 2012;366:2055-64.
16. Briegel J, Forst H, Haller M, et al. *Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock.* Critical Care Medicine 1999;27:723-732.
17. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. *Hydrocortisone therapy for patients with septic shock.* N Engl J Med 2008;358:111-124.
18. Oppert M, Schindler R, Husung C, et al. *Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock.* Critical Care Medicine 2005;33:2457-2464.
19. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. *Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone.* Crit Care Med 1998;26:645-650.
20. Investigators CS, Annane D, Cariou A, et al. *Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial.* JAMA 2010;303:341-348.
21. Hermsen ED, Zapapas MK, Maiefski M, Ruoo ME, Freifield AG, Kalil AC. *Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in ICU patients: a matched case-control study.* Critical Care 2011;15:R198.
22. Colombo AL, Guimaraes T, Sukienik T, Pasqualotto AC, Andreotti R, Queiroz-Telles F, Nouer SA, Nucci M. *Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients.* Intensive Care Med 2014;40:1489-1498.

CONFLICTO DE INTERÉS Y/O AGRADECIMIENTOS

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de interés en el presente reporte.