

Manejo de shock séptico refractario con Glucocorticoides en pacientes adultos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos

Tratamento de choque séptico refractário com Glucocorticoides em doentes adultos intensos em Unidades de Cuidados Intensivos

DOI:10.34119/bjhrv6n1-341

Recebimento dos originais: 30/01/2023

Aceitação para publicação: 27/02/2023

Gabriel Fernando Figueroa Pérez

Alumno Pregrado Carrera de Medicina

Institución: Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca

Dirección: Av. Solano 1-38 y 12 de Abril

Correo electrónico: gabrielfigue98@gmail.com

Gabriel Armando Zalamea Pulgarín

Alumno Pregrado Carrera de Medicina

Institución: Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca

Dirección: Lirio 1-53 y Calle los Cedros

Correo electrónico: gabrielzalamea50@gmail.com

Juan Francisco Novillo Cevallos

Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Especialista en Docencia Universitaria

Institución: Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca

Dirección: Humboldt y Av. de las Américas

Correo electrónico: juan.novillo@ucacue.edu.ec

RESUMEN

Antecedentes: La sepsis se define como un estado de disfunción multiorgánica como resultado de una respuesta inadecuada ante una infección sistémica, siendo la primera causa de muerte infecciosa a nivel mundial. Un pequeño grupo de pacientes con sepsis desarrolla shock séptico refractario, que se caracteriza por presentar hipotensión persistente con requerimiento de vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) adecuada y niveles elevados de lactato sérico a pesar de la reanimación con volumen adecuado. Esta condición se caracteriza por tener altas tasas de mortalidad que pueden alcanzar hasta el 40%, por lo que se ha propuesto el uso de glucocorticoides para revertir el estado de shock, sin embargo, todavía se desconoce el tipo, dosis y método de administración más adecuado. Objetivo general: Reunir evidencia científica sobre la utilidad de los glucocorticoides en pacientes adultos con shock séptico refractario ingresados en unidades de cuidados intensivos. Metodología: Se realizará una revisión bibliográfica de artículos científicos a texto completo, relacionados con el tema planteado con fecha de publicación desde el año 2017 al 2022. Se considerará además que tengan buen ranking (Q1-Q4) y no se discriminará el idioma de los mismos. Para la búsqueda bibliográfica se utilizarán términos MeSH junto con operadores booleanos. Por último, para la recolección de estudios se utilizará el diagrama PRISMA en sus cuatro fases, en el cual se describirá la totalidad de documentos científicos revisados. Resultados esperados: Se espera determinar que los glucocorticoides, específicamente hidrocortisona, en dosis bajas (200mg QD) administradas en bolos o infusión continua tienen la capacidad de reducir la mortalidad en pacientes con shock séptico refractario.

Palabras clave: choque séptico, Glucocorticoides, Sepsis.

RESUMO

Antecedentes: A sepse é definida como um estado de disfunção de múltiplos órgãos como resultado de uma resposta inadequada à infecção sistêmica, sendo a principal causa de morte infecciosa em todo o mundo. Um pequeno grupo de pacientes com sepse desenvolve choque séptico refratário, caracterizado por hipotensão persistente que requer vasopressores para manter pressão arterial média (PAM) adequada e níveis elevados de lactato sérico, apesar da reanimação adequada do volume. Esta condição é caracterizada por altas taxas de mortalidade de até 40% e o uso de glicocorticóides para reverter o choque tem sido proposto, entretanto, o tipo, a dose e o método de administração mais apropriados ainda são desconhecidos. **Objetivo geral:** Reunir evidências científicas sobre a utilidade dos glicocorticoides em pacientes adultos com choque séptico refratário admitidos em unidades de terapia intensiva. **Metodologia:** Será realizada uma revisão bibliográfica de artigos científicos em texto completo relacionados ao tema proposto, com datas de publicação de 2017 a 2022. Também será considerado que eles têm uma boa classificação (Q1-Q4) e a linguagem dos artigos não será discriminada. Para a pesquisa bibliográfica, os termos MeSH serão utilizados em conjunto com os operadores booleanos. Finalmente, para a coleta de estudos, será utilizado o diagrama PRISMA em suas quatro fases, nas quais será descrita a totalidade dos artigos científicos revisados. **Resultados esperados:** Espera-se determinar que os glicocorticóides, especificamente a hidrocortisona, em baixas doses (200mg QD) administrada em bolus ou infusão contínua, tenham a capacidade de reduzir a mortalidade em pacientes com choque séptico refratário.

Palavras-chave: choque séptico, Glucocorticoides, Sepse.

1 INTRODUCCIÓN

La sepsis puede considerarse como la primera causa de muerte infecciosa teniendo un alto impacto en los sistemas de salud (1,2), con una tasa de mortalidad que puede variar del 19-26% según distintos estudios (2,3); y una incidencia estimada de 189 por cada 100.000 personas al año (2), aunque se cree que en países de ingresos bajos-medios como el nuestro, pueden variar estos datos por comorbilidades subyacentes de alta prevalencia como infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y virus de inmunodeficiencia humana (HIV) (3,4). La forma más agresiva de la sepsis es el shock séptico que se caracteriza clínicamente por presentar hipotensión persistente con requerimiento de vasopresores para mantener una PAM ≥ 65 mmHg con lactato sérico >2 mmol/L a pesar de reanimación con volumen adecuado, alcanzando una mortalidad intrahospitalaria $>40\%$ (1).

Un pequeño grupo de pacientes con sepsis desarrolla shock séptico refractario que es consecuencia de anomalías circulatorias, celulares y metabólicas y se caracteriza clínicamente por presentar hipotensión persistente con requerimiento de vasopresores para mantener una PAM ≥ 65 mmHg con lactato sérico >2 mmol/L a pesar de reanimación con volumen adecuado (1). Para estos pacientes que desarrollan estados refractarios en los que la terapia de soporte con

fluidos y vasopresores no son suficientes, se ha propuesto el uso de glucocorticoides con la finalidad de revertir la insuficiencia suprarrenal relativa que se genera en esta patología (5).

Distintos estudios demostraron que los corticoides pueden reducir el tiempo de estancia hospitalaria y estancia en UCI, así como acelerar la resolución del shock y aumentan los días sin vasopresores (6,7). En base a esto, la guía de práctica clínica Surviving Sepsis Campaign (5) ha hecho una recomendación para el uso de corticoides IV, específicamente hidrocortisona a razón de 200mg por día, para el tratamiento de sepsis refractaria. A pesar de esto, todavía existen controversias en los estudios publicados con relación a que corticoide y en que dosis puede ser el más eficaz para revertir el estado de shock. Así mismo, hay dudas en cuanto al momento óptimo para empezar el tratamiento, y si estos deben ser administrados en forma de bolos o en infusión continua.

2 MARCO TEÓRICO

2.1 CONCEPTOS

La sepsis fue definida en el tercer consenso de internacional para sepsis y shock séptico en el 2016 (1) como una falla multiorgánica con alta tasa de mortalidad que es resultado de una disfunción de la respuesta inmune e inflamatoria ante un proceso infeccioso.

A la vez, la disfunción orgánica que es la base patológica de esta entidad, puede identificarse mediante la valoración de la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment por sus siglas en inglés), evaluando en una escala de 0-4 puntos la función de los sistemas respiratorio, cardiovascular, renal, neurológico, hematológico y hepático (1,8,9). **Anexo 1.** Un cambio en la puntuación SOFA de 2 o más es ahora una característica definitoria del síndrome de sepsis y supone una mortalidad del 10% en pacientes hospitalizados, mientras que una puntuación de 15 o mayor se asocia a tasas de mortalidad que ascienden al 90% (1,8). Se recomienda la valoración del paciente mediante esta escala al ingreso en UCI seguido en períodos de 24 horas (8).

Inicialmente, se establecieron los criterios SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), para identificar un estado de sepsis ya que se creía era el proceso patológico de la sepsis (10). **Anexo 2.** En la actualidad, el empleo de estos criterios es limitado ya que pueden ser inespecíficos y pueden aparecer en otras entidades patológicas graves, según nueva evidencia (1). A pesar de esto, algunas sociedades están en desacuerdo de excluir estos criterios ya que en los estudios realizados no fueron incluidos poblaciones de países de ingresos medianos y bajos en los cuales los recursos son limitados y tampoco se incluyeron criterios de

médicos tratantes en salas de urgencia, por lo tanto, consideran que esta todavía puede ser una herramienta importante para la valoración inicial de un paciente con sospecha de sepsis (11,12).

Por último, existe un pequeño grupo de pacientes con sepsis desarrolla shock séptico refractario que es consecuencia de anomalías circulatorias, celulares y metabólicas y se caracteriza clínicamente por presentar hipotensión persistente con requerimiento de vasopresores para mantener una PAM ≥ 65 mmHg con lactato sérico > 2 mmol/L a pesar de reanimación con volumen adecuado (1).

2.2 PATOGÉNESIS

La sepsis no es solo una desregulación del sistema inmune e inflamatorio, sino más bien es un proceso complejo que termina por desarrollar falla multisistémica con un exagerado índice de mortalidad (13).

Esta entidad empieza por la activación de la respuesta inmune innata mediante la estimulación de una familia de receptores implicados en el reconocimiento de patrones (PRR) a nivel tisular, dentro de los cuales se encuentran los receptores tipo Toll (TLR), los más estudiados hasta la fecha; los mismos son estimulados ante patrones moleculares asociados a daño (DAMP) o a patógenos (PAMP) (14,15).

Al activar estos receptores se activan múltiples señales intracelulares en las que participa el factor nuclear κB (NF- κB), culminando en la síntesis de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 1 y 6, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), factor regulador de interferón (INF), entre otros (14,15).

Estas sustancias proinflamatorias inician la respuesta inmune innata actuando como quimioatrayentes de macrófagos y neutrófilos que tienen la finalidad de fagocitar patógenos para la posterior presentación de antígeno en la membrana y la activación del sistema inmune específico (16). A la vez, las células T estimuladas producen un proceso de retroalimentación no regulada para estimular nuevamente a los macrófagos, dañando y fibrosando los tejidos sanos (16). Otras poblaciones celulares alteradas son las células dendríticas que, durante la sepsis, pueden reclutar rápidamente otras células inmunes incluidos monocitos, células Natural killer (NK) y granulocitos. Los monocitos tienen la capacidad de inhibir procesos metabólicos fundamentales como la glucólisis, gluconeogénesis a partir de ácidos grasos y la fosforilación oxidativa (17).

Las citocinas proinflamatorias tienen la capacidad de activar el óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) que promueve la formación de NO, esta al unirse con las ROS generan especies reactivas de nitrógeno (RNS) que inhiben de manera irreversible la cadena de

transferencia de electrones (ETC) en la mitocondria, conduciendo a daño de ADN y membrana que lleva a la vía de apoptosis celular (18,19).

2.3 EFECTOS INMUNOMODULADORES DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides son hormonas esteroideas sintetizadas en la zona fascicular de la corteza suprarrenal a partir del colesterol, mediante el receptor GC ejerce efectos metabólicos e inmunomoduladores, y en algunas ocasiones, puede influir como mineralcorticoide al saturar la enzima 11- β -Hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 2, encargada de metabolizar el cortisol a nivel renal (20,21).

Uno de los efectos inmunomoduladores consiste en el secuestro del NF- κ B antes mencionado, y por lo tanto, inhibe la síntesis de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- α (22). Esto suprime la maduración, diferenciación, proliferación y migración de todos los subtipos de leucocitos (23,24). A pesar de la reducción de poblaciones celulares de monocitos-macrófagos, la capacidad de fagocitosis se mantiene e incluso puede estar mejorada (25). En cuanto a la población de linfocitos, los glucocorticoides inhiben la proliferación de células B e inducen un cambio de fenotipo de Th1 a Th2, una población de células T proinflamatorias (26,27).

2.4 MANEJO DE SEPSIS

La administración de líquidos, junto con la terapia con antibióticos, es la terapia de primera línea para los pacientes con shock séptico (5). Esta tiene la finalidad de corregir el estado hipovolémico producido por la vasodilatación venosa causado por el efecto inflamatorio sistémico, por consiguiente, mejora el retorno venoso, precarga y perfusión tisular (28).

Para la reanimación inicial se recomienda el uso de cristaloides balanceados como el Lactato de Ringer frente a la solución salina normal ya que se ha demostrado que el uso de los mismos resulta en tasas más bajas de mortalidad por cualquier causa o disfunción renal persistente (29). En pacientes que recibieron grandes cantidades de cristaloides, es recomendado el uso de albúmina para evitar la fuga de líquido al espacio extracelular (5,28).

Cuando se ha desarrollado shock séptico es necesario el uso de agentes vasopresores. Existe evidencia fuerte que recomienda mantener una PAM de 65 mmHg como objetivo inicial ya que los estudios muestran que alcanzar una PAM más alta entre 80-85 mmHg no mostró beneficio alguno sobre las tasas de mortalidad (5,30).

El fármaco vasopresor de primera línea es la norepinefrina ya que tiene efectos α 1 y β 1-adrenérgicos que actúa sobre el músculo liso endotelial sin tener una gran influencia sobre la

frecuencia cardíaca (5,31). Esta puede ser sustituida por dopamina o epinefrina, sin embargo, estas tienen mayores efectos adversos como arritmias y aumento de lactato sérico (5,31). Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de vasopresina cuando la dosis de norepinefrina alcanza un rango de 0,25 a 0,5 µg/kg/min y no se alcanza la PAM objetivo (5).

Por último, las guías recomiendan el uso de glucocorticoides como terapia complementaria con la finalidad de revertir la insuficiencia suprarrenal relativa que se genera en esta patología (5,32). Las dosis recomendadas son 200 mg/QD de hidrocortisona o equivalente repartidas en 4 dosis de 50 mg por vía IV o en infusión continua (5). El uso de corticoides ha demostrado disminuir las tasas de mortalidad a los 28 y 90 días, sin embargo, todavía existe heterogeneidad en los resultados encontrados en distintos estudios relacionados al glucocorticoide a elección, dosis y pautas de administración de los mismos (6).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- Reunir evidencia científica sobre la utilidad de los glucocorticoides en pacientes adultos con shock séptico refractario ingresados en unidades de cuidados intensivos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Seleccionar estudios con información relevante y actual sobre el beneficio y su impacto en mortalidad de los glucocorticoides en pacientes adultos con shock séptico refractario ingresados en UCI.
- Determinar beneficios de los glucocorticoides en pacientes con shock séptico refractario.
- Identificar el glucocorticoide más efectivo, dosis y forma de administración para el manejo del shock séptico refractario.

4 METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Se realizó un estudio no experimental, descriptivo de tipo revisión bibliográfica narrativa.

4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión: Se seleccionó artículos científicos, a texto completo, relacionados con el tema planteado con fecha de publicación desde el año 2017 al 2022. Se considerará

además que tengan buen ranking (Q1-Q4) y no se discriminará el idioma de los mismos. Por último, se incluirá artículos científicos de meta análisis, ensayos de control aleatorizado, observacional, retrospectivo, prospectivo y revisiones sistemáticas.

Criterios de exclusión: Se excluyeron cualquier estudio sin rigurosidad científica, reportes de caso, datos incongruentes e insuficientes, tesis de grado que tengan relación con el tema, cartas al editor, literatura gris y artículos con fechas anteriores al 2017.

4.2 ADQUISICIÓN DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Scopus y PubMed. La terminología de búsqueda empleada fue utilizando términos MeSH (Medical Subject Headings), junto con operadores booleanos como AND (Y), OR (O) y NOT (NO).

Los términos MeSH que se utilizó son “Shock, Septic/therapy”, “Shock, Septic/prevention and control”, “Shock, Septic/drug therapy”, “hydrocortisone”, “Glucocorticoids/administration and dosage”, “Glucocorticoids/therapeutic use”.

Se utilizó el diagrama PRISMA con sus cuatro fases para describir los procesos de selección de la totalidad de los documentos científicos revisados.

4.3 BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos con la cual se obtuvo 2.640 artículos, 1.966 fueron de PubMed y 684 de Scopus. Se descartaron 13 artículos por duplicación. Posterior a revisar los resúmenes, se excluyeron artículos que no cumplieron los criterios de inclusión (Sin desenlace de interés 1.106, Revisión bibliográfica 1.256, editorial 105, capítulo de libro 75, carta 47), resultando en 38 artículos, los cuales fueron analizados en texto completo para verificar que cumplan con los criterios de inclusión descartando 23 artículos más (fecha de publicación 19, población de estudio 4). En total se aceptaron 15 estudios para la elaboración de este trabajo bibliográfico.

4.3.1 Selección de estudios

Se utilizó las guías PRISMA para la revisión bibliográfica de (33) para la realización de la revisión bibliográfica de trascendencia científica tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión seleccionados en el protocolo de investigación. El proceso de selección de los documentos se registró en un diagrama de flujo, jerarquizando los pasos de identificación, cribado, elegibilidad y selección de documentos (**Figura 1**).

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos como PubMed y Scopus. Se incluyeron artículos de tipo meta análisis, ensayos de control aleatorizado, observacional, retrospectivo, prospectivo y revisiones sistemáticas, y que tenían un rango de calidad entre cuartil 1 a 4 según Scimago Journal & Country Rank.

5 RESULTADOS

5.1 IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES EN MORTALIDAD EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO REFRACTARIO

En cuanto a la mortalidad a los 28 días, Liang H. et al. (34), Lyu Q. et al. (35), y Wen Y. et al. (36), concuerdan que el uso de glucocorticoides en pacientes con shock séptico refractario no resultó en la disminución significativa de mortalidad en este período de tiempo.

Tabla 1.

En segundo lugar, con respecto a la mortalidad a los 90 días, Lyu Q. et al. (35), y Wen Y. et al. (36), concuerdan que no existe una disminución significativa de la mortalidad al usar glucocorticoides, a diferencia de Annane D. et al. (32) que mostró una reducción significativa de la mortalidad con el uso de esta terapia. Por último, según Liang H. et al. (34) y Annane D. et al. (32), existe una reducción significativa de la mortalidad en UCI y mortalidad hospitalaria al usar glucocorticoides en pacientes con shock séptico refractario. A diferencia Wen Y. et al. (36), no mostró una reducción significativa de la mortalidad en estos pacientes.

5.2 BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO REFRACTARIO

Venkatesh B. et al. (37), el uso de glucocorticoides se asocia a un tiempo más corto hasta la resolución del shock, lo que concuerda con Xu R. et al. (38), que demostró que esta terapia se asocia a una mayor probabilidad de reversión del shock al día 7. **Tabla 2.**

Venkatesh B. et al. (37) y Lian X. et al. (39), concuerdan que el uso de glucocorticoides acortan el tiempo de estancia en UCI y este último autor también asocia esta terapia con disminución de la estancia hospitalaria en pacientes con shock séptico refractario. De igual manera, Venkatesh B. et al. (37) concluyó que esta terapia se asocia a una duración más corta del episodio inicial de ventilación mecánica, lo que concuerda con Lian X. et al. (39), que demostró un aumento de días sin ventilación mecánica.

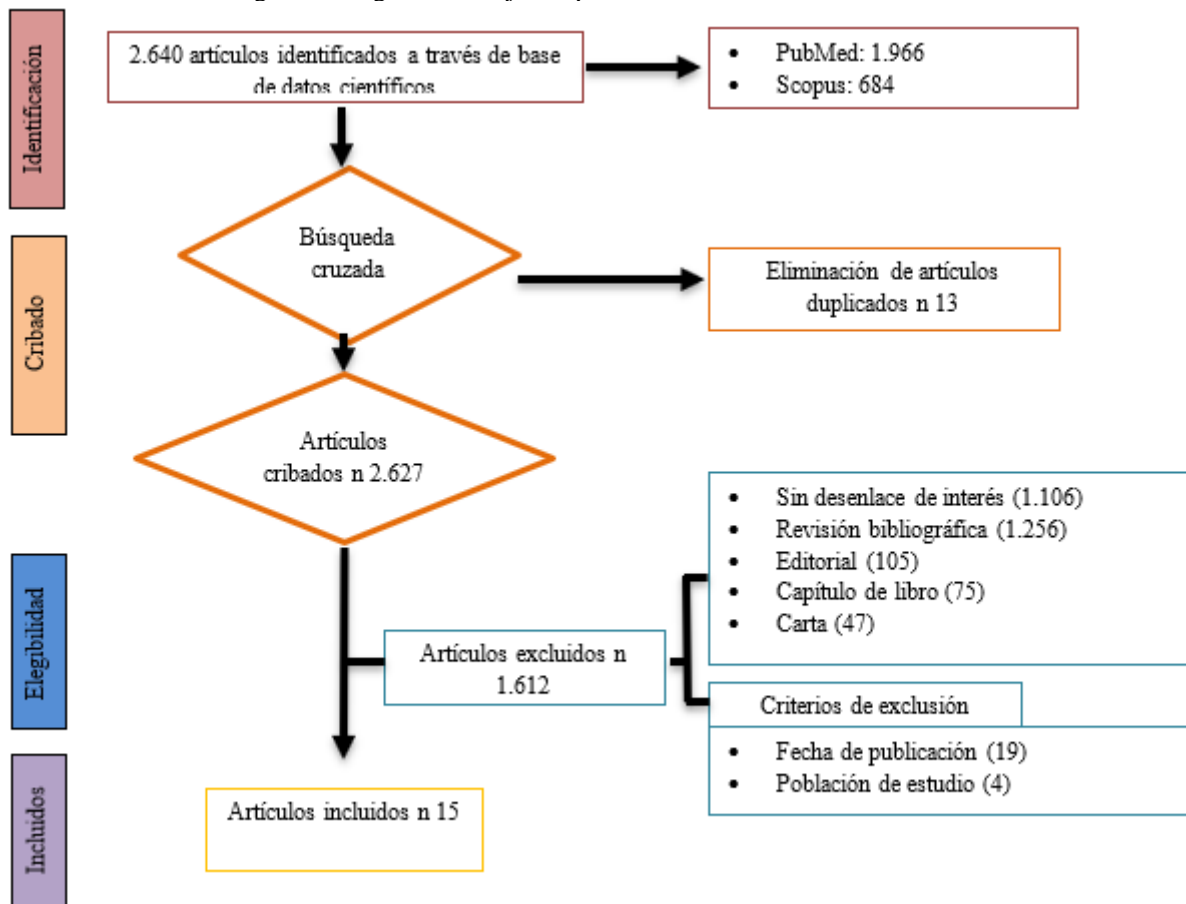
Por último, Bagate F. et al. (40), relacionó el uso de glucocorticoides con mejora de parámetros hemodinámicos como la presión arterial media, frecuencia cardíaca, poscarga de ventrículo izquierdo y aumento de contractilidad de ventrículo izquierdo. Esto puede estar

relacionado con los hallazgos de Venkatesh B. et al. (37), que demostró que esta terapia se relaciona con reducción de necesidad de transfusiones sanguíneas.

5.3 GLUCOCORTICOIDE DE ELECCIÓN, DOSIS Y TIPO ADMINISTRACIÓN PARA EL MANEJO DEL SHOCK SÉPTICO REFRACTARIO

En cuanto al glucocorticoide de elección para el tratamiento de shock séptico refractario, Fang M. et al. (41), . Son J. et al. (42) y Zhang S. et al. (43), mencionan que la hidrocortisona a dosis bajas (<400 mg/día) puede ser el régimen de tratamiento adecuado para el tratamiento de shock séptico refractario. Además, este último autor junto con Gibbison B. et al. (7), menciona que otros corticoides como la dexametasona y la metilprednisona pueden ser superiores a la hidrocortisona para reducir la mortalidad a corto plazo. **Tabla 3.**

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de la literatura.



Gibbison B. et al. (7) y Tilouche N. et al. (44) concuerdan en que el método de administración más adecuada es en bolo para acortar el tiempo de reversión del shock, sin embargo, Prete A. et al. (45), menciona que se debe iniciar con administración en bolo hasta

alcanzar el rango terapéutico pero debe continuarse con infusión continua para mantener niveles estables séricos del fármaco. Por último, según Mitwally H. et al. (46), la administración en bolo o en infusión continua tiene el mismo riesgo para desarrollar hiperglicemia, por lo que este no debe ser un limitante para escoger entre un tipo de terapia u otra.

6 DISCUSIÓN

Liang H. et al. (34), en su estudio “Corticosteroids for Treating Sepsis in Adult Patients” (2021), como revisión sistémica y meta-análisis, determinaron que, el uso de glucocorticoides en pacientes con shock séptico refractario no resultó en la disminución significativa de mortalidad a los 28 día. Similar a esto, Lyu Q. et al. (35) y Wen Y. et al. (36), en ensayo clínico aleatorizado y meta-análisis, respectivamente, tampoco encontraron disminución en la mortalidad a los 28 y a los 90 días. Además, el segundo autor tampoco encontró reducción significativa de la mortalidad en UCI y tampoco en la mortalidad hospitalaria.

Por el contrario, Liang H. et al. (34), con su investigación realizada como revisión sistémica y meta-análisis si determinaron una reducción significativa de la mortalidad en UCI al usar glucocorticoides en pacientes con shock séptico refractario. Esta diferencia puede deberse posiblemente a que Liang y colaboradores incluyeron una muestra más amplia. Así mismo, Annane D. et al. (32), en su estudio clínico aleatorizado con una muestra de 1241 pacientes, sí encontraron una reducción de la mortalidad en UCI, mortalidad hospitalaria y mortalidad a los 90 días.

Venkatesh B. et al. (37), es su estudio publicado “Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock” en 2018, como ensayo clínico aleatorizado con una muestra de 3658 pacientes, determinaron que el uso de glucocorticoides en pacientes con shock séptico refractario reduce el tiempo hasta la resolución del shock, hasta el alta de la UCI y reduce el tiempo del episodio inicial de ventilación mecánica. Así mismo, Lian X. et al. (39), en su estudio publicado en el 2019 como meta-análisis determinaron que, además de la estancia en UCI, esta terapia reduce la estancia hospitalaria, y aumenta el tiempo sin necesidad de ventilación mecánica. De igual manera, Xu R. et al. (38), es su estudio publicado en el 2018 como meta-análisis determinaron que existe una reversión del shock a los 7 días significativamente mayor con respecto al grupo de placebo.

Algo novedoso que encontró Bagate F. et al. (40), en su ensayo clínico aleatorizado realizada en Francia con una muestra de 50 pacientes, es que el uso de glucocorticoides puede mejorar ciertos parámetros hemodinámicos incluidos la presión arterial media, frecuencia

cardíaca, poscarga de ventrículo izquierdo, presión arterial diastólica y aumento de contractilidad de ventrículo izquierdo.

Fang M. et al. (41), Son J. et al. (42) y Zhang S. et al. (43), en sus estudios publicados como revisiones sistémicas y meta-análisis concuerdan que el régimen de tratamiento adecuado para pacientes con shock séptico refractario es la hidrocortisona administrada en dosis menores a 400 mg/día por un tiempo de 4-7 días. Además, Gibbison B. et al. (7) y Tilouche N. et al. (44), en revisión sistémica y meta-análisis, y ensayo clínico aleatorizado respectivamente, proponen que la administración de hidrocortisona debe hacerse en bolo para acortar el tiempo de reversión del shock.

Tabla 1. Determinar impacto en mortalidad de los glucocorticoides en pacientes adultos con shock séptico refractario ingresados en UCI.

Autor, año	Tipo de estudio	Muestra	Cuartil	Resultados/Conclusiones
Liang H. et al (33). 2021.	Revisión sistémica y meta-análisis	50	Cuartil 1	Mortalidad a los 28 días: La terapia con corticosteroides no mostró diferencias en la mortalidad a los 28 días (RR, 0,94; IC 95 %, 0,87–1,02; rango de evidencia, moderado). Mortalidad hospitalaria: el tratamiento con corticosteroides resultó en una disminución significativa de la mortalidad hospitalaria (RR, 0,90; IC 95 %, 0,82–0,99; rango de evidencia, moderado). Mortalidad en UCI: el tratamiento con corticosteroides resultó en una disminución de la mortalidad en la UCI (RR, 0,90; IC 95 %, 0,83–0,97; rango de evidencia, alto). Conclusiones: El uso de glucocorticoides en pacientes con shock séptico refractario no resultó en disminución de mortalidad a los 28 días, sin embargo, sí lograron reducir la mortalidad hospitalaria y en UCI de manera significativa.
Lyu Q, et al (34). 2022.	ECA	408	Cuartil 1	Mortalidad a 90 días: el resultado primario de mortalidad a los 90 días fue del 40,4 % (86/213) y del 39,0 % (83/213) en los grupos de intervención y placebo, respectivamente, y no fue significativamente diferente (P = 0,77). Mortalidad a 28 días: no hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención y placebo en la mortalidad a los 28 días (37,1 % frente a 36,2 %, respectivamente, P = 0,84). Conclusiones: El uso de glucocorticoides en pacientes con shock séptico refractario no resultó en disminución de mortalidad a los 28 días ni a los 90 días de manera significativa, en relación con el placebo.
Annane D. et al (31). 2018.	ECA	1241	Cuartil 1	Mortalidad a 90 días: En el día 90, la muerte había ocurrido en 264 de 614 pacientes (43,0 %; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 39,0 a 47,0) en el grupo de hidrocortisona más fludrocortisona y en 308 de 627 pacientes (49,1 %; IC del 95 %, 45,1 a 53,1) en el grupo de placebo (P=0,03) con una reducción significativa. Mortalidad hospitalaria y en UCI: La mortalidad fue significativamente menor en el grupo de hidrocortisona más fludrocortisona que en el grupo de placebo al alta de la UCI (35,4 % [217 de 613 pacientes] frente a 41,0 % [257 de 627 pacientes], P = 0,04) y alta hospitalaria (39,0 % [239 de 613 pacientes] frente al 45,3 % [284 de 627 pacientes], P=0,02). Conclusiones: El uso de glucocorticoides se asocia a una reducción significativa de mortalidad a los 90 días, mortalidad en UCI y mortalidad hospitalaria.
Wen Y, et al (35). 2019.	Meta-análisis	18	Cuartil 1	Mortalidad a los 28 días: los pacientes tratados con corticosteroides compartieron una mortalidad similar a los 28 días con el tratamiento con placebo [RR = 0,95; IC del 95 %, 0,87–1,05; Z = 1,02 (P = 0,309)]. Mortalidad a 90 días: no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de corticosteroides y el grupo placebo [6116 pacientes, RR = 0,98; IC del 95 %, 0,87–1,09; Z = 0,43 (P= 0,670)]. Mortalidad en UCI: No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de corticosteroides y el grupo de placebo [2556 pacientes, RR = 0,91; IC del 95 %, 0,83–1,00; Z = 1,88 (P = 0,060)]. Mortalidad hospitalaria: No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de corticosteroides y el grupo placebo [2766 pacientes, RR = 0,94; IC del 95 %, 0,86–1,03; Z = 1,30 (P= 0,192)]. Conclusiones: El uso de glucocorticoides no se asoció a una reducción significativa de la mortalidad en relación con el placebo.

Elaborado por: **Figueroa G.**

Tabla 2. Beneficios del tratamiento con glucocorticoides en pacientes con shock séptico refractario

Autor, año	Tipo de estudio	Muestra	Cuartil	Resultados/Conclusiones
Venkatesh B, et al (36). 2018.	ECA	3658	Cuartil 1	<p>Tiempo hasta la resolución del shock: El tiempo hasta la resolución del shock fue más corto en el grupo de hidrocortisona que en el grupo de placebo (mediana, 3 días [rango intercuartílico, 2 a 5] frente a 4 días [rango intercuartílico, 2 a 9]; cociente de riesgos instantáneos, 1,32; 95 % IC, 1,23 a 1,41, P <0,001) Tiempo hasta el alta de la UCI: el tiempo hasta el alta fue más corto en el grupo de hidrocortisona que en el grupo de placebo (mediana, 10 días [rango intercuartílico, 5 a 30] frente a 12 días [rango intercuartílico, 6 a 42]; cociente de riesgos instantáneos, 1,14; 95 % IC, 1,06 a 1,23; P <0,001) Ventilación mecánica: Los pacientes del grupo de hidrocortisona tuvieron una duración más corta del episodio inicial de ventilación mecánica que los del grupo de placebo (mediana, 6 días [rango intercuartil, 3 a 18] frente a 7 días [rango intercuartil, 3 a 24]; riesgo ratio, 1,13; IC 95%, 1,05 a 1,22; P<0,001). Transfusión sanguínea: Menos pacientes en el grupo de hidrocortisona que en el grupo de placebo recibieron una transfusión de sangre (37,0 % frente a 41,7 %; razón de probabilidad, 0,82; IC del 95 %, 0,72 a 0,94; P=0,004). Conclusiones: El uso de glucocorticoides en pacientes con shock séptico refractario se asocia a un tiempo más corto hasta la resolución del shock y hasta el alta de UCI, tuvieron una duración más corta del episodio inicial de ventilación y reduce la necesidad de transfusiones sanguíneas.</p>
Bagate F, et al (39). 2022	ECA	50	Cuartil 1	<p>Parámetros hemodinámicos: El uso de corticoides se asocia a un aumento de la presión arterial media (P= <0,01), una disminución de la frecuencia cardíaca (P= 0,023) y una mejoría de la poscarga del VI después del inicio de esteroides a dosis bajas, incluido el aumento en la elastancia arterial telesistólica (P=0,001), la resistencia vascular sistémica (<0,01), la presión arterial diastólica (P=<0,01) y una disminución del índice de choque diastólico (P= <0,01). Además, sugerimos por primera vez un aumento de la contractilidad del VI con una mejora de la eficiencia cardiovascular evaluada por VAC (P=0,007). Conclusiones: El uso de glucocorticoides en pacientes con shock séptico refractario mejora ciertos parámetros hemodinámicos como la presión arterial media, frecuencia cardíaca, poscarga de ventrículo izquierdo, presión arterial diastólica y aumento de contractilidad de ventrículo izquierdo.</p>
Xu R, et al (37). 2018	Meta-análisis	9	Cuartil 1	<p>Reversión del shock a los 7 días: hubo una diferencia estadísticamente significativa en la prueba para el efecto general de corticoides (modelo de efectos fijos: RR, 1,36; IC 95 %, 1,22–1,52; IC 95 % ajustado por TSA, 1.20–1.54, p < 0.00001). Conclusiones: El uso de glucocorticoides se asocia a una reversión del shock a los 7 días de manera significativa.</p>
Lian X, et al (38). 2019	Meta-análisis	21	Cuartil 2	<p>Estancia en UCI: En comparación con el grupo de control, el grupo de corticosteroides tuvo una duración más corta de la estancia en la UCI, en 1,04 días, en un modelo de efectos fijos (DM -1,04, IC del 95 %: -1,72 a -0,36, P = 0,003). Estancia hospitalaria: el grupo de corticosteroides tuvo una tendencia a acortar la duración de la estancia hospitalaria, en 2,49 días, en un modelo de efectos fijos (DM -2,49, IC del 95 %: -4,96 a -0,02, P = 0,05). Tiempo sin ventilación: Los participantes que tomaron corticosteroides tuvieron significativamente más días sin ventilación mecánica que los controles, según un modelo de efectos fijos (RR 1,07; IC del 95%: 0,07 a 2,08; P = 0,04). Conclusiones: El uso de glucocorticoides se asoció a una duración más corta de estancia en UCI y estancia hospitalaria. Además, aumentaron significativamente los días sin ventilación mecánica.</p>

Elaborado por: **Figuroa G.**

Tabla 3. Glucocorticoide de elección, dosis y tipo administración para el manejo del shock séptico refractario

Autor, año	Tipo de estudio	Muestra	Cuartil	Resultados/Conclusiones
Fang MD, et al. (40), 2018	Revisión sistemática y meta-análisis	37	Cuartil 1	<p>El uso de corticoides se asoció significativamente con una reducción de la mortalidad a los 28 días, 26,3 % en los pacientes que tomaban corticosteroides y del 29,2 % en los pacientes que no los tomaban. El RR (0,90; IC del 95 %, 0,82-0,98; I2 = 27 %). Este beneficio se asoció al uso de <400 mg/día de hidrocortisona (o equivalente) con una duración de 4 o más días</p> <p>Conclusiones: El uso de hidrocortisona en dosis bajas (<400 mg/d) por una duración de >3 días se asoció a una reducción significativa de la mortalidad a los 28 días.</p>
Gibbison B, et al. (10), 2017	Revisión sistemática y meta-análisis	22	Cuartil 1	<p>Mortalidad a 28 días: existe evidencia de que el uso de bolos de dexametasona reducen el riesgo de mortalidad a los 28 días en comparación con placebo (OR 0.25, 95% IC 0.05–1.34). Mortalidad hospitalaria: Hay pruebas débiles de que los bolos de dexametasona pueden reducir el riesgo de mortalidad hospitalaria en comparación con el placebo (OR 0,47, IC del 95 %: 0,15–1,46). Mortalidad en UCI: infusión de metilprednisolona reduce el riesgo de este resultado en comparación con el placebo (OR 0,32, IC del 95 %: 0,10–0,99). Reversión del shock: hidrocortisona aumenta la probabilidad de reversión del shock en comparación con el placebo cuando se administra en bolo (OR 2,34, IC del 95 %: 0,99 a 5,50) o como infusión (OR 3,68, IC del 95 %: 1,52 a 8,93). Estancia en UCI: infusión de hidrocortisona puede reducir la estancia de la UCI en comparación con el placebo (diferencia de medias de 7 días, IC del 95 %: 2,35 a 11,7 días).</p> <p>Conclusiones: Los bolos de dexametasona pueden reducir la mortalidad a los 28 días y la mortalidad hospitalaria. La infusión de metilprednisolona reduce la mortalidad en UCI. La hidrocortisona reduce la estancia en UCI, y si es administrada en bolo puede acortar el tiempo de reversión al shock.</p>
Tilouche N, et al. (43), 2019	ECA	70	Cuartil 1	<p>Mortalidad a 28 días: La mortalidad en el día 28 fue mayor en el grupo de infusión continua [24/37 (64 %) frente al grupo de administración en bolos 16/33 (48 %), P = 0,25]. Retirada de vasopresores al día 7: El sesenta y seis por ciento (22/33) de los pacientes en el grupo de bolo de hidrocortisona se retiraron de los vasopresores el día 7, en comparación con el 35 % (13/37) en el grupo continuo (p = 0,008), la diferencia sigue siendo significativa después de excluir a los pacientes que fallecieron dentro de las 24 h posteriores a la aleatorización (p = 0,01).</p> <p>Conclusiones: La mortalidad es menor cuando se utilizan glucocorticoides en bolo, el uso de hidrocortisona en bolo aumenta la probabilidad de retirar los vasopresores al día 7.</p>
Mitwally H, et al. (43), 2021	Estudio retrospectivo de cohorte observacional	108	Cuartil 2	<p>Riego de hiperglicemia: Setenta y seis pacientes recibieron hidrocortisona en bolos intermitentes (70,3%) y 32 pacientes (29,7%) recibieron infusión continua. Para el resultado primario, no se encontraron diferencias estadística o clínicamente significativas en la media marginal estimada de glucosa en sangre: 8,58 mmol/L (95 % intervalo de confianza [IC]; 8,01-9,16) en el grupo de bolo y 8,9 mmol/L (95 % IC: 7,99 a 9,82) en el grupo de infusión con una diferencia de medias de 0,32 mmol/l (IC del 95 %: -0,77 a 1,41). un resultado ni clínica ni estadísticamente significativo.</p>

				<p>Conclusiones: El riesgo de hiperglicemia es el mismo al administrar la hidrocortisona en bolo y en infusión continua.</p>
Son J, et al. (41), 2021	Revisión sistémica y meta-análisis	21	Cuartil 2	<p>Mortalidad: El análisis agrupado de la dosis y la duración demostró una mortalidad marcadamente menor con dosis bajas (<400 mg/día) de corticosteroides a corto plazo (≤ 7 días) (RR 0,91, IC del 95 %: 0,87–0,95, $p < 0,0001$), El riesgo de mortalidad difirieron entre los agentes corticosteroides, hidrocortisona y fludrocortisona (RR 0,89, IC 95 % 0,84–0,94, $p < 0,0001$) y dexametasona (RR 0,40, IC 95 % 0,20–0,81, $p = 0,01$).</p> <p>Conclusiones: La mortalidad es menor al administrar dosis bajas de glucocorticoides (<400 mg/d) por un tiempo (≤ 7 días). La hidrocortisona mostro superioridad frente a la dexametasona.</p>
Prete A et al. (44), 2020	ECA	684	Cuartil 1	<p>Después de la administración de hidrocortisona en bolo, la Cmax se alcanzó después de una mediana de tiempo de 30 minutos (ORAL e IVI) o 60 minutos (IM), seguido de una disminución a concentraciones mínimas (Cmin) después de una mediana de tiempo de 360 minutos, es decir, antes de la administración de la siguiente dosis cada 6 horas. Infusión intravenosa de 200 mg de cortisona al día es el régimen de reemplazo más apropiado, precedido por un bolo de 50-100 mg para alcanzar rápidamente el cortisol sérico y acortar el tiempo hasta el equilibrio</p> <p>Conclusiones: La infusión intravenosa de 200 mg de cortisona al día es el régimen de reemplazo más apropiado, precedido por un bolo de 50-100 mg para alcanzar rápidamente el cortisol sérico y acortar el tiempo hasta el equilibrio.</p>
Zhang S, et al. (42), 2020	Meta-análisis	35	Cuartil 1	<p>La metilprednisolona (RR, 0,65; 95 % CrI, 0,40–0,93) y la dexametasona (RR 0,42, 95 % CrI 0,24–0,84) podrían ser más eficaces para reducir la mortalidad a corto plazo en la sepsis que el placebo. La hidrocortisona versus placebo (DM, –1,70; 95 % CrI, –2,83 a –0,92), hidrocortisona más fludrocortisona versus placebo (DM, –2,54; 95 % CrI, –4,19 a –0,84) fueron superiores para la resolución del shock, reducir la duración de la estancia en la UCI (DM, –1,43; 95 % CrI, –3,36 a –0,15), la metilprednisolona fue superior al placebo en la mejora de los días sin ventilación (DM, 7,7; 95 % CrI, 1,15–14,42). La mortalidad a corto plazo fue significativamente menor en pacientes que usaban corticosteroides en dosis de 200 a 400 mg por día de hidrocortisona o equivalentes (RR, 0,83; 95 % CrI, 0,64 a 0,98) y duraciones de tratamiento de 4–7 días (RR, 0,78; 95 % CrI, 0,57–0,96).</p> <p>Conclusión: La metilprednisolona o dexametasona pueden ser superiores para reducir la mortalidad a corto plazo de la sepsis. Además, la dosis de 200-400 mg/día de hidrocortisona (o equivalente) y la duración de tratamiento de 4-7 días podría ser dosis adecuada y el tiempo ideal de los glucocorticoides en la sepsis, reducen la estancia en UCI y los días son ventilación.</p>
Elaborado por: Figueroa G.				

Opuestamente, Prete A. et al. (45) en su ensayo clínico aleatorizado publicado en 2020 con una muestra de 684 pacientes, mencionan que el régimen de reemplazo más apropiado es la infusión intravenosa de hidrocortisona a dosis de 200 mg/día, precedido por un bolo de 50-100 mg para alcanzar el rango terapéutico rápidamente. Además, Mitwally H. et al. (46), en un estudio retrospectivo mencionan que la infusión continua y la administración en bolos no difiere en cuanto a efectos adversos. Por último, Gibbison B. et al. (7) y Zhang S. et al. (43) es que el uso de dexametasona y metilprednisolona si pueden tener un impacto sobre la mortalidad ya sea a corto plazo, mortalidad en UCI y mortalidad hospitalaria.

7 CONCLUSIÓN

El uso de glucocorticoides no tiene impacto en la mortalidad a 28 y a los 90 días, sin embargo, puede influir en la mortalidad en UCI y mortalidad hospitalaria en pacientes con shock séptico refractario.

Además, esta terapia se asocia a un tiempo más corto hasta la resolución del shock, tiempo en UCI y estancia hospitalaria, y disminuye el tiempo en ventilación mecánica. Además, esta terapia puede mejorar ciertos parámetros hemodinámicos como la presión arterial media, frecuencia cardíaca, poscarga de ventrículo izquierdo y aumento de contractilidad de ventrículo izquierdo. Los efectos sobre el estado de shock pueden deberse al efecto inmunomodulador de estos fármacos, mientras que los efectos hemodinámicos pueden asociarse a la acción mineralcorticoide que provoca retención hidrosalina.

Por último, el corticoide de elección para el manejo de shock séptico refractario es la hidrocortisona a dosis bajas, es decir, <400 mg/día. Sin embargo, otros corticoides como la dexametasona y la metilprednisona pueden tener impacto en la mortalidad si se administran en dosis equivalentes al a hidrocortisona. El método de administración más adecuado es mediante la aplicación de un bolo intravenoso de 50-100 mg para alcanzar rápidamente el rango terapéutico seguido de infusión continua para mantener niveles plasmáticos estables. La administración de dosis bajas tiene la finalidad de revertir la insuficiencia suprarrenal que se produce en esta patología, sin llegar a producir efectos inmunosupresores.

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar nuevos estudios en el que se utilice otro tipo de glucocorticoides como prednisona o metilprednisolona en dosis equivalentes a las usadas con hidrocortisona.

REFERENCIAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 de febrero de 2016;315(8):801-10.
2. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 1 de agosto de 2020;46(8):1552-62.
3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Lond Engl*. 18 de enero de 2020;395(10219):200-11.
4. Tavares M de PM, de Souza RF, Tavares A de PM, de Castro Vilela MF, de Souza VF, Fontana AP, et al. Perfil epidemiológico da AIDS e infecção por HIV no Brasil: Revisão bibliográfica. *Braz J Health Rev*. 2021;4(1):786-90.
5. 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. *Crit Care Med*. Noviembre de 2021;49(11):e1063.
6. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y, et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [citado 21 de mayo de 2022];2019(12). Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd002243.pub4>
7. Gibbison B, López-López JA, Higgins JPT, Miller T, Angelini GD, Lightman SL, et al. Corticosteroids in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care*. 28 de marzo de 2017;21(1):78.
8. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 27 de noviembre de 2019;23(1):374.
9. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1 de julio de 1996;22(7):707-10.
10. Bone R, Balk R, Cerra F, Knaus W, Schein R, Sibbald W. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *CHEST*. Junio de 1992;101(6):1644-55.

11. Jaramillo J, Piñeres B, González S. SIRS o no SIRS: ¿es esa la infección? Una revisión crítica de los criterios de definición de sepsis | Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 13 de noviembre de 2020;6:77.
12. Jordão VN, do Nascimento LAP, Lima VGB, Farah MC, Guimarães HP. Sepsis: uma discussão sobre as mudanças de seus critérios diagnósticos. *Braz J Health Rev.* 2019;2(2):1294-312.
13. Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* Enero de 2019;20(21):5376.
14. Raymond SL, Holden DC, Mira JC, Stortz JA, Loftus TJ, Mohr AM, et al. Microbial recognition and danger signals in sepsis and trauma. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 1 de octubre de 2017;1863(10, Part B):2564-73.
15. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* Mayo de 2010;11(5):373-84.
16. Hou J, Chen Q, Zhang K, Cheng B, Xie G, Wu X, et al. Sphingosine 1-phosphate Receptor 2 Signaling Suppresses Macrophage Phagocytosis and Impairs Host Defense against Sepsis. *Anesthesiology.* Agosto de 2015;123(2):409-22.
17. Cheng SC, Scicluna BP, Arts RJW, Gresnigt MS, Lachmandas E, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis. *Nat Immunol.* Abril de 2016;17(4):406-13.
18. Rocha M, Herance R, Rovira S, Hernandez-Mijares A, Victor VM. Mitochondrial Dysfunction and Antioxidant Therapy in Sepsis. *Infect Disord - Drug Targets.* 12(2):161-78.
19. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence.* 1 de enero de 2014;5(1):66-72.
20. Miller WL. Androgen synthesis in adrenarche. *Rev Endocr Metab Disord.* 27 de septiembre de 2008;10(1):3.
21. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One Hormone, Two Actions: Anti- and Pro-Inflammatory Effects of Glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(1-2):20-32.
22. McKay L, Cidlowski J. Molecular Control of Immune/Inflammatory Responses: Interactions Between Nuclear Factor-kb and Steroid Receptor-Signaling Pathways. *Endocr Rev.* 1999;20(4):435-59.
23. Heming N, Sivanandamoorthy S, Meng P, Bounab R, Annane D. Immune Effects of Corticosteroids in Sepsis. *Front Immunol [Internet].* 2018 [citado 21 de mayo de 2022];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.01736>

24. Miyamasu M, Misaki Y, Izumi S, Takaishi T, Morita Y, Nakamura H, et al. Glucocorticoids inhibit chemokine generation by human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 1 de enero de 1998;101(1):75-83.
25. Yuqing, Liu, Joanne, Cousin, Hughes, Jeremy, Damme, Jo, Seckl, Jonathan, Haslett, Christopher, et al. Glucocorticoids Promote Nonphlogistic Phagocytosis of Apoptotic Leukocytes | *The Journal of Immunology*. 15 de marzo de 1999;162(6):3639-46.
26. Cupps TR, Gerrard TL, Falkoff RJ, Whalen G, Fauci AS. Effects of in vitro corticosteroids on B cell activation, proliferation, and differentiation. *J Clin Invest*. 1 de febrero de 1985;75(2):754-61.
27. Sun L, Yu G, Yang S, Zhang L. Effects of Hydrocortisone on the Differentiation of Human T Helper 2 Cells. *Scand J Immunol*. 2011;73(3):208-14.
28. Monnet X, Teboul JL. My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects? *Ann Intensive Care*. 24 de abril de 2018;8(1):54.
29. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. Marzo de 2018;378(9):829-39.
30. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 24 de abril de 2014;370(17):1583-93.
31. Shi R, Hamzaoui O, Vita ND, Monnet X, Teboul JL. Vasopressors in septic shock: which, when, and how much? *Ann Transl Med*. Junio de 2020;8(12):794-794.
32. 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*. 1 de marzo de 2018;378(9):809-18.
33. Page MJ, mckenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 1 de septiembre de 2021;74(9):790-9.
34. Liang H, Song H, Zhai R, Song G, Li H, Ding X, et al. Corticosteroids for Treating Sepsis in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [citado 21 de mayo de 2022];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.709155>
35. Lyu QQ, Zheng RQ, Chen QH, Yu JQ, Shao J, Gu XH. Early administration of hydrocortisone, vitamin C, and thiamine in adult patients with septic shock: a randomized controlled clinical trial. *Crit Care*. 28 de septiembre de 2022;26(1):295.

36. Wen Y, Zhu Y, Jiang Q, Guo N, Cai Y, Shen X. The Effectiveness and Safety of Corticosteroids Therapy in Adult Critical Ill Patients With Septic Shock: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Shock*. Agosto de 2019;52(2):198-207.
37. 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*. 1 de marzo de 2018;378(9):797-808.
38. Xu R, Wang Q, Huang Y, Wu L, Liu Q, Hu W, et al. Do low-dose corticosteroids improve survival or shock reversal from septic shock in adults? Meta-analysis with trial sequential analysis. *J Int Med Res*. 1 de julio de 2018;46(7):2513-24.
39. Lian XJ, Huang DZ, Cao YS, Wei YX, Lian ZZ, Qin TH, et al. Reevaluating the Role of Corticosteroids in Septic Shock: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 10 de junio de 2019;2019:3175047.
40. Bagate, F, Coppen, A, Masi, P, Prost, N, Carteaux, G, Razazi, K, et al. Cardiac and vascular effects of low-dose steroids during the early phase of septic shock: An echocardiographic study. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2022];9(94). Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.948231/full>
41. Fang F, Zhang Y, Tang J, Lunsford LD, Li T, Tang R, et al. Association of Corticosteroid Treatment With Outcomes in Adult Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 1 de febrero de 2019;179(2):213-23.
42. Son J young, Shin S, Choi YJ. New Evidence of Potential Benefits of Dexamethasone and Added on Therapy of Fludrocortisone on Clinical Outcomes of Corticosteroid in Sepsis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. Junio de 2021;11(6):544.
43. Zhang S, Chang W, Xie J, Wu Z, Yang Y, Qiu H. The Efficacy, Safety, and Optimal Regimen of Corticosteroids in Sepsis: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Crit Care Explor*. 29 de abril de 2020;2(4):e0094.
44. Tilouche N, Jaoued O, Ali HBS, Gharbi R, Fekih Hassen M, Elatrous S. Comparison Between Continuous and Intermittent Administration of Hydrocortisone During Septic Shock: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Shock*. Noviembre de 2019;52(5):481-6.
45. Prete A, Taylor AE, Bancos I, Smith DJ, Foster MA, Kohler S, et al. Prevention of Adrenal Crisis: Cortisol Responses to Major Stress Compared to Stress Dose Hydrocortisone Delivery. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de julio de 2020;105(7):2262-74.
46. Mitwally H, Saad MO, Mahmoud S, Mohamed A. Hyperglycemia Risk Evaluation of Hydrocortisone Intermittent Boluses vs Continuous Infusion in Septic Shock: A Retrospective Study. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. Enero de 2021;25(1):29-33.

ANEXOS

Anexo 1. Escala de puntuación SOFA

Escala de Evaluación secuencial de fallo orgánico (relacionado a sepsis)					
Sistema	Puntuación				
	0	1	2	3	4
Respiratorio					
PaO ₂ /FiO ₂	≥400	<400	<300	<200 (con soporte ventilatorio)	<100 (con soporte ventilatorio)
Coagulación					
Plaquetas (*10 ³ /μL)	≥150	<150	<100	<50	<20
Hepático					
Bilirrubina (mg/dl) [μmol/L]	< 1,2 [<20]	1,2-1,9 [20-32]	2,0-5,9 [33-101]	6,0-11,9 [102-204]	> 12,0 [> 204]
Cardiovascular					
PAM	≥70	<70	Dopamina ≤ 5 μg/kg/min o Dobutamina (Cualquier dosis)	Dopamina > 5 μg/kg/min o epinefrina ≤ 0.1 μg/kg/min o norepinefrina ≤ 0.1 μg/kg/min	Dopamina > 15 μg/kg/min o epinefrina > 0.1 μg/kg/min o norepinefrina > 0.1 μg/kg/min
Neurológico					
Escala de coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinina (mg/dl) [μmol/L]	< 1.2 [< 110]	1,2-1,9 [110-170]	2,0-3,4 [171-299]	3,5-4,9 [300-440]	> 5,0 [> 440]
Producción de orina				< 500 ml/día	< 200 ml/día

Reproducido a partir de Vincent et al (7).

Anexo 2. Criterios SRIS

Criterios del Síndrome de respuesta Inflamatoria Sistémica
Dos o más de:
<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura de $<36^{\circ}$ o $>38^{\circ}$ • Frecuencia cardíaca >90 lpm • Frecuencia respiratoria >20 lpm o PaCO₂ <32 mmHg • Recuento de glóbulos blancos $>12.000/mm^3$ o $<4.000/mm^3$ o $>10\%$ de formas inmaduras (cayados)
Reproducido a partir de Bone et al (10).