

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD ESCUELA DE
MEDICINA Y CIRUGÍA**

**CONTROVERSIA EN LA ADMINISTRACIÓN DE
CORTICOESTEROIDES EN PACIENTES CON SHOCK
SÉPTICO QUE SON CANDIDATOS A DICHO MANEJO
TERAPÉUTICO EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS A NIVEL DE
AMÉRICA Y EUROPA**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y
CIRUGÍA**

**INELDER ARNÁEZ GUEVARA
PATRICIA CARRILLO MOLERO**

TUTOR: DR. JORGE LUIS ESPINOZA CARUZO

SEDE ARANJUEZ, SAN JOSÉ, COSTA RICA

Noviembre, 2019

CONTENIDO

<i>Dedicatoria</i>	iv
<i>Agradecimientos</i>	v
<i>Resumen</i>	vi
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
Planteamiento del problema.....	3
Objetivos	4
Objetivo general	4
Objetivos específicos.....	4
Justificación	5
Antecedentes	7
Antecedentes nacionales	7
Antecedentes Internacionales	7
Proyecciones	34
CAPITULO II: MARCO REFERENCIAL	35
Definiciones y conceptos de sepsis y shock séptico en la actualidad	36
Fisiopatología de la sepsis y el shock séptico	42
Manejo actual de la sepsis y el shock séptico	49
Corticoesteroides	53
CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO	60
Enfoque	60
Diseño	62
Fuentes de información.....	64
CAPITULO IV: ANÁLISIS	81
Ventajas y desventajas del uso de los corticosteroides en el manejo del shock séptico ...	81
Ventajas de los glucocorticoides	81
Desventajas de los corticosteroides.....	87
Aspectos clínicos de los corticosteroides que influyen de forma positiva en la reversibilidad del shock séptico	96
Incidencia de los corticosteroides en la mortalidad del shock séptico.....	105
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	119

Conclusiones	119
Recomendaciones	122
Bibliografía.....	123
APÉNDICES	136
APÉNDICE A: Tabla número 2: Criterios de SIRS	136
APÉNDICE B: Tabla número 3: SOFA	136
APÉNDICE C: Tabla número 4: qSOFA	137
APÉNDICE D: Figura número 4: criterios clínicos que identifican pacientes con sepsis y shock séptico	138
APÉNDICE E: Tabla número 5: APACHE II score.....	139
APÉNDICE F: Tablas de análisis.....	141

Dedicatoria

Dedicamos nuestra tesis a Dios por darnos la fuerza y la capacidad para atravesar cada prueba que se nos presentó a lo largo del trabajo, la serenidad para resolverlos y la sabiduría para concluirlo.

A nuestros padres por su apoyo incondicional, paciencia, consejos, amor y entrega que nos han brindado desde niños inculcando en nosotros perseverancia, entrega, trabajo duro, humildad, confianza y no dejándonos desfallecer en los momentos más difíciles de nuestra vida y carrera.

A nuestros hermanos por la compañía, escucha y consejo brindado en los momentos de necesidad y los momentos de alegría cuando más se necesitaron.

A nuestros compañeros y amigos que influyeron de forma positiva en esta gran etapa de nuestra vida.

Agradecimientos

A Dios por haber permitido superar los diferentes obstáculos presentados a lo largo de nuestra carrea y por alcanzar la meta propuesta.

A nuestros padres por su fidelidad y palabras de aliento en los momentos donde dudamos de nosotros mismos, a no dejarnos vencer y marcar la diferencia en cada uno de los espacios en los cuales nos desenvolvemos.

A nuestros profesores por guiarnos y ayudarnos en el proceso de formación académica y profesional, e inculcar en nosotros los valores necesarios en el desempeño de la profesión médica.

A nuestros tutor por guiarnos en el proceso de realización de este trabajo investigativo.

Resumen

Esta tesis sobre la controversia en la administración de corticoesteroides en pacientes con shock séptico que son candidatos a dicho manejo terapéutico en los últimos 20 años a nivel de América y Europa tiene como **objetivo general** el analizar la controversia con respecto del uso de corticoesteroides en el manejo terapéutico del shock séptico. Dentro sus **objetivos específicos** se encuentran el determinar los beneficios y las desventajas de la terapia con corticoesteroides en pacientes con shock séptico, reconocer los aspectos clínicos de los corticoesteroides que influyen de forma positiva en la reversibilidad de la sepsis y shock séptico, y evaluar si la administración de corticoesteroides conlleva a la disminución de las tasas de mortalidad en los pacientes con shock séptico.

Por otra parte se busca responder a diversas **preguntas**, entre las cuales se destaca el determinar los beneficios y las desventajas que posee los corticosteroides así como su influencia en la reversibilidad del shock séptico y su incidencia en la mortalidad de los pacientes con este síndrome.

Los **criterios de inclusión** empleados en esta investigación se basaban en artículos que se ubicaban entre los años 2015 y 2019, investigaciones que corresponden tanto a ensayos clínicos como a revisiones sistémicas, grupo de pacientes mayores de 18 años de género tanto masculino como femenino, artículos científicos de habla hispana e inglesa que desarrollen temas como el abordaje de los pacientes con shock séptico, incidencia en la mortalidad de los pacientes así como los criterios de reversibilidad en relación al uso de corticosteroides, así también como las ventajas y desventajas del uso de corticosteroides en la fisiopatología de la sepsis.

A partir de esto se llegó a la **conclusión** de que el manejo de los pacientes con corticosteroides posee una gran cantidad de beneficios en la fisiopatología de la enfermedad virviendo una gran parte de los efectos claves que genera el síndrome séptico en los pacientes y que lleva a la progresión de shock séptico lo que permite a su vez determinar los beneficios que posee la terapia con corticosteroides en el reversibilidad del shock séptico a

partir de parámetros determinantes como la reducción de la estancia en la unidad de cuidados intensivos así como la reducción del tiempo en la utilización de ventilación mecánica y de fármacos vasopresores. Además se determinó que los corticosteroides no inciden en la reducción de la mortalidad de los pacientes con shock séptico.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

La sepsis es una de las patologías más antiguas y estudiada por la ciencia médica, es decir, desde su descubrimiento ha tenido lugar su estudio, el cual, con el paso de los años ha llevado a importantes descubrimientos en diversas de sus áreas que comprenden la fisiopatología, causas, clasificación y tratamiento.

A su vez, diversos avances se han realizado en relación con el entendimiento de la enfermedad y de su comportamiento, lo cual genera una mejor forma de abordarla y tratarla, gracias a dichos avances que han sido creadas diversas terapias para tratar de revertirla. (Rhodes *et al.*, 2017, pp. 492-530)

Sin embargo, a pesar de todos los descubrimientos realizados, la sepsis y el shock séptico representan uno de los entes encargado de producir grandes cantidades de muertes anuales en todo el mundo. Por tal razón, un número significativo de forma de tratarla han sido puestas en práctica con el principal objetivo de disminuir las tasas de mortalidad.

Los corticosteroides corresponden a un tipo de moléculas que desde su descubrimiento se han postulado como prometedoras para revertir gran cantidad de los mecanismos involucrados o partícipes de los procesos fisiopatológicos de la sepsis y el shock séptico. Por tal motivo, han sido usados por más de 50 años con la meta de obtener mejores desenlaces para los pacientes que padecen tal patología.

Sin embargo, a pesar de la representativa cantidad de años por los cuales han sido estudiados y utilizados, múltiples resultados se han obtenido de los ensayos clínicos con el factor común de poca o ninguna mejoría en términos de mortalidad, lo que genera con ello grandes dudas sobre su uso, cantidad aplicada de la sustancia, tiempo de aplicación, tipo de medicamento aplicado, grupo de pacientes a tratar, entre otros. Por tal razón, en la actualidad existe gran controversia acerca de la aplicación de los corticosteroides en la población de pacientes en cuestión. (Villalobos, Salazar, Valverde y Arroyo, 2016, pp.14-17)

Debido a dicha falta de consenso, en la presente investigación se realiza una extensa y detallada búsqueda y análisis de la literatura disponible con respecto del uso de corticosteroides en la sepsis y el shock séptico, el rol que desempeñan dichos medicamentos en las tasas de mortalidad de pacientes adultos y aspectos que destaquen en relación con sus propiedades para contrarrestar la enfermedad.

Planteamiento del problema

El estudio de la sepsis, el shock séptico, así como las causas que llevan a los pacientes a dichos estados han ido en aumento, concomitante a la investigación de este estado han surgido diversos protocolos que van a la vanguardia de los avances médicos, estos a su vez garantizan que el manejo de estos pacientes sea óptimo, lo que propicia una sobrevida mayor.

A pesar del avance constante en el manejo de los pacientes en estado de sepsis y shock séptico, aún existe controversia entre los especialistas en el uso o desuso de ciertas terapias, como es el caso de la administración de los corticoesteroides, por esta razón aún siguen existiendo discrepancias en cuál es la decisión más beneficiosa en el manejo terapéutico para estos pacientes.

Con base en lo anterior surge la interrogativa de: ¿Cuáles son los beneficios y las desventajas de la administración de corticoesteroides en los pacientes con shock séptico en dependencia de su condición clínica?

La interrogante anterior se responderá con base en la revisión y comparación de artículos y guías de manejo para los estados de sepsis y shock séptico, tanto en inglés como en español.

Objetivos

Objetivo general

Analizar la controversia con respecto del uso de corticoesteroides en el manejo terapéutico del shock séptico.

Objetivos específicos

1. Determinar los beneficios y las desventajas de la terapia con corticoesteroides en pacientes con shock séptico.
2. Reconocer los aspectos clínicos de los corticoesteroides que influyen de forma positiva en la reversibilidad de la sepsis y shock séptico.
3. Evaluar si la administración de corticoesteroides conlleva a la disminución de las tasas de mortalidad en los pacientes con shock séptico.

Justificación

Al abordar a un paciente en estado de sepsis y shock séptico resulta de vital importancia el conocimiento de los lineamientos, que permiten brindar un tratamiento eficaz y oportuno de este estado patológico, ya que depende del abordaje empleado la evolución clínica del paciente será o no favorable.

Dentro de los protocolos que se han implementado a lo largo de los años para el correcto abordaje del paciente existe una marcada controversia con respecto a la utilización de corticosteroides en la evolución clínica del paciente, debido a que dentro de los diversos debates que se han realizado aún se encuentra en discusión de qué tan beneficio o controversial es el manejo del paciente con este método terapéutico. Así lo resalta Rhodes *et al.* (2016) el cual determina que el análisis de varias revisiones sistémicas arrojan resultados contradictorios con respecto al empleo de dosis bajas de corticosteroides. (p.511)

Por tal razón, la importancia de esta investigación radica en determinar, si las terapias con corticosteroides tienden a ser eficaces o controversiales en los pacientes con un cuadro clínico de sepsis y shock séptico y como estas repercuten en las tasas de mortalidad. La utilidad que brinda esta investigación está basada en esclarecer los beneficios y las consecuencias que poseen los corticosteroides al emplearlos en los pacientes con una condición clínica desfavorable desde el punto de vista de dicho estado patológico. Así también como la influencia positiva que ejercen los corticosteroides en la evolución clínica del paciente con sepsis y shock séptico.

Dentro del impacto que otorgará los puntos que se abordarán en dicha investigación, destaca la relevancia de carácter social, ya que a partir del correcto conocimiento en el abordaje oportuno del paciente y las técnicas terapéuticas más adecuadas se pretende, lograr tener una reversibilidad significativa del estado séptico que incide en el paciente y así no solo una mejor resolución del cuadro clínico, sino también un impacto positivo en las tasas de mortalidad y una reducción considerable de la estancia hospitalaria.

Por lo tanto, con esta investigación se pretende lograr determinar la influencia que se obtiene al manejar al paciente con corticosteroides, y conocer que el abordaje incorrecto de dicho estado patológico ocasiona repercusiones significativas en la salud del paciente, debido a que “cada paso que se da” dentro del manejo del paciente con estado de sepsis y shock séptico debe ser claro, conciso y oportuno, para que de esta manera exista una reducción de las complicaciones orgánicas y a su vez se produzca una reducción de las secuelas.

Antecedentes

Desde la antigüedad como seres humanos se ha buscado la manera de determinar el origen y la cura de las enfermedades, con base en tal necesidad surgió la medicina como una rama de la ciencia, la cual se encarga de todo el espectro de salud y enfermedad que “envuelve” al humano, con el objetivo de brindar resolución de la patología y prolongar la vida.

Antecedentes nacionales

A partir de la exhaustiva revisión bibliografía realizada no se encontraron antecedentes nacionales sobre la sepsis o el shock séptico, así tampoco aquellos artículos que resaltaban el uso de corticosteroides en paciente con dicho síndrome.

Antecedentes Internacionales

Medicina

León y Berendson (1996) destacaron que, la medicina ha sido descrita como una rama de la ciencia que se centraba en la preservación y el restablecimiento de la salud. También describen otras definiciones, tales como; el arte de prevenir, cuidar y auxiliar en el proceso de curación de una enfermedad. (p.1)

Jaramillo (2001) describió que, el inicio de la medicina tuvo lugar aproximadamente 4000 años a.C. Una de las civilizaciones más representativas fue la Mesopotámica, quienes basaron su práctica médica entorno a una perspectiva mágica, en la cual, creían que las enfermedades eran producto de espíritus malignos que se encontraban en el interior del cuerpo y la única forma de curar a las personas de su enfermedad era realizando conjuros y exorcismos. (p.106)

Por su parte, la medicina egipcia alrededor de esa misma época tendía a ser de carácter mágico-religiosa, por eso los encargados de brindar la atención médica a los enfermos eran tanto sacerdotes como adivinos, quienes se encargaban de ver cuál sería la evolución clínica que tendría de la enfermedad. (Jaramillo, 2001, p. 106)

A medida que la medicina avanzaba, las teorías empezaron a evolucionar. El cambio más trascendental se dio con los aportes de Hipócrates, médico griego, conocido como el padre de la medicina. Sus teorías destacaban que, las enfermedades en el ser humano estaban intrínsecamente relacionadas con la higiene individual, el ambiente y su relación con el hombre. También postuló el método de aprendizaje de la medicina, el cual se centraba en la observación cuidadosa del enfermo, el interrogatorio, el conocer las costumbres del paciente, el reconocimiento de como dichos aspectos interactuaban entre ellos y cómo afectaban la salud, sumado a una detallada exploración física. (Jaramillo, 2001, p.106)

A medida que se avanzaba en el tiempo, al rededor del año 300 a.C. en las primeras escuelas de medicina, se empieza a evaluar el cuerpo humano desde su interior, realizando las primeras disecciones, lo cual permite que, a partir de estas, se determinaran los diferentes órganos y la función que estos tienen en el cuerpo humano, lo que posibilitó descubrir que la enfermedad es realmente producto de una alteración orgánica y que debido a esto surgían los diversos síntomas. (Jaramillo, 2001, pp.106 - 107)

Con la evolución de los conceptos médicos a través del tiempo, la aparición de diversas enfermedades y el estudio constante del cuerpo humano, surgieron las diferentes especialidades médicas, las cuales adquirieron gran relevancia, ya que, el conocimiento enfocado en áreas más específicas permitía que las probabilidades de resolver una determinada enfermedad fuesen mayores. Por lo tanto, se empezaron a crear los médicos especialistas, dentro de estos están, la medicina interna.

Medicina interna

Según Murillo (2009) a partir de la Edad Media se realiza una distinción entre la medicina interna y externa. La medicina externa se encarga de todas las patologías, cuya resolución es quirúrgica, lo cual hace referencia a la rama de la medicina conocida como cirugía, mientras que la medicina interna se encargaba sobre todo de aquellas enfermedades que no eran visibles, sino que se encontraban en el interior de los órganos que constituyen al cuerpo humano, las cuales requerían un mayor análisis y estudio de la patología. (p. 527)

“Medicina interna”, como concepto, se estima que fue empleado por primera vez por el profesor Friedriech en el Consenso Internacional de Medicina de Wiesbaden, en Alemania en el año 1882. Difundiéndose a partir de dicha fecha por el resto del mundo y delimitando las funciones que le competían al especialista en medicina interna, desprendiéndose de la atención de mujeres con problemas ginecológicos u obstétricos y de problemas quirúrgicos. (Murillo, 2009, p. 527)

Una de las ramas que más destaca de la medicina interna y cuyo fin es el estudio de todos los microorganismos que son considerados como etiología en las diversas enfermedades es la Infectología. Su importancia radica en el enfoque que realiza en las enfermedades de origen infeccioso, las cuales han ocupado un papel muy significativo en la práctica de la medicina, ya que, representan un porcentaje importante de las causas de distintas patologías y también como agravante de las mismas.

Infectología

La infectología tuvo sus inicios hace más de 100 AC. La primera evidencia escrita que se relacionaba con el “contagio”, fue realizada por Marcus Terentius Varro, en su trabajo llamado “De re rustica libri III”, en el cual sugería que pequeñas criaturas invisibles a la vista se encontraban en la atmosfera y que al ser inhaladas por la nariz causaban peligrosas enfermedades. Acuñaándose los primeros datos sobre las enfermedades de causa infecciosa. (Funk, Parrillo y Kumar, 2009, p. 84)

Después de muchos años Hieronymus Fracastorius publicó en el año 1546 su obra llamada “*De contagione et contagiosis morbis*”, en la cual establecía tres formas de contagio de enfermedades o de transmisión de infecciones, la primera consistía en el contacto directo, la segunda consistía en que el individuo debía tener contacto con partículas infectadas (fómites) y la tercera comprendía la transmisión a distancia (por medio del aire). (Funk *et al.*, 2009, p. 84)

Posteriormente, también propuso que la transmisión de infecciones se debía a pequeños microorganismos que poseían la capacidad de auto replicarse y multiplicarse. Tiempo después dicha teoría se convertirían en la base que fundamentó la “Teoría de gérmenes”. (Funk *et al.*, 2009, p. 84)

Posteriormente en el siglo XIX, época que fue considerada “La era de oro (The Golden Age)”, así lo escribe Funk *et al.* (2009), debido a que, el conocimiento sobre el origen y la transmisión de enfermedades infecciosas tuvo un crecimiento exponencial producto de la participación de distintas figuras como lo fue Ignaz Semmelweis, médico austríaco que en el año 1841 trabajó en la unidad de maternidad de un hospital en Viena en el cual los índices de muertes maternas eran muy elevados producto de la llamada “fiebre del parto”, concepto que con el paso del tiempo cambiaría a sepsis puerperal. (p. 85)

Varios hallazgos tuvieron lugar con el paso de los años, sin embargo, no fue sino hasta el año 1878 cuando Louis Pasteur propuso formalmente la “Teoría de gérmenes” a la Academia Francesa de Medicina, en sus reportes se demostraba que los *streptococcus*, los cuales habían sido ya visualizados por Anthony van Leeuwenhoek, a los cuales hace referencia en sus descripciones en el año 1674, eran los causantes de la sepsis puerperal y por ende los encargados de causar la muerte en las gestantes en labor de dicha época. (Funk *et al.*, 2009, p. 87)

Cabe resaltar que la evolución de la medicina como rama de las ciencias de la salud, a lo largo del tiempo, así como las múltiples especialidades que fueron estableciéndose con

el paso de los años, como las mencionadas anteriormente, permitieron el estudio y análisis concomitante del surgimiento de diversas patologías que aquejan actualmente.

Las diversas enfermedades infecciosas que afectaron a la humanidad a lo largo del tiempo fueron beneficiosas en el avance y la revolución de la medicina, así como el surgimiento de los diversos conceptos que existen actualmente, una de estas enfermedades que se presentó en tiempos antiguos y que se sigue presentando en la actualidad, tal patología es conocida como “Sepsis”.

Historia del surgimiento de la sepsis

Angus y van der Poll (2013) resaltan que, el termino sepsis tienen su origen en una palabra griega “σήψις”, cuyo significado es la “descomposición o putrefacción de la materia orgánica animal o vegetal en presencia de bacterias”. (p. 1)

La introducción del concepto de sepsis en la medicina fue realizado en el siglo IV a.C por Hipócrates a través de los tratados hipocráticos o “Corpus hippocraticum”, quien consideraba la sepsis como uno de los síndromes más antiguos de la medicina. (Marshall, 2008, p. 471)

Funk *et al.* (2009), resaltan que Hipócrates como padre de la medicina introdujo la teoría de los humores corporales, las cuales eran las sustancias básicas que constituían el cuerpo humano y que al estar en desequilibrio causaban enfermedad. (p.83)

Por lo tanto, Hipócrates, además determinó que la sepsis se relacionaba con un proceso por el cual los tejidos corporales se pudrían y las heridas se infectaban, destacándolo como una afectación peligrosa con capacidad de generar enfermedad, predisponiendo al hombre al cese de las funciones orgánicas vitales, lo cual llevaba a la muerte. (Marshall, 2008, p. 471)

Más adelante Aristóteles resalta que la sepsis produce pequeñas criaturas en el material podrido, haciendo referencia a la presencia de microorganismos patógenos cuando existe un proceso infeccioso a nivel corporal. (Hernández y Florián, 2012, p. 21)

A su vez, Galeno como figura importante en el estudio de la sepsis, consideró por el contrario que la sepsis era un evento necesario para la curación tanto de la enfermedad como de los tejidos que estaban lesionados. (Funk *et al.*, 2009, p. 84)

Hernández y Florián (2012) citando a Pollak (1970) resalta que a finales del siglo XVIII con la aparición de Morgagni se empieza a dar un enfoque anatomopatológico, ya que a través de sus escritos se permitió esclarecer que, la enfermedad estaba ubicada en los órganos, demostrándose su origen, lo que permitió derribar las creencias previas de que la enfermedad se originaba por causas místicas o espontáneamente. (p.23)

Dicha teoría fue reforzada por los estudios realizados por Rudolph Virchow, médico alemán, a través del microscopio, por medio de cual empezó a postular la “Teoría Celular (*Omnis cellula e cellula*)”, la cual establecía que, el origen de la enfermedad debía ser buscado en las estructuras celulares y los tejidos. (Hernández y Florián, 2012, p.23)

En el año 1873, Julius Cohnheim, uno de los estudiantes más sobresalientes de Rudolph Virchow, publicó un controversial trabajo llamado “Nuevos estudios acerca de la inflamación”, en cual describe el proceso de diapedesis de los glóbulos blancos en los procesos infecciosos y la importancia que tenían los vasos sanguíneos en dicho proceso celular, la realización de estos avances más adelante permite establecer los conceptos de quimiotaxis, diapedesis e inflamación local. (Hernández *et al.*, 2012, p. 24)

A partir de los estudios, consolidación y afirmación de la teoría de la presencia de microorganismos por medio de la “Teoría de gérmenes”, publicada por Pasteur en 1878, se abrió el camino de la bacteriología como una rama de la ciencia. Sin embargo, fue Robert Koch quien consolidó el desarrollo de la disciplina como tal. (Hernández *et al.*, 2012, p. 25)

Koch en el año 1887 empezó a realizar estudios sobre el crecimiento bacteriano en las heridas y en las incisiones quirúrgicas. A partir de tal estudio, publicó en ese mismo año un documento llamado “Etiología de las enfermedades infecciosas traumáticas”, en el cual explicaba sus experimentos realizados, dichos consistieron en infectar heridas de animales con sustancias podridas. (Hernández *et al.*, 2012, p.25)

Basado en tales experimentos, Koch concluyó que, las bacterias no estaban presentes en los tejidos o en la sangre de animales saludables, sin embargo, sí estaban presentes en los tejidos y la sangre de todos los animales que se encuentran enfermos, por lo tanto, los síntomas de la enfermedad se explicaban perfectamente según el tipo de tejido enfermo. (Hernández *et al.*, 2012, p.25)

A pesar de que, los hallazgos realizados por Koch sin duda sentaron las bases sobre la patogénesis de la sepsis, sus estudios fueron realizados exclusivamente en animales, lo cual ejerció cierta presión sobre la reproductibilidad de sus resultados en los humanos. Tal contratiempo no tuvo mucha relevancia, ya que Alexander Ogston, médico escocés, estableció poco tiempo después la relación de los estudios de Koch en humanos, realizando los mismos experimentos y estableció de forma inequívoca la relación etiológica entre la sepsis y las bacterias. (Hernández y Florián, 2012, p.25)

Además, descubrió dos tipos diferentes de bacterias, que fueron denominadas como coccus; estafilococos y estreptococos, los cuales estaban presentes en la sangre y el pus de muchos de los pacientes sépticos. Dichos estudios fueron sin lugar a duda pioneros y constituyeron la piedra angular para el estudio de la sepsis en áreas como la cirugía, patología y la bacteriología. (Hernández *et al.*, 2012, p.25)

Ya para el siglo XIX, existía una robusta cantidad de datos científicos que demostraban la responsabilidad de las bacterias en la aparición de las infecciones y por consiguiente en la sepsis. (Hernández y Florián, 2012, p.24)

Los hallazgos científicos realizados a través de la historia permitieron que se pudiese establecer la relación entre los microorganismos y la sepsis, tales descubrimientos no solo permitieron que se demostrase la relación etiológica, sino que también se pudiesen idear métodos para combatir la enfermedad.

Por tal motivo, a partir de los años 1800 tuvo lugar la realización de un volumen importante de estudios que no solo se centraban en el análisis de una relación etiológica más específica, sino que también en la determinación de cuál sería el tratamiento más apropiado y que revirtiese la enfermedad en dichos pacientes.

Sepsis en el siglo XIX y XX

Los primeros avistamientos de la palabra “sepsis”, propiamente dicha, se encuentran en un diccionario de terminología médica francés publicado en el año 1834, en el cual, la sepsis fue definida únicamente como putrefacción, ya en el año 1858 fue incluida en el *Oxford English Dictionary*. (Hernández y Florián, 2012, p. 5)

Para finales del siglo XIX el término se difundió en la comunidad médica, siendo muy bien aceptado e inclusive usándose de forma indistinta con el concepto de septicemia, debido a que, en estudios previos realizados por los padres de la bacteriología y microbiología, su relación ya había sido establecida. (Hernández *et al.*, 2012, p. 5)

Angus y van der Poll (2013) escribieron que la sepsis fue anteriormente postulada como una infección sistémica, la cual era resultado de la participación de microorganismos patógenos que invadían al huésped para luego llegar a nivel del torrente sanguíneo. Sin embargo, posteriormente se demostró que la teoría de los gérmenes, no explicaba completamente la patogenia de la sepsis, esto se descubrió gracias al surgimiento de la era antibiótica. (p. 840)

Los antibióticos fueron utilizados para erradicar los agentes patógenos que afectaban a pacientes con sepsis y a pesar de ello, el paciente moría. A causa de dichos resultados varios

estudios fueron realizados, de los cuales se concluyó que, la patogénesis de la sepsis no estaba tan relacionada al germen, sino a la cascada de eventos que se producía a nivel celular en el cuerpo humano producto del contacto con un agente microbiano. (Angus y van der Poll, 2013, p. 840)

Para el año 1972, Lewis Thomas, médico que se desempeñaba como patólogo en la Universidad de Yale, realizó la publicación de un trabajo en el cual expuso que los microorganismos invadían el cuerpo humano e iniciaban un proceso de replicación y se producía una respuesta de parte del propio organismo causando el desarrollo de enfermedad. (Thomas, 1972, p. 554)

Thomas destacó fundamentalmente que el propio arsenal de defensas del cuerpo era muy potente y que no solo se encargaba de eliminar agentes invasores, sino que en ocasiones la respuesta era tan fuerte que también se dañaban los tejidos circunvecinos. (Thomas, 1972, p. 554)

De forma más detallada Thomas describió que algunos tipos de bacterias, en especial las gram-negativas poseían en sus paredes celulares cantidades importantes de lipopolisacáridos, dichas macromoléculas eran reconocidas por los tejidos del cuerpo humano y estimulaban la atracción de leucocitos. (Thomas, 1972, p. 554)

Tal atracción leucocitaria generaba una respuesta exagerada de fagocitosis y liberación de enzimas lisosomales, generando una reacción inflamatoria local con agregación de muchas más células, obstruyendo de dicha forma capilares y disminuyendo el flujo sanguíneo local con la conclusión de necrosis del tejido. De tal manera se fundamentó el concepto de respuesta inflamatoria o respuesta inmune. (Thomas, 1972, p. 554)

Definiciones para sepsis, falla orgánica y guía para terapias innovadoras.

En el año 1992, el American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine, consolidaron el primer estudio en el cual se establecieron una serie de

definiciones y conceptos conocido como Sepsis-1, los cuales llegaron a mejorar el entendimiento que se tenía de la sepsis en esa época. (Bone *et al.*, 1992, p. 865)

Por primera vez se empieza a mencionar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el cual había sido descrito años atrás, sin embargo, no había podido ser consolidado como concepto. Además, otras definiciones nuevas fueron añadidas, ya que a pesar de los avances que se habían hecho al respecto y la mortalidad de la enfermedad continuaba siendo muy elevada. (Bone *et al.*, 1992, p. 865)

Otro de los objetivos de la investigación realizada por Bone *et al.* (1992), se centró en la falta de estandarización de la terminología que existía en la época, dando lugar a la postulación de conceptos que fuesen aprobados por la comunidad médica e investigadores, con la consecuente organización de la enfermedad y del tratamiento, en la práctica médica y de la investigación en todo el mundo. (p. 865)

Bone *et al.* (1992) describió el síndrome respuesta inflamatoria sistémica, el cual consistía en una reacción del organismo ante un número variado de “insultos”, que presentaba una serie de manifestaciones clínicas, dentro de estas están; temperatura corporal $> 38^{\circ} \text{C}$ o $< 36^{\circ} \text{C}$, frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto, frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/minuto o hiperventilación, leucocitos $> 12,000$ células/ mm^3 o < 4000 células/ mm^3 , presencia de neutrófilos inmaduros $> 10\%$ (“bandas”). (p. 865)

Dichos cambios fisiológicos representaban una alteración aguda del estado basal del proceso inflamatorio, los cuales se podían deber a múltiples causas, estas podían ser de tipo infecciosas como la sepsis o no infecciosa, tales como pancreatitis, isquemia, trauma múltiple, hemorragia, entre otros. (Bone *et al.*, 1992, p. 865)

La sepsis fue otro de los conceptos propuestos por Bone *et al.* (1992) y colegas, quienes la determinaron como una reacción inflamatoria con todos los criterios diagnósticos secundaria una fuente infecciosa sospechada o diagnosticada. Por lo tanto, de manera más

descriptiva, la sepsis fue definida como un síndrome de respuesta inflamatoria de causa infecciosa. (pp. 865-866)

Infección, fue uno de los conceptos añadidos previo a la postulación del SRIS, este se estableció como una reacción inflamatoria del organismo del huésped cuando era invadido por un agente microbiano. Bajo la necesidad de explicar de forma detallada todo el espectro de la sepsis, otros conceptos también fueron introducidos, dentro de estos están la bacteriemia, la cual hacía alusión a la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo, sin embargo, surgieron también otras definiciones, ya que no se podía excluir la presencia de virus (viremia), hongos (fungemia) o parásitos (parasitemia) en el tejido sanguíneo porque también eran datos de relevancia. (Bone *et al.*, 1992, p. 866)

La septicemia fue otro de los conceptos postulados por Bone *et al.* (1992) y colegas, quienes destacaron que era un concepto que debía caer en desuso, ya que no brindaba una explicación de todo lo englobado por la sepsis y que además en muchas ocasiones tendía a producir confusión de la interpretación de la evidencia científica. Por tal motivo en dicho consenso, se recomendó no continuar utilizándola. (p. 866)

Otro de los conceptos expuestos en el consenso internacional realizado por Bone *et al.* (1992), fue el de sepsis severa, el cual consistía en un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de etiología infecciosa más alteración del estado de conciencia, oliguria y acidosis láctica, teniendo como consecuencia una disfunción orgánica asociada a hipoperfusión e hipotensión. (Bone *et al.*, 1992, p. 866-867)

Dicho concepto representaba gran importancia ya que secundario a la falla orgánica la mortalidad se incrementaba significativamente, empeorando el pronóstico. Consecuentemente a la disfunción orgánica, surgió el concepto de falla orgánica múltiple, este consistía en el siguiente paso en la cadena de eventos que sobrevenían secundario a la hipoperfusión de tejidos producida por la respuesta inflamatoria, que tenía como consecuencia la inducción de hipotensión, la cual se estableció para dicha época como el

desencadenante de todas las alteraciones fisiológicas a causa del empeoramiento de la sepsis. (Bone *et al.*, 1992, p. 866-867)

Dentro de las complicaciones más graves, el síndrome de disfunción multiorgánica se estableció como una serie extensa de eventos que producían una falla para mantener la homeostasis, con base en tal premisa Bone *et al.* (1992) determinó que las intervenciones eran necesarias para poder mantener la fisiología. (p. 866)

La hipotensión inducida por sepsis fue un concepto al cual se hizo mención, este se definió como presión arterial sistólica $< 90\text{mmHg}$ o una reducción $\geq 40\text{mmHg}$ en la presión arterial de base, en presencia de sepsis y en ausencia de otras causas de hipotensión, sin embargo, tendía a prestarse para confusiones de tal modo que no se destacó como uno de los conceptos principales, sino que el concepto definitivo se limitó solamente a hipotensión (Bone *et al.*, 1992, p. 866)

Por su parte, shock séptico fue el último de los conceptos propuesto en el consenso internacional, este representaba la forma más severa de la enfermedad, ya que consistía en sepsis severa con hipotensión que no respondía a la terapia de reanimación con fluidos, que requería del uso de medicamentos vasopresores para mantener una adecuada perfusión sanguínea a los tejidos. Dicha definición abarcaba todos los aspectos fisiopatológicos de la enfermedad en su forma más severa, teniendo esta etapa altos índices de ingresos a unidades de cuidado intensivo y de mortalidad. (Bone *et al.*, 1992, p. 867)

Las definiciones postuladas en el consenso internacional de 1992, fueron las primeras realizadas en la época, esto marcó el punto de partida para posteriores investigaciones sobre el tema y principalmente difundió un “lenguaje universal” sobre los conocimientos acerca de la sepsis, sus distintas formas de presentación y un enfoque terapéutico dirigido a revertir la enfermedad de manera temprana. (Bone, Grodzin y Balk, 1997, p. 235)

Fue a partir de dicho importante estudio que en el año 1997 se publicó un nuevo trabajo que postulaba algunos cambios que podría significar mejorías en la tasa de mortalidad

de la sepsis, la cual, a pesar de los avances de la época, seguía sin modificarse e incluso continuaba en aumento. (Bone *et al.*, 1997, p. 235)

Sepsis: Una nueva hipótesis en la patogenia de la enfermedad

Para el año 1997, algunos miembros del consenso internacional de definiciones y conceptos de sepsis publicada en el año 1992, se reunieron y realizaron una nueva publicación sobre los conceptos de sepsis, debido a que demostraron que varias de las definiciones postuladas tendían a prestarse para confusiones, por lo cual en dicho nuevo estudio. Bone *et al.* (1997) propuso nuevos conceptos, los cuales explicaban mejor la patogénesis de la enfermedad, esto debido a que nuevos hallazgos en el área de la inmunología tuvieron lugar, explicándose mejor los mecanismos establecidos para la sepsis en años atrás. (p. 235)

Bone *et al.* (1997) destacaron que conceptos como infección, bacteriemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis severa, falla orgánica múltiple, hipotensión inducida por sepsis y shock séptico, no necesitaban ser cambiados, sin embargo, postularon conceptos extras con la finalidad de explicar nuevos hallazgos que se obtuvieron en el campo de la inmuno-inflamación y su relación con la patogenia de la respuesta inflamatoria y los mecanismos compensadores de dicha respuesta celular. Estos conceptos fueron, síndrome de respuesta anti-inflamatoria compensadora y síndrome de respuesta agonista mixta. (pp. 235-236)

El síndrome de respuesta anti-inflamatoria compensadora fue descrito por Bone *et al.* (1997) como una reacción que consistía en atenuar la respuesta inflamatoria inicial disminuyéndose la capacidad de los monocitos para producir citoquinas inflamatorias, tales como, el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) o interleucina-6 (IL-6), teniendo como objetivo minimizar los daños al organismo del huésped a causa de la cascada inflamatoria de citoquinas. (pp. 236-237)

La cascada de citoquinas descrita por Bone *et al.* (1997) fue uno de los hallazgos de dicho estudio. Dicha cascada describió de forma más detallada el mecanismo de la inflamación y como este en determinadas ocasiones no producía una falla orgánica múltiple, pero en otras ocasiones sí. (pp. 236-238)

Dicha cascada de citoquinas consistía en como una respuesta sistémica secundaria a una infección liberaba importantes cantidades de citoquinas que se encontraban almacenadas en macrófagos, dichas moléculas poseían propiedades proinflamatorias, dentro de las cuales fueron descritas el TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-15, interferón- γ (IFN- γ), proteínas quimioatrayente de monocitos 1 y 2 (MCP-1, MCP-2), tromboxano, factor activador de plaquetas, neuropéptidos vasoactivos, entre otros. (Bone *et al.*, 1997, pp. 236-238)

El hecho más representativo de los estudios realizados por Bone *et al.* (1997), se centró en el descubrimiento de un mecanismo compensatorio fisiológico de la respuesta inflamatoria inicial, es decir, cuando se producía la liberación de moléculas proinflamatorias también tenía lugar la producción de moléculas antiinflamatorias, estas se encargaban de mantener un balance en la respuesta inflamatoria con el fin de eliminar el agente nocivo, pero también de evitar que dicha reacción inflamatoria no saliese de control y produjera lesiones en otros órganos o sistemas, algunas de las sustancias antiinflamatorias son la IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13, epinefrina, receptores solubles de TNF- α , proteína de unión de lipopolisacaridos, entre otras. (pp. 236-238)

A pesar de que dicho descubrimiento ayudó a comprender mejor la patogénesis de la sepsis Bone *et al.* (1997) determinaron que la regulación de dicha respuesta de citoquinas dependía de una red compleja de mediadores pro y antiinflamatorios, la cual no pudo ser esclarecida en dicho estudio. (p. 236)

Otro de los hallazgos realizados por Bone *et al.* (1997) fue la categorización de la sepsis en 5 estadios, dichos estadios comprendían una detallada descripción de los mecanismos implicados y la participación de los distintos mediadores inmunológicos e inflamatorios. (p. 239)

Bone *et al.* (1997) estableció el estadio 1, como una reacción local en el sitio de la infección, debida a la participación de células proinflamatorias que migraron al sitio del insulto e iniciaron un proceso de destrucción de tejido dañado, eliminación del agente patógeno y de estimulación del crecimiento de nuevo tejido. De manera paralela se iniciaba una cascada de células que liberaban sustancias anti-inflamatorias que se encargaban de asegurar que la reacción inflamatoria no se excediese y acabara eliminando el tejido sano, dicho efecto era obtenido por medio de la inhibición de la capacidad de presentar antígenos de los monocitos. (p. 240)

El estadio 2, fue establecido como una respuesta sistémica inicial, tal y como fue descrito por Bone *et al.* (1997), el mecanismo era muy similar al ocurrido en el estadio 1, pero a diferencia que las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias ya no se encontraban a nivel de local, sino que se podían observar a nivel sistémico. El hecho de que factores pro y anti-inflamatorios se encontrasen de dicha forma era sinónimo de que el insulto inicial fue lo suficientemente severo, esto tradujo que no pudo ser controlado a nivel local. Sin embargo, aunque sí se pudo demostrar que existió leve lesión orgánica, nunca hubo signos y síntomas de enfermedad. (pp. 240-241)

En el estadio 3, Bone *et al.* (1997) destacaron que había una inflamación sistémica masiva, la cual llevaba a una pérdida de la regulación proinflamatoria, estos eventos culminaron en el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el cual demostraron que tenía como consecuencia alteraciones en la permeabilidad vascular llevando a disfunción endotelial, alteraciones de la perfusión de tejidos debido a agregación plaquetaria y posteriormente a isquemia, activación de cascada de la coagulación y pérdida de proteína C, vasodilatación profunda, trasudación de fluidos, mala distribución del flujo sanguíneo, shock y falla orgánica. (p. 241)

El estadio 4, fue definido por Bone *et al.* (1997), como inmunosupresión excesiva, esta fue descrita como una atenuación de la cascada inflamatoria, la cual se debía a un síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora. Este síndrome explico cómo pacientes con sepsis severa o shock presentaban una disminución tan marcada de la respuesta inmune,

dicha atenuación se producía porque se inhibía los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de los monocitos afectando su capacidad para reconocer sustancias nocivas y perdiendo su capacidad para liberar citoquinas proinflamatorias. (p. 241)

A su vez, el estadio 5, consistió en un concepto que fue establecido por Bone *et al.* (1997) como disonancia inmunológica, este consistía en la última etapa de falla multiorgánica. Dicha disonancia del sistema inmune se basaba en un inapropiado balance del sistema inmunomodulador que podría ser causado por una reacción inflamatoria exagerada, la cual culminaba en un síndrome de disfunción orgánica múltiple, aunque también podía ser causado por un síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria que no permitía la producción de sustancias proinflamatorias necesarias para la reparación de los tejidos dañados, incrementándose de manera significativa el riesgo de muerte. (p. 241)

El “último de los nuevos conceptos” que fue postulado en 1997, fue el síndrome de respuesta antagonista mixta, el cual consistió básicamente en un síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria más un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Dicho concepto era aplicable cuando se refería a de estadios avanzados de la enfermedad séptica. (Bone *et al.*, 1997, pp. 237-241)

Posteriormente, a los avances realizados en 1997, se continuó con la investigación en el área de la sepsis, estableciéndose nuevas teorías y mejorando el entendimiento de la patogénesis. Con el transcurso de los años y ya para el año 2001 se produjo el segundo consenso sobre definiciones, conceptos y terapéutica de la sepsis, el cual mantuvo algunos de los conceptos, pero también trajo consigo importantes cambios en torno a los grados de la enfermedad séptica, signos y síntomas y muy importante la postulación de nuevos marcadores de la enfermedad.

Sepsis en el siglo XXI

A pesar de que la sepsis era una patología que había sido estudiada por siglos y muchos avances se produjeron en el área de la patogénesis de la enfermedad, de conceptos y

terapéutica, la mortalidad continuaba en aumento, por tal motivo se produjo el segundo consenso internacional sobre definiciones de sepsis, el cual tuvo como objetivo principal poder definir de una mejor manera los estadios de la enfermedad y así pudiese ser detectada e intervenir con celeridad.

Conferencia internacional de definiciones en sepsis

En el año 2001 The Society of Critical Care Medicine (SCCM), The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), The American College of Chest Physicians (ACCP), The American Thoracic Society (ATS), and the Surgical Infection Society (SIS), se reunieron y desarrollaron el segundo consenso internacional de definiciones en sepsis, conocido como Sepsis-2, dicha conferencia tuvo lugar en Washington D.C, con participantes de Europa y Norteamérica. (Levy *et al.*, 2003, pp. 530-532)

La conferencia se centró en el estudio y análisis de los signos y síntomas de la enfermedad, marcadores celulares, citoquinas, datos microbiológicos y parámetros de coagulación. Dichos parámetros clínicos y de laboratorio tenían como meta poder brindar herramientas más sensibles y específicas que permitiesen ayudar a establecer el diagnóstico de forma precisa y precoz. (Levy *et al.*, 2003, pp. 530-532)

Con respecto de las definiciones de sepsis, sepsis severa y shock séptico, que fueron publicadas en 1991, Levy *et al.* (1997) no realizaron cambios, debido a que determinaron que a pesar de que algunas de ellas no delimitaban de manera precisa el estadio de la enfermedad o no definían adecuadamente el pronóstico, no se poseía la suficiente evidencia científica que demostrara que no fuesen útiles, por tal motivo no se ejercieron cambios en ellas. (pp. 536-537)

Por su parte, el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se determinó que era bastante sensible, pero muy poco específico. Aunque, el concepto propiamente dicho no sufrió cambios, nuevos criterios para el diagnóstico de la sepsis fueron

postulados, tales criterios se basaron en signos y síntomas en conjunto con parámetros de laboratorio y hemodinámicos. (Levy *et al.*, 2003, pp. 533-537)

Dichos criterios consistían en una infección sospechada o documentada, más fiebre $> 38.3^{\circ}\text{C}$ o hipotermia $< 36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto o > 2 desviaciones estándar (DS) del valor normal para la edad en niños, taquipnea > 30 respiraciones/minuto, alteración de estado de conciencia, edema significativo o balance positivo de fluidos $> 20\text{ml/kg}$ en 24 horas, hiperglicemia plasmática $> 110\text{mg/dl}$ en ausencia de diabetes, leucocitosis $> 12,000/\mu\text{l}$ o leucopenia $< 4,000/\mu\text{l}$, leucocitos normales con $> 10\%$ de formas inmaduras, proteína C reactiva plasmática $> 2\text{DS}$ arriba del valor de referencia, procalcitonina plasmática $> 2\text{DS}$ arriba del parámetro de referencia, hipotensión arterial (presión arterial sistólica $< 90\text{mmHg}$, presión arterial media $< 70\text{mmHg}$ o descenso de la presión arterial sistólica $> 40\text{mmHg}$ en adultos o $< 2\text{DS}$ por debajo del parámetro establecido para la edad en niños), saturación de oxígeno venoso mixto $> 70\%$, índice cardíaco $> 3,5$ litros/minuto, hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$), oliguria aguda (gasto urinario $< 0,5\text{ml/kg/hora}$), creatinina $\geq 0,5\text{mg/dl}$, trastornos de la coagulación ($\text{INR} > 1,5$ o tiempo parcial de tromboplastina $> 60\text{segundos}$), íleo (ausencia de sonidos intestinales), trombocitopenia $< 100,000/\mu\text{l}$, hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma $> 4\text{mg/dl}$), hiperlactatemia $> 3\text{mmol/l}$, disminución del llenado capilar o piel moteada. (Levy *et al.*, 2003, pp. 533-537)

Aunque, dichos parámetros plantearon asertividad diagnóstica, Levy *et al.* (2003) destacaron que, a pesar de las mejorías en la sospecha clínica, nada superaba a la examinación realizada por el proveedor de salud, por lo tanto, los criterios fueron recomendados como ayuda diagnóstica, no como diagnóstico absoluto de sepsis. (p. 533)

Levy *et al.* (2003), determinaron que una adecuada clasificación de los estadios de la enfermedad séptica era necesaria para establecer intervenciones terapéuticas oportunas, basado en tal premisa propusieron clasificar la sepsis en estadios, estos fueron resumidos en la nemotecnia PIRO, esta consistía en, condiciones predisponentes, insulto (infección), respuesta y disfunción orgánica. (p. 534)

El estadio 1, consistía en condiciones que predisponía al individuo o que incrementaba su riesgo de padecer sepsis, dentro de estas se hacía mención a factores culturales, religiosos, edad, género, inmunosupresión y factores genéticos. (Levy *et al.*, 2003, pp. 534-536)

El estadio 2, se basaba en una infección inicial y como su severidad dependería del sitio de infección, el tipo de infección y la extensión de dicha infección. (Levy *et al.*, 2003, pp. 534-536)

El estadio 3, consistía en la respuesta del organismo manifestando una respuesta inflamatoria sistémica, produciendo signos y síntomas de sepsis o shock séptico. (Levy *et al.*, 2003, pp. 534-536)

El último estadio consistió en una falla orgánica que se manifestaba por medio del empeoramiento de la condición clínica del paciente y alteración de parámetros dinámicos como función renal, función hepática, función neurológica, función cardiovascular, entre otros. (Levy *et al.*, 2003, pp. 534-536)

Levy *et al.* (2003) destacaron que la clasificación PIRO ofrecía un importante enfoque en la evolución de la enfermedad, sin embargo, para tal fecha no fue recomendada para la práctica clínica, debido a que era una herramienta rudimentaria, pero sí se hizo énfasis en que podría servir como hincapié para futuros estudios. (p. 534)

A su vez muchos avances en el área de la sepsis fueron realizados con el paso de los años, desde el primer consenso de 1992, cambió de forma trascendental el entendimiento que se tenía de la sepsis y sus consecuencias, se universalizaron conceptos y estadios de la enfermedad y se realizaron múltiples avances en el área de la inmunología mejorado el entendimiento de la patogénesis de la enfermedad.

Sin embargo, a pesar de los grandes avances en dicho tema, la mortalidad no sufrió los mismos cambios, por esa razón gran número de estrategias se postularon e intentaron sin

ejercer efectos significativos en la mejoría de la enfermedad. Con el paso del tiempo se establecieron abordajes terapéuticos de manera estándar para tratar a todo paciente con sepsis, dichos métodos terapéuticos demostraron ser útiles, pero a pesar de ello la mortalidad continuó sin sufrir grandes cambios, fue por tal motivo que se empezaron a crear nuevas formas de revertir la progresión de la sepsis, una de ellas fue la implementación de los corticoides, tales moléculas con el paso de los años se volvieron objeto de amplio estudio trayendo consigo grandes controversias sobre su uso.

Corticosteroides

En 1855 Thomas Addison, médico inglés, fue el primero en realizar descripciones sobre los corticoides en sus investigaciones sobre una patología que describió como “un estado general de languidez y debilidad, desfallecimiento en la acción del corazón, irritabilidad del estómago y cambio peculiar de coloración en la piel”, tales características pertenecían a una patología que tiempo después fue conocida como Enfermedad de Addison. (Pizarro, 2014, p. 858)

Los hallazgos realizados por Addison fueron demostrados en autopsias de pacientes que murieron a causa de la enfermedad, en la cuales se observaba alteraciones en las glándulas suprarrenales, concluyéndose que la carencia de una sustancia producida por dicha estructura era la causante de la enfermedad. (Pizarro, 2014, p. 858)

A principios del siglo XX se desarrollaron estudios experimentales en animales a los cuales les fueron removidas sus glándulas suprarrenales, tales estudios demostraron que se desarrollaba una enfermedad muy similar a la enfermedad de Addison y al administrar extracto de la glándula, presentaban mejorías significativas. (Pizarro, 2014, pp. 858-859)

Dichos descubrimientos impulsaron el desarrollo de nuevas investigaciones, sin embargo, resultados positivos se obtuvieron hasta aproximadamente 1930 cuando Edward Calvin Kendall, médico de la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota, en estudios realizados a pacientes con artritis reumatoide y síntomas de enfermedad de Addison, logró aislar un

compuesto cristalino extraído de la glándula suprarrenal, dicho compuesto estaba formado por 30 tipos de sustancias, a medida que Kendall y sus colegas aislaban dichas sustancias fueron descubriendo diversos tipos, las cuales denominaron como sustancias A, B, C, D. (Pizarro, 2014, pp. 858-859)

Para el año 1940 Kendall y colegas, lograron denominar cuatro de los compuestos, el compuesto A (11-dehidrocorticosterona), compuesto B (corticosterona), compuesto E (dehidrocorticosterona) y compuesto F (17-hidroxycorticosterona), dichos descubrimientos fueron realizados en modelos animales a los cuales les fueron extraídas sus glándulas suprarrenales y al ser tratados con el compuesto E, mejoraron sus síntomas y evitaron la muerte, de dicha forma se demostró que tal compuesto era el más potente. (Burns, 2016, p.3)

Para el año 1947, el compuesto E se utilizó en un paciente que padecía de artritis reumatoide, esto demostró reducir significativamente sus síntomas, dicho compuesto fue posteriormente denominado como cortisona. (Pizarro, 2014, pp. 858-859)

Un hecho que marcó la diferencia en los avances realizados con el aislamiento de la cortisona fue el ataque de los japoneses a Pearl Harbor en el año 1941. Debido a tal suceso, los departamentos de médicos del Ejército y la Marina requirieron de los servicios del National Research Council para proveer grandes cantidades de hormona de la corteza adrenal, ya que, según datos de inteligencia estadounidense, los soldados alemanes la utilizaban para mejorar sus destrezas físicas, disminuir la fatiga, además de que se observó que posterior a la aplicación de la solución, los pilotos eran capaces de volar hasta 40,000 pies de altura. (Pizarro, 2014, p. 859)

Por tal razón, Kendall con la ayuda de compañías como Merck, Armour y el laboratorio Upjohn, dio inicio a la producción de la cortisona parenteral. Y en el año 1949 Upjohn logra la presentación de cortisona oral. (Pizarro, 2014, p. 859)

En el año 1950, Edward C Kendall, Phillip S Hench y Tadeus Reichstein, reciben el premio Nobel de Medicina. Sus trabajos demostraron el sorprendente efecto de la cortisona

en la Artritis Reumatoide y ampliaron de forma cuantiosa el conocimiento sobre las hormonas de la corteza suprarrenal y sus usos en la práctica de la medicina. (Burns, 2016, p. 7).

Posteriormente, se realizaron grandes aportes al descubrimiento de los corticoides, como la identificación del receptor de los glucocorticoides; los mecanismos de acción, tanto genómicos como no genómicos; el desarrollo de la técnica de uso local de corticoides, con la consecuente disminución de efectos sistémicos. Esto permite en nuestros días una amplia gama de usos terapéuticos en distintas áreas de la medicina como la reumatología, neumología, neurología, endocrinología, oncología, traumatología, inmunología, trasplante de órganos, oftalmología, medicina del deporte, dermatología y cuidado intensivo. Sumando prácticamente en todas las áreas terapéuticas de la medicina. (Pizarro, 2014, p. 860)

Estudios continuaron realizándose y con el paso de los años se crearon nuevos compuestos, dentro de estos estaban la cortisona, cortisol, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona y betametasona. También se logró determinar las propiedades de cada sustancia y se establecieron dos tipos, mayor potencia glucocorticoide o mayor potencia mineralocorticoide. (Burns, 2016, pp. 9-10)

Gracias a tales hallazgos, en 1957, se publicó un estudio que demostró resultados positivos al cambiar el tratamiento de la artritis reumatoide de cortisona a prednisona, ya que por sus propiedades principalmente glucocorticoides mejoró significativamente la evolución de la enfermedad en tales pacientes. (Burns, 2016, pp. 9-10)

Producto del crecimiento que se obtuvo en el área de los corticoides y la distribución de su uso en diversas áreas de la medicina demostrando resultados positivos, hizo que se planteara la idea de utilizarlos en una patología como la sepsis. Desde entonces, el uso de

corticosteroides en pacientes que reciben el diagnóstico de sepsis o shock séptico, se ha encontrado en discusión, llevando a un amplio debate entre expertos acerca de su uso.

El uso de corticosteroides en la sepsis tuvo sus inicios en variados estudios realizados con el paso de los años, sin embargo, a pesar de que los resultados que se obtenían eran positivos y se demostraba una reducción de la mortalidad, dichas investigaciones solo fueron realizadas en ratas, perros y primates. (Schumer, 1976, pp. 333-337)

Fue hasta el año 1967 cuando Schumer (1976) dio inicio a un estudio prospectivo con 172 pacientes que recibieron el diagnóstico de shock séptico, dicho estudio tuvo una duración de 8 años, durante ese periodo los pacientes fueron divididos al azar en 3 grupos, el primero de ellos constituido por 86 pacientes fue tratado con solución salina 100cc, el segundo grupo conformado por 43 pacientes fue tratado con dexametasona 3mg/kg en 100cc de solución salina y el tercer grupo de 43 pacientes fue tratado con metilprednisolona 30mg/kg en 100cc de solución salina, en todos los grupos el tratamiento se administró al momento del diagnóstico por vía central en periodos de 10 a 20 minutos. (Schumer, 1976, pp. 333-337)

La efectividad del tratamiento fue evaluada según la mortalidad y las complicaciones en cada grupo. Los resultados obtenidos durante el periodo de la investigación demostraron que el grupo de pacientes que fue tratado con solución salina tuvo una tasa de mortalidad de 38.4% y los grupos de pacientes tratados con corticoides tuvo una mortalidad de 10.4% (11.6% en el grupo de pacientes tratados con metilprednisolona y 9.3% en el grupo de pacientes tratados con dexametasona). (Schumer, 1976, pp. 333-337)

La segunda parte del estudio dirigido por Schumer (1976) consistió en un análisis retrospectivo de 328 pacientes diagnosticados con shock séptico por un periodo de 9 años, los pacientes fueron divididos en 2 grupos, el primer grupo de 160 pacientes no recibió corticosteroides y el segundo grupo de 168 pacientes recibió dexametasona 3mg/kg o metilprednisolona 30mg/kg, administrados al momento del diagnóstico por vía central en periodos de 10 a 20 minutos. (pp. 333-334)

La efectividad del tratamiento también fue evaluada segunda la mortalidad y complicaciones. Los resultados que se obtuvieron durante el periodo del estudio demostraron que el grupo de pacientes que no fue tratada con corticosteroides tuvo una mortalidad de 42,5%, mientras que el grupo de pacientes tratados con corticosteroides tuvo una mortalidad de 14% (sin diferencias significativas entre los pacientes tratados con dexametasona o metilprednisolona). (Schumer, 1976, pp.333-334)

Bone, Fisher, Clemmer, Slotman, Metz y Balk (1987) publicaron sus hallazgos obtenidos en un estudio prospectivo, randomizado, doble ciego y ensayos controlados con placebo, de altas dosis de metilprednisolona. Dicho estudio inició en 1982 y finalizó en 1985, incluyendo un total de 382 pacientes diagnosticados de sepsis o shock séptico, los pacientes fueron divididos en dos grupos de 191 individuos, ambos grupos de pacientes recibieron todas las terapias estándar desde el momento que fueron diagnosticados y dos horas después se administró al primer grupo una infusión de 30mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa durante 20 minutos cada 6 horas hasta completar un total de 4 dosis y el segundo grupo de pacientes fue tratado de la misma manera, pero con placebo. (pp.653-656)

El primer resultado obtenido demostró que se previno el desarrollo de shock séptico en 46% en el grupo de pacientes tratados con metilprednisolona y 37% en el grupo tratado con placebo. (Bone *et al.*, 1987, pp.653-656)

El segundo resultado obtenido demostró que la metilprednisolona no ejerció efectos significativos en la reversión del shock, ya que un 65% de los pacientes revirtieron su estado, mientras que 75% de los pacientes que recibieron placebo revirtieron el shock. (Bone *et al.*, 1987, pp.653-656)

El ultimo resultado obtenido en el estudio demostró que la mortalidad fue de un 30%, tendiendo a incrementarse a los 14 días en el grupo de pacientes tratados con metilprednisolona (34%) versus placebo (25%), siendo las infecciones secundarias la principal causa de muerte. (Bone *et al.*, 1987, pp.653-656)

Annane *et al.* (1998) realizó un estudio en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos previamente diagnosticados con shock séptico, el estudio estuvo constituido por dos etapas, la primera se basó en determinar la respuesta vasopresora en pacientes con buena función adrenal y la segunda etapa que consistió en administrar 50mg de hidrocortisona en bolo intravenoso a pacientes con alteración de la función adrenal. (pp.589-596)

El resultado obtenido destacó que pacientes con algún grado de disfunción adrenal respondían mejor a la terapia vasopresora, incrementándose la presión arterial media basal entre 10mmHg a 30mmHg, si 50mg de hidrocortisona eran administrados 60 minutos previo a la noradrenalina. Además, se determinó que la respuesta a los vasopresores en pacientes con falla adrenal se igualaba a la respuesta vasopresora de pacientes sin falla adrenal, cuando la hidrocortisona era utilizada. (Annane *et al.*, 1998, pp.589-596)

Annane *et al.* (2002) publicaron los datos obtenidos de un estudio de ensayos controlados con placebo, randomizado, doble ciego, realizados en 19 unidades de cuidados intensivos en Francia, dicho estudio inicio en 1995 y finalizó en 1999, incluyendo un total de 300 pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos de shock séptico, de ellos 151 fueron seleccionados al azar para ser tratados con hidrocortisona 50mg en bolos intravenosos cada 6 horas y fludrocortisona 30µg en tabletas una vez al día, por 7 días y el segundo grupo de 149 pacientes fue tratado bajo los mismos regímenes, pero con placebos. (pp.862-869)

En tal estudio se destacó que 229 pacientes presentaban datos de insuficiencia adrenal relativa (fueron denominados como no respondedores al test de corticotropina) y 70 pacientes que no presentaron datos de insuficiencia adrenal relativa (fueron denominados como respondedores al test de corticotropina). En el grupo de pacientes no respondedores hubo una mortalidad de 63% en el grupo tratado con placebos y 53% en el grupo tratado con corticosteroides. (Annane *et al.*, 2002, pp.862-869)

Otro de los hallazgos, se basó en que la terapia con vasopresores pudo ser retirada a los 28 días en 40% de los pacientes tratados con placebo, mientras que los pacientes tratados

con corticosteroides se pudieron retirar en un 57% de los pacientes, dichos datos también fueron obtenidos del grupo de pacientes no respondedores. Por su parte, en el grupo de pacientes respondedores no hubo diferencias significativas con respecto de mortalidad entre los tratados con placebos y corticosteroides. (Annane *et al.*, 2002, pp.862-869)

En el año 2009, debido a la controversia que se formuló con el paso de los años sobre si dosis altas o dosis bajas de esteroides eran más efectivas para el tratamiento de la sepsis, Annane *et al.* (2009) realizó un meta-análisis 17 artículos sobre ensayos clínicos al azar (2138 pacientes en total) y 3 ensayos clínicos casi al azar (246 pacientes en total), dichos artículos cumplieron con los estándares de calidad metodológica establecida por los autores, en tales estudios se evaluó la mortalidad a los 28 días del diagnóstico versus controles, los resultados obtenidos de los ensayos radomizados fueron un 35,3% versus 38,5% respectivamente. (pp.2362-237)

Por su parte en los ensayos clínicos casi radomizados los resultados obtenidos fueron 23,1% versus 19,2% respectivamente. Otro de los hallazgos realizados se basó en 12 ensayos clínicos que analizaron el uso de corticosteroides a dosis bajas por periodos prolongados de tiempo y su repercusión en la mortalidad a los 28 días del diagnóstico, el resultado obtenido en dichos ensayos consistió en un 37,5% en los grupos de pacientes tratados con corticosteroides versus un 44% en el grupo de controles. (Annane *et al.*, 2009, pp.2362-237)

Además, se demostró que en 6 de los ensayos clínicos la reversibilidad del shock séptico era de 66,9% versus 58,6% en los controles y también se demostró en 8 de los ensayos clínicos que la estancia en las unidades de cuidado intensivo se reducía 4,49 días, sin incrementar el riesgo de sangrado gastroduodenal, superinfección o debilidad neuromuscular. (Annane *et al.*, 2009, pp.2362-237)

En contraste Volbeda, Wetterslev, Gluud, Zijlstra, Van der Horst y Keus (2015) realizaron una revisión sistemática con meta-análisis y análisis secuencial de ensayos clínicos, un total de 35 ensayos radomizados fueron incluidos (4682 pacientes en total), 14 de dichos ensayos evaluaron altas dosis de hidrocortisona (> 500mg o sus equivalentes) y 21

de los ensayos evaluaron dosis bajas de hidrocortisona ($\leq 500\text{mg}$ o sus equivalentes), las dosis diarias variaron en un rango entre 30mg a 600mg/kg , con esquemas terapéuticos de una dosis única hasta tratamiento por 8 semanas. (pp.1220-1232)

Del total de ensayos clínicos 15 incluyeron pacientes con shock séptico y 2 ensayos incluyeron pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Dicha investigación realizó tres tipos de comparaciones, la primera consistió en esteroides sin importar la dosis versus placebo o no intervención, la segunda consistió en comparar esteroides a dosis altas versus placebo o no intervención y la tercera consistió en comparar esteroides a dosis bajas versus placebo o no intervención. (Volbeda *et al.*, 2015, pp.1220-1232)

Los resultados obtenidos demostraron que no existió ningún beneficio en tratar con esteroides a pacientes con SRIS, sepsis, sepsis severa o shock séptico y además también se demostró que usar dosis altas de corticosteroides o dosis bajas, no demostró evidencia de algún beneficio. (Volbeda *et al.*, 2015, pp.1220-1232)

Proyecciones

Se realiza esta investigación con el objetivo de poder brindar a los profesionales de salud el conocimiento necesario sobre los beneficios y las desventajas que poseen los fármacos corticoesteroides al emplearse en los pacientes con estado de shock séptico para así poder contribuir a la evolución positiva del paciente y disminuir de forma sustancial las complicaciones que conlleva un manejo terapéutico inadecuado.

Además, se pretende evidenciar la influencia que posee en la evolución clínica del paciente el implementar los corticosteroides, siendo estos en los últimos años, un manejo alternativo que ha sido incluido en los diversos protocolos de manejo del shock séptico, como una terapia que busca mejorar la condición clínica del paciente.

Por lo que finalmente el personal de salud al tener un conocimiento más claro y definido de la forma en que se aborda al sepsis y cómo actúan dichos tratamientos se logrará a su vez obtener una mejor evolución del paciente y por consiguiente una búsqueda en la reducción de las tasas de mortalidad.

Por otra parte cabe destacar que existe carencia de información nacional que aborden el manejo terapéutico con corticoesteroides en los estados de shock séptico, el cual es considerado como un obstáculo de esta investigación por lo que se imposibilita conocer cuál es el comportamiento nacional con respecto a la evolución de aquellos pacientes a los que se les ha aplicado dicho manejo terapéutico y sus tasas de mortalidad.

CAPITULO II: MARCO REFERENCIAL

La sepsis y el shock séptico corresponden a un grupo selecto de patologías que afectan la salud y son consideradas como la principal causa de muerte a nivel mundial, así lo estima la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual establece que aproximadamente 30 millones de personas son diagnosticadas al año con sepsis y unos 6 millones mueren cada año por dicha patología. (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2019)

Por otra parte, el shock séptico representa la mayor causa de muerte en los pacientes críticos, en los países de altos ingresos se presentan tasas de mortalidad producto del shock séptico de al menos un 50% y al referirse a los países de bajos ingresos las tasas de mortalidad rondan entre un 60%. Además, estos pacientes presentan un mayor riesgo de muerte hasta cinco años después del evento agudo. (Marik, Khangoora, Rivera, Hooper y Catravas, 2017, p.1230). A su vez, se estima que la mortalidad intrahospitalaria de paciente con sepsis ronda entre los 30% – 45%. (Fang *et al.*, 2018, p.2)

La etiología más frecuente de sepsis y que lleva a la evolución del shock séptico es la neumonía en especial por bacterias *Streptococcus pneumoniae*, existen otras bacterias que causan sepsis entre las cuales destacan *Staphylococcus aureus*, la *Neisseria meningitidis* o la *Escherichia coli*, por otra parte, el parásito que más frecuente causa sepsis es el *Toxoplasma gondii* y con mucha menos frecuencia la *Cándida sp.* (Infante, Piñero, Goñi, Ferrando, Andía y Girón, 2018: p. 613). Sin embargo, la sepsis también puede ser el resultado de causas menos frecuentes como las infecciones del tracto urinario. (Polat, Anil, Elif y Zekai, 2017, p.54)

Debido no solo a la importante incidencia que tiene la sepsis y el shock séptico como patología de diagnóstico y mortalidad a nivel mundial, si no, también como punto de orientación y abordaje de esta investigación resulta clave, el establecer una definición clara y concisa de esta patología, así como el resaltar todos los conceptos que rondan alrededor de ella.

Definiciones y conceptos de sepsis y shock séptico en la actualidad

Previo al abordaje del concepto de sepsis propiamente dicho es importante destacar que la infección es el trastorno patológico que se manifiesta en primera instancia, de forma más leve, y que da origen a la sepsis.

Infección

La infección es conocida como un síndrome constituido tanto por factores de un agente patógeno como los factores pertenecientes al huésped, (por ejemplo: género, raza, determinantes genéticos, edad, comorbilidades y el medio ambiente) con características que evolucionan a lo largo del tiempo. (Singer *et al.*, 2016, p.803)

Se cree además, que la infección puede estar localizada y circunscrita a una zona en específico, a lo cual se le conoce como infección local o puede diseminarse por todo el organismo, definida como infección sistémica, ambas son el resultado de la invasión de un huésped por un microorganismo externo que trae como resultado la activación del sistema inmunológico en respuesta a la presencia del agente patógeno (bacterias, hongos, virus, protozoos), estos traen como consecuencia lesión tisular debido a la liberación de sustancias por parte del microorganismo llamadas: toxinas. (Amézquita y Jiménez, 2011, p.119)

La evolución de un proceso infeccioso hacia una forma más severa que afecta a órganos vitales da lugar a un cuadro clínico que requiere de atención médica inmediata, tal es definido como sepsis.

Sepsis

Taeb, Hooper y Marik (2017) establecen que la sepsis no es más que una respuesta inflamatoria exagerada, que carece de regulación y que se genera producto de la presencia de un proceso infeccioso generado por la invasión de microorganismos externos y que como resultado conducen a la disfunción orgánica. (p.121)

Actualmente, el ultimo consenso internacional de definiciones de sepsis y shock séptico, conocido como Sepsis – 3, realizado en el periodo de enero del año 2014 y enero del 2015, introduce nuevas definiciones y conceptos que permiten clasificar la sepsis y el espectro de manifestaciones que rondan a ella de una forma más ordenada y precisa, cuya finalidad es proporcionar una clasificación estándar para así facilitar la atención y estratificación oportuna de los pacientes que requieren atención médica, creación de protocolos institucionales y realización de investigaciones e informes futuros. (Singer *et al.*, 2016, p.805)

En relación con lo anterior y basado en el consenso Sepsis – 3, Singer *et al.* (2016) establece la sepsis como un amplio síndrome caracterizado por presentar modificaciones fisiológicas, patológicas, cardiovasculares, inmunológicas y bioquímicas, así como a nivel circulatorio, que se generan producto de la respuesta del huésped, caracterizada por la activación temprana de mecanismos pro y antiinflamatorios ante la presencia de un proceso infeccioso, cuyos factores de respuesta endógena pueden generar una manifestación exagerada. (pp.802 - 803)

De forma simplificada y más certera el Sepsis – 3 define la sepsis como aquella respuesta desregulada del organismo ante un proceso infeccioso, dicha respuesta exagerada ocasiona una disfunción orgánica potencialmente mortal. Lo anterior permite diferenciar la sepsis de la infección. (Singer *et al.*, 2016, p.804)

A partir de diversos debates y revisiones realizados por la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos, encargadas de realizar el tercer consenso internacional de definiciones de sepsis y shock séptico (Sepsis -3), concluyen que, los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) no hacen referencia a la presencia de la respuesta desregulada del huésped ante un proceso infeccioso que trae consigo daño a órganos y tejidos característico de la sepsis. (Singer *et al.*, 2016, p.803)

Además, dichos criterios del SIRS (Apéndice 1) pueden estar presentes en muchos de los pacientes que se encuentran hospitalizados incluyendo aquellos que nunca llegan a desarrollar un proceso infeccioso por lo que su validez para diagnosticar la presencia de sepsis es deficiente, debido a esto no se recomienda el ser empleado como método diagnóstico de sepsis, sin embargo, los criterios de SIRS pueden seguir siendo útiles para simplemente identificar la presencia de una infección. (Singer *et al.*, 2016, p.803)

El tercer congreso internacional también concluye que el término de sepsis severa es un concepto que tiende a ser redundante, por lo que también queda en desuso, debido a que la sepsis como tal incluye una disfunción orgánica compleja que amenaza la vida y no solo la presencia de una infección acompañada más una respuesta inflamatoria. (Singer *et al.*, 2016, p.804)

Como se estableció con anterioridad, la disfunción orgánica es una de las complicaciones más temidas en los pacientes sépticos, esto se debe a que su presencia representa un aumento relevante en la mortalidad hospitalaria del paciente, por lo que el reconocimiento oportuno y el manejo apropiado resulta de vital importancia.

Disfunción orgánica

Ante un paciente con un proceso infeccioso debe contemplarse siempre la posibilidad de la presencia de una disfunción orgánica subyacente, sobre todo en el contexto de la sepsis, ya que el reconocimiento temprano mejora las tasas de morbi-mortalidad de los pacientes. (Singer *et al.*, 2016, pp.802-803)

Los diversos métodos de puntuación propuestos por el Sepsis – 3, como el SOFA (Apéndice A) y el qSOFA (Apéndice B), corresponden a una serie de criterios y puntajes que permiten cuantificar las anomalías que se presentan ante la respuesta del huésped, esto a su vez facilita la evaluación de la gravedad de la disfunción orgánica presente, a partir de hallazgos clínicos, datos de laboratorio o administración de tratamientos que a su vez

aumentan la precisión a la hora de brindar la identificación oportuna del paciente. (Singer *et al.*, 2016, p.803)

Singer *et al.* (2016) con base en el consenso de Sepsis-3 determina que la disfunción orgánica se define como el cambio agudo en el puntaje total del SOFA, consecuente a una infección, orientando el diagnóstico de disfunción orgánica cuando se presenta un SOFA score ≥ 2 puntos, lo que refleja un riesgo en la mortalidad de un 10% en el paciente hospitalizado. Cabe resaltar que no debe aplazarse el tratamiento de la infección en ausencia del cumplimiento de 2 o más criterios del SOFA y qSOFA. (p.805)

A pesar de la importancia de la sepsis a nivel mundial y las múltiples complicaciones que esta presenta, la conciencia que se tiene ante esta es escasa y los métodos que permiten identificarla no se conocen fuera del grupo de trabajo de la unidad de cuidados intensivos (UCI) por lo que es importante hacerle hincapié y describir los *score* que se emplean para así detectar aquellos pacientes con probabilidad de tener sepsis.

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

La evaluación secuencial relacionada con sepsis de la insuficiencia orgánica (SOFA) corresponde a una escala amplia de evaluación empleada en la unidad de cuidados intensivos que no se usa como herramienta para el manejo si no que permite caracterizar clínicamente a un paciente en estado de sepsis por medio de la determinación de la gravedad de la falla orgánica que presenta el paciente. (Singer *et al.*, 2016, p.804)

El sistema de evaluación o “score”, posee un puntaje que tiene un mínimo de 0 y un máximo de 4 puntos. Aquellos pacientes que tienen ausencia de falla orgánica se les asigna un 0, a diferencia de los pacientes que manifiestan anormalidades en diversos sistemas del cuerpo asignándoles un puntaje de 2 o más puntos lo que representa la presencia de disfunción orgánica. (Singer *et al.*, 2016, p.804)

Dicha escala se caracteriza porque analiza varios sistemas, los cuales corresponden a: el sistema respiratorio, evaluando la presión parcial de oxígeno (PaO₂) y la fracción inspirada de oxígeno FiO₂, la coagulación determinando los niveles plaquetarios, el hígado identificando los niveles de bilirrubinas, el sistema cardiovascular midiendo la presión arterial media y el uso consecuente de catecolaminas funcionando como mecanismos vasopresores, el sistema nervioso central empleando la escala de coma de Glasgow y por último el sistema renal determinando los niveles de creatinina y el estado de diuresis del paciente, para poder tener el cálculo completo basado en esta escala, se requiere siempre de las variables de PaO₂, recuento plaquetario, los niveles de creatinina y los niveles de bilirrubina. (Singer *et al.*, 2016, p.804)

Cabe resaltar que mientras mayor sea el puntaje en la escala, mayor será la probabilidad de mortalidad que presentará el paciente. (Singer *et al.*, 2016, p.804)

Quick SOFA (qSOFA)

El Quick SOFA score es una escala que debido a su simplicidad de criterios clínicos permite ser empleada por cualquier médico sin necesidad de una especialización, tanto en entornos intra o extrahospitalarios, como en el departamento de emergencia o en la unidad de cuidados críticos, gracias a esto este método de detección empleado en los pacientes en los que se sospecha un proceso infeccioso, busca identificar de forma sencilla y rápida la presencia de malos datos pronósticos propios de la sepsis. (Singer *et al.*, 2016, p.801)

Por lo tanto, es factible acotar, que el qSOFA es una evaluación corta que se emplea como tamizaje junto a la cama del paciente en sospecha de sepsis y que tiene un valor predictivo de mortalidad y gravedad similar al SOFA. A pesar de carecer de la robustez propia del SOFA score, su fin como todo tamizaje es que al ser tan simple y carecer de la necesidad de pruebas de laboratorio se pueda identificar de forma rápida la presencia de un proceso infeccioso y a partir de esto incentivar la investigación de la disfunción orgánica que presenta el paciente, iniciar la terapia y considerar la derivación a cuidados intensivos. (Singer *et al.*, 2016, p.805)

Finalmente, con base en el Sepsis-3, Singer *et al.* (2016) establecen que los 3 criterios que conforman el qSOFA están relacionados con la presencia de la alteración del estado de conciencia con una escala de coma de Glasgow ≤ 14 , la presencia de una presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg y una frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm. Este método requiere el cumplimiento al menos 2 de los 3 criterios que lo conforman para así pronosticar la mala evolución, la estadía hospitalaria prolongada y el riesgo alto de mortalidad que tendrá el paciente, lo que a su vez representa la necesidad de una intervención temprana por parte del clínico (p.805)

Para completar los criterios del qSOFA, Julián-Jiménez *et al.* (2019) definen que se han empleado nuevas definiciones para la sepsis, que a pesar de que solo se ha documentado su uso en Estados Unidos, además permiten completar los criterios del qSOFA lo que a su vez lleva a aumentar su especificidad al momento de emplearse en el diagnóstico de sepsis. (p.127)

Dentro de los criterios que emplea esta nueva propuesta definitoria incluye la presencia al momento de tamizaje de una temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$ y al menos uno de los siguientes criterios: presencia de disfunción orgánica o paciente con intubación endotraqueal, presencia de una presión arterial sistólica (PAS) ≤ 90 mmHg o presencia de 2 o más criterios en el qSOFA, o que se realice diagnóstico de shock séptico. Cabe mencionar que el consenso internacional de definiciones de sepsis y shock (Sepsis-3) no menciona ni hace uso de estos nuevos criterios, como bien se dice solo corresponde a propuestas de criterios que pueden agregarse al qSOFA score. (Julián-Jiménez *et al.*, 2019, p.127)

La evolución del paciente con sepsis puede dirigirse a un estado más severo el cual se ha asociado múltiples fallas orgánicas que concluyen en trastornos hemodinámicos, es aquí cuando el shock séptico tiene lugar.

Shock séptico

El grupo de trabajo que conformó el Sepsis-3 define de forma unánime que, el shock séptico es la forma de presentación más grave de la sepsis en el cual tiene lugar anormalidades metabólicas, celulares y circulatorias, que poseen la capacidad de aumentar la mortalidad de forma significativa en comparación de solamente la presencia sepsis en el paciente. (Julián-Jiménez *et al.*, 2019, p.126)

Los pacientes con shock séptico son identificados clínicamente por la presencia de hipotensión persistente que requiere la administración de vasopresores para mantener la presión arterial media (PAM) ≥ 65 mmHg y que presenten niveles de lactato sérico ≥ 2 mmol/L (>18 mg/dl) (hiperlactatemia), a pesar de la reanimación adecuada con fluidos (ausencia de hipovolemia). La presencia de ambos puntos genera un aumento de la mortalidad hospitalaria mayor a un 40% (Singer *et al.*, 2016, p.801)

Además, el grupo de trabajo propone un algoritmo (Apéndice D), el cual permite aplicar de forma correcta y secuencial los diferentes métodos y conceptos propuestos por el tercer consenso internacional y así poder captar de una forma más rápida y eficiente a los pacientes con sepsis y shock séptico, tomando en cuenta todas las complicaciones que esta acarrea y la necesidad de su diagnóstico temprano para así brindarle un mejor pronóstico al paciente.

Para poder comprender y emplear el manejo más oportuno de aquellos pacientes en estados de sepsis y shock séptico, resulta de vital importancia conocer lo que ocurre a nivel orgánico en el paciente con dicho padecimiento por esta razón el conocer la fisiopatología que engloba la sepsis es de vital importancia.

Fisiopatología de la sepsis y el shock séptico

Para entender la fisiopatología de la sepsis es necesario conocer el evento que lleva a la aparición del mismo, para esto es esencial iniciar abordando el momento de la invasión del

microorganismo patógeno hacia el interior del hospedero y las diversas células y mecanismos que se desencadenan para hacer frente al proceso infeccioso, ya que estas son piezas claves que permiten comprender la derivación de las diversas manifestaciones que compone el síndrome séptico.

Por esta razón Munford (2015) reconoce que al momento del ingreso de microorganismo patógenos al cuerpo humano, se activan tres tipos de células: los monocitos, los macrófagos y los neutrófilos los cuales conforman la inmunidad innata y llegan atacar de primera instancia al agente externo, estos son activados y atraídos hacia los agentes patógenos gracias al reconocimiento de las endotoxinas o exotoxinas microbianas por parte de unos receptores específicos de las células inmunológicas, llamados receptores tipo Toll (TLR, Toll-like receptor). (p.1752)

Cuando los receptores tipo Toll del sistema inmunitario reconocen las moléculas microbianas activan el factor nuclear Kappa β (NF- κ B) que se une a diversos genes e induce rápidamente la producción y liberación de mediadores proinflamatorios, a esto se le denomina respuesta de fase aguda. (Munford, 2015, p.1752)

Los primeros factores en ser liberados son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6), son citocinas que funciona como mediadores centrales de la inflamación, lo cual, permite que se amplifique la señal de reconocimiento de las endotoxinas microbianas para así transmitir las a otras células y tejidos estimulando a su vez células del endotelio vascular para una mayor liberación de otras citocinas (IL-12, IL-18, IL-1 β , IL-3 y CCL4) y el óxido nítrico, además aumentar la producción de prostaglandinas y leucotrienos en el sitio de infección, también generan quimiotaxis para así eliminar el patógeno. (Munford, 2015, p.1752)

Munford (2015) determina que la liberación de citocinas, quimiocinas, prostanoïdes y leucotrienos generan 4 procesos propios de la inflamación local que corresponde al mecanismo inmunitario innato del cuerpo para eliminar microorganismo invasores, dichos procesos corresponden al *rubor* de la zona producto del aumento de la circulación hacia el

tejido infectado, *tumor* que se genera debido al aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos locales que generan a su vez una extravasación de líquido, *calor* producto de la atracción de neutrófilos al sitio de infección y por último el *dolor* que se desencadenan debido a todos los procesos anteriores. (p.1753)

Sanabria, Rodríguez y Montoya (2015) establecen que el hospedador siempre buscará mantener un balance entre la respuesta antiinflamatoria compensatoria y la presencia de la respuesta inflamatoria sistémica que se genera producto de la infección, esto para evitar que los mediadores proinflamatorios desarrollen efectos nocivos a nivel orgánico y tisular. (p.31)

Debido a esto, el organismo libera mecanismo reguladores como el cortisol y citoquinas anti-inflamatorias como IL-1, IL-10, IL-4, que reducen o neutralizan la producción de citocinas proinflamatorias en las células inmunitarias, como en los neutrófilos y los macrófagos, y disminuyen su adherencia a las células del endotelio vascular, para permitir el restablecimiento o recuperación de los tejidos después del daño generado por la liberación de la gran cantidad de células inflamatorias en el proceso infeccioso. Todo lo descrito con anterioridad es lo que normalmente ocurre en todo organismo con un proceso infeccioso activo y contenido con lesión tisular mínima. (Munfor, 2015, p.1753)

A partir de lo descrito anteriormente Munfor (2015) establece que, la patogenia que engloba a la sepsis y el shock séptico depende de diferentes variables: entre las descritas predomina la capacidad del hospedador en reconocer la molécula principal que conforma la bacteria, la endotoxina, el estímulo intenso y la capacidad de infección que genera el microorganismo en el cuerpo (virulencia), la capacidad del microorganismo de evadir el sistema inmune, el inóculo bacteriano, y por otra parte la desregulación de la respuesta consiguiente del huésped ante la infección, basada en la liberación de sustancias tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, predominando las proinflamatorias, esto lleva a la falla orgánica con estados de hipotensión arterial. (p.1752)

Chávez y Vallejo (2013) proponen que, el organismo al perder la homeostasia inmunológica entre las sustancias antiinflamatorias y proinflamatorias, lo que genera la

respuesta desregulada del huésped ante un proceso infeccioso, desencadenando una reacción sistémica masiva con daño a múltiples órganos y tejidos. (pp.96-97)

A partir de estudios genéticos se cree que esta desregulación se debe a la presencia de mutaciones en los genes que codifican los receptores tipo Toll de las células inmunitarias encargadas de detectar los agentes microbianos que ingresan al organismo, además se cree también que no solo la predisposición genética está implicada en la desregulación inmunitaria, sino también la susceptibilidad del huésped a las infecciones bacterianas en dependencia del estado inmunológico, clínico o metabólico. (Chávez *et al.*, 2013, pp. 96-97)

Munfor (2015) establece que comúnmente las concentraciones sanguíneas de TNF- α y otras citocinas proinflamatorias tienden a ser muy elevadas en pacientes que poseen sepsis y shock séptico, debido al desbalance entre las sustancias pro y antiinflamatorias compensadoras, a diferencia de los pacientes que tienen una infección circunscrita. La presencia de concentraciones elevadas de TNF- α en sangre y otras citocinas proinflamatorias aparte de mediar la respuesta inflamatoria, empiezan a generar fiebre, liberación de gran cantidad de vasodilatadores como el óxido nítrico que genera estados de hipotensión y aumento de la permeabilidad capilar, taquicardia, afecta la coagulación, genera disfunción endotelial e insuficiencia orgánica, que al final induce estados de shock y muerte. (pp.1752-1753)

La patogenia de la sepsis y su evolución hacia el shock séptico no solo se centra en el gran aumento de sustancias proinflamatorias en etapas iniciales, sino que también destaca la importancia de la célula endotelial, la cual si está en condiciones normales se caracteriza por regular el tono del vaso sanguíneo, participa en la regulación entre la coagulación y anticoagulación, controla la permeabilidad vascular y regula la adhesión y migración de los macrófagos y leucocitos. (Bruhn, Pairumani y Hernández, 2011, p.294)

En los estados de sepsis hay una desregulación de las células que conforman el endotelio, activándose producto de la acción que ejercen las IL-6 y el TNF- α sobre el endotelio vascular, lo que trae como consecuencia que se desencadene la cascada de la

coagulación iniciando un proceso procoagulante, de primera instancia se expresa tanto el factor V como el factor VIIIa, esto conlleva a la formación de protrombina a trombina que se transforma en fibrinógeno y de fibrinógeno a fibrina, este último resultado permite la activación y adhesión plaquetaria a las células que constituyen el endotelio de los vasos sanguíneos formándose un coágulo. (Sanabria *et al.*, 2015, p.38)

A causa de tales eventos se genera una trombosis intravascular causando isquemia e hipoxia tisular, esto a su vez ocasiona lesión en la zona lo que lleva a liberación de más mediadores inflamatorios. La respuesta procoagulante no se detiene debido a que en los procesos sépticos existe una disfunción de las sustancias anticoagulantes endógenas (proteína C y S, antitrombina III) y una concentración plasmática elevada del inhibidor del activador tisular de plasminógeno 1, lo cual impide la activación del factor tisular de plasminógeno encargado de la fibrinólisis, prevaleciendo los trombos y predisponiendo al paciente a una coagulación intravascular diseminada (CID). Cabe destacar que la activación del endotelio en condiciones normales permite aislar el microorganismo y evitar que se disemine la inflamación. (Sanabria *et al.*, 2015, p.38)

Aunado a lo anterior existen hechos consolidados que establecen la evidencia de que en los pacientes sépticos producto de la misma disfunción endotelial se genera una extravasación de líquido de los vasos sanguíneos generando un tercer espacio, lo que contribuye a la aparición de edema tisular, genera estados de hipotensión y por ende favorece la aparición de estados de shock séptico. (Peña, 2015, p.70)

Bentzer, Fjell, Walley, Boyd, y Russell (2016) reconocen además que, la expresión de ciertos tipos de citocinas está implicada en la evolución desfavorable del paciente con sepsis, entre estas se encuentran la IL-3, IL-6 y CCL4. La IL-3 contribuye en la propagación de la respuesta inflamatoria en los pacientes en estados de sepsis, por otra parte, la IL-6 participa en las respuesta pro y antiinflamatorias, así como en la mediación de la respuesta inmunológica innata y adaptativa. El CCL4 es una quimiocina que participa en el reclutamiento propio de la inflamación. (p.8)

El óxido nítrico (NO) es una molécula vasodilatadora producida en condiciones normales por las células endoteliales, esta molécula se encuentra disminuida en las etapas iniciales de la sepsis, así lo determina Mata (2015) en su investigación, debido a diversas condiciones entre las que destacan: la variación en la expresión de la enzima encargada de la síntesis del óxido nítrico por parte de las células del endotelio vascular, llamada sintetasa endotelial de óxido nítrico (eNOS) lo que genera una expresión inadecuada de ON y por otra parte el consumo de ON por medio de los radicales de oxígeno reactivo que se generan producto de la isquemia en los tejidos contribuyen a la disminución de la cantidad de óxido nítrico circulante. (p.55)

El ON es importante porque dentro de sus funciones se encuentra el regular el tono vascular, que su vez permite mantener el flujo sanguíneo estable hacia los tejidos, por lo que en ausencia del mismo predomina la vasoconstricción de los tejidos en la primera etapa de la sepsis y además previene la agregación plaquetaria y adhesión de leucocitos al endotelio. (Mata, 2015, p.55)

En etapas más avanzadas de la sepsis se genera un aumento sustancial en la síntesis de ON, debido a la acción de la enzima sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS), la cual por retroalimentación positiva aumenta los niveles de óxido nítrico que contribuye a los estados de hipotensión sostenida a pesar de la terapia de reanimación con fluidos. (Peña, 2015, pp.70-71)

Las alteraciones orgánicas que sufre el paciente con sepsis que contribuyen al concepto de insuficiencia orgánica propia de los pacientes con este síndrome se generan producto de la síntesis disregulada y prolongada de citocinas proinflamatorias que generan el inicio de la cascada de la coagulación, producción de especies reactivas de oxígeno producto de la isquemia orgánica y liberación de óxido nítrico como se comentó anteriormente, todo a su vez genera perfusión tisular ineficaz a nivel de todo el organismo que lleva a lesión celular y posteriormente al daño celular irreversible producto de la hipoperfusión sostenida. (Peña, 2015, p.87)

Dentro de los órganos afectados en la insuficiencia orgánica se encuentra el corazón en el cual se genera una cardiopatía inducida por sepsis, se caracteriza porque es reversible cuando merma todo el proceso inflamatorio; sin embargo, mientras esta se presenta, los pacientes se caracterizan porque presentan una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, esto es propio de los pacientes que ya se encuentran en estados de shock séptico, la hipoquinesia global del ventrículo izquierdo es determinada por medio de ecografías transesofágicas. (Peña, 2015, p.71) La presencia de dicha condición por si sola eleva la mortalidad del paciente, así lo establece Landesberg (2012) citado por Peña (2015) a través de un estudio realizado. (p.71)

Otro de los órganos afectados en los estados de sepsis es la glándula suprarrenal, los niveles de cortisol plasmático $\leq 15 \mu\text{g/mL}$ definen la presencia de insuficiencia suprarrenal (producción insuficiente de cortisol), así también como la presencia de cortisol plasmático $\leq 10 \mu\text{g/mL}$ en presencia de una albuminemia $< 2.5 \text{ mg/100 mL}$. (Munfor, 2015, p.1755)

La insuficiencia de producción de corticoides por parte de la glándula suprarrenal en sepsis y estados de shock séptico puede deberse a diversas causas entre las estudiadas se encuentran el daño estructural de la glándula, la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, anomalías de los receptores de corticoesteroides a nivel periférico que lleva a una resistencia de la acción del corticoesteroides a nivel de los tejidos o mayor conversión de cortisol a cortisona. La principal manifestación propia de la insuficiencia de corticoesteroides es la hipotensión resistente a pesar de una correcta reanimación con fluidos y uso de vasopresores lo que genera el estado de shock séptico. (Munfor, 2015, p.1755)

Finalmente los pacientes con shock séptico fallecen producto del fallo mitocondrial, así lo establece Sanabria *et al.* (2015) este fallo se caracteriza por un metabolismo mitocondrial inadecuado, que lleva a la incapacidad de la mitocondria en usar el oxígeno para producir la energía necesaria que se requiere para el funcionamiento celular, como resultado se obtiene un aumento en la producción de un metabolito tóxico llamado lactato que es el resultado del metabolismo que se genera en ausencia de oxígeno (metabolismo anaeróbico),

los niveles elevados de lactato en sangre producen disfunción celular y estados de hipoperfusión. (pp.36-37)

Uno de los principales problemas al momento de enfrentarse a dichas patologías radica en dos puntos principales, el primero corresponde a dificultades para realizar un diagnóstico asertivo y el segundo se centra en la selección de la terapéutica, dichos aspectos se reflejan en los altos índices de mortalidad a nivel mundial, por lo que diversos estudios y consensos han buscado el modificar esta perspectiva, estableciendo pautas de manejo más asertivas.

Manejo actual de la sepsis y el shock séptico

El manejo farmacológico actual de la sepsis y el shock séptico se basa en un consenso internacional constituido por 55 expertos de diferentes países y que representan a 25 organizaciones internacionales, dicho consenso se le conoce como Surviving Sepsis Campaign (SSC). La última actualización de la campaña para sobrevivir a la sepsis fue realizada en el año 2016 y esta tomó dentro del desarrollo de sus pautas la última actualización internacional sobre conceptos y definiciones de la sepsis y el shock séptico (Sepsis-3) realizada en el año 2015.

Como se describe a lo largo de esta investigación, la sepsis es un problema a nivel mundial que requiere una identificación y tratamiento médico inmediato y certero ya que de esto no solo depende la evolución del paciente séptico hacia estados más complicados como lo es el shock séptico, sino también del aumento o disminución de la estancia hospitalaria, así como de la probabilidad de mortalidad del paciente. Esta investigación se centra en la controversia del empleo de corticoesteroides en el tratamiento del shock séptico y en qué momento debe ser empleados, por lo que se hará una mención breve y general de las recomendaciones planteadas por el SSC para el manejo de la sepsis.

Rhodes *et al.* (2017) determinan en el SSC que todo paciente en el que se sospeche sepsis y shock séptico debe ser reconocido de forma inmediata, esa es la primera

recomendación brindada por el consenso internacional, ya que de esta manera se logra obtener mejores desenlaces clínicos en los pacientes y por consiguiente un manejo más temprano para la prevención de complicaciones y el progreso hacia un estado más grave. (p.494)

Como punto número dos, una vez sospechada la presencia de sepsis se recomienda iniciar la pronta reanimación, con fluidos dentro de las primeras 3 horas, esto con el fin de lograr estabilizar la hipoperfusión de los tejidos inducida por el estado de sepsis o shock, cuyo objetivo inicial es lograr una PAM (presión arterial que impulsa la perfusión tisular) $\geq$ 65 mmHg., ya que esto define la utilización dosis más bajas de vasopresores y un menor riesgo de fibrilación auricular, para esto se recomienda administrar 30ml/kg de cristaloides intravenosos como líquido adecuado para el manejo inicial de la rehidratación y el posterior reemplazo del volumen intravascular durante las 3 horas iniciales. (Rhodes *et al.*, 2017, pp.492-506)

La disfunción orgánica aguda, la presión arterial disminuida y un lactato sérico aumentado determinan la presencia de estados de hipoperfusión y se relaciona con peores desenlaces clínicos, por lo que debe valorarse siempre el estado hemodinámico del paciente para determinar si este requiere la administración de una mayor cantidad de fluidos intravenosos y así lograr la estabilización del mismo. (Rhodes *et al.*, 2017, pp.493-507)

Para obtener dicha estabilización se debe realizar una exploración clínica completa así como el determinar la frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial, saturación de oxígeno, temperatura y diuresis del paciente, esto a su vez permitirá reconocer la necesidad de colocación de una mayor cantidad de cristaloides intravenosos posterior a las 3 horas de la reanimación inicial, ya que no está recomendado la administración sostenida de líquidos durante la estancia hospitalaria más allá de la rehidratación inicial. (Rhodes *et al.*, 2017, pp.493-507).

Dentro de las recomendaciones brindadas por el Surviving Sepsis Campaign se encuentra como paso número tres la obtención de cultivos de sangre y del posible foco

infeccioso tanto para bacterias aerobias como anaerobias si este no tarda más de 1 hora, antes de iniciar el tratamiento antibiótico en pacientes con sospecha de sepsis o choque séptico, ya que después de administrada la primera dosis de antibiótico puede ocasionar la ausencia de microorganismo en el cultivo extraído, sin embargo la relación riesgo/beneficio favorece la administración rápida de antibióticos si no pudiesen obtenerse los cultivos de forma oportuna. (Rhodes *et al.*, 2017, pp.493-507)

Una vez obtenido el cultivo o no, se debe iniciar con el paso número 4, el cual se basa en la administración de uno o más antibióticos empíricos intravenosos de amplio espectro en la primera hora de identificado el cuadro séptico por al menos 7 – 10 días, esto debe atacar tanto microorganismo gran negativos como gran positivos, la terapia antibiótica dependerá de diversas variables entre estas se destaca el posible foco infeccioso, si la infección fue adquirida en la comunidad o es una bacteria hospitalaria, la condición clínica del paciente, la presencia o ausencia de inmunosupresión entre otros factores. (Rhodes *et al.*, 2017, pp.493-507).

Una vez obtenidos los cultivos se debe reducir la politerapia antibiótica al microorganismo causal o si se determina la ausencia de una infección los antibióticos deben suspenderse. Posteriormente, se debe realizar una evaluación diaria del paciente para así llevar a la reducción gradual del tratamiento antibiótico. (Rhodes *et al.*, 2017, pp.495-503)

Dentro de las recomendaciones que propone el SSC se encuentra la utilización de vasopresores en especial la norepinefrina unida a la vasopresina o a la epinefrina para así unido a la terapia con fluidos lograr alcanzar una PAM $\geq$ 65 mmHg y mejorar la hipoperfusión inducida por sepsis. (Rhodes *et al.*, 2017, p.508).

Aquellos pacientes con shock séptico que a pesar del tratamiento con vasopresores y una rehidratación adecuada no logran restaurar la estabilidad hemodinámica y persiste la hipotensión, el Surviving Sepsis Campaign recomienda la terapia con corticoesteroides en especial la hidrocortisona intravenosa a una dosis de 200mg por día, si estos criterios no se cumplen esta terapia no debe ser empleada en los pacientes con shock séptico. La terapia con

glucocorticoides es controversial, debido a diversos estudios realizados, sin embargo, aquellos estudios de alto nivel con bajo riesgo de sesgo determinan que dicha terapia es beneficiosa en los pacientes con este estado neutralizando el shock séptico antes del día 7 y reduciendo de forma importante la mortalidad a 28 días. (Rhodes *et al.*, 2017, pp.511-512)

Además, el consenso internacional sugiere la reducción gradual de la terapia con corticoesteroides cuando ya no se requiere el empleo de vasopresores. Una de las complicaciones que posee la terapia con corticoesteroides es la hiperglicemia e hipernatremia que se genera, esto, sin embargo, no ocurre si la terapia con hidrocortisona se realiza en infusión continua a diferencia de bolos de forma repetitiva. (Rhodes *et al.*, 2017, pp.511-512)

Sin embargo, para los pacientes con sepsis que presentan al menos dos niveles consecutivos de glicemia > 180 mg/dl el SSC a partir del ensayo más amplio y certero llamado NICE-SUGAR recomienda que se debe iniciar un protocolo de administración de insulina y monitorizar los valores glicémicos del paciente cada 1 a 2 horas hasta que los valores se encuentren < 180 mg/dl y las tasas de infusión de insulina sean estables. (Rhodes *et al.*, 2017, p.520)

Otras recomendaciones que brinda el consenso internacional es la transfusión de hemoderivados cuando el paciente presenta una hemoglobina < 7.0 g/dl siempre y cuando no exista la presencia de condiciones que lo precipiten como isquemia miocárdica, hipoxemia grave o hemorragia aguda, además la transfusión de plaquetas puede realizarse de forma profiláctica cuando los pacientes presenten recuentos plaquetarios en resultados de laboratorio $< 10.000/\text{mm}^3$ en ausencia de hemorragia o cuando tienen riesgo de hemorragia se transfunde cuando presente un recuento $< 20.000/\text{mm}^3$. (Rhodes *et al.*, 2017, pp.512-513)

El SSC no recomienda la aplicación de heparina o antitrombina en el tratamiento de la sepsis y el shock séptico para la CID que presenta el paciente debido a lo incierto en el impacto que la terapia puede tener en los pacientes, además recomiendan minimizar en aquellos pacientes con ventilación mecánica la sedación continua o intermitente para así

reducir la duración que tiene el paciente intubado y por ende su estancia en la UCI. (Rhodes *et al.*, 2017, pp.514-519)

Para abordar más a fondo el efecto y la acción que poseen los corticoesteroides en la terapia del shock sépticos es esencial conocer qué son, dónde se producen y la farmacocinética y farmacodinámica que estos comparten.

Corticoesteroides

Antes de hablar de que son los corticoides es importante abordar la forma en que estos se secretan, en este proceso intervienen el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, el cual se encarga de impulsar a través de la secreción de sustancia estimuladoras la producción de los mismos, este proceso inicia con la liberación a nivel del hipotálamo de la hormona liberadora de la corticotropina (CRH), que a su vez induce la liberación de la hormona corticotropina (ACTH) a nivel de la porción anterior de la glándula hipófisis esta es la que actúa a nivel de la corteza de la glándula suprarrenal para la liberación de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos. Los niveles elevados de alguna de estas hormonas generarán una disminución de la secreción de ACTH por medio de la retroalimentación negativa. (Villalobos, Salazar, Valverde y Arroyo, 2016, p.12)

Se centrará para efectos de esta investigación en los glucocorticoides, los cuales son una clase de hormonas esteroideas pertenecientes a la familia de los corticoesteroides. Actualmente, son sustancias ampliamente utilizadas en el tratamiento de patologías inmunológicas, reumatológicas y neoplasias, entre otras. (Blecharz *et al.*, 2014, p.219). Son sintetizados por la zona fascicular intermedia de la corteza suprarrenal, siendo el principal en los seres humanos el cortisol (hidrocortisona), los cuales ejercen distintas funciones en varios sistemas en el organismo. (Hilal-Dandan y Brunton, 2015, pp.769-786)

La secreción de los glucocorticoides está medida por fluctuación en la liberación por parte de las células corticotrópicas a nivel hipofisiario de ACTH, estas células se regulan por medio de 2 hormonas la CRH y la arginina vasopresina liberadas por hipotálamo. Este ciclo

se mantiene en constante regulación gracias a tres aspectos, los cuales corresponden al ciclo circadiano en especial el ritmo diurno de esteroidogénesis basal, por medio de la retroalimentación negativa y el incremento de la producción de esteroides en condiciones de estrés fisiológico. (Hilal-Dandan y Brunton, 2015, p.771)

Mecanismo de acción de los corticoesteroides

Hilal-Dandan *et al.* (2015) establecen que, los corticosteroides se dividen con respecto de sus efectos en la retención de sodio, efectos en el metabolismo de los carbohidratos (depósitos de glucógeno a nivel hepático y gluconeogénesis) proteínas, lípidos, efectos antiinflamatorios y funcionamiento adecuado del sistema inmunitario, renal y cardiovascular y la resistencia ante estímulos nocivos y estresantes. (p.774)

Los corticosteroides se unen a proteínas receptoras en los tejidos en los cuales ejercerán sus efectos, con el objetivo de regular la expresión de genes reactivos a corticosteroides y con ello cambiar las concentraciones y disposición de las proteínas que son sintetizadas por los diversos tipos de tejidos efectores. (Hilal-Dandan *et al.*, 2015, p.775)

Adcock y Mumby (2016) comentan que los corticosteroides se difunden rápidamente por la membrana celular y se unen a sitios de unión específicos en su respectivo receptor citoplásmico, tales receptores se denominan como NR3C1, lo cual se da como un receptor nuclear de la subfamilia 3, grupo C, miembro 1. Al unirse la cortisona a tal receptor se produce o induce la activación. Una vez activado, el receptor glucocorticoide produce una translocación a nivel nuclear, en la cual interacciona con coactivadores transcripcionales o represores, con el fin de suprimir los genes inflamatorios o mejorar la expresión de genes antiinflamatorios. (p.11)

Newton (2013) postula que, de las muchas respuestas dependientes de glucocorticoides, la disminución de la expresión de genes inflamatorios es el efecto más crítico cuando de glucocorticoides se refiere. La disminución de la expresión de quimiocinas, citoquinas, enzimas inflamatorias, moléculas de adhesión y otras proteínas inflamatorias,

localizadas, ya sea en un epitelio, endotelio, musculo liso, fibroblastos u otros tipos de células, se reduce el reclutamiento, la maduración y/o la sobrevivencia de las células inflamatorias. Todos estos efectos represores ejercidos por los glucocorticoides ejercen una importante respuesta y reclutamiento de células participantes en el proceso inflamatorio. Sin embargo, en la actualidad se mantienen algunos vacíos de conocimiento acerca de todos los procesos por los cuales un glucocorticoide disminuye la expresión genética de células inflamatorias. (pp.1-2)

Se ha postulado que tal expresión de genes inflamatorios involucra la estabilización y translocación del ARNm, en adicional a los cambios que ya se han establecido que participan en tal proceso. Consecuentemente, la activación de receptores NR3C1 y la translocación y estabilización del ARNm, pueden estar expresadas en menor o mayor cuantía en dependencia del individuo, sin embargo, aún en tales condiciones, ambas vías propician una disminución de la expresión de genes que participan en la producción de células encargadas del proceso inflamatorio. (Newton, 2013, p.2)

Hilal-Dandan *et al.* (2015) describen que, el proceso de unión del glucocorticoide al ligando del receptor va más allá. Después de que el receptor se disocia de sus proteínas y este transloca o desplaza el núcleo, tiene lugar una interacción con secuencias de ADN denominadas “elementos reactivos de glucocorticoides (GRE)”, que cumplen con la meta de conferir la especificidad necesaria para que tenga lugar la inducción de la transcripción génica. Las interacciones del receptor glucocorticoide con GRE activan o inhiben genes. En casos de que se inhiba la transcripción, el receptor corticosteroideo también contribuye a la retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. (p.775)

Otros genes que de igual forma son regulados negativamente por los glucocorticoides, tales como la cicloxigenasa 2 (COX-2), el óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y citocinas de acción proinflamatoria. Además, se ha demostrado disminución en la expresión de citocinas, colagenasa y estromelisin, las cuales se vinculan con interacciones interproteínas entre los receptores glucocorticoides y otros factores de transcripción como el NF- κ B y AP-1. A pesar de que no todas las vías de comunicación entre los mecanismos están claras, se ha

demostrado que dichos elementos en conjunto contribuyen en grado notable en los efectos antiinflamatorios e inmunodepresores de los corticosteroides. (Hilal-Dandan *et al.*, 2015, p.775)

Los corticoesteroides actúan a nivel inmunitario y en la respuesta inflamatoria inhibiendo diversos procesos que a su vez favorecen las acciones antiinflamatorias a nivel sistémico, dentro de los más importantes resaltan la inhibición de citocinas proinflamatorias importantes secretadas por los macrófagos y monocitos como IL-1, IL-2, IL-3, IL-6 y el TNF- α , así también como la inhibición de prostaglandinas (PG) y leucotrienos (LT) que participan aumentos los procesos inflamatorios. (Hilal-Dandan *et al.*, 2015, p.778)

Dentro de las funciones importantes de los corticosteroides se describe la capacidad de mantener un equilibrio hidroelectrolítico esta es otorgada por la aldosterona un tipo de corticosteroide perteneciente a los mineralocorticoides y secretado en la zona glomerular externa de la corteza suprarrenal su función es actuar a nivel renal, específicamente en los túbulos distales y colectores para intensificar la reabsorción de sodio (Na^+) y a su vez incrementar la excreción urinaria de potasio (K^+), este proceso se genera producto de la activación del sistema de Renina-Angiotensina-Aldosterona ante la presencia de estados de hipoperfusión tisular censados a nivel renal, lo cual permite así de forma fisiológica y compensatoria la elevación de la presión arterial a expensas del aumento del volumen intravascular. (Hilal-Dandan *et al.*, 2015, p.776)

Dentro de los tipos de corticosteroides se encuentran: Cortisol, Cortisona, Fludrocortisona, Prednisona, Prednisolona, 6 α -metilprednisolona, Triamcinolona, Betametasona y la Dexametasona, los cuales poseen diversos mecanismos mencionados con anterioridad, estos tipos de corticosteroides se caracterizan porque presentan acción tanto glucocorticoide como mineralocorticoide. (Hilal-Dandan *et al.*, 2015, p.779)

En relación con esta investigación es importante conocer que, los pacientes en estados de shock séptico al menos un 50% de ellos manifiestan disfunción adrenal, esto como presentación de la disfunción orgánica que tiene el paciente producto de los estados sépticos.

Además, en dichos pacientes los niveles de cortisol suelen estar bajos producto no solo de la disfunción adrenal característica, sino también de la disminución de proteínas circulantes a las que se une el cortisol para transportarse las cuales corresponden a la albúmina y la globulina de unión corticoesteroidea. (Villalobos *et al.*, 2016, p.12)

El conocer cómo funciona el cortisol en los estados de shock séptico permite entender de forma más profunda la acción que estos ejercen bajo esta condición y la controversia propia de su administración en los pacientes con shock séptico.

Mecanismo de acción de los corticosteroides en pacientes con sepsis y shock séptico

Martínez, Rojas, Calero, Flertes, Barrios y Cárdenas (2014) Postulan la teoría de que los efectos positivos de la terapia con glucocorticoides circulan en tres importantes pilares. La disminución del componente inflamatorio, el incremento de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos (tono vascular y tensión arterial) y la restauración de la disfunción adrenal. (p.5)

Villalobos *et al.* (2016) proponen que primariamente en el shock séptico, el paciente genera estados de intenso estrés fisiológico debido a la liberación de diversas citoquinas proinflamatorias, lo que produce un aumento en la liberación de cortisol en sangre, producto de las grandes demandas de cortisol que se generan en estos estados sépticos las glándulas suprarrenales se vuelven insuficientes, por lo que la disminución circulante de los niveles de cortisol se relaciona con una mayor activación del factor nuclear Kappa β (NF- κ B,) el cual se relaciona con una mayor síntesis y liberación de diversos mediadores proinflamatorios lo que contribuye al estado de respuesta desregulada del huésped característico del estado séptico. (p.13)

Además, a partir de diversos estudios se determina que, producto de la gran liberación de citoquinas proinflamatorias se secreta una mayor cantidad de óxido nítrico al ocasionar una hiperreactividad de la sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS), lo cual genera la muerte de células neuroendocrinas, así también como la resistencia de los tejidos periféricos

a la ACTH y a los corticoesteroides unido a la vasodilatación resultante de la alta cantidad de ON en sangre. (Villalobos *et al.*, 2016, p.13)

Martínez *et al.* (2014) en un estudio publicado en el año 2001, establecía que el óxido nítrico es una citocina liberada en procesos inflamatorios y es producida por el endotelio vascular, dicha sustancia está involucrada en la pobre respuesta de los receptores alfa y beta adrenérgicos, lo que trae consigo la desensibilización de los receptores, hiporreactividad vascular, hiporreactividad miocárdica y dilatación vascular característica de los pacientes con shock séptico, por lo que es considerado como uno de los puntos que conforman la piedra angular de los pacientes con esta patología. De modo que, la inhibición de todo este sistema condiciona un incremento de la sensibilidad y reactividad de los receptores adrenérgicos, mejorando el estado hemodinámico del paciente y promoviendo una mayor sensibilidad vascular a dichos receptores del sistema adrenérgico llevando a que el sistema vascular tenga una mejor respuesta a drogas vasopresoras, lo que permite disminuir la disfunción multiorgánica del paciente. (p.5)

Por esta razón el administrar corticoesteroides en pacientes con sepsis y shock séptico trae diversos beneficios, entre los cuales destaca la modulación de la respuesta inflamatoria al inhibir NF- κ B que lleva a la disminución de la síntesis y liberación de sustancias proinflamatorias, lo que limita a su vez la respuesta inflamatoria del huésped. Además, otro de los beneficios es la activación de los receptores de corticosteroides y aldosterona que inducen a su vez la retención de sodio y agua, lo cual produce el aumento de las resistencias vasculares periféricas a expensas de la elevación del volumen intravascular, generando aumento de la presión arterial y por ende una mayor perfusión orgánica, además contribuye aumentar la sensibilidad vascular a agonistas alfa adrenérgicos lo que favorece a una mejor respuesta de los vasopresores administrados dentro del manejo del paciente séptico. Otros de los beneficios en los que contribuye es la regulación de los niveles de ON endotelial que circulan llevando a la regulación de las resistencias vasculares periféricas favoreciendo la perfusión orgánica. (Villalobos *et al.*, 2016, p.13)

En relación con lo anterior, la administración de corticoesteroides no solo favorece la regulación de la respuesta inflamatoria, sino que también contribuye de forma beneficiosa a nivel cardiovascular, ya que a pesar de todas las acciones que se generan a este nivel no genera alteraciones en el índice cardiaco ni en la circulación pulmonar.

CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque

El enfoque de la presente investigación es de carácter cualitativo, el cual se caracteriza por la observación y evaluación de fenómenos investigativos y estudios que permiten establecer ideas con fundamento por medio del análisis e investigación de datos, para obtener de esta manera una mayor comprensión del tema en estudio. (Hernández-Sampieri, Fernández y Baptista, 2014, p.4)

Esta revisión bibliográfica se caracteriza por emplear la recolección de datos tanto antes como durante el proceso investigativo para así determinar y plantear los objetivos más certeros a desarrollar, y la pregunta, la hipótesis y el problema más adecuado a contestar en la evolución de la investigación, permitiendo tener nuevas orientaciones e interrogantes a medida que se recolecta una mayor cantidad de información con respecto de los diversos temas que se van abordando ya que de esta forma permite perfeccionar el tema en cuestión.

Por esta razón, el enfoque cualitativo se adapta a este proceso investigativo, ya que como lo resaltan Hernández-Sampieri *et al.* (2014), por la flexibilidad y el enfoque *holístico* que caracteriza a dicho proceso investigativo, el cual se considera como un todo y no se reduce a partes, permite construir una investigación basada en la recolección y posterior análisis de los datos obtenidos, para así desarrollar preguntas e hipótesis a medida que evoluciona el proceso investigativo ya que estas pueden ser modificadas, adaptadas y perfeccionadas a la investigación tanto antes, como durante y después de iniciado el proceso investigativo desarrollando teorías coherentes que representan lo observado. (pp.7-9)

Lo que a su vez permite a los investigadores determinar de una forma más efectiva y certera cuál es la línea de investigación más relevante que permitirá desarrollar a los autores el proceso investigativo a medida que se va adquiriendo una mayor información sobre el tema en cuestión por medio de la examinación de la información recolectada. (Hernández-Sampieri *et al.*, 2014, p.8).

Además, tal como se hará en esta investigación el enfoque cualitativo permitirá plantear el problema que se desea estudiar, establecer una pregunta de investigación que se irá resolviendo conforme avance la investigación y realizar la construcción de un marco teórico que permitirá guiar el estudio en cuestión. (Hernández-Sampieri *et al.*, 2014, p.8).

A razón de lo anterior el enfoque cualitativo es el que mejor se adapta a esta revisión bibliográfica, ya que esta investigación como lo resalta Hernández-Sampieri *et al.* (2014) se basa en recolectar y describir la información obtenida generando a partir de ella perspectivas teóricas de lo investigado y generando, más no probando, hipótesis a medida que se desarrolla el proceso investigativo adaptándolas conforme a la información encontrada. (p.8)

Por otra parte esta revisión toma en cuenta dentro del desarrollo del análisis de datos las descripciones detalladas del ambiente en el que se encontraba el individuo, las interacciones resultantes y las conductas manifestadas en aquellos que fueron manejados con las diferentes dosis de hidrocortisona determinando de esta manera la evolución del paciente en estados de shock séptico y los beneficios y las desventajas del uso de corticosteroides.

Así lo resalta el enfoque cualitativo determinado por Hernández-Sampieri *et al.* (2014) mencionando a Patton (2011) debido a sus características, permite establecer descripciones detalladas de eventos, situaciones, interacciones y conductas observadas en la información recolectada por medio de la revisión de documentos, así como las manifestaciones que forman parte de dichos datos obtenidos, lo que permite ser plenamente utilizado en esta revisión bibliográfica ya que a su vez analiza intensivamente y a profundidad la información que se obtienen sin buscar generalizar los datos del estudio. (pp.9-12)

Diseño

La creación del diseño en el proceso investigativo representa el punto de unión entre el planteamiento del problema, el desarrollo de la perspectiva teórica y las hipótesis planteadas, ya que a partir de su creación el propósito será el responder a la pregunta de investigación, al planteamiento del problema y a los objetivos establecidos al inicio del trabajo. (Hernández-Sampieri *et al.*, 2014, p.126).

En síntesis, el diseño corresponde a un “plan o estrategia que se desarrolla para obtener la información que se requiere en una investigación y responder al planteamiento” (Hernández-Sampieri *et al.*, 2014, p.128).

En este proceso investigativo se describirá la evolución que han experimentado el concepto de sepsis y shock séptico a lo largo del tiempo, como pieza fundamental para el desarrollo del trabajo, por otra parte se determinará la forma en que se maneja dicho síndrome a nivel clínico, enfocando con más prioridad al uso de corticosteroides en el manejo del paciente en estado de shock séptico en dependencia del momento y la clínica del paciente en el cual debe ser empleado dicho manejo terapéutico. Por lo que dentro de los diseños a emplear dentro de esta investigación resalta el diseño explicativo y descriptivo.

El diseño explicativo se caracteriza porque parte de problemas previamente identificados por el autor que realizará la investigación, para identificarlos se requiere la construcción de hipótesis, el fin de estas es explicar las causas del problema planteado y los datos íntimamente relacionados con este. (Jiménez, 1998, p.13)

Por otra parte el estudio observacional concede al investigador la capacidad de recolectar datos sustanciales que le permitan a su vez verificar o refutar las hipótesis planteadas desde los inicios de la investigación y aquellas que surgen a lo largo del proceso investigativo a medida que avanza la recolección de datos. Además los estudios explicativos observacionales permiten la identificación por medio de la observación y análisis de resultados los factores predisponentes o contribuyentes en la aparición de enfermedades (Jiménez, 1998, p.13)

Por lo anterior este diseño es apto para esta investigación ya que en ella se determina las condiciones clínicas que definen los estados que advierten el inicio de la reversibilidad del shock séptico en los pacientes enfermos y su incidencia en la mortalidad al emplear los corticosteroides en aquellos individuos en estado crítico, basado en la revisión de diversas fuentes de información buscando el resultado más certero en relación con los estudios existentes.

Del estudio observacional se desprende el estudio descriptivo el cual a raíz de lo anterior resalta la línea en la que se desarrolla este proceso investigativo, así lo establece Veiga, Fuente y Zimmermann (2008) quienes resaltan que los investigadores que emplean dicho diseño buscan resaltar y construir el fenómeno que estudian por medio de la medición de las características del mismo en la población, describiendo la frecuencia de dicho problema y a través de la información obtenida basar la formulación de hipótesis acordes al proceso investigativo. Por otra parte buscan también describir y determinar la evolución de un fenómeno, en el caso de esta investigación corresponde a la incidencia del shock séptico en las tasas de mortalidad, para así determinar la causa y el efecto de dicho fenómeno en la población. (p.83)

La descripción anterior también permite dilucidar que, el diseño propuesto anteriormente también forma parte de este modelo investigativo, ya que a partir del análisis de un factor de riesgo como es el caso del shock séptico y el empleo de glucocorticoides en su tratamiento se obtiene como resultado un efecto positivo o negativo en la evaluación del paciente con la presencia de este síndrome.

Fuentes de información

La recolección de datos para la presente investigación se basa en la recolección y análisis de artículos científicos obtenidos de diversas bases de datos tanto en inglés como español dentro de estas se encuentran EBSCO, PubMed, Google Academy, Scielo, The New England Journal of Medicine, Elsevier, McGraw-Hill, American Journal of Emergency Medicine, The American of Medical Association, La Sociedad Europea de Cuidados Intensivos, la base de datos de Cochrane, guías de manejo como el Surviving Sepsis Campaign y el Consenso Internacional de Definiciones III.

Criterio de inclusión

- El tema de la investigación hace referencia a la obtención de información de los últimos 20 años, sin embargo, el capítulo de análisis se centra en la utilización de referencias bibliográficas más actualizadas que corresponden a los últimos 5 años.
- Artículos científicos de habla hispana e inglesa.
- Se emplean dos artículos de menos de 5 años para el marco de referencia uno del año 2013 utilizado para describir la fisiopatología de la sepsis y el mecanismo de acción de los esteroides y otro del año 2014 utilizado en el marco de referencia para describir los efectos fisiológicos de los esteroides.
- Ensayos aleatorizados controlados.
- Meta-análisis y revisiones sistémicas.
- Estudios realizados en humanos.
- Estudios realizados en adultos.
- Estudios realizados tanto en hombres como mujeres.
- Artículos que tengan como palabras claves: glucocorticoides, corticosteroides, sepsis, shock séptico, manejo terapéutico con corticoesteroides, manejo hospitalario, síndrome de respuesta inflamatorias sistémica, inmunosupresión, mortalidad, reversibilidad.
- Artículos que incluyan los protocolos actuales de manejo de la sepsis y el shock séptico.
- Artículos realizados fuera del continente Americano y Europeo debido a la importancia de su contenido, entre los cuales destacan artículos realizados en: China, Australia, Irán y Nueva Zelanda.

Criterios de exclusión

- Artículos con más de 5 años de antigüedad (con excepción de los casos especiales previamente descritos).
- Literatura ajena al idioma inglés o español.
- Artículos realizados en niños.
- Artículos realizados en adultos mayores.
- Artículos realizados en mujeres embarazadas.
- Revisiones de caso.
- Estudios realizados en animales.

Tabla de instrumentos

Año	Autor	Título	País	Resumen
2015	Annane, D., Bellissant, E., Bollaert, P., Briegel, J, Keh, D., y Kupfer, Y.	Corticosteroides para el tratamiento de la sepsis	Francia	Meta-análisis acerca del uso de esteroides en sepsis. Sus resultados demostraron reducción de las tasas de mortalidad cuando se usaban dosis bajas por periodos prolongados de tiempo.
2016	Annane, D., Buisson, C., Cariou, A., Martin, C., Misset, B., Renault, R., Lehmann, B.,	Design and conduct of the activated protein C and corticosteroids for human septic shock	Francia	Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo en pacientes con shock séptico que fueron tratados con hidrocortisona, fludrocortisona y activador

	Millul, V., Maxime, V., Bellissant, M.	(APROCCHSS) trial.		de proteína C. Sus resultados se limitaron a los esteroides debido al retiro del activador de proteína C del mercado.
2017	Annane, D., Pastores, S., Rochweg, B., Arlt4, W., Balk, R., Beishuizen, A., Briegel, J., Carcillo, J., Christ-Crain, M., Cooper, M., Marik, P., Meduri, G., Olsen, K., Rodgers, S., Russell, J., y Van den Berghe, G.	Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)	Francia	Meta-análisis acerca del uso de esteroides en paciente con insuficiencia adrenal asociada. Sus resultados destacan que la corticoterapia debe ser reservada para pacientes exclusivamente con shock y además que esta debe ser a dosis bajas por más de 3 días.
2018	Annane, D., Renault, A., Buisson, C., Megarbane, B., Quenot, J., Siami, S.,	Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego basado en la administración de hidrocortisona más fludrocortisona en

	Cariou, A., Forceville, X., Schwebel, C., Martin, C., Timsit, J., Misset, B., Ali Benali, M., Colin, G., Souweine, B., Asehnoune, K., Mercier, E., Chimot, L., Charpentier, C., François, B., Boulain, F., Petitpas, F., Constantin, J., Dhonneur, G., Baudin, F., Combes, A., Bohé, J., Loriferne, J., Amathieu, R., Cook, F., Slama, M., Leroy, O., Capellier, G., Dargent, A., Hisseem, T., Maxime, V., y Bellissant, E.			pacientes con shock séptico. Sus resultados destacaron menores tasas de mortalidad y menor necesidad de vasopresores.
2016	Bentzer, P., Fjell, C., Walley, K.,	Plasma cytokine levels predict response to	Suecia	Ensayo clínico enfocado en determinar marcadores

	Boyd, J., y Russell, J.	corticosteroids in septic shock.		de respuesta a la corticoterapia en pacientes con shock séptico. Sus resultados evidenciaron que la IL-3, IL-6 y el CCL4, pueden proporcionar fidedigna información con respecto a la respuesta del tratamiento con esteroides.
2018	Doluee, M., Salehi, M., Gharaee, A., Jalalyazdi, M., y Reihani, H.	The effect of physiologic dose of intravenous hydrocortisone in patients with refractory septic shock: a randomized control trial	Irán	Ensayo clínico aleatorizado acerca del uso de la hidrocortisona en pacientes con shock refractario. Sus resultados fueron muy heterogéneos y sus diferencias no fueron significativas con respecto a mortalidad y reversión de la enfermedad.
2018	Fang, F., Zhang, Y., Tang, J., Lunsford, D., Li, T., Tang, R., He, J., Xu, P., Faramand, A., Xu, J., y You, C.	Association of Corticosteroid Treatment with Outcomes in Adult Patients with Sepsis	China	Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados sobre el efecto de los corticosteroides en sepsis. Sus resultados destacaron reducción de la mortalidad a los 28 días, menor necesidad de vasopresores, menor estancia en UCI, pero mayor riesgo de hiperglicemia e hipernatremia.

2017	Gibbison, B., López, J., Higgins, J., Miller, T., Angelini, G., Lightman, S., y Annane, D.	Corticosteroids in septic shock: a systematic review and network meta-analysis	Reino Unido	Meta-análisis con respecto a los efectos de los corticosteroides en shock séptico. Sus resultados no demostraron beneficios con relación a la mortalidad, pero el uso de hidrocortisona si se asoció a mayor reversión del shock.
2016	Haddadi, A., Lemdani, M., Laribi, K.	Efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock	Francia	Revisión sistémica enfocada en determinar la eficacia de los esteroides en el shock séptico. Sus resultados destacaron que dosis bajas de hidrocortisona por al menos 5 días ejercían significativamente en la reversibilidad del shock, sin riesgo de complicaciones mayores.
2018	Infante, M., Piñero, M., Goñi, I., Ferrando, C., Andía, R., Girón, G.	Administración de corticoides a los pacientes con sepsis grave y mejora de su mortalidad intra-hospitalaria: Una revisión sistemática	España	Meta-análisis con respecto al uso de corticoides en sepsis grave. Sus resultados evidencia beneficios en la reversión del shock, pero sin mejoría de la mortalidad hospitalaria.

2019	Kang, J., Han, M., Hong, S., Lim, C., Koh, Y., y Huh, J.	Effect of adjunctive corticosteroid on 28-day mortality in neutropenic patients with septic shock	Alemania	Ensayo clínico sobre el rol de los corticosteroides en pacientes con shock séptico neutropénicos. Sus resultados no destacan beneficios en relación a tasas de mortalidad y además la incidencia de sangrado gastrointestinal y neumonías incrementó.
2016	Keh, D., Trips, E., Marx, G., Wirtz, S., Abduljawwad, E., Bercker, S., Bogatsch, H., Briegel, J., Engel, C., Gerlach, H., Goldmann, A., Kuhn, S., Hüter, L., Hellmann, A., Nierhaus, A., Kluge, S., Lehmke, J., Loeffler, M., Oppert, M., Resener, K., Schädler, D., Schuerholz, T., Simon, P., Weiler, N.,	Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients with Severe Sepsis, The HYPRESS Randomized Clinical Trial	Alemania	Ensayo clínico sobre los efectos de la hidrocortisona en el desarrollo del shock séptico. Sus resultados destacaron que pacientes que no se encuentran en shock, no deben ser tratados con esteroides, ya que no se genera ningún beneficio.

	Weyland, A., Reinhart, K., y Brunkhorst, F.			
2019	Lemieux, S. y Levine, A.	Low-dose corticosteroids in septic shock: Has the pendulum shifted?.	Inglaterra	Meta-análisis enfocado en determinar el efecto de dosis bajas de corticosteroides en pacientes con shock séptico. Sus resultados resaltan los cuantiosos efectos positivos que poseen dosis bajas en términos de reversibilidad, sin incrementar el riesgo de efectos adversos.
2019	Lian, X., Huang, D., Cao, Y., Wei, Y., Lian, Z., Qin, T., He, P., Liu, Y., Wang, S.	Reevaluating the Role of Corticosteroids in Septic Shock: An Updated Meta- Analysis of Randomized Controlled Trials	China	Meta-análisis de ensayos aleatorizados controlados en pacientes con shock séptico tratados con corticosteroides versus placebo. Sus resultados no revelaron datos representativos con respecto a la mortalidad a los 28 días, sin embargo, hubo menor estancia en UCI, menor estancia hospitalaria y mayor riesgo de hiperglicemia.
2018	Long, B., y April, M.	Do Corticosteroids Improve Mortality	Estados Unidos	Ensayo clínico acerca del uso de hidrocortisona y

		or Shock Reversal in Patients With Septic Shock?		metilprednisolona versus placebo en pacientes con shock séptico. Sus resultados revelaron mejorías en la reversibilidad en grupos tratados con hidrocortisona, pero no cambios positivos en la mortalidad.
2017	Marik, P., Khangoora, V., Rivera, R., Hooper, Michael y Catravas, J.	Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock	Estados Unidos	Ensayo clínico retrospectivo acerca de la respuesta en paciente con shock séptico sobre la asociación de la vitamina y tiamina a la hidrocortisona. Sus resultados destacaron mejorías en las tasas de mortalidad, mejoría en SOFA, menos días con vasopresores y ningún paciente progreso a falla orgánica.
2017	Marshall, J.	Steroids Redux: Targeting the Mineralocorticoid Axis in Sepsis	Canada	Meta-análisis de la literatura acerca del rol de los mineralocorticoides en sepsis. Sus resultados destacan que grandes beneficios pueden ser obtenidos si se asocian mineralocorticoides a las terapias estándar.

2018	Meyer, E., Nenke, M., Rankin, W., Lewis, J., Konings, E., Slager, M., Jansen, T., Bakker, J., Hofland, J., Feelders, R., y Torpy, D.	Total and high affinity corticosteroid- binding globulin depletion in septic shock is associated with mortality	Australia	Ensayo clínico acerca de la disminución de proteínas de unión de corticosteroides. Sus resultados destacaron que pacientes con shock séptico que se encuentran con disminución de dichas proteínas presentan un incremento de la mortalidad, por lo tanto, la administración de glucocorticoides podría ejercer importantes efectos en la corrección de dicha alteración.
2015	Nenke, M., Rankin, W., Chapman, M., Stevens, N., Diener, K., Hayball, J., Lewis, J. y Torpy, D.	Depletion of high- affinity corticosteroid- binding globulin corresponds to illness severity in sepsis and septic shock; clinical implications	Nueva Zelanda	Ensayo clínico sobre la asociación de la disminución de proteínas de unión de corticosteroides e incrementos en la mortalidad. Sus resultados son positivos, lo cual representa que en efecto a una asociación en el incremento de la mortalidad en pacientes con shock séptico y bajas concentraciones de proteínas de unión.

2017	Polat, G., Ugan, R., Cadirci, E., y Halici, Z.	Sepsis and Septic Shock: Current Treatment Strategies and New Approaches	Turquía	Revisión sistémica sobre nuevas estrategias terapéuticas en el shock séptico. Sus resultados evidencian beneficios al usar esteroides a bajas dosis y por periodos mayores de tiempo.
2015	Póvoa, P., Salluh, J., Martinez, M., Guillamat-Prats, R., Gallup, D., Al-Khalidi, H., Thompson, B., Ranieri, V. y Artigas, A.	Clinical impact of stress dose steroids in patients with septic shock: insights from the PROWESS-Shock trial	Portugal	Ensayo clínico basado en los aspectos postulados en el ensayo PROWESS. Sus resultados no demostraron ningún beneficio en tratar pacientes con shock séptico con corticosteroides solo o en asociación con drotrecogin-alfa-activado.
2017	Qinq-quan Lv., Xiao-hua Gu., Qi-hong Chen., Jiang-quan Yu., Rui-quiang Zheng.	Early initiation of low-dose hydrocortisone treatment for septic shock in adults: A randomized clinical trial	China	Ensayo clínico acerca del uso temprano de bajas dosis de hidrocortisona en pacientes con shock séptico. Sus resultados demostraron cuantiosa mejoría en la reversibilidad del shock, disminuyendo la estancia en UCI y hospitalaria, pero sin cambios significativos en la mortalidad a los 28 días.

2016	Rhodes. A., Evans. L., Alhazzani. W., Levy. M., Antonelli. M., Ferrer. R., Kumar. A., Sevransky. J., Sprung. C., Nunnally. C., Rochweg. B., Rubinfeld. G., Angus. D., Annane. D., Beale. R., Bellinghan. G., Bernard. G., Chiche. J., Coopersmith. C., De Backer. D., French. C., Fujishima. S., Gerlach. H., Hidalgo. J., Hollenberg. S., Jones. A., Karnad. D., Kleinpell. R., Koh. Y., Lisboa. T., Machado. F., Marini. J., Marshall. J., Mazuski. J.,	Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis y el shock séptico	Reino Unido	Guía europea sobre el manejo de la sepsis y el shock séptico, destaca que los esteroides pueden ser utilizados solo en pacientes con shock séptico que no responde a una adecuada reanimación con fluidos y vasopresores.
------	---	---	-------------	--

	McIntyre. L., McLean. A., Mehta. S., Moreno. R., Myburgh. R., Navalesi. P., Nishida. O., Osborn. T., Perner. A., Plunkett. C., Ranieri. M., Schorr. C., Seckel. M., Seymour. C., Shieh. L., Shukri. K., Simpson. S., Singer. M., Thompson. T., Townsend. T., Van der Poll. T., Vincent. J., Wiersinga. J., Zimmerman. J., Dellinger. P.			
2018	Rygaard, S., Butler, E., Granholm, A., Hylander, M., Cohen, J., Finfer, S., Perner, A., Myburgh, J.,	Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta- analysis and trial	Australia	Estudio secuencial de ensayos clínicos basado en la aplicación de bajas dosis de corticosteroides en shock séptico. Sus resultados destacaron menor estancia en UCI, menor duración de

	Venkatesh, B. y Delaney, A.	sequential analysis		ventilación mecánica y menor duración del shock.
2017	Salluh, J., y Povo, P.	Corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a concise review	Portugal	Revisión sistémica con respecto al uso de esteroides en sepsis y shock séptico. Sus resultados destacan que no debería usarse corticosteroides en sepsis o shock séptico debido a que no hay beneficios.
2018	Schlegel, A., Sheer, C., Simpson, S., Gunst, J., Van den Berghe, G., Arafah, B., Venkatesh, B., Finfer, S., Myburgh, J., Annane, D., Renault, A. y Bellissant, E.	Glucocorticoids with or without Fludrocortisone in Septic Shock	Estados Unidos	Meta-análisis del ADRENAL, APROCCHSS, COITSS y CORTICUS. Destacan que los beneficios de la corticoterapia en la respuesta vasopresora se debe a la propiedad mineralocorticoide de la hidrocortisona y proponen que la fludrocortisona pudiese mejorar dichos resultados.
2015	Seymour, C., y Rosengart, M.	Septic Shock Advances in Diagnosis and Treatment.	Estados Unidos	Meta-análisis acerca de los avances en el tratamiento del shock séptico. Sus resultados demostraron que las dosis bajas de corticosteroides ejercían mayores beneficios al ser

				usadas en pacientes con shock que no responde a vasopresores.
2018	Suffredini, A.	A Role for Hydrocortisone Therapy in Septic Shock	Estados Unidos	Meta-análisis de 8 ensayos clínicos de pacientes con shock séptico tratados con hidrocortisona. Sus resultados no destacaron beneficios en términos de mortalidad, pero si menor duración de ventilación mecánica.
2018	Venkatesh, B., Finfer, S., Cohen, J., Rajbhandari, D., Arabi, Y., Bellomo, R., Bilot, L., Correa, M., Glass, P., Harward, M., Joyce, C., McArthur, C., Perner, A., Rhodes, A., Thompson, K., Webb, S., Myburgh, J.	Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock	Nueva Zelanda	Ensayo clínico aleatorizado de pacientes con shock séptico que fueron tratados con hidrocortisona versus placebo. Sus resultados destacaron una mayor resolución del shock, menor necesidad de ventilación mecánica, pero no menor mortalidad a los 28 días.
2016	Villalobos, M., Salazar, N.,	Corticoesteroides en shock séptico:	Costa Rica	

	Valverde, A., y Arroyo, G.	¿Cuándo utilizarlos?		Meta-análisis acerca del rol de los corticoides en el shock séptico. Sus resultados evidencian mucha heterogeneidad en la literatura actual, sin embargo, destaca mayor reversibilidad, pero no menor mortalidad.
2018	Yuhan zhu, Yongyao wen, Qimin jiang, Nan guo, Yangping cai, Xiaoxu shen.	The Effectiveness and Safety of Corticosteroids Therapy in Adult Critical Ill Patients with Septic Shock: A Meta-Analysis of Randomized Controlled trials	China	Meta-análisis acerca de la efectividad y seguridad de la corticoterapia en el shock séptico. Sus resultados no demostraron mejoría en las tasas de mortalidad, pero si evidenciaron menor estancia en UCI y hospitalaria sin incremento de riesgo de infección secundaria.

Recolección, análisis e interpretación de la información

Para este proceso investigativo se eligió como medio de recolección de datos las tablas comparativas (Apéndice F), permitiendo a través de ellas la comparación, el análisis e interpretación de los datos obtenidos tanto teóricos, como numéricos entre los diferentes autores, lo que a su vez permitirá determinar la eficacia o desventaja del empleo de glucocorticoides en el manejo del shock séptico, determinar su incidencia en la mortalidad de los pacientes y contribuir a enumerar si existen datos clínicos que definan la existencia o

ausencia de la reversibilidad de los pacientes con shock séptico, en quienes se apliquen terapia corticoesteroides.

CAPITULO IV: ANÁLISIS

A pesar de diversos estudios realizados sobre los glucocorticoides, aún existe controversia al ser empleados en el tratamiento del shock séptico, a pesar de esto, su uso en el manejo del paciente con este síndrome posee diversos beneficios en la fisiopatología que engloba el cuadro del shock séptico que contribuye a su vez en la regresión del mismo y en la disminución de la progresión hacia complicaciones más severas del paciente con esta patología, por su parte también se describen diversas desventajas propias del empleo de corticosteroides.

Ventajas y desventajas del uso de los corticosteroides en el manejo del shock séptico

Existen diversos tipos de glucocorticoides, cada uno de ellos con diferentes propiedades que favorecen a los pacientes en estados de shock séptico, en dependencia de esto es la razón de que se emplee un tratamiento u otro.

Ventajas de los glucocorticoides

En un metaanálisis en el cual, se evalúan estudios de ensayos clínicos controlados randomizados o aleatorios de doble ciego, Long y April (2018) determinan la variabilidad de acciones que poseen los diversos tipos de corticoides como es el caso de la hidrocortisona, este tipo de corticosteroide no solo posee una acción inmunomoduladora si no que se caracteriza por presentar altas propiedades mineralocorticoides y vasoactivas, a diferencia de la metilprednisolona y la dexametasona que corresponde a otro tipo de corticosteroide que poseen una mayor actividad inmunomoduladora, dichas características otorgan efectos favorables en el shock séptico. (p.35)

Por otra parte Haddadi, Lemdani y Laribi (2016) en una revisión sistémica de ensayos aleatorios en los cuales, se emplea hidrocortisona o sus equivalentes a dosis bajas (200-300mg/dl) durante un periodo de 5 días determinaron que en los pacientes con shock séptico generan una disminución de la inflamación local producto de la acción de los corticosteroides en la inhibición de la migración de macrófagos y neutrófilos hacia los sitios de inflamación,

además posee la capacidad de inhibir y disminuir la síntesis de interleucinas por parte de las células inmunitarias (macrófagos y los monocitos) entre las cuales se encuentran la IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6 y la IL-12 así como el TNF- α , también inhibe quimiocinas, eicosanoides y bradiquininas, confiriéndole la función inmunomoduladora característica de los corticosteroides. (p.290).

Así también lo resaltan Bentzer, Fjell, Walley, Boyd y Russell (2016) en su ensayo clínico de 165 pacientes donde se aplica hidrocortisona a dosis bajas (250mg) por 7 días obtienen como resultado la disminución pronunciada de citoquinas durante las primeras 24 horas de tratamiento, de las citoquinas que logra reducir aparte de las mencionadas en la revisión descrita previamente también se reduce CCL4 una citocina encargada junto con otras de reclutar células encargadas de regular la inflamación como las células T del sistema inmunológico. (p.1977)

Marik, Khangoora, Rivera, Hooper y Catravas (2017) en su ensayo clínico observacional retrospectivo en el cual, se tomaron 47 pacientes adultos con sepsis y shock séptico que se ubicaban en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y los cuales fueron tratados con corticosteroides a bajas dosis (hidrocortisona 50mg) más vitamina C (6 g/d) y tiamina (200mg cada 12h) intravenosa, demostrando que la aplicación de hidrocortisona junto con ambas vitaminas generaba una disminución en la producción de mediadores proinflamatorios. (p.1235)

Apoyando los estudios descritos previamente, además se describe la capacidad de inhibición del factor nuclear Kappa β (NF- $\kappa\beta$), aumenta la unión entre las células endoteliales y epiteliales y preserva a su vez la función del endotelio vascular, posee también la capacidad preservar el flujo a nivel de la microcirculación, contribuyen en la síntesis de catecolaminas, contribuye en el aumento de la sensibilidad a los vasopresores y por ultimo aumenta la expresión del transportador de sodio vitamina C-2 (SVCT), el cual se ve inhibido por la acción de las citoquinas proinflamatorias. Todos estos mecanismos suceden de forma sinérgica al actuar en conjunto la hidrocortisona y la vitamina C. (Marik *et al.*, 2017, p.1235)

Los pacientes que poseen una acción conjunta con Hidrocortisona más vitamina C y tiamina se caracterizan por prevenir una progresión de la insuficiencia orgánica y evitar la aparición de daño renal agudo, lo cual según los ensayos realizados se debe a los efectos múltiples que posee la adhesión de los tres agentes actuando desde diversos puntos a nivel orgánico y de forma sinérgica. Dentro de los efectos positivos descritos por el ensayo clínico de la vitamina C engloba la capacidad de eliminación de radicales libres de oxígeno que trae complicaciones cardiovasculares lo que le confiere un potente efecto antioxidante unido a los mismos efectos que genera la aplicación de hidrocortisona lo que explica su acción sinérgica al administrar un corticosteroide. (Marik *et al.*, 2017, p.1236)

La acción inhibitoria de los corticosteroides sobre la inflamación bloqueando la expresión del NF- κ B se encuentra también respalda por una revisión sistémica realizada por Villalobos, Salazar, Valverde y Arroyo (2016), quienes además determinan que los corticosteroides a dosis moderadas (Hidrocortisona) poseen diversas acciones en la fisiopatología de la sepsis entre los cuales destaca el aumento de la densidad capilar, la regulación positiva de los altos niveles de óxido nítrico; lo que permite a su vez contribuir al aumento de la perfusión orgánica obteniendo dichos resultados una hora después de la administración de hidrocortisona en los pacientes, como contribución a las acciones vasculares posee efectos positivos al permitir un aumento de las resistencias vasculares periféricas contribuyendo a una mejor acción de los vasopresores gracias al aumento de la sensibilidad vascular a los agonistas adrenérgicos α -1 con la característica de que a pesar de dichas acciones no genera afectación del índice cardiovascular ni en la circulación pulmonar. (p.13).

Haddadi *et al.* (2016) en su revisión sistémica de ensayos aleatorios comparte también la posición de que el cortisol genera acciones a nivel del endotelio vascular contribuyendo a la preservación de la presión arterial y la permeabilidad vascular. Además, permite conservar los volúmenes intravasculares regulando los niveles de agua corporal, lo cual demuestra ser independiente de los efectos mineralocorticoide y de las acciones del sistema nervioso simpático. Por otra parte, la administración de cortisol estimula al musculo liso intravascular lo que permite aumentar la sensibilidad endotelial a sustancias vasoactivas que generan a su

vez vasoconstricción, como es el caso de la acción de la angiotensina II y de las catecolaminas. (pp.490-491)

Por su parte, para contribuir a preservar los niveles de sangre que llegan hacia los tejidos el tratamiento con cortisol contribuye en el aumento de la síntesis de la enzima que se encarga de promover la liberación del óxido nítrico a nivel endotelial llamada como óxido nítrico sintetasa que unido a la inhibición que ejerce la modulación del cortisol en la producción de la ciclooxigenasa contribuye a la acción anti-inflamatoria, participando también en esta acción la estimulación para una mayor producción de factores antiinflamatorios como el receptor agonista de IL-1, el receptor soluble del factor de necrosis tumoral (TNF), IL-10 y el factor de crecimiento transformante 1. A demás, se resalta que los corticosteroides estimulan la secreción de calcio a nivel renal al momento que disminuyen la reabsorción del mismo. (Haddadi *et al.*, 2016, pp.490-491)

Lemieux y Levine (2019) en un meta-análisis basado en la revisión de grandes estudios como el ADRENAL, APROCCHSS y CORTICUS donde se les administra únicamente hidrocortisona a los pacientes en bajas dosis (200mg/d) o la combinación de hidrocortisona y fludrocortisona en bajas dosis (50mg y 50µg respectivamente) también sustenta la capacidad que posee los corticosteroides en contribuir en la propiedad antiinflamatoria aumento la producción de factores que contribuyen en los procesos para reducir la inflamación lo que lleva a la reducción del potencial daño que genera la desregulación de las sustancias inflamatorias, por otra parte por medio del aumento de las resistencias vasculares sistémicas lo que genera un aumento en la rigidez del vaso sanguíneo contribuye a mejorar la función cardiovascular del paciente son shock séptico. (p.2)

Además, Lemieux *et al.* (2019) llegan a la misma conclusión que otros estudios en establecer la contribución que representa la terapia en la mejora a nivel endotelial de los efectos antagonistas adrenérgicos α -1 sobre la contractibilidad vascular, por medio de la acción de los receptores mineralocorticoide ubicados a nivel renal se promueve la retención de sodio y agua lo que ayuda a restaurar los volúmenes efectivos intravasculares genera un efecto positivo a nivel sistémico. (p.2)

Por otra parte, en el estudio ADRENAL, los pacientes que recibieron bajas dosis de hidrocortisona (200mg) en infusión continua a diferencia de la aplicación de bolos intravenosos presentaron una disminución en la frecuencia de hiperglicemias, sin embargo, en el último consenso internacional del Surviving Sepsis Campaign no recomiendan la administración de infusión continua de corticosteroides. Además, el empleo de dosis bajas de corticosteroides no se asocian con el aumento de casos de pacientes con superinfección (segunda infección que ocurre tras una anterior ocasionada generalmente por un agente microbiano diferente). (Lemieux *et al.*, 2019, p.5)

Así también, lo recalca Suffredini (2018) en su meta-análisis, en el cual, se revisaron 8 estudios con más de 10.000 pacientes estableciendo que a partir del estudio APROCCHSS, los pacientes tuvieron bajas tasas de superinfección en comparación con otros estudios donde no ocurrió lo mismo. (p.861)

Más adelante en una revisión sistémica y meta-análisis realizado por Fang *et al.* (2018) a partir de 37 ensayos randomizados y 2 controlados con 9564 pacientes con sepsis determinaron que el uso de corticosteroides (Hidrocortisona o sus equivalentes) a dosis bajas y altas (< 400 mg/d y > 400 mg/d) por un periodo menor o mayor a los 4 días no se determinaron efectos adversos que incluían sangrados gastroduodenales o la propensión a la superinfección. (p.4)

En el ensayo clínico de Annane *et al.* (2018) multicéntrico, randomizado de doble ciego con 1241 pacientes en la UCI con shock séptico donde se emplea hidrocortisona (50mg/d) más fludrocortisona (50µg/d) por 7 días no presentaron riesgo de sangrado gastroduodenal o secuelas neurológicas apoyando el meta-análisis previo. Por otra parte, este ensayo clínico también resalta las funciones favorables que genera el empleo de corticosteroides a nivel cardiovascular mejorando el volumen efectivo circulante por medio de la acción mineralocorticoide y por el aumento de las resistencias vasculares sistémicas contribuyendo a la mejora de la función cardiovascular, este último efecto se relaciona con la presencia de receptores de glucocorticoides que se encuentran en el endotelio vascular, esto a su vez marca

la pauta de la disminución en la necesidad en el empleo de vasopresores concomitantes. (p.815)

El ensayo clínico radomizado, de doble ciego, multicéntrico con 380 pacientes a quienes se les administró dosis bajas de corticosteroides (Hidrocortisona 200mg/d) por 5 días llamado HYPRESS, Keh *et al.* (2016) determina que los pacientes tratados con hidrocortisona presentan un bajo riesgo de desarrollar *delirium*. (p.1782)

Venkatesh *et al.* (2018) determina a partir del ensayo clínico denominado ADRENAL, el cual es un estudio, cuyo método es controlado, aleatorio, de doble ciego y con grupo paralelo utilizando 3800 pacientes a quienes se les administró bajas dosis de hidrocortisona (200mg/d) en infusión continua por 7 días concluyeron que dichos pacientes mayores de 18 años con shock séptico ingresados en la UCI tenían menores porcentajes de transfusión sanguínea en comparación con los pacientes de control. (p.803)

En un estudio retrospectivo con 287 pacientes mayores de 18 años en el cual, se emplea hidrocortisona intravenosa a dosis de 10mg/h que tenían neutropenia Kang, Han, Hong, Lim, Koh y Huh (2019) determinaron que el manejo con corticosteroides preserva la función fagocítica de los neutrófilos además de proporcionar protección contra la producción excesiva de tejido tóxico. (p.1780)

Salluh y Póvoa (2017) en su revisión sistémica de estudios observacionales y ensayos radomizados controlados de los últimos 10 años donde se aplica el manejo de los pacientes con shock séptico hidrocortisona 200mg/d o sus equivalentes concluyeron que estos pacientes se veían beneficiados con la terapia al presentar acciones inmunomoduladora mediadas por los corticosteroides en los procesos inflamatorios, permitiendo regular la respuesta inflamatoria desproporcionada lo que lleva a la reducción de las infecciones severas y la reducción de la mortalidad de los pacientes con shock séptico. (p.48)

Desventajas de los corticosteroides

A pesar de las diversas ventajas que posee la terapia con corticosteroides en el paciente con shock séptico y que se mencionaron con anterioridad, el manejo con corticosteroides también se caracteriza por presentar diversas desventajas que en algunos casos contradice varios estudios realizados.

Nenke *et al.* (2015) en su ensayo clínico prospectivo, observacional de cohorte en 33 pacientes adultos entre los 46 y 61 años con sepsis y shock séptico admitidos en la UCI y agrupados, según la gravedad en la que se encontraban que la administración aguda de hidrocortisona no incide en la secreción de la globulina de unión a corticosteroides (CBG) por parte de los hepatocitos, además aquellos pacientes que asocian una administración de corticosteroides a largo plazo, a diferencia de la administración aguda, se caracterizan por presentar una disminución de la CBG total, así como la capacidad de unión del cortisol a la proteína que lo transporta, refiriéndose a la CBG que es una tipo de proteína a la cual está unida un 80% de los corticosteroides para así poder transportarse en sangre y de esta manera llegar al sitio de inflamación. (p.6)

Long *et al.* (2018) en su meta-análisis, en el cual, incluyen ensayos controlados aleatorios de doble ciego determinaron que la metilprednisolona en comparación con la hidrocortisona posee una menor probabilidad de contribuir en la reversibilidad del shock en pacientes con shock séptico. Así también resaltan que la metilprednisolona tiende a aumentar los niveles de mortalidad en comparación con el tratamiento de dexametasona. (p.34)

En el meta-análisis de Haddadi *et al.* (2016) se determina que, la administración de hidrocortisona o equivalentes a dosis bajas (200-300mg/d) por 5 días trae como consecuencias diversas desventajas que forman parte de los efectos secundarios propios del manejo con corticosteroides, entre estos destacan el aumento de la resistencias de los tejidos periféricos a las acciones de la hormona insulina, lo que contribuye a generar estados de hiperglicemia, a lo que también se une la inhibición de la extracción celular de glucosa. (p.490)

Por otra parte, el tratamiento con corticosteroides también estimula la secreción de glucagón por parte de las células alfa a nivel pancreático estimulando de esta manera la gluconeogénesis, además afecta el metabolismo de los lípidos y estimula la lipólisis de las células grasas llevando a una disminución de la captación de glucosa por parte de los adipocitos. También resalta en esta revisión que la administración de corticosteroides genera una inhibición en la síntesis proteica, así como la activación de la degradación de proteínas musculares liberando los aminoácidos que sirven como una base para la gluconeogénesis. A nivel óseo, los corticosteroides activan los osteoclastos e inhibe, de forma directa la acción de los osteoblastos, por otro lado, a nivel del tracto gastrointestinal inhibe la reabsorción de calcio y disminuye la reabsorción renal de calcio aumentando a su vez la secreción renal de calcio. (Haddadi *et al.*, 2016, p.490)

Una de las complicaciones que genera el uso de corticosteroides a dosis altas es la aparición de úlceras gastroduodenales, además se determina que también promueve el riesgo de aparición de superinfección en especial con el empleo de fludrocortisona, así como de infecciones nosocomiales, por otra parte, genera una que las heridas cicatricen de una forma más lenta y tardía, ocasiona descompensación de los pacientes con diabetes *mellitus* y ocasiona en casos raros neuro-miopatía. (Haddadi *et al.*, 2016, p.498)

En una revisión sistémica de 9 artículos realizada por Infante, Piñero, Goñi, Martínez, Horno y Girón (2018) determinaron que efectivamente, el manejo con corticosteroides es propenso a ocasionar estados de hiperglicemia en el paciente con shock séptico (p.622)

Así también lo señala Annane *et al.* (2017) en una revisión sistémica de toda la literatura relevante sobre CIRCI, en la cual, se emplea hidrocortisona a dosis < 400mg/d por más de 3 días también resalta la predominancia de hiperglicemia en los pacientes con shock séptico que son tratados con dosis de corticosteroides, no obstante esta revisión resalta que dicho efecto secundario tan común no incrementa el riesgo de infecciones secundarias en estos pacientes por lo que no incrementa tampoco la morbilidad del paciente. (p.1758)

Annane, Bellissant, Briegen, Keh y Kupfer (2015), quienes con base en su revisión sistémica de ensayos controlados radomizados realizada con 33 estudios con al menos 4268 pacientes y con dosis de empleo de hidrocortisona o sus equivalentes de < 400mg/d, además de concordar con lo descrito previamente resalta la presencia de asociación entre el tratamiento con corticosteroides y el aumento del riesgo de presentar niveles de sodio elevados en sangre. (p.2)

Villalobos *et al.* (2016) en su revisión sistémica resalta no solo la incidencia de sangrados gastrointestinales si no también la presencia significativa de hipernatremia en los datos de laboratorio en los pacientes con shock sépticos que son tratados con dosis de corticosteroide intravenosos. (p.17) Así también concuerda Lemieux *et al.* (2019) quien establece en su meta-análisis la alta incidencia del riesgo que poseen los pacientes de presentar hipernatremia al ser tratados con corticosteroides (p.2)

De forma más aislada Venkatesh *et al.* (2018) en su ensayo clínico ADRENAL determinó la presencia de serios eventos adversos que se asocian con la administración de corticosteroides como es el caso de la miopatía que se hizo presente en solo dos pacientes, la presentación de isquemia intestinal y shock circulatorio en únicamente un paciente al administrar infusión de hidrocortisona en dosis bajas por 7 días. (p.806)

Fang *et al.* (2018) añade a partir de su revisión sistémica de 37 ensayos clínicos radomizados controlados con 9564 pacientes determina que, el manejo con corticosteroides (hidrocortisona) realmente no genera una disminución de la estancia hospitalaria del paciente con shock séptico, destacando además la contribución en la ausencia en la disminución de días con ventilación mecánica del paciente en la unidad de cuidados intensivos, en un periodo de 28 días. (p.6)

Lemieux y Levine (2019) en su meta-análisis, en el cual valoró tanto el estudio ADRENAL como el APROCCHSS determinó que, los corticoides no deben ser discontinuados de forma abrupta, ya que esta acción se asocia con inestabilidad hemodinámica y un aumento significativo de los mediadores inflamatorios en los pacientes

con shock séptico. Por eso se cree a partir de esto que los corticoides poseen en el manejo de la sepsis y el shock séptico una función mitigadora de la respuesta inmunológica adversa propia de los pacientes con un síndrome séptico. (p.5)

Tabla número 1

Cuadro comparativo de ventajas y desventajas del uso de corticosteroides en pacientes con shock séptico

Ventajas	Desventajas
1. Propiedad mineralocorticoides y vasoactivas.	2. No incide en la secreción de CBG a nivel hepático.
3. Posee altos efectos inmunomoduladores.	4. Administración crónica de corticosteroides se asocia con una reducción en los niveles totales de CBG, así como la disminución de la afinidad del cortisol a la proteína transportadora.
5. Disminución de la inflamación local.	6. Metilprednisolona tiene menos probabilidad de revertir el shock séptico que la hidrocortisona.
7. Inhibición o disminución de la síntesis de citocinas.	8. Metilprednisolona tiende a tener un mayor aumento en la mortalidad en comparación con la dexametasona.
9. Estimulan la producción de factores antiinflamatorios.	10. Resistencia de los tejidos a la insulina.
11. Inhibición del factor nuclear Kappa β (NF- $\kappa\beta$).	12. Hiperglicemia
13. Aumenta la expresión del SVCT.	14. Inhibición de la extracción de la glucosa ubicada dentro de la célula.
15. Preservación del flujo a nivel microvascular.	16. Estimula la secreción de glucagón.
17. Aumenta la sensibilidad a los vasopresores	18. Estimula la gluconeogénesis
19. Aumento de la sensibilidad vascular a los agonistas adrenérgicos α -1	20. Estimula la lipólisis de las células grasas.

21. Contribuye a la síntesis de catecolaminas.	22. Disminuye el consumo de glucosa por los adipocitos.
23. Regulación de los niveles de óxido nítrico a nivel vascular.	24. Inhibe la síntesis de proteínas.
25. Aumento de la perfusión tisular.	26. Activa la degradación de proteínas musculares.
27. Preservación de la presión arterial	28. Activa los osteoclastos
29. Regulación de los volúmenes de agua intravascular	30. Inhibe los osteoblastos
31. Regulación de la permeabilidad capilar.	32. Disminuye absorción de calcio a nivel del digestivo
33. Aumento de la síntesis de la enzima óxido nítrico sintetasa.	34. Aparición de úlceras gastroduodenales cuando se utilizan dosis altas de corticosteroides.
35. Estimula la producción de factores antiinflamatorios	36. Aparición de superinfección e infecciones nosocomiales por el uso de dosis altas de corticosteroides.
37. Mejora la función cardiovascular	38. Cicatrización tardía de las heridas por la administración de altas dosis de corticosteroides.
39. No ocasiona superinfección en pacientes con shock séptico	40. Neuro-miopatía por la administración de altas dosis de corticosteroides.
41. No ocasiona riesgo de secuelas neurológicas.	42. Descompensación de la diabetes <i>mellitus</i> .
43. Disminución del uso concomitante con vasopresores.	44. Hipernatremia
45. Disminuye la incidencia de transfusiones sanguínea.	46. Sangrados gastrointestinales
47. Preserva la función fagocítica de los neutrófilos	48. Aparición de eventos adversos aislados: • Miopatía • Isquemia intestinal • Shock circulatorio
49. Acción inmunomoduladora.	
50. Aumenta la secreción de calcio a nivel renal.	
51. Aumenta la sensibilidad vascular a la angiotensina II y a las catecolaminas.	

Nota: La tabla comparativa número 1 fue realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento de los artículos designados para este capítulo.

Los pacientes con shock séptico se caracterizan por presentar una respuesta desregulada del huésped ante el proceso infeccioso, esta respuesta se compone de dos factores claves que contribuyen a las alteraciones orgánicas que se generan en los pacientes con esta enfermedad, los cuales corresponden al estado de hipoperfusión generalizada y la desregulación de la respuesta inflamatoria.

Los grandes estados de hipoperfusión orgánica son el resultado de alteraciones en la función cardiovascular y una desregulación marcada de los niveles óxido nítrico, a partir de esto, el fin de la administración de los corticosteroides es contribuir a restaurar la perfusión orgánica, el cual es uno de los puntos clave, que forman parte de los estados sépticos y que contribuyen a la disfunción de los órganos que presentan los pacientes, esto lo logran por medio de las diversas ventajas que posee la terapia con corticosteroides.

Una de las ventajas que contribuye a mejorar la perfusión orgánica es la actividad tanto glucocorticoide como mineralocorticoide que poseen los esteroides, en especial la acción mineralocorticoide que poseen en mayor medida ciertos esteroides como la hidrocortisona, cuya propiedad les confiere la capacidad de restablecer el flujo a expensas del aumento del volumen intravascular al retener sodio y agua a partir de los receptores ubicados en el túbulo contorneado distal y el túbulo colector de la unidad funcional renal (nefrona) por medio de la acción de la aldosterona. Esto a su vez aumenta la presión arterial contribuyendo a una mayor cantidad de sangre que llega hacia los tejidos.

El aumento de la presión arterial, la cual contribuye a restaurar la cantidad de sangre que llega a los tejidos se debe también a otra ventaja que posee la terapia con corticosteroides que se basa en generar un aumento en las resistencias vasculares periféricas, estimular la producción de catecolaminas y aumentar la sensibilidad de las células endoteliales a los

agonistas adrenérgicos α -1. Todo esto contribuye a la vasoconstricción arterial que aumenta la perfusión orgánica y contribuye a su vez a la disminución de la administración de fármacos vasopresores lo que lleva a observar una mejor en el estado del paciente y que forma parte de uno de los factores de reversión del shock séptico.

Por otra parte, los corticosteroides poseen la capacidad de balancear esta repuesta vasoconstrictora que genera la misma terapia, para evitar a su vez los procesos isquémicos por reducción del flujo sanguíneo hacia los tejidos, esto lo logran los esteroides por medio de la regulación de la síntesis de óxido nítrico por parte de la célula endotelial. Lo anterior, genera un balance entre los estados de vasoconstricción y vasodilatación arterial, factor beneficioso que también contribuye a establecer un nivel adecuado de óxido nítrico circulante, ya que en el shock séptico la hipoperfusión se debe además de la insuficiencia suprarrenal por un aumento exagerado de los niveles de óxido nítrico en sangre que generan los estados de vasodilatación exponencial en estos pacientes.

El segundo factor característico que contribuye a la irregularidad de la respuesta del huésped ante la infección es la exagerada respuesta inflamatoria que se genera en los estados sépticos y la falta concomitante de la síntesis de sustancias antiinflamatorias lo que contribuye a la disfunción orgánica del paciente que se genera producto de la alta lesión tisular por la acción repetitiva y constante de la respuesta inflamatoria que genera el huésped, la cual se ve reducida e inhibida gracias a otra de las ventajas que tiene la terapia con corticosteroides, la cual contribuye a inhibir la expresión del factor nuclear Kappa β , una molécula clave que participa en la activación de genes que codifica la síntesis y liberación de mediadores proinflamatorios en los monocitos, neutrófilos y mastocitos; lo cual implica como resultado una disminución en la producción de interleucinas y factor de necrosis tumoral – α , así como otras citocinas que participan en la respuesta inflamatoria. A pesar de esto, los corticosteroides poseen la ventaja de preservan la función fagocítica de los neutrófilos lo que permite conservar la capacidad de eliminación de los microorganismos exógenos.

Además, la terapia con hidrocortisona, la cual a partir de la extensa revisión realizada, es la seleccionada para aplicar en los pacientes con shock séptico recalcando la acción beneficiosa al emplearlo en bajas dosis. Dentro de las ventajas también destaca la contribución en la estimulación de la síntesis de factores e interleucinas antiinflamatorias que contribuye a la regulación y el balance de la respuesta inflamatoria alterada del huésped, en unión a lo descrito con anterioridad, contribuyen a la recuperación de los tejidos que se vieron afectados por la desregulación de la respuesta inflamatoria restituyendo de esta manera el equilibrio inmunológico. Por lo tanto, la característica inmunomoduladora tan importante que poseen los corticoides.

Cabe destacar, que la acción de los corticosteroides en la inhibición de la producción de interleucinas muchos más efectos beneficiosos de los que se creen, en especial con la disminución de la IL-6, ya que esto contribuye al cese de los estados procoagulantes que se generan en los estados sépticos por la acción de esta interleucina a nivel del endotelio vascular promoviendo la activación de la cascada de la coagulación. Esta ventaja contribuye a la reducción de los procesos isquémicos que se generan producto de la formación de trombos a nivel vascular.

Una de las razones que generan preocupación al utilizar corticosteroides es la probabilidad de que produzca una superinfección en los pacientes con shock séptico, sin embargo, una de las ventajas que tiene la terapia con corticosteroides a dosis bajas, la cual es la recomendada actualmente por el Surviving Sepsis Campaign, es que no se documentan complicaciones en los pacientes por una superinfección, lo cual evidencia que a pesar de su uso los pacientes no van a generar una invasión bacteriana diferente a la que ya poseen, no al menos producto de la terapia.

Las ventajas no son las únicas predominantes en la terapia con corticosteroides, también se hacen presentes las desventajas de su uso, dentro de las cuales destacan los niveles altos de sodio y glucosa en sangre.

La acción mineralocorticoide no solo permite mejorar la función cardiovascular si no que trae como desventaja y consecuencia los estados de hipernatremia que presentan los pacientes producto de la acción de la aldosterona que genera retención de sodio y agua en grandes medidas a nivel renal, a pesar del empleo de dosis bajas del tratamiento.

Otra desventaja de la terapia con corticosteroides es la estimulación de diversos factores que llevan al paciente a generar estados de hiperglicemia, entre los cuales se encuentra la resistencia a la insulina que genera a nivel de los tejidos periféricos, la disminución en la captación de glucosa por parte de los adipocitos y estimulación de la gluconeogénesis a nivel hepático, todo esto contribuye al aumento de los niveles de glucosa en sangre por lo que es importante la medición seriada de glicemia y el tratamiento concomitante de los pacientes con insulina, en especial principal precaución de los pacientes con diagnóstico de diabetes *mellitus*.

A pesar de lo descrito con anterioridad estos estados de hiperglicemia e hipernatremia no generan ninguna consecuencia clínica en el paciente y no contribuyen en el aumento de la morbilidad, a su vez, los niveles elevados de glucosa tampoco generan un incremento en el riesgo de infecciones secundarias.

Por su parte, los pacientes pueden generar estados de acidosis metabólica producto de la acción de los corticoides en los adipocitos, ya que estimula la apoptosis de los mismos, a pesar de esto ningún artículo revisado hizo referencia a la presencia o complicaciones en los pacientes, cuyas complicaciones médicas sean producidas por la elevación de cuerpos cetónicos producto de la destrucción de los adipocitos, por lo que se evidencia que la incidencia de los esteroides en la apoptosis del tejido adiposo es muy leve.

Además, otra de las desventajas de los corticosteroides se centra en el estímulo de los osteoclastos e inhibición de los osteoblastos a nivel óseo, también inhibe la absorción de calcio a nivel del tracto gastrointestinal, lo cual genera un aumento de los niveles de calcio en sangre, sin embargo, muchos de los estudios revisados no generaron opiniones al respecto de los estados de hipercalcemia que pudiesen tener los pacientes que reciban dicha terapia.

A su vez, actúan estimulando la secreción de calcio a nivel renal disminuyendo la reabsorción, por lo podrían compensar la cantidad de calcio circulante producto de los procesos mencionados con anterioridad.

También se determina que, la mayor cantidad de efectos adversos que surgen al utilizar los corticosteroides se genera producto de la utilización de dosis elevadas de ellos, generalmente > 400 mg/d. Cuando se utilizan en altas dosis, generalmente suelen producir úlceras gastroduodenales, lo cual propicia los sangrados digestivos altos, se generan superinfección en los pacientes y son mucho más propensos a las infecciones hospitalarias, lo que agravará el cuadro de shock séptico del paciente, además ocasiona la cicatrización tardía de heridas y neuro-miopatías. Por lo que el uso de altas dosis no es encuentra recomendado en la terapia de los pacientes con shock séptico, así lo establece el Surviving Sepsis Campaign y se evidencia que son por causas como las mencionadas.

Uno de los dilemas más representativos con respecto del uso de corticosteroides en pacientes con sepsis o shock séptico ha consistido en determinar, si dicha terapia produce una reversibilidad de la enfermedad, por lo tanto, en la presente revisión se ha realizado una exhaustiva búsqueda acerca de diversos aspectos que representen una remisión del estado séptico.

Aspectos clínicos de los corticosteroides que influyen de forma positiva en la reversibilidad del shock séptico

Uno de los dilemas más representativos con respecto del uso de corticosteroides en pacientes con sepsis o shock séptico ha consistido en determinar, si dicha terapia produce una reversibilidad de la enfermedad, por lo tanto, en la presente revisión se ha realizado una exhaustiva búsqueda acerca de diversos aspectos que representen una remisión del estado séptico.

Múltiples aspectos se han evaluado para establecer la reversibilidad del shock séptico, algunos de los cuales son destacados por Lian *et al.* (2019) en un meta-análisis de 21 estudios aleatorizados controlados que abarcaron 9043 pacientes exclusivamente con shock séptico,

en el cual, se estableció que un porcentaje significativo de pacientes presentaron una reducción de su estancia en unidades de cuidados intensivos (UCI), menor uso de la ventilación mecánica asistida y menor estancia hospitalaria. (p. 9)

De forma similar Suffredini (2018) en un meta-análisis de 8 estudios constituidos por más de 10,000 pacientes destacó importantes efectos de la hidrocortisona en pacientes con shock séptico, dentro de los cuales resalta la disminución del tiempo de uso de la ventilación mecánica asistida. (p. 861). De la misma manera en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego con grupo paralelo, que involucró a 3800 pacientes con shock séptico, de los cuales 1898 fueron tratados con hidrocortisona, demostró que no solamente se redujo el tiempo de ventilación mecánica asistida sino también la estancia en la unidad de cuidados intensivos. (Venkatesh *et al.*, 2018, pp.800-803)

Otro de los aspectos relevantes al momento de evaluar la severidad y reversibilidad de la sepsis está constituido por las escalas de evaluación, una de ellas es “la evaluación de salud crónica y fisiología aguda II” (APACHE II, por sus siglas en inglés) y “la evaluación de falla orgánica secuencial” (SOFA, por sus siglas en inglés), tal y como lo destacan Infante *et al.* (2018) en su revisión sistémica donde pacientes que fueron tratados con hidrocortisona y en algunos casos también con fludrocortisona, se demostró que redujeron sus puntajes en dichas escalas posterior al uso de la terapia esteroidea. (pp.617-618)

Dichos datos fueron posteriormente apoyados por un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego que abarcó 1241 pacientes que fueron tratados con hidrocortisona más fludrocortisona, el cual destacó que se redujo la estancia en la unidad de cuidados intensivos, menor estancia hospitalaria, menor tiempo de uso de ventilación mecánica, pero además añadió que el grupo de pacientes tratados con dichos medicamentos redujo el tiempo de uso de vasopresores y la escala de SOFA se redujo por debajo de 6 puntos. (Annane *et al.*, 2018, p.809)

Secundando tales afirmaciones Fang *et al.* (2018) en una revisión sistémica y meta-análisis de 37 ensayos clínicos aleatorizados, en los cuales se usaron dosis altas y bajas de

hidrocortisona y otros corticosteroides a dosis equivalente, también demostró una reducción del tiempo de uso de vasopresores, días en unidad de cuidado intensivo y disminución del puntaje SOFA. (p.4)

Paralelamente, en el año 2017 se publicó una actualización de la guía de manejo del paciente críticamente enfermo con insuficiencia adrenal, en dicha se observó mayores índices de reversibilidad cuando la terapia con hidrocortisona a dosis menores de 400mg/día por más de 3 días exclusivamente para pacientes en shock y no en pacientes con sepsis que se encontrasen padeciendo formas más leves de la enfermedad. (Annane *et al.*, 2017, p.1752)

Similarmente, Villalobos, Salazar, Valverde y Arroyo (2016) en una revisión sistémica de la literatura en la cual, fueron usadas bajas dosis de hidrocortisona y otros corticosteroides a dosis equivalentes con esquemas variados, también se demostró una reversibilidad significativa del shock séptico de forma homogénea. (p.17). Concordando con dichas afirmaciones, un metaanálisis y revisión sistémica que incluyó 22 estudios de pacientes con shock séptico, los cuales fueron tratados con hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona y prednisona, se demostró que la hidrocortisona fue el único corticosteroide con resultados positivos con respecto de parámetros de reversibilidad del shock, entre los cuales destaca la disminución de la estancia en las unidades de cuidado intensivo. (Gibbison *et al.*, 2017, pp.2-4)

Por su parte, otro meta-análisis de 33 estudios aleatorizados controlados que abarcó un total de 4268 pacientes, quienes fueron tratados con hidrocortisona a dosis menores de 400mg y otros corticosteroides a dosis equivalente, se demostró una reducción de la puntuación de SOFA a los 7 días de iniciado el tratamiento y también reducción de la estancia en UCI y hospitalaria. (Annane, Bellissant, Bollaert, Briegel, Keh y Kupfer, 2015. p.2). En contraste, en una publicación de una revisión sistémica en el año 2017, la cual no se limitó al uso de dosis bajas de corticosteroides sino también dosis altas, dicha variabilidad permitió evidenciar resultados predominantemente positivos con reducción del tiempo de uso de vasopresores cuando la terapia se utilizaba a dosis bajas por periodos prolongados. (Polat, Ugan, Cadirci y Halici, 2017, p.57)

Rhodes *et al.* (2017) en conjunto con un grupo voluminoso de expertos, realizaron una extensa revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados denominada “Campana para Sobrevivir a la Sepsis”, en su reporte final describen que, el uso de hidrocortisona 200mg/día se asocia a reversiones del shock a los 7 días de tratamiento, sin embargo, enfatizan que dicha recomendación posee baja calidad de evidencia. (p.511). No obstante, a pesar de dichas afirmaciones, un estudio de cohorte, observacional y prospectivo en 72 pacientes tratados con hidrocortisona, demostró una importante reversibilidad del shock con representativas reducciones del uso de vasopresores al usar dosis bajas de esteroide. (Meyer *et al.*, 2018, p.9)

Yuhan zhu, Yongyao wen, Qimin jiang, Nan guo, Yangping cai y Xiaoxu shen (2018) en otro meta-análisis de 18 ensayos clínicos aleatorizados controlados que involucraron a 8128 pacientes, tuvo la particularidad de que se usó hidrocortisona 200 a 300mg/día y metilprednisolona a dosis altas de 30mg/kg en 5 de los estudios, destacándose como resultados una disminución de la estancia en UCI, pero no asociando una reducción de la estancia hospitalaria. (p. 14). Apoyando tales resultados, Doluee, Salehi, Gharaee, Jalalyazdi y Reihani (2018) en un estudio prospectivo aleatorizado controlado con placebo que estudió a 160 pacientes con shock séptico refractario a las terapias estándar, fueron manejados con hidrocortisona 50mg cada 6 horas por 7 días, demostrándose también una menor duración del uso de vasopresores, intercambiando de estados refractarios a un estado de reversibilidad. (pp.30-32)

Describiendo otro tipo de esteroides, Long y April (2018) en un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en los cuales se utilizó hidrocortisona 400mg/día y metilprednisolona, destacó que los grupos de pacientes tratados con hidrocortisona, ya sea en infusión continua o en bolo, demostraron ser superiores en términos de reducción de estancia en UCI al ser comparados con placebo o metilprednisolona. (p.34). Similarmente, en otro metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, se utilizó hidrocortisona a dosis de 200 a 300mg/día y otros tipos de corticosteroides a dosis equivalentes por un periodo de 5 días, determinándose una disminución de la estancia en unidades de cuidado intensivo,

incrementado las posibilidades de reversibilidad del shock. (Haddadi, Lemdani y Laribi, 2016, p.488)

Por su lado Marik *et al.* (2017) en un ensayo clínico retrospectivo, abarcó un total de 47 pacientes en los cuales se exploraron nuevas estrategias terapéuticas, entre estas el uso de hidrocortisona en conjunto con vitamina C y tiamina en pacientes con sepsis severa y shock séptico, dentro de sus resultados se destacó una reducción significativa del puntaje de SOFA días posteriores al inicio del esquema terapéutico, reducción del tiempo de uso de vasopresores y como hallazgo ninguno de los pacientes desarrolló una falla orgánica progresiva. (p. 1229). Datos muy similares fueron aportados en un metaanálisis de ensayos clínicos que involucraron a 7297 pacientes tratados con hidrocortisona a dosis menores de 500mg/día, en el cual también se presentó menor estancia en UCI y duración de la ventilación mecánica. (Rygaard *et al.*, 2018, p.1003)

Por su parte Lemieux y Levine (2019) en un metaanálisis de ensayos clínicos de importante valor científico, destacó que, añadido a todos los demás aspectos considerados como criterios de reversibilidad del shock, valores de presión arterial media de 90mmHg sin terapia con vasopresiones por al menos 24 horas es considerado un criterio claro de reversibilidad del shock séptico. (pp.1-6)

Como es destacable existe una considerable cantidad de evidencia con respecto de la capacidad de los corticosteroides para revertir el shock séptico, sin embargo, también existe en menor cuantía evidencia que ha demostrado que tales medicamentos no poseen dicha capacidad.

Tal y como lo describen Qinq-quan, Xiao-hua, Qi-hong, Jiang-quan y Rui-quiang (2017) en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, en el cual participaron 118 pacientes diagnosticados con shock séptico que fueron tratados con hidrocortisona a dosis de 200mg/día en infusión continua más vasopresores simultáneamente, sus resultados obtenidos relucieron, debido a que la estancia en unidades de cuidado intensivo no varió

representativamente con respecto del grupo tratado con placebo, resultado que se replicó en la estancia hospitalaria y en puntajes de SOFA que no disminuyeron. (pp.6-9)

Por su lado, Póvoa *et al.* (2015) en un ensayo basado en el ensayo de shock PROWESS, en el cual se estudiaron 1695 pacientes, los cuales fueron tratados con esteroides intravenosos, publicó resultados similares, destacando que, el curso clínico del shock no se vio influenciado por la terapia, además no hubo cambios positivos en el puntaje de SOFA, los días libres de vasopresores no se redujeron y un número importante de pacientes murió, debido a shock refractario. (pp.1-3)

Datos casi reproducibles fueron publicados en un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico doble ciego y control con placebo, el cual abarcó un total de 380 pacientes con sepsis severa los cuales fueron tratados con hidrocortisona 200mg/día por 5 días, el objetivo de dicho estudio fue demostrar si el uso de esteroides aplicados tempranamente evitaría el progreso hacia el shock séptico, sus resultados obtenidos destacaron que no hubo una reducción de la estancia en unidades de cuidado intensivo u hospitalario y además los puntajes de SOFA no se redujeron de forma representativa, demostrando ningún dato de reversibilidad de la enfermedad. (Keh *et al.*, 2016, pp.1775-1780)

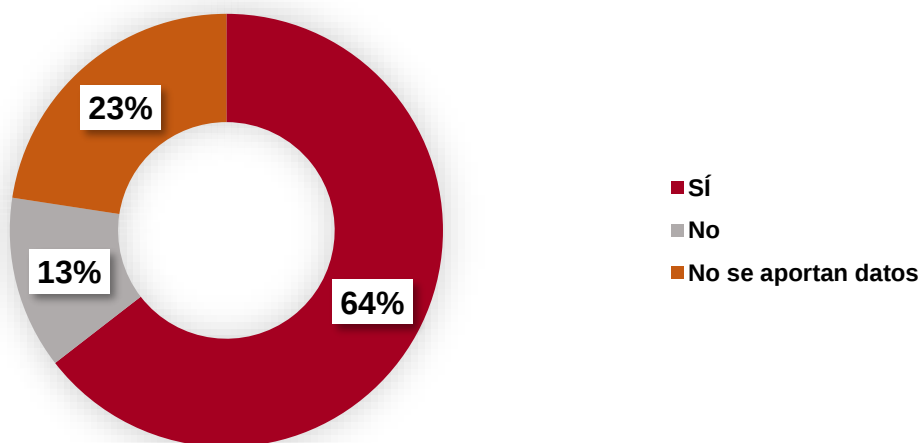
Otro estudio que enfatizó el déficit de evidencia que respalda la reversibilidad del shock, fue un estudio retrospectivo que utilizó dosis 10mg/hora en infusión intravenosa de hidrocortisona en pacientes con shock séptico que se encontraban neutropénicos, dicha investigación fue realizada en 287 pacientes, en los cuales la estancia en UCI, estancia hospitalaria, tiempo de uso de ventilación mecánica y días menos libres de vasopresores, no fueron representativamente positivos, destacándose una falla para revertir el shock en dicha población. (Kang, Han, Hong, Lim, Koh y Huh, 2019, pp.3-6)

A pesar de que la evidencia con respecto de una falla de los corticosteroides para revertir el shock séptico es poca, su fundamento científico es relevante, por lo cual adquiere mucha relevancia en la toma de decisiones.

Otro de los hallazgos obtenidos a través de esta investigación consistió en que 7 de los artículos seleccionados no aportaban ningún dato al respecto de la reversibilidad (nada positivo y nada negativo), lo cual se representa como un dato no concluyente.

En la siguiente figura se ejemplifica una relación entre la evidencia que demostró aportar información relevante con respecto del uso de esteroides y su capacidad de reversibilidad del shock séptico, tanto positiva como negativa y no concluyente.

Figura 1: Reversibilidad de la sepsis y/o shock séptico



Relación de los corticosteroides en la reversibilidad de la sepsis y shock séptico

Nota: La figura número 1 fue realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los diferentes artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento del resultado de los diversos artículos designados para este capítulo.

En dicha figura se realizó una agrupación de la información obtenida de todos los artículos analizados, los cuales correspondían a 31 estudios, a partir de tal proceso se obtuvo como resultado que 64% de la literatura consultada, lo cual corresponde a 20 de los artículos evaluados, aportó evidencia que destacó numerosos aspectos favorables acerca del uso de la

terapia esteroidea en el shock séptico, dentro de dicho grupo se describen variados criterios que representan la capacidad de dichos medicamentos de ejercer reversibilidad del shock. Por su parte, solo 4 de los artículos analizados que corresponden al 13% de la literatura consultada también hizo énfasis en los criterios de reversibilidad del shock, sin embargo, los resultados obtenidos fueron en contra de algún posible beneficio en la aplicación de la terapia en términos de reversibilidad. Y en contraste a lo previamente descrito, un 23% de la literatura investigada, que se relaciona con 7 de estudios consultados, no aportó ninguna clase de información que fuese utilizable en términos de reversibilidad del shock. Por lo tanto, se puede observar que la cantidad de evidencia que demuestra que los corticosteroides ejercen un efecto positivo en la reversibilidad del shock séptico es significativa.

Algunos aspectos relevantes sobre dichos estudios deben ser resaltados, uno de ellos concierne a la homogeneidad con respecto del uso de la hidrocortisona, fue el corticosteroide más utilizado, por lo tanto, los resultados representan su importante rol en el manejo de la sepsis y el shock. Otro de los aspectos destacables de la hidrocortisona se basa en la dosis aplicada, esta también desempeña un rol muy representativo en el desenlace de la patología, la mayoría de los estudios usaron dosis bajas, otros estudios dosis altas y otros utilizaron ambas dosis, el hallazgo que caracteriza este punto fue el consenso entre los estudios acerca de los beneficios de las dosis bajas, ya que produjeron los mejores resultados en los parámetros evaluados.

Una característica que también es resaltable en los estudios analizados consiste no solo en la dosis y el tipo de esteroides utilizado, sino también en la duración de tal terapia. A pesar de que existe mucha heterogeneidad en los estudios con respecto de los esquemas de tratamiento, vale la pena resaltar que los datos acerca de beneficios relativos a la reversión del shock fueron observados principalmente en pacientes que fueron tratados por periodos prolongados, esto fue establecido con cierta variabilidad entre los estudios, pero se puede generalizar en que esquemas de tratamiento mayores a 3 días fueron los que sobresalieron con los mejores resultados.

Otro punto muy importante se centra en la parametrización de criterios de reversibilidad, pero aún más relevante es la sensibilidad y especificidad para establecer la mejoría del shock, dentro de los mencionados están la reducción de la estancia en unidades de cuidado intensivo, reducción de días requiriendo el apoyo de la ventilación mecánica, reducción de días necesitando el uso de vasopresores para poder mantener presiones arteriales y medias dentro de parámetros fisiológicos, disminución de las escalas de falla de órganos, disminución de la estancia hospitalaria, entre otros. Por lo tanto, la información que proporciona la investigación realizada es de suma importancia, ya que proporciona una síntesis de las herramientas que se pueden utilizar para valorar un paciente en dicho estado patológico y no restringirse a estudios muy avanzados y por el contrario muy poco útiles que a fin de cuentas no proporcionan información verídica del estado del paciente.

Otro aspecto a considerarse son los distintos estadios de la sepsis y la forma en cómo responden a la terapia esteroidea, la revisión realizada destaca como pacientes con formas más leves de la enfermedad no responden apropiadamente a la corticoterapia, debido a la base fisiopatológica de la disfunción de la glándula adrenal en situaciones en la cual la enfermedad se vuelve muy severa, dicho conocimiento y como ha sido demostrado a través de la evidencia científica, pacientes que cumplen los criterios de shock séptico son quienes responderán o mejor dicho serán el grupo de individuos que obtendrán la mayor cantidad de beneficios del uso de corticosteroides.

Otro dato que destaca es la delimitación de los resultados, los estudios se centran en grupos de pacientes adultos, no se evaluaron extremos de edad, es decir, niños o adultos mayores. Además, no se realizó distinción entre géneros, patologías crónicas, medicamentos actuales, estado socioeconómico, cultura o raza.

La capacidad de los corticosteroides de revertir el shock influye directamente en el pronóstico del paciente, por lo tanto, también es de vital importancia analizar la influencia que poseen dichas moléculas con respecto de la disminución de las tasas de mortalidad.

Incidencia de los corticosteroides en la mortalidad del shock séptico

En la presente revisión se realiza un análisis profundo con respecto de la mortalidad de la sepsis en pacientes tratados con corticosteroides, a la sombra de la controversia que engloba dicho manejo, una de las características de la literatura se basa en el peso de la evidencia, por tal razón, el estudio de dicho apartado se realizó agrupando todos los estudios de ensayos clínicos con pacientes y por otro lado agrupando todas las revisiones sistémicas y metaanálisis, con el objetivo de brindar resultados del impacto que posee el manejo del paciente con esta condición con la menor probabilidad de sesgo posible.

En la siguiente sección se realiza un análisis de los ensayos clínicos más representativos con respecto a la mortalidad del shock séptico al ser tratada con esteroides.

En el ensayo clínico controlado y aleatorizado (radomizado) de Bentzer, Walley, Boyd y Russell (2016) donde se evaluaron y midieron una serie de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento para un panel total de 39 citoquinas determinadas en 165 pacientes del ensayo VASST, el cual fue un ensayo clínico multicéntrico controlado y radomizado donde se comparó el uso de vasopresina y noradrenalina en el shock séptico, se determinó que solo ciertos pacientes se benefician a nivel de la mortalidad con la terapia con corticosteroides, los pacientes que se seleccionan como beneficiosos de dicha terapia son aquellos que poseen altos niveles de citoquinas en plasma determinado por exámenes de laboratorio, estos pacientes consiguieron una reducción en dichos niveles plasmáticos al emplear corticosteroides (hidrocortisona 250mg/d por 7 días) en un periodo menor de 24h lo que se evidenció en una disminución de la mortalidad a los 28 días de los pacientes que presentaban una disminución en los niveles de IL-3, IL-6 y CCL4, lográndose por medio de la modulación de la respuesta inflamatoria al aplicar la terapia con corticosteroides. Ya que, según el estudio la predicción de la mortalidad de los pacientes se determina por los niveles de citocinas circulantes. (p.1978)

Marik *et al.* (2017) en su ensayo clínico retrospectivo en el cual, se comparó los resultados y el curso clínico por un periodo de 7 meses de 47 pacientes con shock séptico

ingresados en la UCI del antes y el después del tratamiento intravenoso con 50 mg/d de hidrocortisona, más 6 g/d de vitamina C y 200mg/12h de vitamina B1 (Tiamina) obtuvieron como resultado que de los 47 pacientes tratados con dicho tratamiento obtuvieron una mortalidad hospitalaria de 8.5% lo que representa muerte de 4 de los 47 pacientes tratados, a diferencia de los 47 pacientes del grupo de control los cuales resultaron con una mortalidad del 40.4% lo que representa la muerte de 19 pacientes de los 47 que se encontraban sin tratamiento. El mismo estudio determina que la muerte de los 4 pacientes que se encontraban en tratamiento no se generó producto de las complicaciones relacionadas al estado séptico, por lo que establece que existe una reducción en la mortalidad de los pacientes con sepsis y shock séptico que reciben dicho manejo terapéutico. (pp.1231-1234)

En el ensayo clínico Meyer *et al.* (2018), el cual es un estudio cohorte observacional prospectivo de 72 pacientes mayores de 18 años con shock séptico o enfermedad crítica ingresados en la unidad de cuidados intensivos con presencia de niveles de lactato en sangre > 3.0 mmol/L donde se recolectó muestras seriadas de suero para analizar los niveles totales de cortisol y de haCBG (alta afinidad a la globulina de unión a corticosteroides), encargada del transporte del cortisol en sangre, posterior a la recolección de muestras se determinó la presencia de concentraciones significativamente bajas de haCBG y concentraciones significativamente altas de cortisol en los pacientes con shock séptico, lo que a su vez contribuye a la disminución de los niveles de cortisol en el sitio de infección. (pp.7-10)

Lo anterior, de conformidad con la ausencia de la proteína transportadora, sin embargo y a pesar de esto la administración de dosis bajas con hidrocortisona (200-300mg/d) por un periodo de 7 días se asocian en ciertos casos con la disminución de la mortalidad de los pacientes, determinando de esta manera que los niveles de CBG en sangre pueden realmente funcionar como un determinador de aquellos pacientes que se beneficiarían con la terapia con corticosteroides, ya que el real mecanismo metabólico que participa en su síntesis se desconoce. Además, dicho estudio resalta que puede funcionar también como un predictor de mortalidad en los pacientes con shock séptico ya que en dicho estudio se determina que su disminución se asocia con la mortalidad de los pacientes con shock séptico a 28 días, debido a que su agotamiento se relaciona con disminución de los niveles de cortisol en el

sitio de infección lo que contribuye a la falla orgánica característica de los pacientes con shock séptico. Todo esto va en dependencia de un factor propiamente del huésped. (Meyer *et al.*, 2018, pp.7-10)

Doluee, Salehi, Mahmoudi, Jalalyazdi y Reihani (2018) en su ensayo clínico de tipo prospectivo, aleatorizado, controlado de doble ciego con dos grupos de estudio para un total de 160 pacientes mayores de 18 años de los cuales 80 de ellos fueron tratados con hidrocortisona intravenosa y la otra mitad (grupo de control) con placebo, se determinó que tuvo una leve disminución de la mortalidad a los 28 días los que fueron manejados con hidrocortisona 50mg/6h por 7 días que al final no tiende a ser tan significativa. (p.31)

Anaane *et al.* (2018) en su ensayo clínico multicéntrico, randomizado de doble ciego llamado APROCCHSS se incluyen 1241 pacientes con shock séptico en la unidad de cuidados intensivos tratados en primera instancia con hidrocortisona más fludrocortisona y drotrecogina alfa (activada), un antitrombótico, cuyo fin era el determinar la mortalidad que presentaban los pacientes a los 90 días. Sin embargo, con la salida del mercado del antitrombótico el estudio solamente evaluó la mortalidad del shock séptico tratada únicamente con hidrocortisona (50mg/6h en bolo intravenoso) y fludrocortisona (50µg/d por medio de sonda nasogástrica en la mañana) preservando el rango de determinación de mortalidad a los 90 días. A partir de esto se obtiene como resultado que, el manejo combinado de hidrocortisona con fludrocortisona en los pacientes con shock séptico genera una disminución de la mortalidad de los pacientes. (p.815)

Por otra parte, existe un grupo de ensayos clínicos que no concuerda con los datos arrojados por los ensayos descritos con anterioridad, quienes a su vez determinan que no existe una reducción en la mortalidad de los pacientes con shock séptico.

Tal es el caso de Póvoa *et al.* (2015), el cual es un sub-estudio clínico del ensayo PROWESS-Shock (este ensayo se basaba en administrar líquidos y vasopresores en pacientes con shock séptico durante 4 horas), el cual se basa en la administración por 96 horas de esteroides intravenosos solos o en conjunto con DrotAA (24µg/kg/h) en 1995 pacientes con

shock séptico llegando a determinar la incidencia en la mortalidad a los 28 y 90 días y el curso de la evolución de la insuficiencia orgánica determinado por el SOFA score. Como resultado se obtuvo que, los pacientes tratados con esteroides tuvieron un puntaje total significativamente más alto en el SOFA score. (p.3)

No obstante, en razón de mortalidad no encontraron diferencias en la incidencia de mortalidad de los pacientes tratados con esteroides y DrotAA en comparación con los grupos de control. Esto se debe a que no tuvieron influencia en el curso clínico del shock séptico. Los resultados negativos del estudio pueden deberse a que no se analizaron a pacientes con shock refractario temprano ni muertes tempranas, además de no se analizó el tipo de corticosteroide empleado en el tratamiento, así tampoco su posología y el tiempo en que se duró administrando el tratamiento. (Póvoa *et al.*, 2015, p.3)

Keh *et al.* (2016) en su ensayo clínico aleatorizado de doble ciego multicéntrico con control con placebo, llamado HYPRESS se realizó un seguimiento de 380 pacientes adultos con sepsis que no habían evolucionado a shock séptico ingresados en la UCI, se evaluaron por un periodo de 90 días durante los cuales, se les administró aleatoriamente 50mg de hidrocortisona en bolo de forma primaria con una posterior infusión continua de 200mg de hidrocortisona intravenosa durante un periodo de 5 días, seguido de una reducción gradual de las dosis hasta completar 11 días. Basado en esto se determinó la ausencia de diferencias significativas en la reducción de la mortalidad de los pacientes hospitalizados con shock séptico a los 28 y 90 días de tratamiento. (pp. 1780-1782)

Por su parte, Qing-quan *et al.* (2017) determinaron a partir de su estudio, que no existen datos de diferencia significativa en la mortalidad hospitalaria a los 28 días en los pacientes, determinando así que, a pesar del tratamiento con bajas dosis de hidrocortisona no disminuye el riesgo de mortalidad hospitalaria en los pacientes con shock séptico. Esto fue evidenciado a partir de su ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo en un grupo de 118 pacientes adultos con shock séptico donde se administró 200mg/d de hidrocortisona en infusión continua por un periodo de 6 días unido a la terapia temprana con vasopresores. La contradicción de los diversos estudios puede deberse a las diferencias entre el tiempo de

inicio de la terapia con corticosteroides y el tiempo transcurrido del desarrollo del shock séptico. (pp.7-10)

Posteriormente Venkatesh *et al.* (2018) en su ensayo clínico controlado, randomizado, doble ciego con grupo paralelo, llamado ADRENAL se evalúa a 3800 pacientes adultos a quienes se les realiza manejo del shock séptico con 200mg/d de infusión continua de hidrocortisona intravenosa por un periodo de 7 días admitidos en la UCI, en quienes se determina posterior a este periodo que, el manejo con corticosteroides no incide en la disminución de la mortalidad a los 90 días en los pacientes con dicho síndrome séptico. El resultado negativo del estudio pudo deberse a la falta de verificación de la escogencia del mejor tratamiento antibiótico como primera instancia en el manejo del paciente séptico, así también como la falta de escrutinio de los eventos adversos relacionados con el ensayo. (p.807)

Kang *et al.* (2019), también determinan la ausencia en la mejoría significativa en la mortalidad de los pacientes con neutropenia y shock séptico a los 28 días, a partir de dicho ensayo clínico de cohorte retrospectivo con 287 pacientes adultos mayores de 18 años con shock séptico y neutropenia definida como la presencia de < 1000 células/ μL , que estaban siendo tratados previamente con vasopresina adicionándole el tratamiento con 10mg/h de hidrocortisona intravenosa. El resultado de este estudio puede deberse a que fue realizado en un solo centro, por lo que no debe generalizarse la respuesta que pueden tener apacientes ubicados en otros entornos, además no fue un ensayo controlado aleatorio por lo tanto inicialmente presentó discrepancias en la características de pacientes y la gravedad que existía entre ellos y por último el inicio del manejo con hidrocortisona solo se inició en el punto donde el paciente requería altas dosis de noradrenalina o vasopresina. Además, este estudio tampoco verificó la idoneidad de la terapia antibiótica inicial. (pp.4-8)

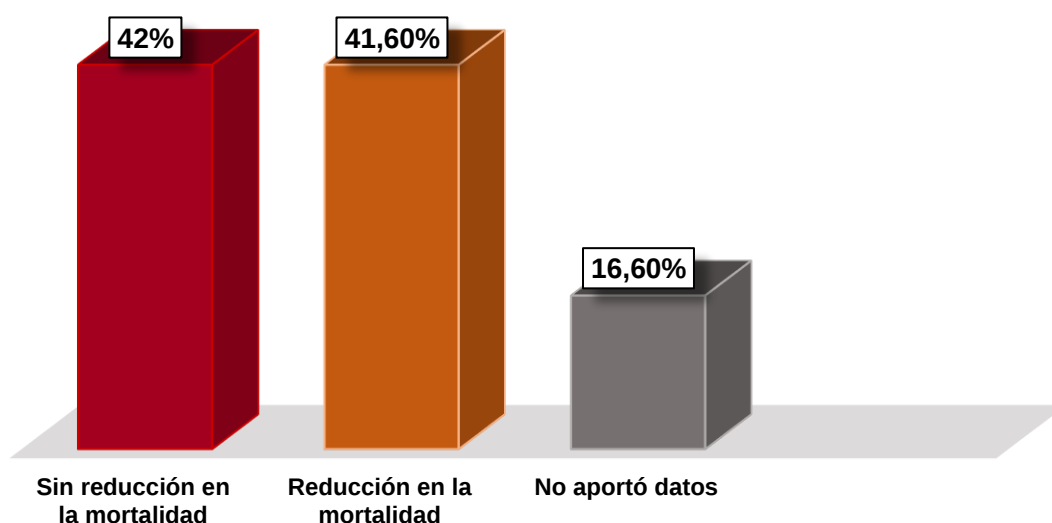
Por otra parte, dentro de los ensayos clínicos evaluados algunos de ellos no arrojaron datos sobre la incidencia de los corticosteroides en la mortalidad de los pacientes con shock séptico por diversas razones.

De esta manera se aprecia el estudio de Anaane *et al.* (2016) en su ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego en 4 grupos paralelos, con la presencia de 1241 pacientes adultos con shock séptico persistente admitidos en la unidad de cuidados intensivos y evaluados por 6 meses, tratados con bolo intravenoso de 50mg/6h hidrocortisona más 50µg fludrocortisona una vez al día por medio de sonda nasogástrica y 24 mg/kg/h Drotrecogin-alfa (activado) (DAA) por un periodo de administración de 7 días manejando al paciente con uno o ambos medicamentos en combinaciones respectivas, cuyo objetivo se basaba en determinar la tasa de mortalidad que presentaban los pacientes con shock séptico a los 90 días que recibían tratamiento con dicha terapia, a pesar de que la mayoría de muertes de los pacientes con sepsis ocurre dentro de los 28 días, el estudio no logró determinar una reducción absoluta de la mortalidad en los pacientes que utilizaban DAA, debido a que fue extraída del mercado antes de poder determinar alguna evidencia. Por otra parte, en ausencia de la interacción entre DAA y los corticosteroides continuaron su estudio evaluando la acción de corticosteroides. Sin embargo, tampoco se determinó ningún resultado al respecto debido a la ausencia de continuación del ensayo clínico. (p.8)

Por otra parte en el ensayo clínico prospectivo observacional de cohorte realizado por Nenke *et al.* (2015) donde se estudian a 33 pacientes adultos (> 18 años) con sepsis y shock séptico ingresados a la unidad de cuidados intensivos del 3er nivel de atención tratados con hidrocortisona no revelaron al finalizar el estudio datos sobre la incidencia en la mortalidad de los pacientes tratados con corticosteroides, debido a que, el objetivo de dicha investigación era esclarecer el rol que puede desempeñar la CBG como predictor de mortalidad y seleccionador de pacientes que pueden beneficiarse con la terapia con corticosteroides. (p.5)

En la siguiente figura se puede apreciar la incidencia que poseen los corticosteroides en la mortalidad de los pacientes con shock sépticos desde la perspectiva de los ensayos clínicos.

Figura 2: Incidencia en la mortalidad según ensayos clínicos



Incidencia de los corticosteroides en la mortalidad de los pacientes con shock séptico – según ensayos clínicos

Nota: La figura número 2 fue realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los diferentes artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento del resultado de los diversos artículos designados para este capítulo.

Dentro de la revisión realizada se eligieron 12 de los 31 artículos analizados, los cuales correspondían a ensayos clínicos, esto a su vez permitió realizar un mejor análisis de los datos. En la figura anterior se puede observar que un 42% de los ensayos clínicos evaluados, lo que corresponde a 5 de los 12 artículos incluidos, determinan que no existe una disminución en la mortalidad de los pacientes que fueron tratados con corticosteroides. Por su parte, de los ensayos clínicos y con un porcentaje casi igualable un 41.60% de ellos lo que corresponde a 5 ensayos clínicos de los 12 que fueron estudiados, establecen que sí existe una reducción de la mortalidad de los pacientes a los 28 días y al menos un 16,60% de ellos (2 de los 12 artículos estudiados) no evidenciaron ningún dato con respecto de la variabilidad en los pacientes en terapia con corticoides.

A partir de esto los ensayos clínicos se puede reafirman aún más la controversia en el empleo con corticosteroides, ya que la mitad de estos concuerdan que la terapia con ellos tiende a no presentar una reducción de la mortalidad en los pacientes con shock séptico, mientras que la otra parte casi similar resalta que sí tiene una reducción a los 28 días en la mortalidad de los pacientes que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y a nivel hospitalario.

La controversia de resultados puede deberse a la variabilidad entre un estudio y otro ya que el medio, el uso de antibióticos, los pacientes empleados, el inicio de la terapia con corticosteroides tiende a variar entre uno u otro estudio o simplemente estos no describen exactamente todos los puntos abordados en los estudios, o hay falta en la revisión de la correcta aplicación de las terapias iniciales lo cual al final tiende a generar un problema en la certeza y objetividad del estudio, tomando en consideración que tórpida evolución del paciente hacía estados críticos va en dependencia de la correcta terapia inicial del paciente séptico.

Sin embargo, los ensayos clínicos resaltan que el uso de hidrocortisona a bajas dosis por periodos cortos se considera como el tratamiento de elección para los pacientes con shock séptico, a pesar de no tener incidencia en la mortalidad, sin embargo, estos sí inciden de forma positiva en la reversibilidad del shock séptico a partir de diversos criterios clínicos que lo determinan.

En la siguiente sección se realiza un análisis de las revisiones sistémicas o meta-análisis más representativos con respecto a la mortalidad del shock séptico al ser tratada con esteroides.

Dentro de los estudios que resaltan una disminución de la mortalidad de pacientes con shock séptico, destaca un meta-análisis realizado por Lian *et al.* (2019) en el cual se estudiaron 21 ensayos aleatorizados controlados que abarcaron un total de 9043 pacientes, dichos pacientes fueron tratados con hidrocortisona a dosis de 200-300mg/día, fludrocortisona 50mg/día, variando la duración de la terapia entre los estudios, en 18 de ellos

se utilizaron dosis bajas por un periodo de 3 a 5 días y en 3 estudios se utilizaron dichas dosis pero por menos de 5 días, sus resultados obtenidos fueron puntuales con respecto de la disminución de la mortalidad a los 28 días, basado en tales resultados destacan que se debe a la puntualidad de los criterios de inclusión utilizados, ya que su estudio se limitó solo a pacientes en ensayos clínicos aleatorizados que exclusivamente comprendieran individuos con shock y no con formas más leves de la enfermedad. (pp.1-9)

A su vez, Fang *et al.* (2018) en un meta-análisis y revisión sistémica de 37 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron un total de 9564 pacientes, dichos pacientes se encontraban en diversos estadios de la enfermedad, entre las que se pueden mencionar la sepsis, síndrome de distres respiratorio agudo, neumonías severas, shock séptico, entre otros. Además recibieron variados esquemas de tratamiento siendo el principal la hidrocortisona a dosis mayores de 400mg/día y menos de 400mg/día por periodos de tiempo menores y mayores a 4 días y aunque en menor cuantía también de usaron otros esteroides como la fludrocortisona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona y prednisolona, todas a dosis equivalentes, los resultados obtenidos destacaron significativamente a favor de la hidrocortisona a dosis bajas por periodos prolongados como el esteroide con los mayores índices de mejoría en tasas de mortalidad. (pp.1-6)

Para el año 2017, la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos y la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos realizó una revisión sistemática de la literatura acerca del diagnóstico y manejo de pacientes críticamente enfermos con insuficiencia corticosteroidea relacionada, los cuales fueron tratados con hidrocortisona a dosis menores de 400mg/día por más de 3 días y otros esteroides a dosis equivalentes, en sus resultados obtenidos destacaron la mejoría en la mortalidad a los 28 días en los grupos de pacientes que fueron tratados con dosis bajas de hidrocortisona por periodos prolongados, dichos resultados se observaron en los grupos de pacientes que se encontraban en shock y no en estadios más leves de la enfermedad, para tal caso, la metilprednisolona fue el esteroide que demostró los mejores resultados. (Annane *et al.*, 2017, pp.1752-1759)

Gibbison *et al.* (2017) en otro meta-análisis y revisión sistémica de 22 estudios en los cuales se usaron diversos tipos de esteroides, dentro los cuales están la hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona y prednisolona, en pacientes diagnosticados con shock séptico, se evidenció que la mortalidad no sufrió cambios al ser comparados un esteroide con otro, en variados casos la mortalidad tendía a incrementarse. Solamente, en el grupo de pacientes tratados con hidrocortisona a dosis bajas no se demostró que la mortalidad incrementara, sin embargo, tampoco se vio reducida. (pp.1-6). El dato característico sobre el rol de la hidrocortisona en la mortalidad había sido previamente postulado en un estudio de revisión sistémica de 33 ensayos clínicos aleatorizados que involucró a 4268 pacientes con sepsis, los cuales fueron tratados con hidrocortisona a dosis menores de 400mg/día u otros corticosteroides a dosis equivalentes, destacándose una reducción de la mortalidad a los 28 días cuando se utilizaron tales dosis por más de 3 días. (pp.2-3)

Datos similares fueron publicados por Polat *et al.* (2017) en su metaanálisis en el cual se usaron corticosteroides a dosis bajas y altas, en dicho estudio la mortalidad solamente se redujo en los grupos de individuos tratados con dosis bajas por periodos prolongados de tiempo. (p.57). Concordando con tales resultados en múltiples aspectos, Haddadi *et al.* (2016) destaca que también observó una supervivencia elevada a los 28 días cuando el paciente en estado de shock séptico era tratado con corticosteroides a dosis bajas por periodos de al menos 5 días. (p.488). Y así mismo también lo destaca Lemieux *et al.* (2019) en su metaanálisis en el cual establece, que el uso corticosteroides a dosis bajas solo demostraba sus mayores beneficios en mortalidad cuando eran utilizados en pacientes en estado de shock, con datos de falla orgánica y dependientes de altas dosis de vasopresores para poder mantener una adecuada tensión arterial media. (p.1)

A pesar de que abundante literatura respalda y demuestra la capacidad de la terapia con corticosteroides para mejorar la mortalidad del shock séptico, también existe un número importante de documentos científicos que rechazan tales propuestas con argumento muy sólidos, por lo cual es de suma importancia realizar mención a dicha contraparte.

Tal como lo describe Suffredini (2018) en su metaanálisis en el cual involucró a más de 10,000 pacientes con shock séptico que fueron tratados con diversos esteroides dentro de los cuales se describe la hidrocortisona a dosis de 200-300mg/día por 5 a 7 días, fludrocortisona, entre otros, sus resultados demostraron una extensa heterogeneidad en los ensayos clínicos, generando muchos resultados no concluyentes. Por tal motivo, se determinó que no podía ser establecida una tasa de mortalidad con la suficiente fiabilidad para considerarse un dato estadísticamente de alto peso científico. (pp.860-861)

Abordando un grado más leve de la enfermedad Infante *et al.* (2018) en una revisión sistémica de 9 artículos acerca de pacientes con sepsis severa donde también se usaron diversos tipos de esteroides siendo el más representativo la hidrocortisona, sus resultados fueron concretos demostrando que dicha terapia no demostró reducir de forma representativa las tasas de mortalidad versus controles. Sin embargo, realiza una acotación a que podría existir un beneficio de la corticoterapia cuando se utiliza en pacientes con shock séptico en etapas tempranas. (p.624)

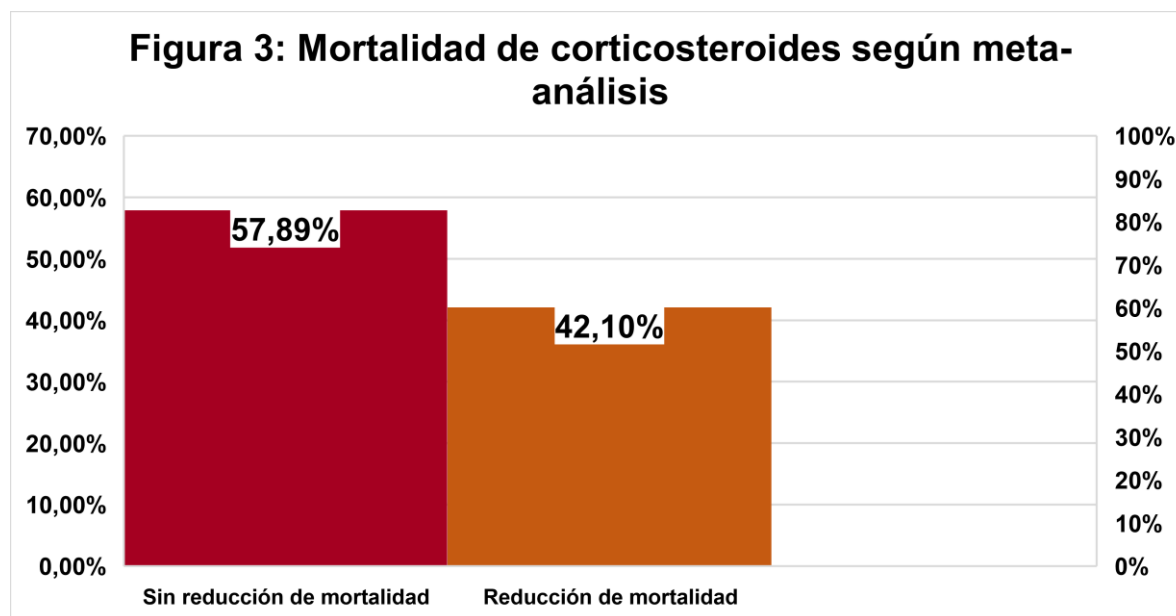
Villalobos *et al.* (2016) en otra revisión sistémica destaca al igual que Suffredini, mucha heterogeneidad entre las tasas de mortalidad de la literatura, recomendando que debe realizarse estudios con grupos poblacionales grandes para poder generar resultados más sólidos. (p.17). Por su parte la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis genera una recomendación sobre el uso de la hidrocortisona a dosis bajas cuando el paciente no responde la terapia estándar, no obstante, enfatiza en la baja calidad de la evidencia utilizada para sustentar dicha recomendación, esto debido a, que en dicha revisión sistémica los resultados con respecto de la mortalidad a los 28 días no fueron estadísticamente relevantes. (pp.511-512)

Un dato muy similar fue aportado por Yuhuan zhu *et al.* (2018) en un metaanálisis de 18 estudios y 8128 pacientes que evaluó la efectividad y la seguridad de la terapia con corticosteroides en pacientes críticamente enfermos con shock séptico, sus resultados replicaron a otros estudios, demostrándose una disminución de la mortalidad que no podía ser considerada importante. (p.12)

En el mismo año Schlegel *et al.* (2018) realizó un metaanálisis de guías de mucha relevancia científica en cuantioso número de pacientes, siendo el principal esquema terapéutico hidrocortisona con o sin fludrocortisona, sus resultados fueron concretos y directos estableciendo ningún beneficio en la mortalidad de individuos con shock séptico. (pp.893-896). Dichas afirmaciones fueron respaldadas por un metaanálisis de 22 estudios de pacientes con shock séptico que fueron tratados con bolos e infusión continua de hidrocortisona versus metilprednisolona, siendo los resultados claramente dirigidos a no beneficios con la mortalidad en ninguno de los grupos de estudio. (April *et al.*, 2018, p.34)

Louise *et al.* (2018) tampoco obtuvo resultados positivos en la mortalidad de pacientes con shock séptico, en dicho metaanálisis de 22 estudios aleatorizados controlados, se administró bajas dosis de esteroides en grupos selectos de pacientes, sin embargo, la mortalidad a corto y largo plazo no mejoró. (pp.1003-1015)

En la siguiente figura se ejemplifican los resultados acerca de la relación obtenida entre los estudios de tipo revisiones sistémicas y meta-análisis, descrito en porcentajes la proporción de la evidencia recolectada que demuestra la tasa de mortalidad.



Incidencia de los corticosteroides en la mortalidad de los pacientes con shock séptico – según meta-análisis

Nota: La figura número 3 fue realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los diferentes artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento del resultado de los diversos artículos designados para este capítulo.

Para poder realizar una adecuada interpretación de la información se realizó una agrupación de la evidencia recolectada, aquellos artículos que se limitaron a ensayos clínicos y por otra parte a revisiones sistemáticas y metaanálisis solamente que es lo que representa la figura previa y que corresponde a 19 de los 31 artículos evaluados, posteriormente fueron divididos respecto de si aportaban datos de reducción de mortalidad o no, de tal manera que se establecieron porcentajes de acuerdo con tal agrupación. Como se destaca, un mayor porcentaje (57,89%) de la literatura establece que no existe beneficios de la terapia con corticosteroides en pacientes con shock séptico, lo que corresponde a 11 de los 19 artículos comparados, sin embargo, otro porcentaje (42,10%) nada despreciable de la literatura destaca beneficios en relación con su uso, lo que hace referencia a 8 de los artículos estudiados.

Dentro de los aspectos más sobresalientes acerca de la terapia corticosteroides en la sepsis y shock séptico, destaca que, la evidencia recolectada no demostró resultados beneficiosos en términos de mortalidad. Muchos aspectos son tomados en consideración al momento que generan afirmaciones, sin embargo, otro de los puntos destacables está representado por la heterogeneidad de la literatura actual, los grupos de pacientes son muy diversos, poseen muchas características como estadio de la enfermedad, tipo de esteroide utilizado, dosis utilizada, vía de administración y pocos estudios se centran específicamente en pacientes con shock séptico, en quienes se ha demostrado que son el único grupo que obtiene los mayores beneficios de tal abordaje terapéutico.

Por otro lado, la hidrocortisona se mantiene como el corticosteroide que más ha sido utilizado y siendo el que mejores resultados ha demostrado con respecto de la mortalidad. Como ya se describió previamente, los esquemas de dosis bajas por periodos prolongados son los más fisiológicos y asociados a mejores resultados. Otro aspecto que se deja en claro es que la combinación con otro tipo de esteroides no trae consigo grandes beneficios, por el

contrario, se suele asociar a un mayor grado de efectos adversos, empeorando las tasas de mortalidad.

Para dicho apartado se evaluó solamente los resultados obtenidos de estudios basados en ensayos clínicos, a pesar de ello, la síntesis de la información fue realizada de forma adecuada obteniéndose un panorama claro que acerca de la mortalidad. Las tasas de mortalidad fueron evaluadas a los 28 días de iniciada la terapia corticosteroidea ya que la mayoría de los estudios lo establecieron como punto de cohorte. Por lo tanto, los datos proporcionados fueron sometidos a los mismos criterios de evaluación con el objetivo de generar datos los más confiable posible.

También vale la pena destacar que todos los estudios se limitaron a adultos con diagnóstico de sepsis y sus diversos estadios, desde la forma más leve a la más severa. Y no se realizó distinción de género, patologías crónicas asociadas, medicamentos actuales, estado socioeconómico, cultura o raza.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Basado en el primer objetivo propuesto de la presente investigación, el cual consistía en determinar los beneficios y las desventajas de la terapia con corticosteroides en pacientes con shock séptico, se concluye lo siguiente.

Existe un amplio número de aspectos positivos relacionados con el uso de los corticosteroides en pacientes con shock séptico, dentro de los cuales es posible destacar diversas ventajas, dentro de las cuales se puede mencionar su representativa propiedad inmunomoduladora, la cual comprende toda una gama de procesos dentro de los cuales se puede destacar la inhibición del factor nuclear kappa B, el cual lleva a su vez a una inhibición de la síntesis o disminución de citocinas proinflamatorias, regulando el proceso inflamatorio sistémico, contribuyendo en su contraparte en la estimulación de factores antiinflamatorios que permiten la recuperación de los tejidos dañados.

Por otra parte, también se puede concluir que, los corticosteroides poseen un representativo beneficio a nivel de la función cardiovascular, restaurando el volumen intravascular y mejorando la respuesta de los vasos sanguíneos a la terapia con vasopresores, lo cual, genera una mejora de la presión arterial y revirtiendo el estado de hipoperfusión característico al que se ven sometidos los pacientes con shock séptico.

Por tal motivo, es posible concluir que la terapia con corticosteroides ejerce importantes beneficios en la fisiopatología del shock séptico, teniendo un rol clave en las etapas más críticas de la enfermedad.

A pesar de los diversos beneficios que poseen los corticosteroides, también se puede concluir que tienen importantes efectos no deseados, dentro de los cuales destacan principalmente el incremento de los niveles de glucosa sanguínea producto de las propiedades estimulantes de la gluconeogénesis y glucogenólisis, además de la contribución

de la resistencia a la insulina por parte de los tejidos periféricos. Otro de los efectos no deseados que más se evidenció fue la hipernatremia.

Por su parte, basado en el segundo objetivo propuesto de la presente investigación, el cual consistía en reconocer los aspectos clínicos de los corticoesteroides que influyen de forma positiva en la reversibilidad de la sepsis y shock séptico, se concluye lo siguiente.

La capacidad de los corticosteroides para incidir en la reversibilidad del shock séptico es representativa, actuando en la disminución de la duración de ventilación mecánica asistida, menor estancia en unidades de cuidado intensivo, reducción de la necesidad de vasopresores, mejoría en la puntuación de la escala de evaluación secuencial de falla orgánica y restauración de las presiones arteriales medias.

También fue posible concluir que, la terapia con hidrocortisona a dosis bajas por más de 5 a 7 días demostró los mejores resultados en términos de efectos adversos, ventajas, reversibilidad y mortalidad.

En contraste, dosis altas de corticosteroides se asocian a mayores índices de úlceras gastroduodenales, superinfecciones e infecciones nosocomiales, neuromiopatía y cicatrización tardía de heridas.

Por último, basado en el tercer objetivo propuesto de la presente investigación, el cual consistía en evaluar si la administración de corticoesteroides conlleva a la disminución de las tasas de mortalidad en los pacientes con shock séptico, se concluye lo siguiente.

No existe una relación entre la corticoterapia y una reducción de la mortalidad a los 28 días, producto de la diversidad de opiniones que posee los estudios evaluados, los cuales se asocian al tipo de terapia utilizada, la dosis, el tiempo de aplicación del esteroide, el estadio de la enfermedad en el cual se inicia el tratamiento. Sin embargo, también se pudo acotar que, a pesar de la controversia sobre el uso de tales medicamentos, estos pueden ser

considerados una alternativa terapéutica válida y que puede incidir positivamente en la mortalidad, ya que no existe un consenso de la literatura actual.

Además, es posible concluir que el grupo de pacientes que mayor se beneficia de la terapia con corticosteroides son aquellos diagnosticados con shock séptico y que no responden a la terapia de reanimación estándar, ni a vasopresores.

Otro aspecto por concluir se basa en la poca cantidad de literatura disponible sobre el tema en Costa Rica, siendo los avances más importantes realizados en Estados Unidos, Europa y países del continente asiático.

Finalmente, es factible concluir que, a pesar de que la terapia con corticosteroides no disminuye la mortalidad de los pacientes con sepsis, sí logra contribuir en la reversibilidad de la fisiopatología de shock séptico.

Recomendaciones

Se recomienda la realización de más estudios clínicos enfocados en determinar los beneficios de la terapia con corticosteroides en pacientes con shock séptico. A su vez, la terapia con esteroides debe ser considerada una alternativa válida para el tratamiento de pacientes que no responden a terapias convencionales. Además, se recomienda, el uso de hidrocortisona a dosis bajas por periodos prolongados, como el tipo de corticosteroide a utilizar cuando la condición clínica del paciente así lo demande.

El tratamiento con esteroides debe ser reservado estrictamente para pacientes con sepsis que evoluciona a shock séptico y que persisten hipotensos a pesar de una adecuada terapia de reanimación con fluidos y vasopresores.

El uso de la puntuación de evaluación secuencial de falla orgánica (SOFA) debe ser considerada una herramienta valiosa al abordar pacientes con sepsis y shock séptico, por lo tanto, debe ser utilizada no solo como ayuda diagnóstica, sino también como un *score* útil para analizar la evolución de la enfermedad.

Recomendamos la realización de más estudios comparativos sobre los efectos de la hidrocortisona en la mortalidad del shock séptico, en grandes cantidades de pacientes y por largos periodos de tiempo.

Se debe implementar cursos de actualización dirigidos a la comunidad médica, dichos talleres deben enfocarse en el diagnóstico y tratamiento precoz de la sepsis.

Se recomienda a los hospitales y universidades a fomentar la higiene personal, técnicas adecuadas sobre el lavado frecuente de manos y estilos de vida saludables, en toda la población nacional. Por último, se insta a la comunidad médica costarricense a continuar realizando investigaciones con respecto del tema, debido a que, a pesar de todos los avances persisten grandes controversias.

Bibliografía

- Adcock, I. y Mumby, S. (2016). Glucocorticoids. Handbook of Experimental Pharmacology. London. pp: 1-26. Doi:10.1007/164_2016_98
- Amézquita, J., Jiménez, J. (2011). Infección en cirugía. Tápia, J., Archundia, A., Reyes, W. (Eds). Introducción a la cirugía. pp. 119-133 México, D.F.: McGraw-Hill. ISBN 978-607-02-2469-0.
- Annane. D., Bellissant. F., Bollaert. PE., Briegel. J., Keh. D., Kupfer. Y. (2015). Corticosteroids for treating sepsis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. Pp: 1-109. Recuperado el 29 de enero del 2019. Doi: 0.1002/14651858.CD002243.pub3.
- Annane, D., Bellissant, E, Seville, V., Lesieur, O., Mathieu, B., Rapheal, J., Gajdos, P. (1998). Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with or without impaired adrenal function reserve. British Journal of Clinical Pharmacology. 46(6). Pp: 589-597. Recuperado de <https://sci-hub.tw/2125.1998.0083310.1046/j.1365-.x>
- Annane, D., Sébille, V., Charpentier, C., Bollaert, P., Francois, B., Korach, J., Capellier, G., Cohen, Y., Azoulay, E., Chaumet-Riffaut, P., Bellisant, E. (2002). Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality of patients with septic shock. Journal of American Medical Association. 288(7). Pp: 862-871. Recuperado de: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/195197?resultClick=1>
- Annane, D., Bellissant, E., Bolleart, P., Briegel, J., Confalonieri, M., Gaudio, R., Keh, D., Kipfer, Y., Oppert, M., Meduri, U., (2009) Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults. Journal of American Medical Association. 302(22). Pp: 2362-2375. Recuperado de <https://sci-hub.tw/10.1001/jama.2009.815>

- Annane, D., Bellissant, E., Bollaert, P., Briegel, J, Keh, D., y Kupfer, Y. (2015). Corticosteroides para el tratamiento de la sepsis. Cochrane Database of Systematic Reviews. Pp: 1-4. Doi: 10.1002/14651858.CD0022.pub3
- Annane, D., Buisson, C., Cariou, A., Martin, C., Misset, B., Renault, R., Lehmann, B., Millul, V., Maxime, V., Bellissant, M. (2016). Design and conduct of the activated protein C and corticosteroids for human septic shock (APROCCHSS) trial. *Annals of Intensive Care*. 6(43). Pp: 1-13. Doi: 10.1186/s13613-016-0147-3
- Annane, D., Pastores, S., Rochwerf, B., Arlt4, W., Balk, R., Beishuizen, A., Briegel, J., Carcillo, J., Christ-Crain, M., Cooper, M., Marik, P., Meduri, G., Olsen, K., Rodgers, S., Russell, J., y Van den Berghe, G. (2017). Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive Care Medicine*. Pp: 1751–1763. Doi:10.1007/s00134-017-4919-5
- Annane, D., Renault, A., Buisson, C., Megarbane, B., Quenot, J., Siami, S., Cariou, A., Forceville, X., Schwebel, C., Martin, C., Timsit, J., Misset, B., Ali Benali, M., Colin, G., Souweine, B., Asehnoune, K., Mercier, E., Chimot, L., Charpentier, C., François, B., Boulain, F., Petitpas, F., Constantin, J., Dhonneur, G., Baudin, F., Combes, A., Bohé, J., Loriferne, J., Amathieu, R., Cook, F., Slama, M., Leroy, O., Capellier, G., Dargent, A., Hissem, T., Maxime, V., y Bellissant, E. (2018). Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*. 378(9). Pp: 809-818. Doi: 10.1056/NEJMoa1705716
- Barcia, C., y Mena, M. (2016). Estudio comparativo entre las escalas apache II, bisap y marshall modificado en la evaluación del estado de severidad de pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda en el servicio de emergencia del hospital san francisco de quito (iess), durante el período de enero del 2014 a noviembre del 2015. Tesis de grado. Quito, Ecuador. p. 132.

- Bentzer, P., Fjell, C., Walley, K., Boyd, J. y Russell, J. (2016). Plasma Cytokine levels predict response to corticosteroids in septic shock. Springer-Verlag Berlin Heidelberg and ESICM: Intensive Care Medicine. 42(12) pp. 1970-1979 doi:10.1007/s00134-016-4338-z
- Blecharz, K., Burek, M., Bauersachs, J., Thum, T., Tsikas, D., Widder, J., Roewer, N., Forster, C. (2014). Inhibition of proteasome-mediated glucocorticoid receptor degradation restores nitric oxide bioavailability in myocardial endothelial cells in vitro. Société Française des Microscopies and Société de Biologie Cellulaire de France. pp: 219–235. Doi:10.1111/boc.201300083
- Bone, R., Grodzin, C., Balk, K. (1997). Sepsis: A new hypothesis for the pathogenesis of the disease process. Department of internal medicine, Rush-Presbyterian-St. Luke's medical center, Chicago. 112(1). Pp: 235-243. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1378/chest.112.1.235>
- Bone, R., Balk, K., Cerra, F., Dellinger, P., Fein, A., Knaus, W., Scheiner, R., Sibbald, W., Abramns, J., Bernard, G., Biondi, J., Calvin Jr, J., Demling, R., Fahey, P., Fisher Jr, C., Franklin, C., Gorelick, K., Kelley, M., Maki, D., Marshall, J., Merrill, W., Pribble, J., Rackow, E., Rodell, T., Sheagren, J., Silver, M., Sprung, C., Straube, R., Tobin, M., Trenholme, G., Wagner, D., Webb, D., Wherry, J., Wiedemann, H., Wortel, C. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guideline for the use of innovative therapies in sepsis. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. 20(6). Pp: 864-874. Recuperado de <https://sci-hub.tw/10.1097/00003246-199206000-00025>
- Bone, R., Fisher, C., Clemmer, F., Slotman, G., Metz, C., Balk, R. (1987). A controlled clinical trial of high dose of methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. The New England Journal of Medicine. 317(11). Pp: 653-658. Recuperado de <https://sci-hub.tw/10.1056/NEJM198709103171101>

- Bruhn, A., Pairumani, R., Hernández, G. (2011). Manejo del paciente en shock séptico. Rev. Med. Clin. Condes. 22(3) pp. 293-301. Recuperado el 23 de oct. de 2019 de: https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2011/3%20mayo/293-301-dr-bruhn-8.pdf
- Burns, C. (2016). The history of cortisone, discovery and development. Sección de reumatología, departamento de medicina, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Estados Unidos. Pp: 1-14. Recuperado de <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.001>
- Cabrera. A., Laguna. G., López. G., Villagómez. A., Méndez. R., Guzmán. R. (2008). Mecanismos patogénicos en sepsis y choque séptico. Unidad de medicina crítica. Hospital Regional 1ero de Octubre. Medicina Interna México. 24(1). Pp: 38-42. Recuperado el 28 de enero del 2019, de https://www.cmim.org/boletin/pdf2008/MedIntContenido01_07.pdf
- Chávez, M., Vallejo, D. (2013). Susceptibilidad genética para el desarrollo de la sepsis bacteriana grave y el shock séptico. Rev Cienc Salud del Departamento de ciencias biomédicas de la Universidad de Santiago de Cali. 11(1) 93-103 Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/recis/v11n1/v11n1a07.pdf>
- Derek, C., Angus, MD. y van der Poll, T. (2013). Severe Sepsis and Septic Shock. The new england and journal of medicine. 369 (9). 840 – 851 doi:10.1056/NEJMra1208623 Recuperado de: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1208623>
- Doluee, M., Salehi, M., Mahmoudi, A., Jalalyazdi, M. y Reihani, H. (2018). The effect of physiologic dose of intravenous hydrocortisone in patients with refractory septic shock: a randomized control trial. Journal of Emergency Practice and Trauma: Cross Mark 4(1): pp. 29-33 doi: 10.15171/jept.2017.25

- Fang, F., Zhang, Y., Tang, J., Lunsford, D., Li, T., Tang, R., He, J., Xu, P., Faramand, A., Xu, J., y You, C. (2018). Association of Corticosteroid Treatment with Outcomes in Adult Patients with Sepsis. *Journal of American Medical Association*. Pp: 1-11. doi:10.1001/jamainternmed.2018.5849
- Funk, D., Parrillo, J. y Kumar, A. (2009). Sepsis and septic shock: a history. Elsevier. 25 (1), 83-1012. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2008.12.003> recuperado de: [https://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704\(08\)00080-8/pdf](https://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704(08)00080-8/pdf)
- Geovanni, H., Rugeles, M., y Jaimes, F. (2014). Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis. Elsevier España. 19 (1), 40 – 46 <https://doi.org/10.1016/j.infect.2014.03.001>, Recuperado de: https://ac.els-cdn.com/S0123939214000228/1-s2.0-S0123939214000228-main.pdf?_tid=c97e15c0-e603-4458-b1fc-593ad77a7de5&acdnat=1552289848_53c858c143726ed1f92bcae42b92fd4f
- Gibbison, B., López, J., Higgins, J., Miller, T., Angelini, G., Lightman, S., y Annane, D. (2017). Corticosteroids in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Critical Care*. 21(78). Doi: 10.1186/s13054-017-1659-4
- Haddadi, A., Lemdani, M., Laribi, K. (2016). Efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock. *Anaesth, Pain & Intensive Care*. 20(4) pp. 488-502 Recuperado de: <https://www.apicareonline.com/efficacy-of-corticosteroids-for-the-treatment-of-septic-shock/>
- Hernández, J., Florián, M. (2012). The History of Sepsis from Ancient Egypt to the XIX Century. InTech. pp. 3-31. Doi: <http://dx.doi.org/10.5772/51484> Recuperado de: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/39638.pdf>
- Hernández-Sampieri, R., Fernández, C., Baptista, M. (2014). Metodología de la investigación. México D.F. McGraw-Hill. Sexta edición.

- Hilal-Dandan, R. y Bruton, L. (2015). Farmacología de la corteza suprarrenal. Goodman & Gilman Manual de Farmacología y Terapéutica. 2da edición. Pp. 769-786. México DF: McGraw-Hill Education. ISBN: 978-607-15-1215-4
- Infante, M., Piñero, M., Goñi, I., Ferrando, C., Andía, R., Girón, G. (2018). Administración de corticoides a los pacientes con sepsis grave y mejora de su mortalidad intrahospitalaria: Una revisión sistemática. *Enfermería global*. 0(52). Pp: 612-625. Doi: <http://dx.doi.org/10.6018/eglobal.17.4.321571>
- Jaramillo-Antillón. J. (2001). Evolución de la medicina: pasado, presente y futuro. *Acta Médica Costarricense*, 43 (3), 105-113. Consultado el 12 de febrero de 2019, recuperado de: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022001000300003&lng=en&tlng=es
- Jiménez, R. (1998) Metodología de la investigación. Elementos básicos para la investigación clínica. Editorial de Ciencias Médicas del Centro Nacional de información de Ciencias Médicas, Ciudad de la Habana, Cuba. Pp. 1 - 95 Recuperado el 25 de noviembre del 2019 de: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/bioestadistica/metodologia_de_la_investigacion_1998.pdf
- Julián-Jiménez, A., Supino, M., López, J., Ulloa, C., Vargas, L., González, J., Moyá, A., Loro, L., González, U., Candel, F., Garza, O., Rosas, F., Gorordo, L. (2019). Puntos clave y controversias sobre la sepsis en los servicios de urgencias: propuestas de mejora para Latinoamérica. Documento de consenso. *Revista Científica de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias*. 31(2), 123-135. Recuperado de: <http://emergencias.portalsemes.org/numeros-anteriores/volumen-31/numero-2/puntos-clave-y-controversias-sobre-la-sepsis-en-los-servicios-de-urgencias-propuestas-de-mejora-para-latinoamerica/>

- Kang, J., Han, M., Hong, S., Lim, C., Koh, Y., y Huh, J. (2019). Effect of adjunctive corticosteroid on 28-day mortality in neutropenic patients with septic shock. *Annals of Hematology*. Pp: 1-8. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03785-w>
- Keh, D., Trips, E., Marx, G., Wirtz, S., Abduljawwad, E., Bercker, S., Bogatsch, H., Briegel, J., Engel, C., Gerlach, H., Goldmann, A., Kuhn, S., Hüter, L., Hellmann, A., Nierhaus, A., Kluge, S., Lehmke, J., Loeffler, M., Oppert, M., Resener, K., Schädler, D., Schuerholz, T., Simon, P., Weiler, N., Weyland, A., Reinhart, K., y Brunkhorst, F. (2016). Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients with Severe Sepsis, The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *Journal of American Medical Association (JAMA)*. 316(17). Pp: 1775-1785. doi:10.1001/jama.2016.14799
- Lemieux, S. y Levine, A. (2019). Low-dose corticosteroids in septic shock: Has the pendulum shifted?. *American Society of Health-System Pharmacist*. 76(8): pp. 493-500 Doi:10.1093/ajhp/zxz017
- León, R. y Berendson, R. (1996). Medicina teórica. Definición de la medicina y su relación con la biología. *Revista médica de Heredia*. 7, 1-3. Recuperado de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v7n1/v7n1e1>
- Levy, M., Fink, M., Marshall, J., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S., Vincent, J., Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 29, 530–538. Doi: 10.1007/s00134-003-1662-x Recuperado de: <http://www.esicm-old.org/upload/file4.pdf>
- Lian, X., Huang, D., Cao, Y., Wei, Y., Lian, Z., Qin, T., He, P., Liu, Y., Wang, S., (2019) Reevaluating the Role of Corticosteroids in Septic Shock: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hindawi Biological Medical Research International*. Pp: 1-14. Doi: <https://doi.org/10.1155/2019/3175047>

- Long, B., April, M. (2018). Do Corticosteroids Improve Mortality or Shock Reversal in Patients With Septic Shock?. *Annals of Emergency Medicine* 71(1) pp. 34-36
- Marik, P., Khangoora, V., Rivera, R., Hooper, Michael y Catravas, J. (2017). Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. A Retrospective Before-After Study. *Chest: Critical Care*. CrossMark Elsevier. 115(6): pp. 1229-1238 doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.036>
- Marshall. J. (2008). Sepsis: rethinking the approach to clinical research *Journal of Leukocyte Biology*. 83 (3), 471-482. doi:10.1189/jlb.0607380. Recuperado de: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.492.7774&rep=rep1&type=pdf>
- Marshall, J. (2017). Steroids Redux: Targeting the Mineralocorticoid Axis in Sepsis. *Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc.* (45)9: pp.1582- 1583 doi: 10.1097/CCM.0000000000002511
- Martínez. I. Rojas. C., Calero. Y., Flertes. L., Barrios. Y., Cárdenas. Y. (2014). Esteroides en sepsis grave y shock séptico. Aspectos polémicos. *Hospital General Docente, "Capitán Roberto Rodríguez Fernández"*. 20(2). P: 1-14. Recuperado el 28 de enero del 2019, de <http://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2014/mdc142j.pdf>
- Mata, J. (2015). Microcirculación en sepsis. En Carrillo, R., Peña, C., Sosa, J. (Eds) *Sepsis. De las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia*, documento de postura, primera edición. Pp. 51 – 68. México. D.F: Academia Nacional de Medicina (ANM). ISBN 978-607-443-522-1
- Meyer, E., Nenke, M., Rankin, W., Lewis, J., Konings, E., Slager, M., Jansen, T., Bakker, J., Hofland, J., Feelders, R., y Torpy, D. (2018). Total and high affinity corticosteroid-binding globulin depletion in septic shock is associated with mortality. *Clinical Endocrinology*. Pp: 1-19. doi: 10.1111/cen.13844

- Munford, R. (2015). Septicemia y estado de choque séptico. En Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. y Loscalzo, J. (Eds) Harrison principios de medicina interna, 19ª edición pp. 1751 -1759 México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana editores.
- Murillo, G. (2009). La medicina interna, su historia y sus textos. Medicina interna mexicana. Artículo de opinión. 25(6), 527-529. Recuperado de: https://www.cmim.org/boletin/pdf2009/medintcontenido06_12.pdf
- Napolitano, L. (2018). Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. Acute Care Surgery, Trauma and Surgical Critical Care, University of Michigan. 19(2). Pp: 117-125. Doi:10.1089/sur.2017.278
- Nenke, M., Rankin, W., Chapman, M., Stevens, N., Diener, K., Hayball, J., Lewis, J. y Torpy, D. (2015). Depletion of high-affinity corticosteroid-binding globulin corresponds to illness severity in sepsis and septic shock; clinical implications. Clinical Endocrinology. Pp. 1-7 doi: 10.1111/cen.12680
- Newton, R. (2013). Anti-inflammatory glucocorticoids: Changing concepts. European Journal of Pharmacology. pp: 1-6. Doi: [dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.05.035](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.05.035)
- Qinq-quan Lv, Xiao-hua Gu, Qi-hong Chen, Jiang-quan Yu, Rui-quiang Zheng. (2017). Early initiation of low-dose hydrocortisone treatment for septic shock in adults: A randomized clinical trial. The American Journal of Emergency Medicine. pp. 1 – 20 doi: 10.1016/j.ajem.2017.06.004
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2019). Sepsis, Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. Recuperado de: <https://www.who.int/sepsis/en/>

- Peña, C. (2015). Cambios hemodinámicos en sepsis grave y choque séptico. En Carrillo, R., Peña, C., Sosa, J. (Eds.) Sepsis. De las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia, documento de postura, primera edición. Pp. 67 – 86. México. D.F: Academia Nacional de Medicina (ANM). ISBN 978-607-443-522-1
- Peña, C. (2015). Fisiopatología del choque séptico. En Carrillo, R., Peña, C., Sosa, J. (Eds) Sepsis. De las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia, documento de postura, primera edición. Pp. 87 – 115. México. D.F: Academia Nacional de Medicina (ANM). ISBN 978-607-443-522-1
- Pizarro, F. (2014). Historia de los corticoides. Departamento de Anestesiología, Clínica de Condes. 25(4), 858-860. Recuperado de: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-historia-los-corticoides-S0716864014701208>
- Polat, G., Ugan, R., Cadirci, E., y Halici, Z. (2017). Sepsis and Septic Shock: Current Treatment Strategies and New Approaches. The Eurasian Journal of Medicine. 49(0). Pp: 53-58. Doi: 10.5152/eurasianjmed.2017.17062
- Póvoa, P., Salluh, J., Martinez, M., Guillaumat-Prats, R., Gallup, D., Al-Khalidi, H., Thompson, B., Ranieri, V. y Artigas, A. (2015). Clinical impact of stress dose steroids in patients with septic shock: insights from the PROWESS- Shock trial. Critical Care. 19(193) pp. 1-10 Doi: 10.1186/s13054-015-0921-x
- Rhodes. A., Evans. L., Alhazzani. W., Levy. M., Antonelli. M., Ferrer. R., Kumar. A., Sevransky. J., Sprung. C., Nunnally. C., Rochwerg. B., Rubenfeld. G., Angus. D., Annane. D., Beale. R., Bellingham. G., Bernard. G., Chiche. J., Coopersmith. C., De Backer. D., French. C., Fujishima. S., Gerlach. H., Hidalgo. J., Hollenberg. S., Jones. A., Karnad. D., Kleinpell. R., Koh. Y., Lisboa. T., Machado. F., Marini. J., Marshall. J., Mazuski. J., McIntyre. L., McLean. A., Mehta. S., Moreno. R., Myburgh. R., Navalesi. P., Nishida. O., Osborn. T., Perner. A., Plunkett. C., Ranieri.

- M., Schorr. C., Seckel. M., Seymour. C., Shieh. L., Shukri. K., Simpson. S., Singer. M., Thompson. T., Townsend. T., Van der Poll. T., Vincent. J., Wiersinga. J., Zimmerman. J., Dellinger. P. (2017). Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis y el shock séptico: 2016. Society of Critical Medicine and Wolters Kluwer. 45(3), 486-568. Doi:10.1097/CCM.0000000000002255
- Rygaard, S., Butler, E., Granholm, A., Hylander, M., Cohen, J., Finfer, S., Perner, A., Myburgh, J., Venkatesh, B. y Delaney, A. (2018). Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*: Springer 44(0) pp: 1003-1016 doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5197-6>
- Sanabria, L., Rodríguez, E., Montoya, K. (2015). Sepsis – Síndrome séptico. En Carrillo, R., Peña, C., Sosa, J. (Eds) Sepsis. De las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia, documento de postura, primera edición. Pp. 25 – 50. México. D.F: Academia Nacional de Medicina (ANM). ISBN 978-607-443-522-1
- Salluh, J., y Povea, P. (2017). Corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a concise review. *The Shock Society*. 44(1). Pp: 47-51. Doi: 10.1097/SHK.0000000000000704
- Schlegel, A., Sheer, C., Simpson, S., Gunst, J., Van den Berghe, G., Arafah, B., Venkatesh, B., Finfer, S., Myburgh, J., Annane, D., Renault, A. y Bellissant, E. (2018). Glucocorticoids with or without Fludrocortisone in Septic Shock. *The New England Journal of Medicine* 379 (9) pp. 893-896 Doi: 10.1056/NEJMc1804993, Recuperado de: nejm.org
- Seymour, C., Rosengart, M. (2015). Septic Shock Advances in Diagnosis and Treatment. *Journal of American Medical Association*. 314(7). Pp:708-717. Doi:10.1001/jama.2015.7885

- Singer. M., Deutschman. C., Seymour. C., Shankar-Hari. M., Annane. D., Bauer. M., Bellamo. R., Bernard. G., Chiche. J., Copersmith. C., Hotchkiss. R., Levy. M., Marshall. J., Martin. G., Opal. S., Rubentold. G., Van der Poll. T., Vincent. J., Angus. D. (2016). Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (sepsis-3). *Journal of American Medical Association (JAMA)*. 315(8), 801-810. Doi:10.1001/jama.2016.0287
- Schumer, W. (1976). Steroids in the treatment of Clinical septic shock. Departamento de cirugía, universidad de las ciencias de la salud y escuela de medicina de Chicago. Pp: 333-341. Recuperado de <https://sci-hub.tw/10.1097/00000658-197609000-00011>
- Suffredini, A. (2018). A Role for Hydrocortisone Therapy in Septic Shock. *The England Journal of Medicine*. 378(9). Pp: 860-861. Doi: 10.1056/NEJMe1801463
- Taeb, A., Hooper, M., Marik, P. (2017). Sepsis: Current Definition, Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 32(3), 121 – 136 doi: 10.1177/0884533617695243
- Thomas, L. (1972). Germs. Departamento de patología, escuela de medicina de la universidad de Yale. *The New England Journal of Medicine*. 287(11). Pp: 553 – 555. Recuperado de <https://sci-hub.tw/10.1056/NEJM197209142871109>
- Veiga de Cabo, J., Fuente Díez, E., y Zimmermann, M. (2008). Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño. *Medicina y Seguridad del Trabajo*. 54(210), 81-88. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2008000100011&lng=es&tlng=es.
- Venkatesh, B., Finfer, S., Cohen, J., Rajbhandari, D., Arabi, Y., Bellomo, R., Billot, L., Correa, M., Glass, P., Harward, M., Joyce, C., McArthur, C., Perner, A., Rhodes, A., Thompson, K., Webb, S., Myburgh, J. (2018). Adjunctive Glucocorticoid Therapy in

Patients with Septic Shock. The New England Journal of Medicine. 378(9). Pp: 797-808. Doi: 10.1056/NEJMoa1705835

Villalobos, M., Salazar, N., Valverde, A., y Arroyo, G. (2016). Corticoesteroides en shock séptico: ¿Cuándo utilizarlos? Revista Clínica de la Escuela de Medicina Universidad de Costa Rica– Hospital San Juan de Dios (UCR- HSJD). 6(2). Pp: 11-18. Recuperado de www.revistaclinicahsjd.18.ucr.ac.cr ISSN: 2215-2741

Volbeda. M., Wetterslev. J., Gluud. C., Zijlstra. J., Van der Horst. I., Keus. F. (2015). Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and sequential analysis. Intensive Care Medicine. Pp: 1220-1234. Recuperado el 17 de enero del 2019. DOI 10.1007/s00134-015-3899-6

Zhu, Y., Wen, Y., Jiang, Q., Guo, N., Cai, Y., y Shen, X. (2018). The Effectiveness and Safety of Corticosteroids Therapy in Adult Critical Ill Patients with Septic Shock: A Meta-Analysis of Randomized Controlled trials. The Shock Society. 52(2) Pp: 198-207. Doi: 10.1097/SHK.0000000000001202

APÉNDICES

APÉNDICE A: Tabla número 2: Criterios de SIRS

Criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)
Para el diagnóstico de SIRS se requieren 2 o más de los siguientes criterios: • Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$ • Frecuencia cardíaca > 90 lpm • Frecuencia respiratoria > 20 / min o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg • Recuento de glóbulos blancos $> 12\,000/\text{mm}^3$ o $< 4000/\text{mm}^3$ o $> 10\%$ de bandas

Singer, et al. (2016) citando a Bone et al. (1992) Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (sepsis-3). Journal of American Medical Association (JAMA). 315(8), p. 802

APÉNDICE B: Tabla número 3: SOFA

Evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica (SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score)					
Puntaje					
	0	1	2	3	4
Sistema					
Respiración PaO ₂ /FiO ₂ mmHg (kPa)	≥ 400 (53.3)	< 400 (53.3)	< 300 (40)	< 200 (26.7) con soporte respiratorio	< 100 (13.3) con soporte respiratorio
Coagulación Plaquetas $\times 10^3/\mu\text{L}$	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hígado Bilirrubinas mg/dl ($\mu\text{mol/L}$)	< 1.2 (20)	1.2 – 1.9 (20 - 32)	2.0 – 5.9 (33 – 101)	6.6 – 11.9 (102 - 204)	> 12.0 (204)

Cardiovascular	PAM $\geq$ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamina < 5 o dobutamina (cualquier dosis) ^b	Dopamina 5.1-15 o epinefrina $\leq$ 0.1 o norepinefrina $\leq$ 0.1 ^b	Dopamina >15 o epinefrina >0.1 o norepinefrina >0.1 ^b
Sistema nervioso central					
Puntaje de la escala de coma de Glasgow ^c	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Renal					
Creatinina mg/dl (μmol/L)	< 1.2	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	< 200

Abreviaturas: FiO₂ Fracción inspirada de oxígeno; PAM: Presión arterial media.

PaO₂: Presión parcial de oxígeno

^b La dosis de catecolaminas se administran en μ g/kg/min durante al menos 1 hora.

^c Los puntajes de la escala de coma de Glasgow oscilan entre 3 y 15; Entre más alta la puntuación indica una mejor función neurológica.

Singer, et al. (2016) citando a Vincent et al. (1992) Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (sepsis-3). Journal of American Medical Association (JAMA). 315(8), p. 804.

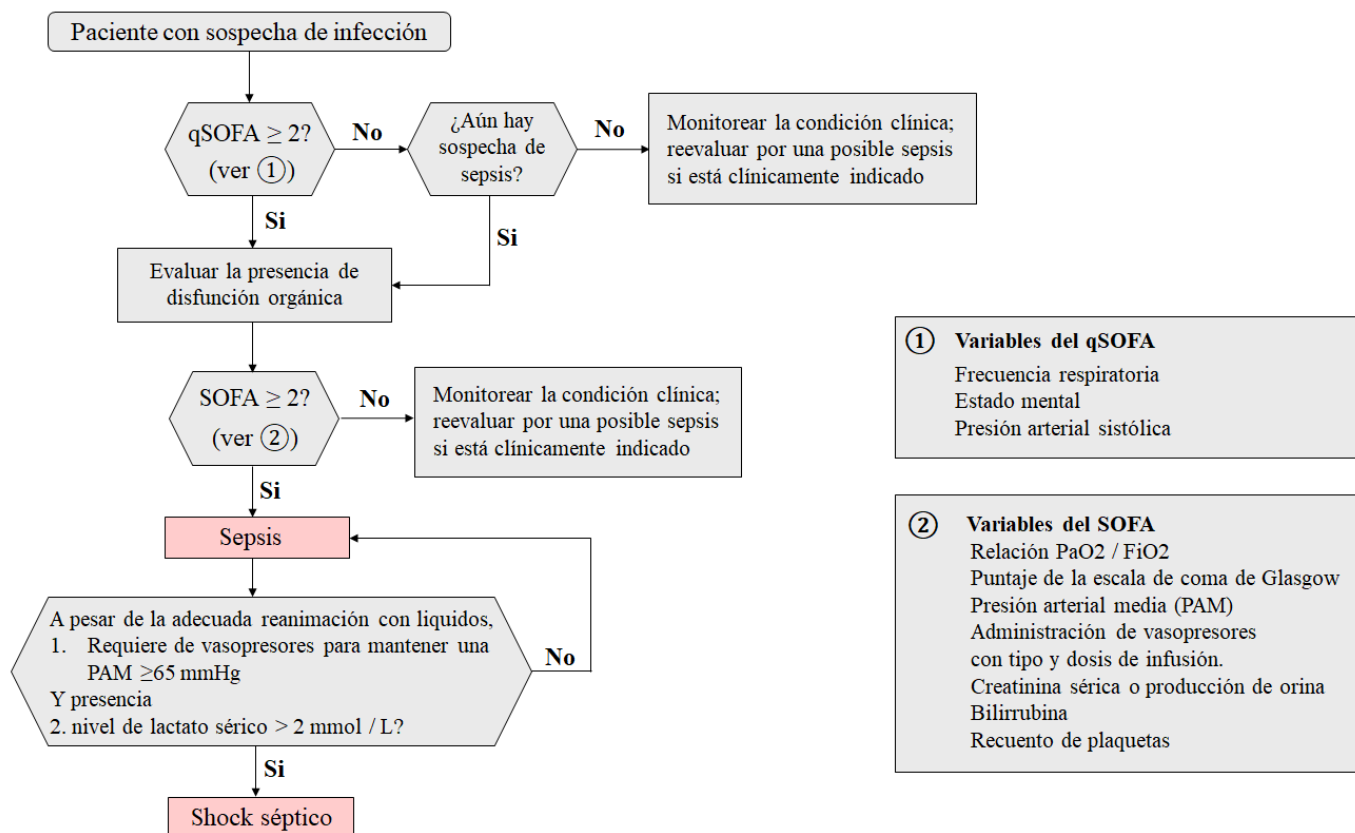
APÉNDICE C: Tabla número 4: qSOFA

Criterios del qSOFA
- Frecuencia respiratoria > 22 respiraciones por minuto (rpm) - Alteración del estado de conciencia - Presión arterial sistólica < 100 mmHg

Singer, et al. (2016) citando a Vincent et al. (1992) Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (sepsis-3). Journal of American Medical Association (JAMA). 315(8), p. 805.

APÉNDICE D: Figura número 4: criterios clínicos que identifican pacientes con sepsis y shock séptico

Algoritmo de criterios clínicos que identifican pacientes con sepsis y shock séptico



Se debe suponer que la puntuación inicial de la Evaluación de la insuficiencia orgánica (relacionada con la sepsis) (SOFA) es cero a menos que se sepa que el paciente tiene una disfunción orgánica preexistente (aguda o crónica) antes del inicio de la infección. qSOFA indica quick SOFA.

Singer, et al. (2016) citando a Vincent et al. (1992) Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (sepsis-3). Journal of American Medical Association (JAMA). 315(8), p. 808.

APÉNDICE E: Tabla número 5: APACHE II score

Evaluación de salud crónica y fisiología aguda (APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)									
Variable fisiológica	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal °C	≥ 41	39-40.9		38-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Presión arterial media (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Frecuencia cardíaca (lpm)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Frecuencia respiratoria (rpm)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Entrega de oxígeno (ml/min) o PaO ₂ (mmHg)	≥500	350-499	200-349		<200->70	61-70		55-60	<55
pH arterial	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Sodio sérico (mmol/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Potasio sérico (mmol/L)	≥7	6-6.69		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina sérica (mg/dl)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		

Hematocrito (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos (10x3/ml)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		1

C: Centígrados

Lpm: Latidos por minuto

Rpm: Respiraciones por minuto

Barcia, C., y Mena, M., (2016) Estudio comparativo entre las escalas apache II, bisap y marshall modificado en la evaluación del estado de severidad de pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda en el servicio de emergencia del hospital san francisco de quito (iess), durante el período de enero del 2014 a noviembre del 2015. Tesis de grado. Quito, Ecuador. p. 132.

APÉNDICE F: Tablas de análisis

Tabla número 6: Cuadro comparativo

Autor y año	Tipo de estudio	Diseño o método de estudio y número de pacientes	Tipo de esteroide, posología y esquema de tratamiento o	Objetivo #1: Ventajas y desventajas del uso de corticosteroides		Objetivo #2: Aspectos clínicos de los corticosteroides que influyen de forma positiva en la reversibilidad del shock séptico	Objetivo #3: Incidencia de los corticosteroides en la disminución de las tasas de mortalidad
				Ventajas	Desventajas		
Annane et al. (2015)	Revisión sistemática	Revisión sistemática de 33 ensayos controlados randomizados con un total de 4268 pacientes	< 400 mg/d (dosis bajas) de hidrocortisona o sus equivalente	No aumenta el riesgo de SD, infecciones o debilidad muscular	Ocasional hiperglicemia e hipernatremias	Genera una reducción de la puntuación del SOFA score a los 7 días Reduce la estancia en UCI y a nivel hospitalario	Hay reducción de la mortalidad a los 28 días con uso de dosis bajas por más de 3-5 días.
Annane et al. (2016)	Ensayo clínico llamado APROCCCHS	Estudio clínico randomizado, multicéntrico de doble ciego con un total de 1241 pacientes	50mg de hidrocortisona qid por 7 días más 50mg/d de fludrocortisona	El estudio no se concluyó debido al retiro del mercado del medicamento Drotrecogin-alfa (activado) (DAA) y que a pesar de querer continuar el ensayo con hidrocortisona y fludrocortisona esto no fue posible por lo que no se arrojaron resultados en relación con los beneficios y desventajas, regresión de la mortalidad o la incidencia en la mortalidad			
Annane et al. (2017)	Revisión sistemática actualizada	Revisión de literatura relevante de CIRC desde el año 2008 hasta el año 2017	< 400mg/d de hidrocortisona por > 3 días	Los pacientes tienen bajo riesgo de superinfección	Su empleo genera alto riesgo de debilidad muscular y estados de hiperglicemia	Se observaron datos de reversibilidad en los pacientes con shock séptico, esto mismo no sucedió en los pacientes con grados más leves de la enfermedad	Tuvo un impacto positivo en la mortalidad de los pacientes a los 28 días

SD: sangrado digestivo / qid: cuatro veces al día / UCI: unidad de cuidados intensivos

Nota: Tabla número 6 realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento de los artículos designados para este capítulo.

Tabla número 7: cuadro comparativo continuación

Autor y año	Tipo de estudio	Diseño o método de estudio y número de pacientes	Tipo de esteroide, posología y esquema de tratamiento	Objetivo #1: Ventajas y desventajas del uso de corticosteroides	Objetivo #2: Aspectos clínicos de los corticosteroides que influyen de forma positiva en la reversibilidad del shock séptico	Objetivo #3: Incidencia de los corticosteroides en la disminución de las tasas de mortalidad
				Ventajas	Desventajas	
Annane <i>et al.</i> (2018)	Ensayo clínico	Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego con 1241 pacientes	50 mg/d de hidrocortisona a más 50 mg/d de fludrocortisona	No hay riesgo de SD ni infecciones secundarias, no hay riesgo de secuelas neurológicas, mejora la función cardiovascular y las RVP	Hiperglicemia	Menor estancia en la UCI y a nivel hospitalario. Hay menor uso de VM. Menor tiempo en el uso de vasopresores. Reducción en el puntaje de SOFA score (< 6 pts)
Bentzer <i>et al.</i> (2016)	Ensayo clínico	Estudio cohorte con 165 pacientes	250mg/d de hidrocortisona a por 7 días	Disminución de interleucinas IL-3, IL-6 y el CCL4	No genera datos	Hay reducción de mortalidad en los grupos donde se hace presente la IL-3, IL-6 y CCL4
Doluee <i>et al.</i> (2018)	Ensayo clínico	Estudio prospectivo randomizado, controlado de 2 grupos de estudio con 160 pacientes	50 mg de hidrocortisona a cada 6 horas por 7 días	No otorga información	Incremento de enfermedad pulmonar	Hay una mayor reversión del shock séptico y los pacientes tienen una menor cantidad de tiempo empleando vasopresores

RVP: resistencias vasculares periféricas / IL: interleucinas / VM: ventilación mecánica / UCI: unidad de cuidados intensivos

Nota: Tabla número 7 realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento de los artículos designados para este capítulo.

Tabla número 8: cuadro comparativo continuación

Autor y año	Tipo de estudio	Diseño o método de estudio y número de pacientes	Tipo de esteroide, posología y esquema de tratamiento	Objetivo #1: Ventajas y desventajas del uso de corticosteroides		Objetivo #2: Aspectos clínicos de los corticosteroides que influyen de forma positiva en la reversibilidad del shock séptico	Objetivo #3: Incidencia de los corticosteroides en la disminución de las tasas de mortalidad
				Ventajas	Desventajas		
Fang <i>et al.</i> (2018)	Meta-análisis	Revisión sistemática de 37 ensayos clínicos randomizados con 9654 pacientes en total	> 400mg/d de hidrocortisona por más de 4 días o < 400 mg/d de hidrocortisona por menos de 4 días	No llevo a riesgo de sangrado digestivo (SD) e infecciones	Ocasiona hiperglicemia e hipernatremia	Genera menos tiempo en estancia hospitalaria, especialmente la UCI, los pacientes tienen menos tiempo de uso de vasopresores y se demostró una disminución del SOFA score	Hay reducción de mortalidad a los 20 días
Gibbison <i>et al.</i> (2017)	Meta-análisis	Revisión sistemática de 22 estudios	Hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona y prednisolona	Mejora la función cardiovascular	Genera hiperglicemia	La hidrocortisona demostró mayor reversibilidad del shock séptico y menor estancia en la UCI	La hidrocortisona fue el único que no demostró un incremento en la mortalidad

UCI: unidad de cuidados intensivos

Nota: Tabla número 8 realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento de los artículos designados para este capítulo.

Tabla número 9: cuadro comparativo continuación

Autor y año	Tipo de estudio	Diseño o método de estudio y número de pacientes	Tipo de esteroide, posología y esquema de tratamiento	Objetivo #1: Ventajas y desventajas del uso de corticosteroides	Objetivo #2: Aspectos clínicos de los corticosteroides que influyen en la forma positiva en la reversibilidad del shock séptico	Objetivo #3: Incidencia de los corticosteroides en la disminución de las tasas de mortalidad
				Ventajas	Desventajas	
Haddadi et al. (2016)	Meta-análisis	Revisión sistémica de ensayos aleatorios	200 – 300 mg/d de hidrocortison a o equivalentes por 5 días	Disminuye la inflamación local por inhibición de la migración local de neutrófilos y macrófagos Disminuye la síntesis de citocinas Aumenta la producción de factores anti-inflamatorios Aumenta la sensibilidad del endotelio vascular a los agentes vasopresores Mejora la presión arterial	Retraso en la cicatrización de heridas, genera hiperglicemia, e hipernatremia, fludrocortisona se asocia con un mayor riesgo de infecciones, inhibe la síntesis de proteínas, activa la degradación de proteínas del músculo, promueve la gluconeogénesis y glucogenólisis, inhibe la extracción de glucosa intracelular y estimula la secreción de glucagón	Mejora la supervivencia 28 días en el hospital

UCI: unidad de cuidados intensivos

Nota: Tabla número 9 realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento de los artículos designados para este capítulo.

Tabla número 10: cuadro comparativo continuación

Autor y año	Tipo de estudio	Diseño o método de estudio y número de pacientes	Tipo de esteroide, posología y esquema de tratamiento	Objetivo #1: Ventajas y desventajas del uso de corticosteroides	Objetivo #2: Aspectos clínicos de los corticosteroides que influyen de forma positiva en la reversibilidad del shock séptico	Objetivo #3: Incidencia de los corticosteroides en la disminución de las tasas de mortalidad
				Ventajas	Desventajas	
Infante <i>et al.</i> (2018)	Revisión sistemática	Revisión de 9 artículos de los últimos 5 años	< 300mg/d de hidrocortison a más fludrocortisona	Incrementa la expresión de correceptores de citoquinas y optimiza la respuesta de IL-11	Se genera hiperglicemia	No se establece la reducción significativa de la mortalidad.
Kang <i>et al.</i> (2019)	Ensayo clínico	Estudio retrospectivo de cohorte con 287 pacientes	10 mg/h hidrocortison a intravenosa	Preserva la función fagocítica de los neutrófilos	El paciente es más propenso a generar sangrados digestivos altos y neumonías	No se demostró mejoría significativa en la mortalidad a los 28 días
Keh <i>et al.</i> (2016)	Ensayo clínico	Estudio clínico multicéntrico, randomizado, doble ciego en control con placebo con 380 pacientes	200mg/d de hidrocortison a por 5 días	Pacientes tienen menor porcentaje de delirio y no se demostró incremento de infecciones secundarias	Hiperglicemia	No se presentó beneficios en la mortalidad a los 28 días

UCI: unidad de cuidados intensivos / IL: interleucinas

Nota: Tabla número 10 realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento de los artículos designados para este capítulo.

Tabla número 11: cuadro comparativo continuación

Autor y año	Tipo de estudio	Diseño o método de estudio y número de pacientes	Tipo de esteroide, posología y esquema de tratamiento	Objetivo #1: Ventajas y desventajas del uso de corticosteroides	Objetivo #2: Aspectos clínicos de los corticosteroides que influyen de forma positiva en la reversibilidad del shock séptico	Objetivo #3: Incidencia de los corticosteroides en la disminución de las tasas de mortalidad
				Ventajas	Desventajas	
Lemieux et al. (2019)	Meta-análisis	Revisión de estudios actuales: ADRENAL, APROCCHSS, CORTICUS	ADRENAL • 200mg/d hidrocortison a IV en infusión continua por 7 días APROCCHSS y CORTICUS • 50mg hidrocortison a IV por 6 días más 50 µg fludrocortisona por 7 días	Las dosis bajas no aumentan el riesgo de infecciones, mejora la función cardiovascular y aumenta la presión arterial, genera efectos antiinflamatorios, aumenta el efecto agonista adrenérgico α -1 (favorece acción de vasopresores), disminuye el factor nuclear Kappa β	Causa hiperglicemia e hipernatremia	Genera reversión del shock y acorta la duración de la ventilación mecánica. CORTICUS Define que la reversibilidad del shock se obtiene al mantener una PAM 90 mmHg sin tratamiento con vasopresores durante un mínimo de 24 horas
						No genera beneficios en la mortalidad de los pacientes

IV: intravenosa / PAM: presión arterial media

Nota: Tabla número 11 realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento de los artículos designados para este capítulo.

Tabla número 12: cuadro comparativo continuación

Autor y año	Tipo de estudio	Diseño o método de estudio y número de pacientes	Tipo de esteroide, posología y esquema de tratamiento	Objetivo #1: Ventajas y desventajas del uso de corticosteroides	Objetivo #2: Aspectos clínicos de los corticosteroides que influyen de forma positiva en la reversibilidad del shock séptico	Objetivo #3: Incidencia de los corticosteroides en la disminución de las tasas de mortalidad
				Ventajas	Desventajas	
Lian et al. (2019)	Meta-análisis	Revisión de 21 estudios controlados, randomizados con un total de 9045 pacientes	200-300 mg/d de hidrocortisona, 50mg/d de fludrocortisona (18 estudios usaron dosis bajas de hidrocortisona a por 5-7 días y 3 estudios usaron dosis altas por < 5 días)	No incrementó el riesgo de sangrado digestivo o infección secundaria	Genera estados de hiperglicemia	Hubo una reducción del 7% de la mortalidad a los 28 días
Long et al. (2018)	Meta-análisis	Análisis de ensayos clínicos controlados aleatorios de doble ciego	400 mg/d de hidrocortisona en infusión	Hidrocortisona tiene más propiedad mineralocorticoide y vasoactiva. Metilprednisolona a y dexametasona tienen efecto inmunomodulador	Metilprednisolona tiene menos probabilidad de revertir el shock séptico que la hidrocortisona Metilprednisolona tiende a una mayor mortalidad que la dexametasona	No se demostró variabilidad en la mortalidad hospitalaria a los 28 días

UCI: unidad de cuidados intensivos

Nota: Tabla número 12 realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento de los artículos designados para este capítulo.

Tabla número 13: cuadro comparativo continuación

Autor y año	Tipo de estudio	Diseño o método de estudio y número de pacientes	Tipo de esteroide, posología y esquema de tratamiento	Objetivo #1: Ventajas y desventajas del uso de corticosteroides	Objetivo #2: Aspectos clínicos de los corticosteroides que influyen de forma positiva en la reversibilidad del shock séptico	Objetivo #3: Incidencia de los corticosteroides en la disminución de las tasas de mortalidad
				Ventajas	Desventajas	
Marik <i>et al.</i> (2017)	Ensayo clínico	Estudio clínico retrospectivo del antes y después del curso clínico del shock séptico, con un total de 47 pacientes ingresados en la UCI a quien se le brindo tratamiento a las 24h de ingreso, evaluados por un periodo de 7 meses	50mg de hidrocortison a IV más 6g/d de Vit. C intravenosa, más 200mg cada 12 horas de tiamina intravenosa (Vit. B1)	Previene el desarrollo de insuficiencia orgánica progresiva, incluyendo daño renal agudo, inactiva el factor nuclear Kappa β , disminuye producción de mediadores inflamatorios, aumenta unión entre células epiteliales y endoteliales, preserva función endotelial y el flujo microcirculatorio aumenta la sensibilidad a vasopresores, participa en la síntesis de catecolaminas	No otorga datos	Favorece en la disminución de la mortalidad en los pacientes con sepsis y shock séptico.

Vit.: Vitamina / UCI: unidad de cuidados intensivos

Nota: Tabla número 13 realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento de los artículos designados para este capítulo.

Tabla número 14: cuadro comparativo continuación

Autor y año	Tipo de estudio	Diseño o método de estudio y número de pacientes	Tipo de esteroide, posología y esquema de tratamiento	Objetivo #1: Ventajas y desventajas del uso de corticosteroides	Objetivo #2: Aspectos clínicos de los corticosteroides que influyen de forma positiva en la reversibilidad del shock séptico	Objetivo #3: Incidencia de los corticosteroides en la disminución de las tasas de mortalidad
				Ventajas	Desventajas	
Marshall <i>et al.</i> (2017)	Meta-análisis	Revisión de diversos estudios	Hidrocortisona	No aportó datos	No aportó datos	Trae una reducción de la mortalidad
Meyer <i>et al.</i> (2018)	Ensayo clínico	Estudio retrospectivo, observacional de cohorte con 72 pacientes	Hidrocortisona	No aportó datos	No aportó datos	Dosis bajas de corticosteroides por largos periodos trae beneficios en la mortalidad
Nenke <i>et al.</i> (2015)	Ensayo clínico	Estudio clínico prospectivo, observacional de cohorte en 33 pacientes adultos con sepsis y shock séptico ingresados en la UCI	hidrocortisona	No aportó datos	La administración aguda de CS no afecta la secreción de CBG y la capacidad de unión al cortisol. La CBG total disminuye en los pacientes que reciben CS a largo plazo.	No aportó datos

CS: corticosteroides/ CBG: Globulina de unión a corticosteroides / UCI: unidad de cuidados intensivos

Nota: Tabla número 14 realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento de los artículos designados para este capítulo.

Tabla número 15: cuadro comparativo continuación

Autor y año	Tipo de estudio	Diseño o método de estudio y número de pacientes	Tipo de esteroide, posología y esquema de tratamiento	Objetivo #1: Ventajas y desventajas del uso de corticosteroides	Objetivo #2: Aspectos clínicos de los corticosteroides que influyen de forma positiva en la reversibilidad del shock séptico	Objetivo #3: Incidencia de los corticosteroides en la disminución de las tasas de mortalidad
				Ventajas	Desventajas	
Polat et al. (2017)	Revisión sistémica	No detalla tipo de estudio	Corticosteroides a dosis altas y bajas	No aportó datos	No aportó datos	Genera una reducción de la mortalidad al emplear dosis bajas de corticosteroides
Póvoa et al. (2015)	Ensayo clínico	Sub-estudio del ensayo PROWESS-Shock con un total de 1695 pacientes	Esteroides IV más Drotrecogin alfa activado (DAA)	No aportó datos	No aportó datos	No generó beneficios en la disminución de la mortalidad de los pacientes.
Qin et al. (2017)	Ensayo clínico	Estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo con un total de 118 pacientes con SS	Hidrocortisona a dosis bajas (200mg/d) en infusión continua por 6 días	No aportó datos	No aportó datos	No datos de diferencias significativas en la reducción de la mortalidad hospitalaria a los 28 días

CS: corticosteroides/ SS: shock séptico/ IV: intravenoso

Nota: Tabla número 15 realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento de los artículos designados para este capítulo.

Tabla número 16: cuadro comparativo continuación

Autor y año	Tipo de estudio	Diseño o método de estudio y número de pacientes	Tipo de esteroide, posología y esquema de tratamiento	Objetivo #1: Ventajas y desventajas del uso de corticosteroides		Objetivo #2: Aspectos clínicos de los corticosteroides que influyen de forma positiva en la reversibilidad del shock séptico	Objetivo #3: Incidencia de los corticosteroides en la disminución de las tasas de mortalidad
				Ventajas	Desventajas		
Rhodes <i>et al.</i> (2016)	Revisión sistémica	Revisión de ensayos clínicos randomizados	200mg/d de hidrocortisona	No aportó datos	Genera estados de hiperglicemia e hipernatremia	Genera una reversión del shock séptico a los 7 días	Genera un aumento estadísticamente poco significativa a los 28 días
Rygård <i>et al.</i> (2018)	Meta-análisis	Revisión sistémica de ensayos clínicos con un total de 7297 pacientes	< 500 mg/ d de hidrocortisona	No asocia aumento de incidencia de infecciones	Genera estados de hiperglicemia e hipernatremia	Se logra una reversibilidad más rápida del shock séptico, disminuye la duración de la ventilación mecánica y disminuye la estancia en UCI	No genera efecto beneficioso de la mortalidad ni acorto (< 90 días) ni a largo plazo (> 90 días).
Salluh <i>et al.</i> (2017)	Meta-análisis	Revisión sistémica de estudios observacionales y estudios randomizados controlados	Hidrocortisona a dosis bajas (200mg/d) o equivalentes en esquemas variados	Inmunomodulación	Hiperglicemia	Se aprecia heterogeneidad de los estudios	No existen datos de mejora en la mortalidad d ellos pacientes sin embargo los datos son muy heterogéneos

UCI: unidad de cuidados intensivos

Nota: Tabla número 16 realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento de los artículos designados para este capítulo.

Tabla número 17: cuadro comparativo continuación

Autor y año	Tipo de estudio	Diseño o método de estudio y número de pacientes	Tipo de esteroide, posología y esquema de tratamiento	Objetivo #1: Ventajas y desventajas del uso de corticosteroides		Objetivo #2: Aspectos clínicos de los corticosteroides que influyen de forma positiva en la reversibilidad del shock séptico	Objetivo #3: Incidencia de los corticosteroides en la disminución de las tasas de mortalidad
				Ventajas	Desventajas		
Schlegel et al. (2018)	Meta-análisis	Revisión de ensayos clínicos ADRENAL, APROCCHSS y COITS	ADRENAL 200mg/d de hidrocortisona APROCCHSS 200mg/d de hidrocortisona más 50µg/d fludrocortisona	No aportó datos	No aportó datos	No aportó datos	Estudio COITS determina que no existe disminución en la mortalidad. Estudio ADRENAL no existen beneficios en la mortalidad. Estudio APROCCHSS establece que si existe una disminución de la mortalidad > 20% en los 90 días

Nota: Tabla número 17 realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento de los artículos designados para este capítulo.

Tabla número 18: cuadro comparativo continuación

Autor y año	Tipo de estudio	Diseño o método de estudio y número de pacientes	Tipo de esteroide, posología y esquema de tratamiento	Objetivo #1: Ventajas y desventajas del uso de corticosteroides	Objetivo #2: Aspectos clínicos de los corticosteroides que influyen de forma positiva en la reversibilidad del shock séptico	Objetivo #3: Incidencia de los corticosteroides en la disminución de las tasas de mortalidad
				Ventajas	Desventajas	
Seymour <i>et al.</i> (2015)	Revisión sistémica	Revisión de ensayos clínicos randomizados, meta-análisis y guías de práctica clínica en total 35 estudios con un total de > 4000 pacientes	Hidrocortisona a dosis bajas	No aportó datos	No aportó datos	No aportó datos
Suffredini <i>et al.</i> (2018)	Meta-análisis	Revisión sistémica de 8 estudios con más de 10.000 pacientes	Hidrocortisona a dosis bajas (200-300 mg/d) por 5-7 días, solo un estudio empleó fludrocortisona	Asocia bajo riesgo de sangrado digestivo y superinfección	Genera estados de hiperglicemia	Se logra una menor duración de la ventilación mecánica
						Hay mucha heterogeneidad de los resultados

Nota: Tabla número 18 realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento de los artículos designados para este capítulo.

Tabla número 19: cuadro comparativo continuación

Autor y año	Tipo de estudio	Diseño o método de estudio y número de pacientes	Tipo de esteroide, posología y esquema de tratamiento	Objetivo #1: Ventajas y desventajas del uso de corticosteroides		Objetivo #2: Aspectos clínicos de los corticosteroides que influyen de forma positiva en la reversibilidad del shock séptico	Objetivo #3: Incidencia de los corticosteroides en la disminución de las tasas de mortalidad
				Ventajas	Desventajas		
Venkatesh <i>et al.</i> (2018)	Ensayo clínico ADRENAL	Ensayo clínico controlado, randomizado, grupo paralelo, doble ciego con 3800 pacientes	200mg/d de hidrocortisona en infusión continua por 7 días	Generó un menor porcentaje de transfusiones	Genera estados de hiperglicemia, en 2 pacientes se generó miopatías, y en 1 paciente se generó isquemia intestinal y en otro shock circulatorio	Genera una reducción de estancia en UCI y una menor duración con ventilación mecánica	No genera reducción de mortalidad a los 28 y 90 días.
Villalobos <i>et al.</i> (2016)	Meta-análisis	Revisión sistemática de literatura relevante al shock séptico hasta el año 2016	200 mg/ d de hidrocortisona en diversos esquemas y empelo de otros esteroides.	Inhibe NF-K β , aumenta RVP, mejora la sensibilidad vascular a vasopresores, aumenta densidad capilar, regula la función del ON	Genera estados de hiperglicemia e hipernatremia, además ocasiona SD y es propenso a generar superinfecciones	Se logra una mejora homogénea de la reversibilidad del shock séptico	No genera datos que representen una mejora significativa en la mortalidad de los pacientes por heterogeneidad de los datos

NF-K β : Factor nuclear kappa β / RVP: Resistencia vasculares periféricas/ ON: óxido nítrico/ SD: Sangrado digestivo / UCI: unidad de cuidados intensivos

Nota: Tabla número 19 realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento de los artículos designados para este capítulo.

Tabla número 20: cuadro comparativo continuación

Autor y año	Tipo de estudio	Diseño o método de estudio y número de pacientes	Tipo de esteroide, posología y esquema de tratamiento	Objetivo #1: Ventajas y desventajas del uso de corticosteroides	Objetivo #2: Aspectos clínicos de los corticosteroides que influyen en la forma positiva en la reversibilidad del shock séptico	Objetivo #3: Incidencia de los corticosteroides en la disminución de las tasas de mortalidad
				Ventajas	Desventajas	
Yuhan zhu <i>et al.</i> (2018)	Meta-análisis	Revisión de 18 ensayos randomizados controlados con un total de 8128 pacientes	Hidrocortisona (200-300 mg/d) a dosis bajas más metilprednisolona a dosis altas (30mg/kg) este último solo se utilizó en 5 estudios.	No hubo riesgo de superinfección	No aportó datos	Genera una menor estancia en la UCI
UCI: unidad de cuidados intensivos						No generó una reducción significativa de la mortalidad a los 28 días

Nota: Tabla número 20 realizada por los autores de este proceso investigativo, basado en la información de los artículos seleccionados y respetando los derechos de autor con el único fin de analizar, sintetizar y facilitar el entendimiento de los artículos designados para este capítulo.