

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina



HOSPITAL ESPAÑOL

CORTICOTERAPIA EN SEPSIS

TESIS

Que para obtener el título en la
especialidad de Medicina del Enfermo en
Estado Crítico.

Presenta:

Dra. Norma Ernestina Cano Jamaica

ASESOR.- Dr. Ulises Cerón Díaz

ADJUNTO AL SERVICIO DE MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO UNAM

MÉXICO , D.F.

MARZO,2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

APROBADA POR.-

DR. RICARDO MARTINEZ ZUBIETA
JEFE DEL CURSO DE MEDICINA DEL
ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO.
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA DEL
ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO.

DR. MANUEL ALVAREZ NAVARRO.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN.

DR. ULISES CERON DIAZ
ASESOR DE TESIS
ADJUNTO AL SERVICIO DE MEDICINA
DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO.

A DIOS
EL SER SUPREMO A QUIEN LE DEBO TODA MI EXISTENCIA
A MIS PADRES
QUIENES COMPARTEN SU GLORIA Y ME DIERON EL MAYOR
REGALO, LA VIDA
A MI HERMANO MEL
POR SUS ENSEÑANZAS Y AMOR, QUE DIOS LO TENGA EN SU
GLORIA
A MI HERMANA LORE
QUIEN ME ENSEÑO LA CARIDAD Y ME APOYO CON MIS HIJOS
A MI HERMANA REYNA
QUIEN ME ENSEÑO LA FORTALEZA
AL DR. MORA
POR SER MI INSPIRACION
A LALO
POR SU APOYO EN ESTA OBRA Y QUIEN ME DIO EL TESORO MAS
VALIOSO MIS HIJOS
A LALO Y BRENDA
MIS AMADOS HIJOS QUE SON EL MOTOR DE MI VIDA, GRACIAS
POR EXISTIR
A MIS MAESTROS
POR SUS ENSEÑANZAS
A MIS COMPAÑEROS
POR COMPARTIR SUS EXPERIENCIAS
A MIS AMIGAS
MARTITA Y TERE POR APOYARME EN LOS MOMENTOS MÁS
DIFICILES

INDICE

Resumen.....	1
Introducción	2
Definición de Sepsis y Choque Séptico.....	3
Insuficiencia Suprarrenal.....	4
Incidencia de Falla Suprarrenal.....	5
Propiedades fisiológicas y regulación de la Secreción de cortisol.....	6
Causas de Insuficiencia suprarrenal.....	6
Propiedades de Glucocorticoides.....	8
- Efectos metabólicos.....	8
-Inhibición de la producción de citosinas proinflamatorias.....	8
-Regulación de las citosinas anti-inflamatorias.....	9
-Inhibición de los mediadores de inflamación	9
-Maduración de marcadores celulares.....	9
-Modulación de la Apoptosis.....	9
-Regulación de la producción de glucocorticoides por el factor de inhibición de migración de Macrófagos.....	10
Resumen de las acciones inmunológicas de los Glucocorticoides.....	10
Propiedades en el Sistema Cardiovascular.....	11

Síndrome de Suprarrenal Exhausta	12
Pronostico	12
Abordaje terapéutico	12
Tratamiento de disfunción suprarrenal en pacientes con choque séptico.	13
Comentario	14
Tabla de comparación entre estudio CORTICUS y ANNANE.	15
Conclusión	16

CORTICOTERAPIA EN SEPSIS

Dra. Norma Ernestina Cano Jamaica

RESUMEN

La sepsis es un síndrome complejo caracterizado por infección sistémica que en su forma grave, el choque séptico, puede resultar en disfunción orgánica múltiple siendo la causa principal de muerte en terapia intensiva. La morbi-mortalidad de la sepsis severa no ha disminuido significativamente a pesar de los múltiples estudios clínicos, de terapias específicas dirigidas y de espectaculares avances en la tecnología de soporte vital. En los años 50's se utilizaron dosis altas de esteroides para resolver este problema, sin embargo, se retiró su uso por efectos colaterales y pobre efecto terapéutico. En los años recientes se están utilizando a dosis bajas en el tratamiento de disfunción suprarrenal y choque séptico.

Palabras clave: Choque séptico, insuficiencia suprarrenal, esteroides, mortalidad.

INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento del síndrome Waterhouse-Friderichsen, la ocurrencia de la falla adrenal aguda durante la sepsis se ha mantenido controversial. El uso de glucocorticoides durante la sepsis también ha sido sujeto de debate. Inicialmente se usaron los glucocorticoides a altas dosis por sus propiedades anti-inflamatorias, pero fueron abandonados durante los 80's después de que varios estudios no mostraron beneficio. Sin embargo, después de un mejor entendimiento del mecanismo de acción de los glucocorticoides y de una mejor comprensión del papel que juega el eje adreno-hipotalamo-pituitario en respuesta a la sepsis, se ha reconsiderado su uso durante el choque séptico.¹

La sepsis es un síndrome complejo caracterizado por una infección sistémica (espectro de condiciones clínicas causadas por una respuesta inmune de un huésped a una infección caracterizada por activación simultánea de inflamación, alteraciones metabólicas y coagulopatía sistémica, a través de liberación de citocinas pro-inflamatorias, pro-coagulantes y adhesión molecular de las células de inmunidad y daño endotelial).

Varios estudios sugieren que la incidencia de la sepsis severa en Estados Unidos, ajustada a edad y género es de 240 casos por 100,000 habitantes (751,000 casos/año en Norteamérica), proyectándose una incidencia de 1,5% anual.²⁻⁷ La mortalidad hospitalaria por sepsis severa fue del 28.6% (se incrementa con la edad, de 10% en niños y de 38.4% en pacientes de más de 85 años).² Un estudio francés encontró que el choque séptico fue la razón de admisión en las unidades de terapia intensiva (UTI) en un 8.4% de los casos, con una tasa de mortalidad de 60%.⁵

En un estudio epidemiológico brasileño la densidad de incidencia fue, en sepsis de 61.4, en sepsis severa de 35.6 y en choque séptico de 30 por 1,000 pacientes diarios con una mortalidad de 24.3% en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés), de 34.7% en sepsis, de 47.3% en sepsis severa y de 52.2% en el choque séptico.⁶ Es la décima causa de las muertes ocurridas en Estados Unidos y la 2ª causa de mortalidad en las UTI. Los costos promedio por caso fueron de 221,000 dólares, siendo un total anual de 16,7 billones de dólares a nivel mundial.²

DEFINICIÓN DE SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO.

Algunas infecciones locales pueden simular sepsis al generar respuestas inflamatorias amplias con manifestaciones sistémicas. Además, otro tipo de enfermedades no infecciosas disparan la cascada de inflamación y llegan a ser confundidas con la sepsis.

El choque se refiere a un estado de falla circulatoria aguda, caracterizado por persistencia de hipotensión arterial, produciendo una amplia reducción de oxígeno y nutrientes a los tejidos, causando daño celular reversible en un inicio y, posteriormente, si no se corrige en tiempo adecuado, una lesión irreversible. La sepsis se produce cuando un sitio de infección desencadena una respuesta inflamatoria sistémica.

El choque séptico es la combinación de sepsis y una disminución de la presión arterial sistémica, que no responde a la administración de líquidos intravenosos. Un síndrome intermedio es cuando aun es posible restablecer la presión arterial mediante la administración de volumen. Por ello, es importante definir los conceptos de sepsis según los criterios de la Conferencia de Consenso de 1992 del Colegio Americano de Tórax y la Sociedad de Medicina de Cuidado Crítico (ACCP/SCCM, por sus siglas en inglés) (Cuadro I).⁷

La Conferencia de Consenso del 2001 trajo nuevas observaciones en el entendimiento de la sepsis, introduciendo una mejor clasificación de la gravedad de la enfermedad con el concepto PIRO, con la idea de que esto pudiera tener un impacto relevante en la mejoría de sepsis y su desenlace (Cuadro II).^{8,9}

CUADRO I. DEFINICIONES

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SRIS)

La respuesta inflamatoria sistémica es una variedad amplia de graves agresiones clínicas manifestada por dos o más de los siguientes:

1. Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ó $<36^{\circ}\text{C}$
2. Frecuencia cardíaca >90 latidos/min.
3. Frecuencia respiratoria >20 respiraciones/min. ó $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$
4. Leucocitos $> 12,000/\text{mm}^3$, $<4,000/\text{mm}^3$, ó $> 10\%$ formas inmaduras (bandas)

SEPSIS

Síntomas de SIRS y etiología infecciosa.

SEPSIS SEVERA/SRIS

Sepsis asociada con disfunción orgánica ó hipoperfusión. La hipoperfusión y las anomalías de la perfusión pueden incluir, pero no limitarse a acidosis láctica, oliguria o bien alteraciones del estado mental.

Sepsis con hipotensión arterial.

Una presión arterial <90 mmHg o una reducción ≥ 40 mmHg de las cifras basales en ausencia de otras causas de hipotensión.

CHOQUE SÉPTICO

Un subtipo de sepsis severa (SRIS) con inducción de hipotensión a pesar de una adecuada carga de líquidos con anomalías de perfusión que pueden incluir, pero no limitarse a acidosis láctica, oliguria o alteraciones mentales.

Los pacientes que reciben inotrópicos o agentes vasopresores pueden no estar hipotensos al momento de la anomalía de hipoperfusión o bien disfunción orgánica, aun deben ser considerados que tienen choque séptico.

SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE (SDOM)

Presencia de función orgánica alterada en un paciente agudamente enfermo en los cuales no se puede mantener sin intervención.

Cuadro II. CONCEPTO PIRO.

	CLINICA
P (PREDISPOSICION)	Edad, abuso de alcohol, esteroides, terapia inmunológica. EXÁMENES Monitorización inmunológica y genética.
I (INFECCIÓN)	Sitio específico (por ejemplo: neumonía, peritonitis). EXÁMENES Rayos X, TAC, bacteriología.
R (RESPUESTA)	Malestar general, temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria. EXÁMENES Leucocitos, PCR, procalcitonina, TTPa.
O (DISFUNCIÓN ORGÁNICA)	Presión arterial, gasto urinario, Glasgow. EXÁMENES $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, creatinina, plaquetas, bilirrubinas.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Es la incapacidad de las glándulas suprarrenales para secretar más cantidad de cortisol ante situaciones de estrés pueden tener diferentes etiologías como procesos destructivos de la glándula (insuficiencia primaria) o el uso de esteroides exógenos (insuficiencia secundaria). Sin embargo, la causa más frecuente de falla

suprarrenal es la sepsis y el SIRS. En el cuadro III se observan las causas de insuficiencia suprarrenal.

El nivel sérico de cortisol de 25µg/dL es el mínimo esperado como una respuesta adecuada al estrés. En pacientes críticamente enfermos, los niveles extremos de cortisol se han asociado con un incremento en la gravedad de la enfermedad e incremento en la mortalidad. Los niveles de cortisol bajo indican una insuficiencia suprarrenal, niveles altos se asocian con incremento en la gravedad de la enfermedad. Las dosis fisiológicas de esteroides mejoran la sobrevivencia de pacientes con disfunción suprarrenal.^{10,11,13}

INCIDENCIA DE FALLA SUPRARRENAL

La incidencia de falla suprarrenal es muy variable y depende en gran medida de la gravedad de la enfermedad subyacente. La variabilidad de la población estudiada y los diferentes criterios diagnósticos explican en parte la variación de los reportes encontrados en la literatura (0-70%), sin embargo, en términos generales se puede hablar en pacientes graves de un 30% hasta un 60% en pacientes sépticos.¹⁰⁻¹²

En pacientes graves, los hallazgos clínicos de la insuficiencia suprarrenal son la presencia de hipotensión que no responde a volumen y que requiere vasopresores. Por lo general, presentan una circulación hiperdinámica que se confunde con el perfil hiperdinámico de los pacientes sépticos. Sin embargo, los parámetros encontrados en la medición de la presión en cuña, las resistencias periféricas y gasto cardiaco (GC) variables, se explican por la combinación tanto de la enfermedad subyacente y la insuficiencia suprarrenal. Otros hallazgos que incrementan la sospecha son las alteraciones mentales (aunque explicables por la patología de base) la presencia de eosinofilia, hiponatremia, hiperkalemia e hipoglucemia.

Estudios reportados en la literatura muestran que la disfunción suprarrenal es común en el choque séptico. En un estudio se encontró que 61% de los pacientes con choque séptico y 75% de los pacientes críticamente enfermos con infección del virus de la inmunodeficiencia adquirida humana completaban los criterios para insuficiencia suprarrenal.¹⁰

Las diferentes pruebas muestran componentes críticos de la estimulación del eje, pues directamente estimulan la glándula suprarrenal, los pacientes con defectos en los componentes del eje pueden responder normalmente a la prueba con hormona adrecorticotrópica (ACTH), pero no al estrés (hipoglucemia, hipotensión arterial).^{11,12}

PROPIEDADES FISIOLÓGICAS Y REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE CORTISOL.

La glándula adrenal consiste en dos unidades funcionales: Médula y corteza. En la médula se producen las hormonas del sistema simpático: Adrenalina y noradrenalina.

CUADRO III. CAUSAS DE INSUFICIENCIA ADRENAL.

DISFUNCIÓN REVERSIBLE DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-SUPRARRENALES (HHSR)

Sepsis/síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (IAPS)

Drogas

Corticoesteroides (IAS)

Etomidato (IAP)

Megesterol (IAS)

Rifampicina (incrementa el metabolismo del cortisol).

Fenitoína (incrementa el metabolismo del cortisol).

Metirapona (IAP)

Mitotane (IAP)

Hipotermia (IAP)

INSUFICIENCIA ADRENAL PRIMARIA

Adrenalitis autoinmune

HIV

Drogas

Infección por citomegalovirus

Síndrome anti-fosfolípidos

Carcinoma metastásico

Cáncer de mama

Cáncer de riñón

Infecciones micóticas sistémicas

Histoplasmosis

Criptococosis

Blastomicosis

Tuberculosis

Hemorragia aguda

Coagulación intravascular diseminada

Meningococemia

Anticoagulación

INSUFICIENCIA ADRENAL SECUNDARIA

Tumor hipofisiario primario, TCE

Cirugía pituitaria o radiación

Síndrome de la silla vacía

Craniofaringioma

Sarcoidosis, histoplasmosis, infección por el VIH

Necrosis pituitaria post-parto

La corteza adrenal consiste en 3 zonas, cada una sintetiza grupos específicos de hormonas. La zona glomerular produce mineralocorticoides (aldosterona y corticosterona). La zona reticular produce andrógenos. La zona fascicular produce

glucocorticoides (cortisol y cortisona). El cortisol es el principal glucocorticoide, descubierto por Kendall y Reichstein en 1937. Es una hormona esteroide de 19 átomos de carbono derivado de la conversión del colesterol por una cadena enzimática que pertenece al citocromo P450.¹⁴

Estudios del efecto de los glucocorticoides en la expresión de genes de células mononucleares muestra que los glucocorticoides sobre-regulan más de 2,000 genes que están involucrados en la regulación de la respuesta inmune.¹⁸

La presencia de diversos estímulos como son el dolor, las citocinas, lesión tisular, hipotensión, hipoglucemia o hipoxemia, son captados por el sistema nervioso central y transmitidos al hipotálamo que estimula a su vez el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHSR) liberándose la ACTH que actúa a nivel de la glándula suprarrenal liberando no solo cortisol, sino también hormonas sexuales y aldosterona.^{15,16}

Es tal la importancia de esta activación, que pacientes con problemas en la integridad de dicho eje pueden morir ante estímulos estresantes.

La activación del eje y la liberación final del cortisol es un proceso importante de la protección ante situaciones de emergencia.^{19,20}

El cortisol ya sea endógeno o exógeno ejerce una retroalimentación negativa sobre el eje, inhibiendo la liberación de cortisol. De esta forma, la secreción de cortisol se encuentra en límites estrechos, aumentando en forma importante ante los estímulos antes mencionados. La circulación de cortisol en plasma se hace de una forma libre y activa (5 a 10% del cortisol total), el cual es regulado homeostáticamente, y otra en su forma inactiva unida a proteínas reversiblemente (90% del cortisol total), Las dos principales proteínas de unión son la globulina fijadora de cortisol y la albumina.^{10,14,17}

Solo la fracción unida a proteínas es medible, no obstante existen evidencias de que el cortisol libre aumenta en pacientes críticamente enfermos, disminuyendo el unido a proteínas.²¹ El eje también está controlado con un asa de retroalimentación negativa ejercido por las citocinas. Éstas estimulan el eje y provocan la liberación de cortisol que a su vez limitara la producción de citocinas.^{10,17}

Por otro lado, las mismas citocinas inhiben la acción del eje y disminuyen la expresión de los receptores proteicos de glucocorticoides, la producción crónica de interleucina 6 (IL-6) bloquea la liberación de ACTH y del factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), además disminuye la liberación de ACTH mediada por el factor liberador pituitario.

Las concentraciones normales de cortisol están entre 5 y 24 $\mu\text{g}/\text{dL}$ y el incremento en la secreción de la corteza adrenal de corticoesteroides en respuesta a un estrés

severo raramente excede los 200 mg en 24 horas. A la fecha no existe una cifra umbral concreta, sin embargo, existe bastante evidencia para sostener que una cifra umbral de 25µg/dL es útil para determinar la posibilidad del uso suplementario de esteroides en el paciente críticamente enfermo. Por lo tanto, es importante resaltar que los valores de cortisol deben ser analizados a la luz de la respuesta del paciente con la corticoterapia.^{22,23}

La sensibilidad de los órganos blanco a las hormonas esteroideas se determina por muchos factores, que incluyen características funcionales de los receptores de glucocorticoides como concentración, afinidad y termolabilidad; además de su unión al DNA, el acceso de la hormona a su receptor y la conversión de cortisol en metabolitos menos activos. La infusión de endotoxina disminuye la capacidad de unión de los receptores de glucocorticoides a su ligando.²⁴

PROPIEDADES DE GLUCOCORTICOIDES

EFFECTOS METABÓLICOS

Los glucocorticoides juegan un papel importante en el metabolismo de la glucosa ya que estimulan la gluconeogénesis hepática y la glucogenólisis y promueven la acción de otras hormonas involucradas en la gluconeogénesis (glucagon y adrenalina), e inhiben la captación celular de glucosa al inducir resistencia periférica a la insulina. La principal consecuencia de estas acciones es un aumento en la sangre de las concentraciones de glucosa.²⁵

Los glucocorticoides también intervienen en el metabolismo de la grasa, activando la lipólisis e inhibiendo la captura de glucosa por los adipocitos. Inhiben la síntesis de las proteínas y activan la degradación proteica en los músculos liberando aminoácidos que pueden servir como sustratos para la gluconeogénesis. Finalmente, intervienen en el metabolismo del hueso y de los minerales, activando los osteoclastos e inhibiendo los osteoblastos, disminuyendo la captura de calcio intestinal e incrementando la secreción urinaria de calcio por disminución de su reabsorción renal.¹⁴

INHIBICIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE CITOCINAS PRO-INFLAMATORIAS

La producción de la mayoría de las citocinas es inhibida por los glucocorticoides. La inflamación está asociada con la producción de citocinas pro-inflamatorias producidas por los linfocitos T como las interleucinas 2, 3 y 5 (IL-2, IL-3 e IL-5), el interferón gamma (IFNγ) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, por sus siglas en inglés).^{23,24,26,37} Los glucocorticoides no solo inhiben el principal factor quimiotáctico de los neutrófilos, sino que también

limitan la respuesta de los neutrófilos a las señales quimiotácticas. Además, también poseen la capacidad de inhibir la producción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés) el cual promueve la neo-vascularización y aumenta la permeabilidad vascular.²⁸

REGULACIÓN DE LAS CITOCINAS ANTI-INFLAMATORIAS

Muchas citocinas son principalmente anti-inflamatorias por su capacidad de impedir la producción de citocinas pro-inflamatorias, limitando algunas de sus propiedades y de inducción del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), una de las principales citocinas anti-inflamatorias.

Los glucocorticoides incrementan la expresión del ARNm de la IL-1ra en las células Schwann.²⁹ Aumentan la actividad del IL-1ra en las células epidérmicas. Los glucocorticoides junto con la IL-1 y el TNF incrementan la síntesis de proteínas de fase aguda por los hepatocitos.³⁰

INHIBICIÓN DE LOS MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN

Los glucocorticoides limitan la generación de radicales libres tales como el óxido nítrico (NO) y del anión superóxido, inhiben la síntesis de ciclo-oxigenasa 2 (COX-2) de células como las del músculo liso, vía aérea y células epiteliales de riñón.³¹

MODULACIÓN DE MARCADORES CELULARES

Los glucocorticoides tienen una regulación negativa de la expresión de algunos marcadores superficiales como el receptor de endotoxina (CD14) sobre monocitos/macrófagos. y moléculas de adhesión ELAM-1 y ICAM-1 sobre células endoteliales.^{32,34} Este fenómeno está unido a la capacidad de los glucocorticoides de prevenir la adhesión de neutrófilos circulantes al endotelio, limitando su marginación hacia el foco inflamatorio.

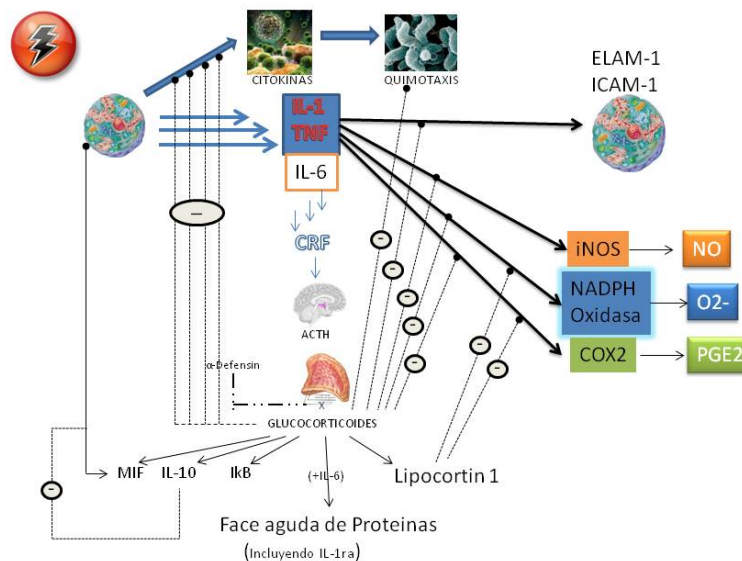
MODULACIÓN DE LA APOPTOSIS

La inyección de glucocorticoides reduce el peso de timo y bazo.³⁵ Los glucocorticoides inician la apoptosis de timocitos, linfocitos T maduros, eosinófilos, células epiteliales y precursoras de células dendríticas intersticiales dérmicas, y, finalmente, los glucocorticoides favorecen la fagocitosis de neutrófilos apoptóticos.³⁶⁻⁴⁰

REGULACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE GLUCOCORTICOIDES POR EL FACTOR DE INHIBICIÓN DE MIGRACIÓN DE MACRÓFAGOS

Los glucocorticoides inducen la producción del factor inhibidor de la migración de los macrófagos (MIF, por sus siglas en inglés). La producción del MIF está regulada por la IL-10.³³ El MIF previene la inhibición de efectos de los glucocorticoides sobre la producción de citocinas pro-inflamatorias por fosfolípidos activados de monocitos humanos (Cuadro IV).

Cuadro IV. Cascada de citocinas.



RESUMEN DE LAS ACCIONES INMUNOLÓGICAS DE LOS GLUCOCORTICOIDES.

La inflamación está asociada con la inducción de citocinas pro-inflamatorias (IL-1 Y TNF), con inducción de liberación del factor de liberación de corticotropina (CRF, por sus siglas en inglés) por el hipotálamo y de ACTH por la glándula pituitaria, finalizando la producción de corticoesteroides por la glándula suprarrenal. Los glucocorticoides inhiben la producción de citocinas y la liberación de varios mediadores pro-inflamatorios por IL1 y TNF, por ejemplo, el NO, anión superóxido (O₂⁻) o la prostaglandina E₂ (PGE₂). También evitan la expresión de molécula adhesión y quimiotaxis como la ELAM-1 y la ECAM-1. Además inician la producción de lipocortina-1, proteína de fase aguda por hepatocitos (junto con IL6), IL -10, MIF y la inhibición del factor nuclear de transcripción KB (NF-κB). El MIF contrarresta el efecto de los glucocorticoides y de la IL-10, que inhibe la producción de MIF.

PROPIEDADES EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR.

Los glucocorticoides ejercen una importante acción en varios elementos del sistema cardiovascular incluyendo capilares, arteriolas y el miocardio.²⁰

Ejercen una acción permisiva para la adecuada respuesta del sistema cardiovascular a la angiotensina II, epinefrina y norepinefrina, ayudando a mantener la contractilidad cardiaca, tono vascular y presión arterial. Esto al favorecer la transcripción y expresión de los receptores involucrados, además son parcialmente responsables de la acción misma de la epinefrina y norepinefrina en el sistema cardiovascular y de las síntesis de tales hormonas. Finalmente, los glucocorticoides disminuyen la síntesis de NO.

La efectividad de la hidrocortisona puede no estar relacionada con la insuficiencia adrenal, pero puede resultar de su interacción con catecolaminas y adrenorreceptores. Su papel es la modulación del tono vascular. Los esteroides, a través de las catecolaminas, aumentan la contractilidad cardiaca y la respuesta vascular. La hipotensión en la sepsis puede estar relacionado con un fenómeno de infra-regulación de los receptores beta y alfa. Los glucocorticoides provocan la desensibilización de los receptores beta e incrementan la expresión de los receptores que presentaban el fenómeno de infra-regulación.

Los glucocorticoides re-acoplan la sensibilidad y acción de los receptores adrenérgicos, desensibilizándolos y pueden incluso aumentar su densidad. Las concentraciones de cortisol coinciden con la máxima estabilidad hemodinámica en el choque séptico. Existen publicaciones en donde después de tratamiento con esteroides en choque séptico refractario ha demostrado mejoría en la hemodinamia con incremento en la presión arterial y retiro de la terapia vasopresora.^{17,20,24}

Resumen de efectos cardiovasculares de dosis bajas de esteroides en humanos.

Previene la insensibilidad venosa inducida por la endotoxina a la norepinefrina, independiente de las vías dependientes del óxido nítrico inducible o COX-2

Incrementa la presión arterial media y las resistencias vasculares sistémicas, mejora la presión arterial media como respuesta a la norepinefrina, disminuye el tiempo para retirar vasopresores, disminuye la duración del estado de choque, suspensión de la hidrocortisona induce recaída del estado de choque.

SÍNDROME DE SUPRARRENAL EXHAUSTA.

Aunque hacen falta más estudios prospectivos, existen reportes de pacientes con función suprarrenal normal al ingreso a la UTI y que, a lo largo de su estancia con una enfermedad grave, desarrollan insuficiencia suprarrenal. Esta situación puede explicarse por la influencia de diversas citocinas que actúan a nivel del eje y la propia glándula. Es importante evaluar esta situación de forma prospectiva siempre en todos los pacientes con estancia prolongada en la UTI.^{16,41,42}

PRONÓSTICO

En 18 pacientes críticamente enfermos con falla adrenal, una dosis diaria de 200 mg de hidrocortisona incrementó significativamente la sobrevida comparada con tratamiento convencional (90% *versus* 13%).⁴³ En un estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego de 41 pacientes con choque séptico, 100 mg de hidrocortisona cada 8 horas por 5 días tuvieron mayor sobrevida a los 28 días comparada con placebo (63% *versus* 32%).⁴⁴ Estos efectos favorables de bajas dosis de glucocorticoides en choque séptico fueron confirmados en la fase III.⁴⁵ Sin embargo, en este estudio solo los pacientes con choque séptico y respuesta pobre a el test de ACTH fueron beneficiados.⁴⁵

Existe una distribución bimodal de mortalidad, los pacientes con niveles más bajos de 25 mg/dL presentan una mejor evolución con el uso de esteroides que los de más de 25 mg/dL. En un estudio, todos los pacientes con concentraciones séricas de menos de 12.7 mg/dL sin tratamiento murieron, ya que pacientes con concentraciones menores de 25 mg/dL y mayores de 45 mg/dL sin tratamiento con esteroides presentaron una alta mortalidad, otros estudios no han demostrado la correlación entre concentraciones de cortisol y mortalidad.^{10,24,46}

ABORDAJE TERAPÉUTICO

Se debe cuantificar el cortisol sérico en todos los pacientes con estados de estrés importante: pacientes hipotensos, politraumatizados, pacientes bajo ventilación mecánica, etc. Los pacientes hipotensos dependientes de vasopresores que tengan alto riesgo de sufrir insuficiencia suprarrenal deben recibir dosis suplementaria de esteroides en forma empírica mientras se esperan los resultados de la medición.

Diferentes estudios concluyen que la cifra de cortisol en pacientes gravemente enfermos debe ser mayor de 25mg/dL. La medición de cortisol puede hacerse en cualquier momento ya que el ciclo circadiano de producción de cortisol se pierde con la presencia de una enfermedad grave.⁴⁷

Cuando el nivel de cortisol es menor de 25 mg/dL, el uso de pruebas con bajas y altas dosis de ACTH y la administración exógena de ACTH pueden distinguir entre falla adrenal primaria, falla del eje HHSR y resistencia a la ACTH.⁴⁷ Sin embargo, se puede concluir que la cifra absoluta de cortisol es más importante que el grado de incremento observado en estas pruebas, por lo que las guías más recientes para manejo de la sepsis severa y del choque séptico en la Campaña Sobreviviendo a Sepsis no recomiendan la prueba de ACTH para identificar a los pacientes que se beneficiarían con corticoesteroides.^{22,48-50}

TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN SUPRARRENAL EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO.

Existen diferentes pautas de dosificación de esteroides, pero no hay evidencia que la dosis usada deba ser ajustada al nivel basal de cortisol encontrado en el paciente.

Después de realizar la toma de cortisol basal en todos los pacientes con choque séptico dependientes de vasopresores, se debe administrar en forma empírica hidrocortisona 100 mg cada 8 horas mientras se espera el resultado de cortisol sérico. Si el nivel es menor de 25 mg/dL se debe continuar por aproximadamente 7 días, y disminuir en forma lenta, si es mayor de 25 mg/dL se recomienda una disminución más rápida.^{11,23,47,49-53}

Es posible que algunos pacientes tengan insuficiencia adrenal primaria, pero el aporte de mineralocorticoides no es necesario, ya que la hidrocortisona tiene una actividad mineralocorticoide a dosis aproximadas de 200 mg al día, y la administración enteral de fluidrocortisona no es absorbida adecuadamente.⁵⁴

Cuando un paciente tiene un nuevo evento de choque es necesario un nuevo nivel sérico basal de cortisol ante la sospecha de una fatiga adrenal en todo paciente con una enfermedad severa prolongada.^{47,49,50,52,53}

En una carta publicada por Wolfgang, se menciona una declaración de consenso de 126 referencias, junto con una revisión detallada de Dickstein y Saiegh, referente a manejo y diagnóstico de insuficiencia de corticosteroides en pacientes críticamente enfermos después del reporte del estudio CORTICUS.^{50,55,71,72} Se sugieren definiciones pragmáticas con relación a insuficiencia suprarrenal en el choque séptico. Primero. Los pacientes con choque séptico que requieren dosis altas de vasopresores (requerimiento de más de 0.2 mg/Kg/min. de norepinefrina o su equivalente), quienes no responden a volumen (incremento de más de 10% del volumen inicial en bolo de 30mL/Kg administrado en 5 min.), y quienes están hiperdinámicos (índice cardiaco de más de 2.8 L/min./m²). Los pacientes con evidencia de depresión miocárdica aguda o insuficiencia crónica se consideraran

separadamente. Segundo. Pacientes inestables por más de dos horas con una dosis de vasopresores y desarrollan incremento de dosis requerida (más de 20%), y están inestables a pesar del bolo de líquidos y son hiperdinámicos.

Tercero. Esta terapia puede ser retirada en pacientes que demuestran una disminución de más de 20% en los requerimientos de vasopresores para mantener la presión media 60 minutos después de iniciar la dosis de hidrocortisona.^{50,72}

COMENTARIO

La búsqueda de intervenciones efectivas en sepsis está asociada con resultados inconsistentes en estudios clínicos. Parecido a un péndulo oscilando entre un efecto benéfico y un efecto potencialmente dañino, el uso de esteroides ha llevado en la práctica clínica a un dilema terapéutico.⁵⁶

El uso de corticoesteroides en la sepsis ha sido extensamente estudiado. Cuarenta años atrás, las altas dosis de esteroides fueron usadas en la creencia que, debido a que la sepsis es una respuesta inflamatoria, las propiedades anti-inflamatorias de los esteroides podrían ser benéficas. Estudios iniciales fueron alentados por Schumer que demostró que el tratamiento con una o dos dosis de dexametasona intravenosa (3 mg/Kg) o metilprednisolona (30 mg/Kg) se asoció con una reducción en la mortalidad comparada con placebo en choque séptico.⁵⁷

Dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados mostraron más tarde estos hallazgos.^{58,59} Sin embargo, dos meta-análisis a mediados de los 90's concluyeron que los esteroides no eran efectivos o potencialmente dañinos en la sepsis.^{41,60}

Se renovó el interés con la observación de la disfunción del eje hipotalámico-pituitaria-adrenal en pacientes con choque séptico.⁶¹⁻⁶⁴ Definiendo la insuficiencia adrenal relativa cuando hubo un incremento en cortisol plasmático ≤ 9 $\mu\text{g/dL}$ 6 minutos después de la administración de 250 μg de corticotropina. La insuficiencia adrenal relativa ocurre aproximadamente en 41 a 63% de los pacientes con sepsis y es predictiva de muerte y asociada con una baja respuesta a vasopresores que puede ser reversible por hidrocortisona.^{61,64-67}

Otros estudios con bajas dosis de corticoesteroides (200 a 300 mg de hidrocortisona diarios) en choque séptico mostraron rápida reversión del choque.^{65,68,69} Subsecuentemente, en un estudio multicentrico de 300 pacientes con choque séptico refractario a resucitación con volumen y vasopresores se encontró que la administración de 50 mg de hidrocortisona IV cada 6 horas y fluidrocortisona 50 μg por día reducían 28% la mortalidad en 10% de pacientes con insuficiencia adrenal relativa.⁴⁵ A pesar de la ausencia estadística significativa

en la tasa de mortalidad, este fue el estudio más importante para tratamiento con dosis de estrés de esteroides en choque séptico lo que influyó importantemente en los intensivistas y se incorporó como estándar de cuidado en las guías para manejo de sepsis severa y choque séptico en la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis.⁷⁰ Las dudas permanecieron y un largo estudio internacional, multicentrico doble ciego fue realizado para confirmar los resultados de los estudios anteriores, el CORTICUS, llevado a cabo durante más de 3 años, los resultados fueron decepcionantes al compararlo con el estudio de Annane ya que hubo diferencias importantes entre los dos estudios (Cuadro 1).⁷¹ Se menciona el gran número de pacientes postquirúrgicos con origen más común de sepsis a nivel abdominal y, en particular, la baja gravedad de enfermedad en el estudio CORTICUS. Este factor es importante y puede ser explicado por el hecho de que varios pacientes con choque séptico fueron tratados con esteroides de acuerdo con las guías.⁷⁰ Como resultado de la menor gravedad, la mortalidad en el CORTICUS es casi de la mitad en comparación con la del estudio de Annane.

Cuadro 1. Comparación de resultados en los estudios CORTICUS y de Annane.

CARACTERISTICAS	ANNANE	CORTICUS
SAPS II (Placebo/tratamiento)	57/60	49/50
Control grupo mortalidad	61%	32%
Corticotropina No Resp.	77%	47%
Admisión categoría medica	60%	35%
Infección intrahospitalaria	21%	47%
Infección postquirúrgica	16%	61%
Infección abdominal	16%	49%
Horas de inicio de choque	8	72
Protocolo de tratamiento	Comb	Simple
Días de tratamiento	7	11

Es por lo tanto todavía posible que los esteroides puedan disminuir la mortalidad en pacientes muy enfermos, pero no en aquéllos con choque severo moderado.⁵⁶

En el CORTICUS se concluye que no hubo mejoría en la mortalidad a 28 días a pesar de haber una temprana reversión del choque en comparación con el grupo control (3.3 *versus* 5.8 días). Sin embargo, se presentaron más episodios de sobreinfección, sepsis y choque séptico.⁷¹

Similares observaciones fueron hechas con la proteína C activada, cuando se documentó la reducción en la mortalidad en pacientes muy enfermos, pero no en aquéllos con un bajo riesgo de muerte.⁷³

Es importante mencionar dos estudios con uso de corticoesteroides en choque séptico. La combinación de corticoesteroides y terapia de insulina intensiva para choque séptico (COITSS), está terminado, pero no publicado ⁷⁴. El otro estudio es la combinación proteína C activada y corticoesteroides para choque séptico humano (APROCCHS).⁷⁵

CONCLUSIÓN

Se recomienda tomar el nivel basal de cortisol en todos los pacientes gravemente enfermos con hipotensión arterial refractaria a volumen e inotrópicos, e iniciar la administración empírica de hidrocortisona 100 mg cada 8 horas y esperar el resultado de cortisol sérico para normar conducta.

El CORTICUS no fue concluyente ya que sus resultados fueron decepcionantes por la logística realizada y no reporta mejoría en la mortalidad y si reporta complicaciones.

Dos declaraciones de consenso son publicados después de los resultados de CORTICUS sugiriendo que la hidrocortisona deberá ser administrada solo en pacientes con choque séptico refractario a terapia de resucitación a base de líquidos y vasopresores. Sin embargo, no hay recomendaciones explícitas para considerar el límite de presión arterial, el volumen de resucitación y la cantidad de vasopresores para determinar el inicio de la terapia con corticoesteroides. Desafortunadamente, los estudios no proveen las respuestas a estas incertidumbres y se necesitan más estudios relativos al empleo de esteroides en esta indicación.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Helene Prigent, Virginie Maxime, and Djillali Annane. Clinical review: Corticoterapia en sepsis. *Crit Care* 2004 Apr;8(2):122-9.
- 2.- August DC, Linde-Swirle WT, Lidecker et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States Análisis de Incidencia, outcome and associated cost of care. *Critical Care* 2001,29:1303-1310.
- 3.- . Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546.
- 4.- Augus D, Pereira CAP, Silva E. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol*. 2006;6:7-16.
- 5.- Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B, Current Epidemiology of septic shock: The CUB-Rea Network. *Am J Resp Crit Care Med* 2003, 168-165
- 6.- Silva E. Pedro M de A Soyagar AC, Mohovit T, Silva CL, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care* 2004;8:R251-260.
- 7.-Members of the America Collage of Chest Physicians of Crit Care Med Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and Organ Failure and Guidelines for Use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992,20:864-874.
- 8.- Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of Sepsis. *Am J Resp Crit Care Med* 2006;173:256-263.
- 9.- Eliézer Silva, Rogério Da Hora Passos, Maurício Beller Ferri, and Luiz Francisco Poli de Figueredo. Sepsis: From Bench to Betside. *Clinics* 2008 February ; 63(1) :109-120
- 10.- Copper MS, Stewart P. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patient. *N Engl J Med* 2003,348:727-743
- 11.- Goldberg PA. Critical issues in endocrinology. *Clin Chest Med* 2003;24(4):583-606, vi.
- 12.- Kenyon N. Defining adrenal insufficiency in septic shock *Crit Care Med* 2003;31(1):321-3.
- 13.- Kenyon N. Defining adrenal insufficiency in septic shock *Crit Care Med* 2003;31(1):321-3.
- 14.- Orth DN, Kovacs WJ, DeBold CR. The Adrenal Cortex. In: Wilson JD, Foster DW, Editor. In *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992.pp 489-531.

- 15.- Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. *Chest* 1992;101:1644-1655.
- 16.-Marik PE, Zaloga GP, Adrenal Insufficiency in the Critically ill a new look at an problem. *Chest* 2002;122:1784-1796.
- 17.- Marx C, Adrenocortical Hormones in survivors and nonsurvivors of severe sepsis: diverse time course of dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone-sulfate, and cortisol. *Crit Care Med* 2003;31(5):1382-1388
- 18.- Galon J, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Bornstein M, O'Shea JJ, Chrousos GP, Bornstein SR. Gene Profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cell. *FASEB J.* 2002;16:61-71 Pub Med.
- 19.- Weinman M. Stress-induced hormonal alteration. *Crit Care Clinic* 2001;17(1):1-10
- 20.-Annane Djillali, Cavaillon, Jean-Marct, Corticoestroids in sepsis: from bench to bedside? *Shock* 2003;20(3):197-207.
- 21.- Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM, Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N. Engl J Med* 2004;350:1629-1638.
- 22a.- Marik PE. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003;31(1):141-145.
- 23a.- Marik PE, adrenal Insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest* 2002;122(5):1784-1796.
- 24.- Walter S, Gorham A. Foundation corticosteroids in septic shock: Resurrection of the last rites? *Crit Care Med* 1998;26(4):627-630.
- 25.-Pilkis SJ, Granner DK. Molecular Physiology of regulation of hepatic Gluconeogenesis and Glycolysis. *Annu Rev Physiol.* 1992;54:885-909.
- 26.-Culpepper JA, Lee F: Regulation of IL3 expression by clococorticoids in clones murine T Lymphocytes. *J Immunol* 135:3191-3197,1985.
- 27.- Lomas DA, Ip M, Chamba A, Stockley RA: The effect of in vitro and in vivo dexamethasone on human neutrophil function. *Agents Action* 33:279-285,1991.
- 28.- Nauck M, Roth M, Tamm M, Eickelberg O, Wieland H, Stulz P, Perruchoud AP: induction of vascular endothelias growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 16:398-406,1997.
- 29.- Skundric DS, Bealmear B, Lisak RP: Induced upregulation of IL-1, IL-1ra, and IL-1R type I gene espression by Schwann cells. *J Neuroimmunol* 74:9-18, 1997.
- 30.- Baumann H, Gauldie J: The acute phase response., *Immunol Today* 15:74-80, 1994.

- 31.- Schaeffers HJ, Goppelt-Struebe M: Interference of corticosteroids with prostaglandin E2 synthesis at the level of cyclooxygenase-2 mRNA expression in Kidney cells. *Biochem Pharmacol* 52:1415-1421,1996.
- 32.- Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Matiniuk F, Wessmann G: A mechanism for the anti-inflammatory effects of corticosteroids: The glucocorticoid receptor regulates leucocytes adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leucocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:9991-9995, 1992.
- 33.- Wu J, Cunha FQ, Liew FY, Weiser WY: IL-10 inhibits the synthesis of migration inhibitory factor and migration inhibitory factor-mediated macrophage activation. *J Immunol* 151:4325-4332, 1993.
- 34.- Nockher WA, Scherberich JE: Expression and release of the monocyte lipopolysaccharide receptor antigen CD14 are suppressed by glucocorticoids in vivo and in vitro. *J Immunol* 158:1345-1352,1997.
- 35.- July D, Cavillon JM, Bona C: Influence chez le lapin de L'injection d'acetate de cortisone sur la transformation lymphoblastique et la cytotocite a mediation cellulaire anticorps-dependante. *Ann Immunol* 127:187-196, 1976.
- 36.- Willie AH: Glucocorticoid induce thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature* 284:555-556, 1980.
- 37.- Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR, Haslett C: Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J Immunol* 156:4422-4428, 1996.
- 38.- Dorscheid DR, Wojcik KR, Sun S, Marroquin B, White SR: Apoptosis of airway epithelial cell induced by corticosteroid. *Am. J Respir Crit Care Med* 164:1939-1947, 2001.
- 39.- Wolman AM, Massacrier C, de Fijter JW, Caux C, van Kooten C: Corticosteroid prevent generation of CD34+ derived dermal dendritic cell but do not inhibit Langerhans cell development. *J Immunol* 168:6181-6188, 2002.
- 40.- Lui Y, Cousin JM, Hughes J, van Damme J, Seckl JR, Haslett C, Dranfield I, Savill J, Rossi AG: Glucocorticoid promote nonphlogistic phagocytosis of apoptotic leukocytes. *J Immunol* 162:3639-3646, 1999.
- 41.- Cronin L, Cook DJ. Corticosteroid Treatment for sepsis: A Critical appraisal and meta-analysis of the literature *Critical Care Medicine* 1995;23(8):1430-1439.
- 42.- Van Leeuwen HJ, effect of corticosteroids on Nuclear factor Kappa B activation and hemodynamics in late septic shock. *Critical Care Medicine* 2001;29(5).
- 43.- McKee JL, Finlay WE, Cortisol replacement in severely stressed ill patients *Lancet* 1983;1:484.

- 44.- Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-650.
- 45.- Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Trecho G, Chaument-Riffaut P, Bellissant E, Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-871.
- 46.-Rivers EP, Gaspari M, Adrenal insufficiency in High-risk surgical ICU patients. *Chest* 2001;119:889-896.
- 47.- Boune RS1, Webber SJ 2, Hutchinson SP, Adrenal axis testing and corticosteroid replacement therapy in septic shock patients- local and national perspectives. *Anaesthesia* 2003;58:571-596.
- 48,. Boune RS1, Webber SJ 2, Hutchinson SP, Adrenal axis testing and corticosteroid replacement therapy in septic shock patients- local and national perspectives. *Anaesthesia* 2003;58(6):591-6.
- 49.-Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine* 2008;34:17.60 and *Crit Care Med* 2008, 36 (1) 296-327.
- 50.- Marik PE. Pastores SM, Annane D, Meduri Gu, Sprung CL, Arit W, Ked D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, Isagankis S, Singer M, Cheousos GP, Zaloga G, Bokhanf F, Vogener M, American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus Statement from an International task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008 Jun ;36(6):1937-49. (127 references).
- 51.-Annane D, Corticosteroids for septic shock. *Crit Care Med* 2001;29(2 suppl):S117-20.
- 52.-Zaloga G. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003;31(8):2252-3.
- 53.- Dellinger RP, Carlet JM. Surviving sepsis campaign guidelines form management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;23(3):858-873.
- 54.- Druce LA, Thorpe CM, Wilton A: Mineralocorticoid effects due to cortisol inactivation overload explain the beneficial use of hydrocortisone in septic shock. *Med Hypotheses* 2008, 70:56-60. 2008, 34:344-349.

- 55.-Wolfgang Bauer, Janathan Ball, Mike Grounds. Unanswered question from Coticus and pragmatic suggestions: Crit Care Med. 2008, 12:426 (doi:10.1186/cc6967). Letter.
- 56.-Vincent JL: Steroids in sepsis: another swing of the pendulum in our clinical trials. Crit Care 2008; 12(2):141.
- 57.-Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. Ann Surg 1976;184:333-341.
- 58.- Bone R, Fisher CCJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA controlled Clinical trial of high dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 1987;317:653-658.
- 59.- Veterans Administration Systemic Cooperative Study Group. Effect of high glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. N Engl J Med 1987;317-665.
- 60.- Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. Crit Care Med. 1995;23:1294-1303.
- 61.-Rothwell PM, Udwarda ZF, Lawler PG, Cortisol Response to corticotropin and survival in septic shock. Lancet 1991,337-582-583.
- 62.-Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier P: Adrenocortical function during septic shock. Intensive Care Med 1995,21:57—62.
- 63.-Briegel J, Schelling G, Haller M, Mraz W, Forst H, Peter K . A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. Intensive Care Med 1996,22:894-899.
- 64.- Annane D, Seville V, TROCHE G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-Level Prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. JAMA 2000, 283:1038-1045.
- 65.-Coppert M, Schindler R, Husung C, Offemann K, Graf KJ, Boenisch O, Barchow D, Frei U, Ehardt KU: Low dose Hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. Crit Care Med 2005,33:2457-2464.
- 66.- Annane D, Bellissant E, Seville V, Lesieur O, Mathieu B, Raphael JC, Gajdos P. Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. Br J Clin Pharmacol 1998,46:589-597.
- 67.- Bellissant E, Annane D:Effect of hydrocortisone on phenylephrine-mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock. Clin Pharmacol Ther 2000,68:293-303.
- 68.-Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Dobouvierie M, Audibert G, Larcan A: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med 1998,26:645-650.

- 69.-Briegel J, Forst H, Halen M, Scheling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Stoll C, Peter K: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. Crit Care Med 1999,27:723-732.
- 70.- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2004,32:858-873.
- 71.- Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF,, Rein-hart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N. Engl J Med 2008;358:111-124.
- 72.- Dickstein G, Saiegh J: Low dose and high dose adrenocorticotropin testing: Indications and Shortcomings. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2008; 15:244-249.
- 73.-Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, Francois B, Guy JS, Bruckmann M, Rea-Neto A, Rossaint R, Per-rotin D, Sablotzki A, Arkins N, Utterback BG, Macias WL. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. N Engl J Med 2005;353:1332-1341.
- 74.- Combination of Corticotherapy and intensive insulin Therapy for Septic Shock (COITSS). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct00320099>.
- 75.- Activate Protein C and Corticosteroids for Human Septic Shock (APROCCHS) <http://clinicaltrials.gov/ct2/showNCT00625209>.