



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

"DESCRIPCIÓN DEL USO DE ESTEROIDES EN PACIENTES EN CHOQUE SÉPTICO EN EL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

TÉSIS:

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. RAFAEL ALEJANDRO MACHORRO MORENO

ASESOR:

DR. HÉCTOR GUSTAVO HERNÁNDEZ ÁNGELES

MÉDICO ADSCRITO A LA DIVISIÓN DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

**CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO DEL 2019
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**



Universidad Nacional
Autónoma de México




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.

AUTORIZACIONES




Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación.



Dr. José Pablo Maravilla Campes
Subdirector de Investigación Biomédica



Dra. Erika Karina Tenorio Aguirre
Jefe de la División de Medicina Interna y
Profesor Titular del curso de Medicina Interna

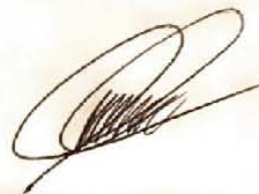


Dr. Héctor Gustavo Hernández Ángeles
Médico Adscrito a la División de Medicina Interna

Este trabajo de tesis con número de registro: 14-21-2019 presentado por el Dr. Rafael Alejandro Machorro Moreno, se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis, el Dr. Héctor Gustavo Hernández Ángeles con fecha 27 de mayo de 2019 para su impresión final.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica

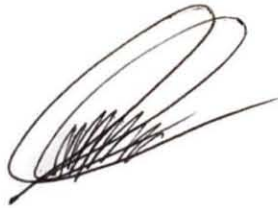


Héctor Gustavo Hernández Ángeles
Investigador Principal

**“DESCRIPCIÓN DEL USO DE ESTEROIDES EN PACIENTES EN CHOQUE SÉPTICO EN EL HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”**

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Medicina Interna bajo la dirección del Dr. Héctor Gustavo Hernández Ángeles con el apoyo de la Dra. Erika Karina Tenorio Aguirre y adscritos de la División de Medicina Interna, quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:



Dr. Héctor Gustavo Hernández Ángeles
Investigador Principal



Dr. Rafael Alejandro Machorro Moreno
Investigador Asociado Principal

ÍNDICE GENERAL

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
3. MATERIALES Y MÉTODOS
4. RESULTADOS
5. DISCUSIÓN
6. CONCLUSIÓN
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
8. TABLAS
9. FIGURAS

1. RESUMEN

Introducción: El choque séptico es una entidad de alta incidencia y de gran morbimortalidad, que tiene aún mayor impacto a niveles social y económico por los altos costos que genera para su manejo, y por las secuelas y limitaciones que en muchos casos deriva. El manejo de este ha variado con el paso del tiempo dirigiéndose siempre a los agentes etiológicos involucrados, sin embargo, el manejo coadyuvante basado en la fisiopatología de la respuesta inflamatoria ha generado una línea de investigación notable. De la misma, llama la atención el manejo con esteroides, basado en la teorizada insuficiencia adrenal relativa provocada por la misma respuesta inflamatoria. En dicho contexto, los esteroides han tomado un papel innegablemente importante que, sin embargo, continúa siendo polémico por la muy diversa evidencia generada a su alrededor.

En la actualidad, las guías internacionales y nacionales recomiendan su uso bajo ciertos preceptos y ante ciertos criterios muy específicos, y si bien se han vuelto parte casi rutinaria del manejo de los procesos infecciosos, en muchos lugares su uso no obedece a un protocolo bien establecido y se rige por las preferencias o dogmas propios de la institución.

El Hospital General Dr. Manuel Gea González es un centro de referencia de segundo nivel que, a nivel nacional, recibe un sinnúmero de patologías tanto médicas como quirúrgicas y que, en muchos casos, culminan en procesos infecciosos complicados. No existe un protocolo o guía ni un registro relacionado con el uso de esteroides en estos casos.

A través de este estudio se pretende conocer el manejo que se da al choque séptico particularmente en el contexto del uso de esteroides.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal de expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años de ambos sexos con diagnóstico de ingreso de choque séptico ingresados al Hospital General Dr. Manuel Gea González del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2017. Se identificó un total de 132 expedientes candidatos a participar en el estudio y se describió el tratamiento con esteroides, la administración posterior a reanimación hídrica y vasopresor, el tipo de uso esteroide, la dosis de esteroides y la equivalencia en mg de prednisona. Se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión.

Resultados: Se revisó un total de 99 casos, de los cuales 43 (43%) eran mujeres y 56 (57%) hombres. La media de edad fue 62.54

En 81 pacientes se registró alguna comorbilidad, siendo las más frecuentes diabetes mellitus tipo 2 (47%) e hipertensión arterial sistémica (43%). La media del SOFA de ingreso fue de 7.3, la del APACHE II de ingreso de 18.4 y la del lactato de ingreso de 1.6.

La media de días de estancia hospitalaria general fue de 13.3 días, en urgencias de 3.65, en piso de hospitalización de 8.74 y en la unidad de terapia intensiva de 8.4. La mortalidad fue de 70%.

87 pacientes (88%) recibieron vasopresores con una duración media de 4.96 días, y 57 pacientes (58%) recibieron ventilación mecánica invasiva durante su estancia con una duración media de 8.12.

En 39 (39%) no se administraron esteroides, mientras que de los 60 en quienes se administraron esteroides (61%), en 38 (63%) se administraron posterior a reanimación hídrica y vasopresores. En los pacientes en los que se utilizó de forma adecuada, la hidrocortisona fue el esteroide más usado, (38 pacientes). En 3 (8%) se administró también prednisona durante los procesos de desescalamiento. La duración media del tratamiento con hidrocortisona fue de 3.68 días y la media de la dosis de hidrocortisona fue de 213.16 mg.

Discusión: La dosis de esteroide, así como la presentación, se eligieron acorde a las recomendaciones de las guías (200 mg de hidrocortisona intravenosa al día o cursos largos de dosis menores a 400 mg de hidrocortisona intravenosa al día, divididos en tres o cuatro dosis o por infusión continua). La duración del tratamiento y el retiro de este, sin embargo, no se apegaron a las recomendaciones (por tres a siete días, seguido por una disminución paulatina hasta la suspensión una vez resuelto el cuadro).

Conclusión: Se indicaron esteroides en 61% de los pacientes candidatos a recibirlos, en modo concordante con el recomendado en el 63% de los casos.

Palabras clave: choque; séptico; sepsis; esteroides; hidrocortisona.

2. INTRODUCCIÓN

Los procesos inflamatorios secundarios a infecciones cursan fases progresivas que, conforme avanzan, empeoran el pronóstico del paciente. La sepsis, definida en consenso en 1991 (1) como un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica en respuesta a una infección puede progresar a sepsis severa si se acompaña de falla orgánica y finalmente a choque séptico, definido como un estado de hipotensión inducido por sepsis y persistente pese a la adecuada resucitación hídrica (definiciones vigentes hasta 2016 y en torno a las que giran la mayoría de los estudios relacionados con la misma). En 2016, con el tercer consenso internacional para la sepsis, llegaron nuevas definiciones (2): sepsis, infección sospechada o documentada y un incremento agudo de 2 o más puntos en la escala SOFA, y choque séptico, sepsis con hipotensión persistente que requieren vasopresores para mantener una tensión arterial media mayor a 65 mmHg y que tienen un lactato mayor a 2 mmol/L (18 mg/dL) a pesar de adecuada resucitación con volumen.

El manejo de los procesos inflamatorios con esteroides data de 1963 (3), sin embargo, diversos estudios han arrojado poca luz sobre su utilidad, y la controversia genera polémica en pleno 2018. En este reporte se aceptarán ambas definiciones de Sepsis (1991 y 2016) por la diversidad en el uso de ambas en el ámbito en el que nos encontramos.

Epidemiología: Indiscutiblemente, la sepsis es uno de los principales problemas en el marco de la salud a nivel mundial. Los recursos tanto humanos como económicos y materiales que se destinan a su prevención, manejo y al control de sus complicaciones representan una carga para cualquier economía, y considerando su creciente incidencia (de hasta 240 casos por 100,000 altas hospitalarias) y que tiene una mortalidad del 33% al 50% (4), es difícil no poder imaginar las repercusiones que tiene en la productividad (pese a la reciente disminución en la última. En México se han realizado pocos estudios que profundicen en el comportamiento de la sepsis, sin embargo, la información existente revela que el 27.3% de los ingresos a unidades de cuidados intensivos son por causas infecciosas (particularmente por casos definidos como sepsis) (5) y que la mortalidad de la misma asciende hasta 30.4%. De hecho, la sepsis se encuentra dentro de las primeras 10 causas de muerte en los Estados Unidos.

Los factores de riesgo para desarrollar sepsis son diversos, y contrario a lo que se puede pensar, hay factores que escapan de nuestro control y que pueden predisponernos a padecerla; por ejemplo, las personas de raza negra presentan un riesgo relativo de 1.89, mientras que otros individuos “no blancos” tienen uno de 1.90; así

mismo, ser hombre también implica mayor riesgo (RR 1.28), y tener más de 65 años implica un riesgo de padecer sepsis 1.53 veces más alto que tener menos de 65 años.

Las causas más comunes de sepsis en México son de origen abdominal (47%), pulmonar (33%), tejidos blandos (8%) y renal (7%), y sus agentes causales más frecuentes son las bacterias gram positivas (52.1% de todos los casos en el año 2000) (4).

Factores de riesgo: Se debe tener en cuenta que los factores de riesgo para desarrollar tanto un proceso infeccioso como la complicación del mismo dependen de diversos factores (10), pudiendo dividirse entre aquellos inherentes al paciente y su predisposición a sufrir una infección, y aquellos relacionados con la posibilidad de desarrollar falla orgánica una vez establecida la infección.

Entre los primeros encontramos enfermedades crónicas, como el Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA), la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), la Diabetes mellitus y algunos tipos de cáncer. Entre los segundos, se encuentran factores propios del huésped, la predisposición y variantes genéticas del anfitrión (polimorfismos de codificación de proteínas implicadas en la patogénesis de la sepsis), el estado de salud basal, fallas orgánicas preexistentes y las intervenciones terapéuticas empleadas.

Etiopatogenia: Tanto el choque como el choque séptico pueden derivar de infecciones tanto adquiridas en la comunidad como intrahospitalarias, y el agente causal va a variar dependiendo de estos, y muchos otros factores. La infección que da pie a la sepsis de forma más común es la neumonía, seguida de las infecciones abdominales y de vías urinarias (10). Si bien la identificación del agente causal no siempre se logra, pues solo uno de cada tres cultivos logra aislarlo, se estima que los agentes más frecuentes son los gram positivo *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, y los gram negativo *Escherichia coli*, *Klebsiella sp* y *Pseudomonas aeruginosa*, siendo las primeras las más frecuentes (tal vez por la mayor incidencia de las infecciones provocadas por dichos agentes) en general, sin embargo, al enfocar los estudios a poblaciones con padecimientos más graves (choque séptico y sepsis severa), la incidencia cambia resultando más frecuentes las bacterias Gram negativo (en 62% de los pacientes con cultivos positivos), seguidas de las Gram positivas (47%) y finalmente de hongos (19%), en muchos casos coexistiendo más de una.

Fisiopatología: El mecanismo mediante el cual la presencia de un agente infeccioso en el cuerpo desencadena la serie de eventos que comprende la sepsis y sus derivados ha sido estudiado desde tiempos inmemorables. Entre las causas más estudiadas se ha descrito el efecto de endotoxinas (proteínas fijadoras de lipopolisacáridos)

que forman parte de la membrana celular externa de diversas bacterias que, al liberarse durante la lisis celular, provoca la liberación de reactantes de fase aguda que activan la cascada que culmina en la activación de los macrófagos y la liberación de citocinas proinflamatorias. Así mismo, la proteína fijadora de lipopolisacáridos tiene un efecto opsonizante que interviene en la actividad fagocítica. Esta progresión puede autolimitarse, sin embargo, en algunos casos la respuesta inflamatoria sobrepasa el efecto necesario para contener los procesos infecciosos y repercute en la función orgánica dando pie a la sepsis, en la que se incrementa la producción de factores procoagulantes que favorecen eventos trombóticos microvasculares, de óxido nítrico que provoca la vasodilatación sistémica causante de la hipotensión arterial, y que finalmente conducen a hipoperfusión y falla orgánica múltiple (5).

Desafortunadamente no solo la incidencia de la sepsis ha incrementado con el paso del tiempo. La incidencia de falla orgánica múltiple incremento de 16.8% en 1979-1984 a 32.6% en 1985-2000 (4).

Dentro de la fisiopatología de la sepsis, hay un elemento que en épocas recientes ha ido cobrando importancia y se ha vuelto blanco terapéutico. Además de los procesos ya descritos, las citocinas proinflamatorias conducen a la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, lo que provoca una insuficiencia suprarrenal relativa. La vía por la que esto sucede obedece al efecto de las interleucinas 1 y 6, que son activadoras hipotalámicas que aumentan la liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH) y posteriormente de cortisol; sin embargo, el TNF- α tiene un efecto antagonista paradójico, pues de forma directa incrementa la liberación de hormona adrenocorticotropa (ACTH), pero deteriora la liberación de hormona adrenocorticotropa inducida por CRH provocando así un efecto de insuficiencia suprarrenal relativa (5).

Presentación clínica: Las manifestaciones de los procesos sépticos resultan sumamente variables, y dependen en gran medida del agente causal, del sitio de infección inicial, del patrón de disfunción orgánica aguda, del estado de salud basal del paciente y del tiempo de inicio al inicio de las intervenciones terapéuticas (10). Es importante reconocer que la presentación puede abarcar un amplio espectro que va de un cuadro sutil, con signos y síntomas imperceptibles, que obligan a la búsqueda de cualquier anomalía de forma precoz.

En casos más avanzados, y generalmente con motivo del tema que aquí se discute, la presentación es más evidente y con desenlaces incluso fatídicos. La forma más usual de presentación (y generalmente la final) es la Falla Orgánica Múltiple (FOM), que se manifiesta dependiendo del órgano afectado. Así, la falla respiratoria se presenta como Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) que se define como un estado hipóxico

con infiltrados bilaterales de causa no cardiogénica. El compromiso cardiovascular se presenta como hipotensión o hiperlactatemia, siendo la primera a veces refractaria al manejo con reposición hídrica y requiriendo el apoyo de vasopresores. Las repercusiones a nivel de Sistema Nervioso Central (SNC) pueden provocar obnubilación o delirium en ausencia de lesiones focales (encefalopatía no focal), polineuropatía o miopatía. La afección renal se manifiesta como Lesión Renal Aguda (LRA) evidenciada por una disminución en la uresis o en la tasa de filtración glomerular, y puede requerir terapia de sustitución renal. Algunas otras afecciones pueden involucrar íleo paralítico, afección hepática con elevación de las respectivas enzimas, alteraciones en el control glucémico, citopenias, Coagulación Intravascular Diseminada (CID), insuficiencia adrenal y Síndrome del Eutiroideo Enfermo.

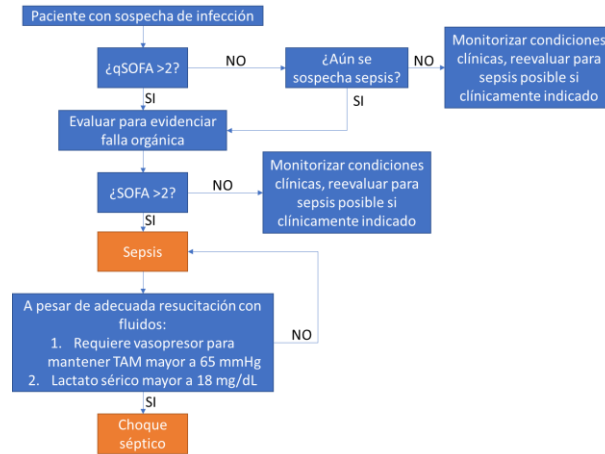
Diagnóstico

El diagnóstico del continuo que abarcan los estados sépticos radica en su adecuada identificación de acuerdo con las definiciones operativas, y en menor medida, a los resultados de los estudios de extensión que pueden llegar a ser útiles ante la incertidumbre. Tradicionalmente, el diagnóstico de sepsis se ha basado en consensos internacionales integrados por expertos de diversos campos. El último de estos llevó a la publicación de las definiciones de sepsis y choque séptico del tercer consenso internacional (Sepsis-3) en 2016. En dicho consenso, se incluyeron las definiciones siguientes (2):

- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) como dos o más de los siguientes:
 - Temperatura mayor a 38°C o menor a 36°C.
 - Frecuencia cardiaca mayor a 90 latidos por minuto.
 - Frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto o PaCO₂ menor a 32 mmHg.
 - Conteo leucocitario mayor a 12,000 /mm³ o menor a 4,000 /mm³, o más de 10% de bandas inmaduras.
- Sepsis:
 - Síndrome causado por la interacción de factores del huésped y del patógeno progresivo y que se caracteriza por una respuesta aberrante o desregulada y por la presencia de disfunción orgánica.
- Falla orgánica:
 - Cambio agudo mayor a 2 puntos en el score SOFA como consecuencia del proceso infeccioso.

- Choque séptico:
 - Derivado de la sepsis en el que anomalías circulatorias y celulares/metabólicas son lo suficientemente profundas como para de forma sustancial incrementar la mortalidad, y que se identifican por la coexistencia de sepsis con hipotensión persistente que requiere de apoyo vasopresor para mantener presiones arteriales medias mayores a 65 mmHg, o con lactato mayor a 18 mg/dL a pesar de la adecuada resucitación volumétrica.

Dentro del marco establecido en el tercer consenso internacional, se propuso un algoritmo que facilita la pronta identificación de los procesos sépticos y sus derivados para poder dar manejo oportuno y así disminuir la mortalidad. Dicho algoritmo se reproduce a continuación:



Para entender dicho algoritmo es importante conocer las herramientas en las que se basa. Con dicho fin, se debe dar a conocer la escala SOFA.

En 2016, sin embargo, se adicionó en la definición 3 de Sepsis una nueva herramienta con el fin de identificar de forma temprana y efectiva a los pacientes con riesgo de padecer sepsis o choque séptico. Dicha herramienta, llamada qSOFA, pretende agilizar el tamizaje de dichos pacientes para así, apresurar el manejo de estos y mejorar su desenlace (2).

| SOFA | | | | | |
|---|-------------|-----------------|------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Respiratorio | | | | | |
| 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, x10 ³ /mcL | >150 | <150 | <100 | <50 | <20 |
| Hígado | | | | | |
| Bilirrubina, mg/dL (mcmol/L) | <1.2 (20) | 1.2-1.9 (20-32) | 2.0-5.9 (33-101) | 6.0-11.9 (102-204) | >12 (204) |
| Cardiovascular | | | | | |

| | | | | | |
|---------------------------------|--------------|-------------------|--|--|---|
| Cardiovascular | TAM >70 mmHg | TAM <70 mmHg | Dopamina <5 o dobutamina (cualquier dosis) | Dopamina 5.1-15 o epinefrina <0.1 o norepinefrina <0.1 | Dopamina >15 o epinefrina >0.1 o norepinefrina >0.1 |
| Sistema nervioso central | | | | | |
| Escala de coma de Glasgow | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | <6 |
| Renal | | | | | |
| Creatinina, mg/dL (mcmol/L) | <1.2 (110) | 1.2-1.9 (110-170) | 2.0-3.4 (171-299) | 3.5-4.9 (300-400) | >5 (440) |
| Gasto urinario, mL/día | | | | <500 | <200 |

| Criterios qSOFA | |
|----------------------------|-----------------------|
| Frecuencia respiratoria | > o = a 22 por minuto |
| Estado mental | Alterado |
| Presión arterial sistólica | < o = a 100 mmHg |

Dentro de la atención del paciente con sospecha o diagnóstico corroborado de sepsis o choque séptico, se considera el uso de esteroides. Dicha recomendación se postula en las guías “Surviving Sepsis Campaign”, y si bien ha sido un tema sumido en la polémica, para la actualización de 2016 se mantuvo con un grado de recomendación bajo y calidad de evidencia baja, sin embargo, dicha recomendación radica en la suposición de la falta de respuesta al manejo vasopresor como un reflejo de insuficiencia adrenal relativa, definida en las mismas guías como un incremento en el cortisol sérico de menos de 9 mcg/dL después de la administración de hormona adrenocorticotropa (ACTH por sus siglas en inglés) (6).

A razón de dicha recomendación, se puede extender el abordaje del paciente buscando identificar los casos de insuficiencia adrenal, suponiendo que dichos pacientes pueden resultar beneficiados de la adición de esteroide al manejo. En las mismas guías se considera la medición de cortisol sérico aleatoria un método fútil por la inherente insuficiencia que dichos pacientes presentan. Una alternativa es la propuesta en la Guía para el diagnóstico y manejo de insuficiencia adrenal relacionada al estado crítico de la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM por sus siglas en inglés) y de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM por sus siglas en inglés), publicadas en 2017 y adoptada por las guías “Surviving Sepsis Campaign”. En las mismas se recomienda realizar una prueba con dosis altas de ACTH (250 mcg) como única alternativa para el diagnóstico de la insuficiencia adrenal relativa (7).

Tratamiento: El manejo de la sepsis es uno de los dogmas más antiguos de la medicina. Ha sido sujeto a revisión ininidad de ocasiones y ha derivado en la creación de instituciones y normativas confiables en las que basarse. Las guías más utilizadas a nivel mundial son las guías “Surviving Sepsis Campaign”. En México,

Carrillo y colaboradores reportaron un apego a las mismas en aproximadamente 60% de las instituciones tanto privadas como públicas (5).

En concordancia con las guías, el manejo de la sepsis y del choque séptico se puede establecer por niveles, dirigidos por la severidad del cuadro y por la respuesta al manejo inicial. A continuación, se presenta un esquema que pretende describir de manera secuencial los pasos a seguir en el manejo del paciente con sepsis o choque séptico (6):

| Fase | Estrategia | Intervención | Consideraciones |
|------|--------------------------|--|--|
| A | Resucitación inicial | Administración de cristaloides (30 ml/kg) en las primeras tres horas | Posteriormente revaloración del estado hemodinámico para dirigir manejo, preferiblemente con variables dinámicas, y apuntando a una TAM meta de 65 mmHg o más y normalización de los niveles de lactato. |
| B | Tamizaje para sepsis | Establecimiento y aplicación de programas de identificación de pacientes en riesgo | |
| C | Diagnóstico | Toma de cultivos | Toma de cultivos microbiológicos aerobios y anaerobios (incluidos cultivos de sangre) previo a la administración de antibióticos. |
| D | Tratamiento | Terapia antimicrobiana | Inicio, dentro de la primera hora, de antibioticoterapia empírica intravenosa de amplio espectro a dosis optimizadas. En choque séptico se recomienda la combinación de al menos dos clases distintas de antibiótico dirigidas a los agentes más frecuentes, buscando el pronto desescalamiento o discontinuación ante la respuesta, mejoría clínica o evidencia de resolución. No se recomienda profilaxis en pacientes con estados inflamatorios no infecciosos. |
| E | Control del foco | Diagnóstico anatómico | Implementación temprana de las estrategias necesarias para el control del foco (incluido retiro de accesos y dispositivos intravasculares que se sospeche sean focos infecciosos). |
| F | Fluidos de mantenimiento | Reto con fluidos | Continuar la administración de cristaloides balanceados o solución salina mientras se presente una adecuada respuesta a los mismos. En la resucitación inicial con altos requerimientos hídricos, se recomienda la adición de albúmina. |
| G | Vasopresores | Adición de vasopresores | Adición de norepinefrina (primera elección) para mantenimiento de estado de perfusión, con la posibilidad de adicionar vasopresina. Dopamina como alternativa y Dobutamina como posible adición ante falta de respuesta. |
| H | Esteroides | Adición de esteroides | Adición de hidrocortisona (200 mg al día) intravenosa solo si no se alcanza la estabilidad hemodinámica con reanimación hídrica y vasopresores. |

Pese a incluirse en la citada guía recomendaciones dirigidas a la administración de hemoderivados, anticoagulantes y respecto al manejo invasivo de la vía aérea, por motivos de practicidad, se excluyeron de la tabla para limitarla al tema de competencia de este protocolo.

El manejo anterior constituye una guía prácticamente universal, que cubre de manera eficiente la mayoría de las necesidades de los pacientes a los que está dirigido; sin embargo, el mismo ha sufrido modificaciones que apuntan a optimizar y perfeccionar su aplicación. Así, en 2018 se propuso un nuevo algoritmo simplificado que abarca de forma general las recomendaciones previas, siempre apeándose a un estricto itinerario definido en

las últimas guías como el “haz de la sepsis” (8) que sugiere realizarse dentro de la primera hora (desde el primer contacto hospitalario con el paciente), y que a continuación se simplifica en pasos bien establecidos:

| Hora cero |
|---|
| Medición de lactato |
| Obtención de cultivos de sangre |
| Administración de antibióticos de amplio espectro |
| Administración rápida de cristaloides (30 ml/kg) para hipotensión o lactato >4 mmol/L |
| Aplicación de vasopresores para pacientes hipotensos durante o después de la reanimación inicial, con meta de TAM > o = a 65 mmHg |
| Hora 1 |
| ml: mililitros, kg: kilogramo, mmol: milimol, L: litro, TAM: tensión arterial media, mmHg: milímetros de mercurio |

Como se documentó previamente, el uso de esteroides continúa como una recomendación de manejo en las más recientes guías. En dicho contexto, se puede extender el razonamiento del manejo a las recomendaciones de las guías para el manejo de insuficiencia adrenal.

Pronóstico: En 2015, la Academia Nacional de Medicina publicó, con motivo de su 150 aniversario, un número de colección dedicado a la Sepsis en el que declara su postura con respecto a la misma. En dicha publicación, el doctor Esper (9) reportó una mortalidad del 50% para el choque séptico, y de una cuarta parte de los casos de sepsis grave (la cual tiene una incidencia estimada de 300 casos por 100,000 habitantes); en el mismo manifiesto, reporta un incremento tanto de la incidencia como de la mortalidad de la patología, cambios relacionados con múltiples factores como el incremento en la expectativa de vida la incidencia y prevalencia de enfermedades crónica no transmisibles, el uso de terapias inmunosupresoras, los trasplantes, la quimioterapia y los procedimientos invasivos.

Uno de los principales problemas asociados con el desenlace de la sepsis parece ser la disponibilidad de recursos para su atención. En 2003 se reportó que, en España, solo uno de cada tres pacientes con sepsis grave recibía atención en una Unidad de Cuidados Intensivos, mientras que la incidencia creciente en el resto del mundo refleja la incapacidad de los servicios de salud de atender todos los casos de forma oportuna, esto incluso a pesar del incremento de hospitalizaciones por dicho diagnóstico.

En contraparte, la mortalidad por choque séptico y sepsis grave ha disminuido aproximadamente un 10%, de 39.6% a 27.3%.

En México la epidemiología se comporta de manera similar; el reporte al que el Dr. Esper hace referencia, indica una incidencia de 27.3%, un promedio de ingresos de 130 y 31 casos al año en instituciones públicas y

privadas respectivamente, y una mortalidad de 30.4%. En relación con esto último, dicha cifra se atribuye a la insuficiente capacitación del personal para su atención, y a la insuficiente infraestructura para lo mismo.

En resumen, mientras que la incidencia y número de admisiones de y por sepsis y choque séptico ha tendido a aumentar, la mortalidad de estas ha disminuido; ambas tendencias en probable relación a los cambios en la práctica general y a la priorización que se le ha dado en el mundo entero a su atención.

La relación que guarda la actividad de los esteroides con las infecciones no es un tema joven en la medicina. La relación entre la enfermedad de Addison y la propensión a sufrir infecciones era bien conocida a mediados del siglo XX. A principios de los años cincuenta, se indagó en la utilidad de los esteroides como coadyuvantes en el manejo de la fiebre tifoidea y de la brucelosis.

En 1954 Jahn JP y colaboradores (11) publicaron los resultados de tres años de experiencia añadiendo ACTH-cortisona en pacientes con infecciones médicas y quirúrgicas severas con inadecuada respuesta al tratamiento antibiótico (basados en abundante evidencia obtenida de modelos experimentales y clínicos en poblaciones pequeñas). Tal vez atribuible a la época, el diseño del estudio no resulta el más satisfactorio al contener ciertas arbitrariedades como que, por ejemplo, los pacientes se clasificaron como “graves” utilizando como referencia la opinión de sus tratantes; una medida tan objetiva como imparcial. La misma medida fue utilizada para estimar el pronóstico de los pacientes y para separarlos de acuerdo con el grado de severidad en dos grupos destinados a recibir el tratamiento por periodos distintos de tiempo. Los desenlaces no fueron del todo concluyentes (y cabe destacar que una parte de la población estudiada falleció por insuficiencia adrenal secundaria al retiro abrupto del esteroide y de la ACTH), sin embargo, bastó para que los autores afirmaran que el uso de ACTH o cortisona en infecciones severas proporcionaban una franca e innegable mejoría clínica, sin que eso sustituyera el efecto del antibiótico.

La anterior terapéutica (o al menos el modelo planteado) se describieron como un “Progreso médico” en 1957 (12), y en febrero de 1963, se publicó en JAMA como contribución especial un estudio doble ciego (13) en el que administraron de forma aleatoria a dos poblaciones placebo, o esteroides (con sus respectivas dosis de reducción).

Efecto de Hidrocortisona y Placebo en la Mortalidad: Todos los Pacientes

| Treatment | Sex | Patients, No. | | Died, No. | | Mortality, % | |
|---------------------|-----|---------------------|-----------|-----------|----------|--------------|------------|
| | | Age >16 | Age <16 | Age >16 | Age <16 | Age >16 | Age <16 |
| | | Hydrocortisone | M | 68 | 34 | 38 | 2 |
| | F | 28 | 40 | 16 | 3 | 57 | 7.5 |
| Totals | | 96 | 74 | 54 | 5 | 56 | 6.8 |
| Placebo | M | 63 | 30 | 14 | 3 | 38 | 10.0 |
| | F | 35 | 31 | 18 | 1 | 51 | 3.2 |
| Totals | | 98 | 61 | 32 | 4 | 43 | 6.6 |

Si bien los resultados fueron variables con respecto a edad, sexo y centro, los autores concluyeron que el efecto de los esteroides en el contexto citado no era inmediato (y por lo tanto no es útil como medida de salvamiento inmediato), no brindaba beneficio alguno y no incrementaba de forma significativa el riesgo de eventos adversos. Aparentemente, la conclusión más relevante del estudio fue la viabilidad de realizar estudios controlados doble ciego en múltiples centros aún en situaciones de extrema gravedad.

A raíz de estudios y reportes como los arriba mencionados, el uso de esteroides se ha estudiado a través del tiempo siempre reportando resultados distintos y en muchos casos polémicos. En 1987, el grupo *The Methylprednisolone severe sepsis study group* en conjunto con otros autores publicó, en el *New England Journal of Medicine* el resultado de un ensayo clínico controlado ciego aleatorizado realizado a través de 3 años, en 19 centros y con una población de 382 pacientes (14). Dicho protocolo, que ya incluyó criterios de inclusión (siendo el principal el contar con diagnóstico clínico de sepsis) y que distinguió la sepsis del choque séptico, reportó un mayor riesgo de desarrollar choque en el grupo que recibió metilprednisolona en comparación con el grupo que recibió placebo, sin que hubiera una diferencia significativa entre ambos grupos en la resolución de choque. Posiblemente el resultado más llamativo fue el incremento en la mortalidad

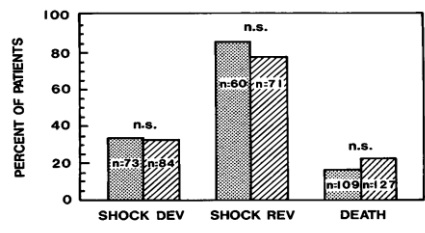


Figura 1: Distribución de desenlaces principales de los estudios entre pacientes con Concentraciones Iniciales de Creatinina Sérica Menores o Iguales a 2.0 mg por decilitro (180 mcml por litro).

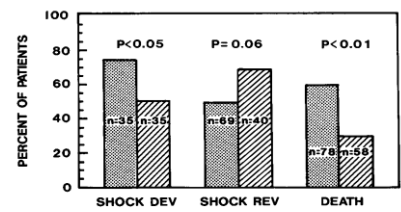
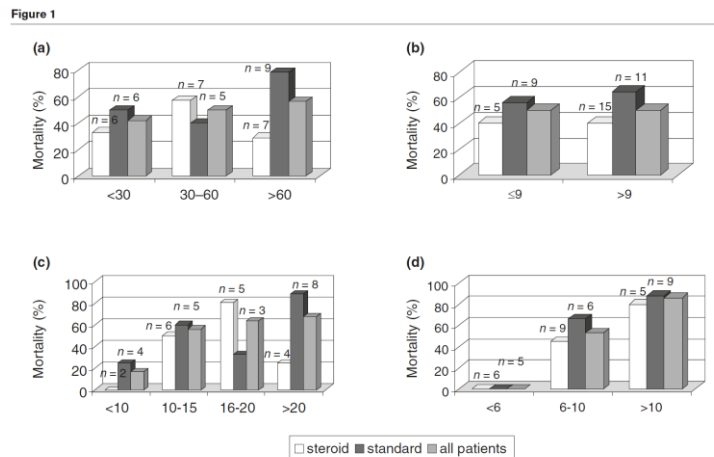


Figura 2: Desenlaces entre pacientes con Concentraciones Iniciales de Creatinina Sérica Mayores a 2.0 mg por decilitro.

observado en el grupo intervención, sin embargo, la asociación de todos los resultados desfavorables con niveles de creatinina sérica elevados, permitieron que se atribuyera el desenlace al estado renal de los pacientes.

Buscando profundizar el entendimiento del problema y de su posible solución, en el 2002 se publicó en *Critical care* un estudio dirigido a valorar la relación de los niveles séricos de cortisol y la administración de esteroides (prednisolona intravenosa) con el desenlace de los procesos sépticos (15), comparando una población que recibió el medicamento con otra que recibió manejo estándar. En dicho estudio se reportó una mortalidad de 40% en el grupo que recibió manejo con esteroides y de 60% en el grupo que se manejó de forma estándar (sin esteroides), con una tendencia a la disminución en quienes recibían la dosis fisiológica de los mismos; desafortunadamente la diferencia no se consideró estadísticamente significativa. Así mismo se encontró que los niveles elevados de cortisol sugerían mal pronóstico y se relacionan con mayor severidad, particularmente en el grupo de manejo estándar. Dentro de los factores que se plantearon como posibles causas de los cambios en la mortalidad, solo el SOFA resultó significativo, mientras que los niveles de cortisol sérico y la respuesta a ACTH no lo hicieron. Si bien arrojó algo de luz sobre el tema, varios factores como la exclusión de pacientes con vasopresor y el tamaño de la población le restaron fuerza al estudio, por lo que la recomendación final de los autores fue repetir el estudio en poblaciones más grandes.

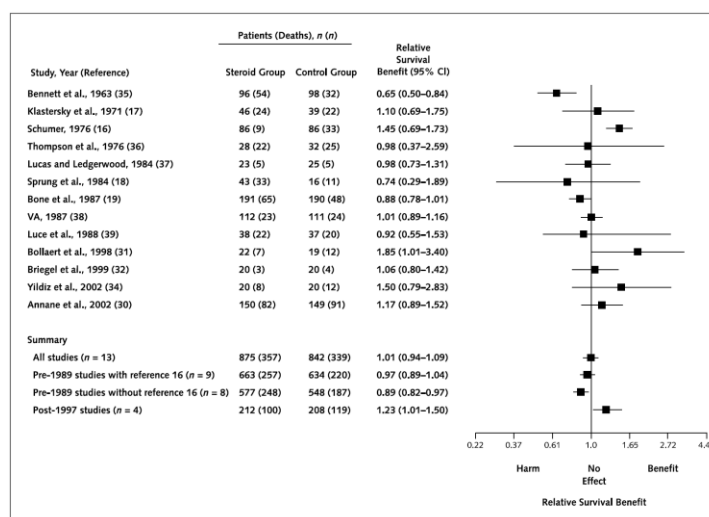
Comparación de tasas de mortalidad para (a) cortisol basal (mcg/dl), (b) respuesta de cortisol a ACTH (mcg/dl), (c) APACHE II y (d) score de SOFA máximo en ambos grupos.



Ya tras varios intentos (¡más de 50!) por concretar en el tema, y tras tres metaanálisis sobre el mismo, en 2004 se realizó uno nuevo orientado a recabar e integrar toda la producción relevante desde 1988 (incluyendo de forma indirecta los artículos previos analizados en metaanálisis anteriores) y hasta el momento de la revisión (16).

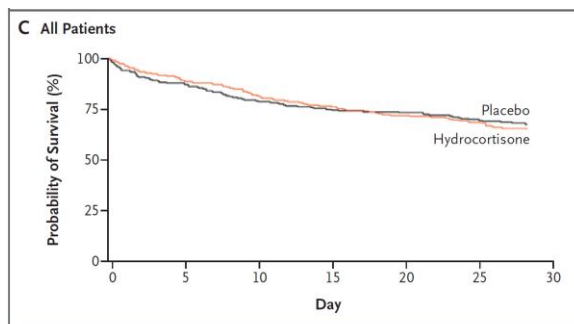
Los estudios previos sentaron un antecedente sin duda importante; en uno de ellos (17) que integraba 10 estudios, no se encontró beneficio en general sobre la mortalidad con el uso de esteroides; en otro (18) se integraron 9 estudios y tampoco se reportó un beneficio del uso de esteroides a dosis altas sobre la mortalidad; el tercero, que integró los estudios analizados en los dos análisis previos, se encontró, de forma inesperada, un incremento en la mortalidad ante el uso de esteroides, por lo que el precepto del uso de los mismos en choque séptico tomó un nuevo rumbo y la práctica cayó un poco en desuso.

En el metaanálisis realizado en 2004, dirigido a retomar los esfuerzos previos y clarificar de forma definitiva el efecto real, se revisaron 14 artículos. Los resultados finales se concretan en la tabla a continuación, la cual evidencia una ausencia de efecto del uso de esteroides sobre la mortalidad en general en choque séptico y sepsis. Algunos hallazgos que resultaron interesantes y relevantes; se encontró que las dosis bajas de esteroides resultaban benéficas y que, conforme se incrementaba la dosis, se tornaba nociva. También se encontró algo de beneficio en el uso de esteroides sobre el tiempo de retiro de vasopresores, y se descartó que la capacidad de responder a una prueba de ACTH modificara la mortalidad. Si bien no resultaba en una afirmación incuestionable, tras realizar múltiples ajustes y tras descartar estudios carentes de confiabilidad que generaban un efecto influyente importante, los autores concluyeron que los esteroides a dosis fisiológicas pueden resultar benéficos (mediante la preservación de la función adrenal y del efecto antiinflamatorio inherente a los mismos), mientras las altas dosis generan un estado de inmunosupresión que incrementa el riesgo de desenlaces negativos en los pacientes sometidos a su uso (independientemente de la capacidad de respuesta a ACTH).



Efecto de esteroides en supervivencia en ensayos sobre sepsis previos y recientes.

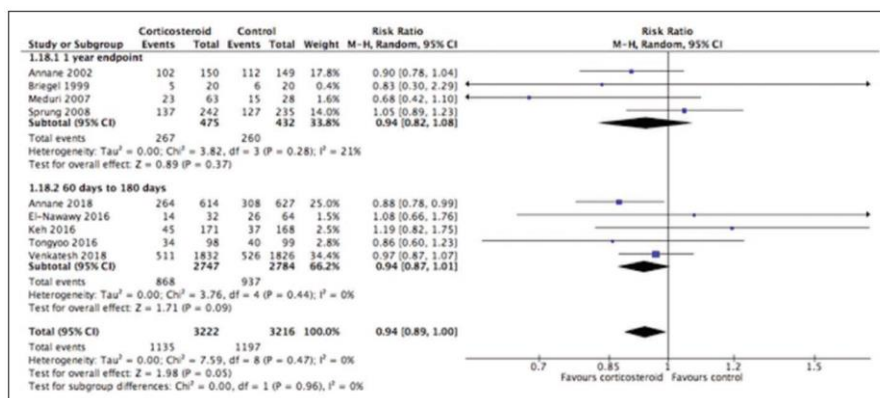
Pero probablemente el momento de mayor impacto para el manejo de choque séptico y sepsis con esteroides llegó en 2008, cuando se publicó el tan famoso estudio CORTICUS (20), ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo en el que se incluyeron 500 pacientes aproximadamente, en dos grupos: uno que recibió placebo y otro que recibió 50mg de hidrocortisona intravenosa. El desenlace del estudio mostró nulo impacto del uso de esteroides sobre la mortalidad, independientemente de la respuesta de los pacientes a ACTH, únicamente mostrando menor tiempo para la resolución como beneficio de la hidrocortisona. Cabe recalcar el énfasis que hacen los autores en el estado de inmunosupresión y propensión a super infecciones que provoca el esteroide como causa de la falta de disminución en la mortalidad.



Curvas Kaplan-Meier para supervivencia a 28 días.

Para la comparación entre pacientes con choque séptico que recibieron hidrocortisona y quienes recibieron placebo, no hubo diferencia significativa entre aquellos que no tuvieron una respuesta a prueba de corticotropina (Panel A), aquellos que tuvieron una respuesta a corticotropina (Panel B), y todos los pacientes que se sometieron a evaluación.

Así, a través del tiempo, se han continuado los esfuerzos, publicándose aún en fechas recientes nuevos estudios que buscan arrojar algo de luz sobre la incertidumbre. Tan solo en 2018 se publicaron un nuevo metaanálisis y dos nuevos ensayos clínicos sobre el tema. En el primero (21) se incluyeron 42 estudios y la conclusión, como se muestra a continuación, fue que la mortalidad en general, si bien disminuye aproximadamente 2% con el uso de esteroides (particularmente a largo plazo, donde disminuye 6%), a corto plazo conlleva riesgos aún mínimos, por lo que, por intervalo de confianza, el efecto no se puede considerar significativo. Posiblemente una de las aportaciones más relevantes de este estudio es que realiza análisis basados en las dosis utilizadas, siendo las más frecuentes dosis bajas (menos de 400mg de hidrocortisona al día, o su equivalente) por periodos de larga duración (más de dos días).

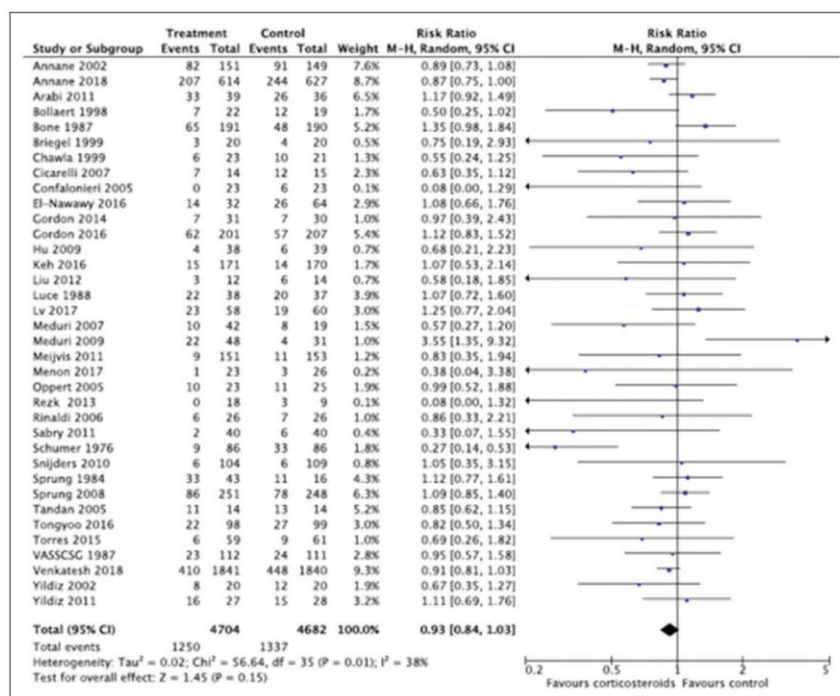


Forest plot para mortalidad a largo plazo. df = grados de libertad, M-H: Mantel-Haenszel.

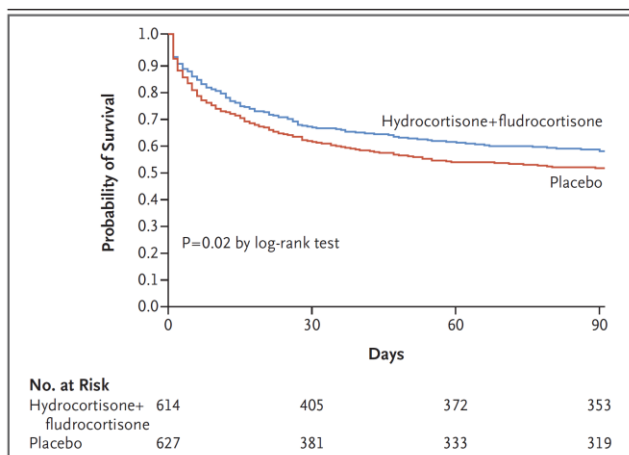
Los dos ensayos clínicos se publicaron en el mismo número del *New England Journal of Medicine* y valoraban la utilidad del uso, uno de esteroides, y el otro de hidrocortisona y fludrocortisona.

El primero (22) asignó la población a dos grupos, uno que recibió hidrocortisona y otro que recibió placebo. Cada grupo incluía alrededor de 1,800 pacientes y ambos compartían características similares. Si bien la mortalidad a 90 días no se vio modificada por el uso de esteroides, algunos factores como el tiempo para la resolución del proceso séptico, el tiempo para el retiro del apoyo ventilatorio y el tiempo de estancia en unidades de cuidados intensivos se vieron beneficiados por el uso de esteroides. Ante esto, los autores refuerzan la utilidad del medicamento en cuestión aún ante la ausencia de evidencia de su efecto sobre la mortalidad.

Forest plot para mortalidad a corto plazo. df = grados de libertad, M-H: Mantel-Haenszel.



El segundo (23) valoró la utilidad de agregar fludrocortisona al manejo. Se dividió a la población de igual manera: un grupo recibió placebo y el otro, hidrocortisona y fludrocortisona. Ambos grupos resultaron homogéneos. El resultado final reportó una disminución en la mortalidad a 90 días y al egreso, reabriendo la puerta a la duda de la utilidad de los esteroides, ahora acompañados de mineralocorticoides.



Distribuciones de supervivencia a 90 días.
Se muestran curvas de supervivencia desde la aleatorización hasta 90 días. La tasa de supervivencia fue significativamente mayor en el grupo de hidrocortisona-más-fludrocortisona que en el grupo placebo

Así, hoy en día no hay total claridad en cuanto a la utilidad de los esteroides en el manejo de la sepsis y del choque séptico. Mientras algunos insisten en que la disminución del tiempo para la resolución del proceso séptico, para el retiro del apoyo ventilatorio o vasopresor y la estancia en unidades de cuidados intensivos reflejan un innegable beneficio solo opacado por la desafortunada propensión a la sobreinfección, otros insisten en la futilidad de estos. Sea cual sea la posición que estemos inclinados a tomar, la realidad es que, en las más recientes guías, los esteroides continúan como una alternativa ante casos tal vez excepcionales, y su uso alrededor del mundo sigue siendo tan frecuente como hace 50 años.

Los nuevos hallazgos, particularmente en torno al uso de fludrocortisona (tan nuevo como el autor de la presente tesis, pues su uso en protocolos de estudio data de 2002 (24) y sus resultados no difieren de los más recientes, mostrando una significativa disminución en la mortalidad), posiblemente generen cambios en las guías, así como un brote de nueva producción científica.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal de expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años de ambos sexos con diagnóstico de ingreso de choque séptico ingresados al Hospital General Dr. Manuel Gea González del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2017. Se identificó un total de

132 expedientes candidatos a participar en el estudio y se describió el tratamiento con esteroides, la administración posterior a reanimación hídrica y vasopresor, el tipo de uso esteroide, la dosis de esteroides y la equivalencia en mg de prednisona. Se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión.

4. RESULTADOS

Se solicitaron para revisión 132 expedientes, de los cuales 34 no se revisaron por las siguientes razones: 2 fueron expediente de pacientes pediátricos, 2 no cumplían criterios para choque séptico, 1 se encontraba vacío, 19 no estaban disponibles y 10 se consideraron incompletos.

Dentro de los expedientes revisados, un paciente se contó dos veces por haber cursado dos hospitalizaciones distintas el mismo año (separadas por más de 6 meses) cumpliendo en ambas los criterios de inclusión.

Se revisó un total de 99 casos que satisficieron los criterios para ser analizados, de los cuales 43 (43%) eran mujeres y 56 (57%) hombres. La media de edad fue 62.54 años con una moda de 55 y una mediana de 62.

En 81 pacientes se registró alguna comorbilidad, siendo la más frecuente diabetes mellitus tipo 2, identificada en 47 pacientes (47%), seguida por hipertensión arterial sistémica, identificada en 43 pacientes (43%).

La media del SOFA de ingreso fue de 7.3 con una desviación estándar de 4.65, mientras que la media del APACHE II de ingreso fue de 18.4 con una desviación estándar de 9.09. La media del lactato de ingreso fue de 1.6 con una desviación estándar de 4.26.

La media de días de estancia hospitalaria general fue de 13.3 días con una moda de 3, una mediana de 10 y desviación estándar de 11.72, mientras que la media de estancia por servicio fue, en urgencias de 3.65, en piso de hospitalización de 8.74 y en la unidad de terapia intensiva de 8.4, con desviaciones estándar de 3, 8.32 y 10.29 respectivamente.

La mortalidad fue de 70%, pues 69 pacientes egresaron por defunción y 30 (30%) por otro motivo.

Durante su estancia 87 pacientes (88%) recibieron vasopresores con una duración media de 4.96 días y una desviación estándar de 3.9, mientras que en los 12 restantes (12%) su uso se contraindicó por firma de directrices anticipadas o ingreso del paciente al programa de cuidados paliativos.

57 pacientes (58%) recibieron ventilación mecánica invasiva durante su estancia con una duración media de 8.12 días y una desviación estándar de 9.85.

De los 99 pacientes, en 39 (39%) no se administraron esteroides (figura 1), mientras que de los 60 en quienes se administraron esteroides (61%), en 38 (63%) se administraron posterior a reanimación hídrica y vasopresores

y en 22 (37%) no se administraron posterior a reanimación hídrica y vasopresores (figura 2) y por lo tanto no se consideró su uso de forma adecuada.

En los pacientes en los que se utilizó de forma adecuada, la hidrocortisona fue el esteroide más usado, administrándose en los 38 pacientes (100%). Mientras que 35 pacientes (92%) solo se utilizó hidrocortisona, en 3 (8%) se administró también prednisona durante los procesos de desescalamiento; en un caso durante cuatro días, en uno durante tres días y en uno durante dos días.

La duración media del tratamiento con hidrocortisona fue de 3.68 días con una desviación estándar de 3.94 (figura 3). La media de la dosis de hidrocortisona fue de 213.16 mg con una moda de 200 mg y una desviación estándar de 34.26, con 86% de los pacientes recibiendo 200 mg y 13% recibiendo 300 mg (únicas dosis reportadas). Cabe resaltar que 26% de los pacientes recibieron hidrocortisona durante un día únicamente, 23% durante dos días, 15% durante tres días, 13% durante cuatro días, 5% durante cinco días, 2% durante seis días, 5% durante 7 días y 7% durante 8 o más días (figura 5).

5. DISCUSIÓN

El uso de esteroides en el Hospital General Dr. Manuel Gea González resultó más frecuente de lo esperado; si bien no se cuenta con estadística del uso de esteroides en esta institución para realizar una comparación, consideramos que es una práctica recurrente y, por lo tanto, amerita un adecuado conocimiento y dominio.

El uso recomendado por las guías es de 200 mg de hidrocortisona intravenosa al día, en caso de inestabilidad hemodinámica pese a la adecuada resucitación con fluidos y el uso de vasopresores; más a detalle, las guías para el manejo de la insuficiencia corticoesteroides relacionada a enfermedad crítica, recomiendan cursos largos de dosis bajas (menos de 400 mg de hidrocortisona intravenosa al día). Las mismas recomiendan que dicho esquema se use al menos por tres días. La Guía de Práctica Clínica mexicana para el Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis Grave y Choque Séptico en el Adulto recomienda la administración de 200 a 300 mg de hidrocortisona al día por siete días, divididos en tres o cuatro dosis, o por infusión continua. La misma especifica que no se deben usar más de 300 mg al día y que una vez resuelto el cuadro, se debe realizar una disminución paulatina de la dosis hasta la suspensión.

En esta revisión se encontró que las dosis de esteroide, así como la presentación, se eligieron acorde a las recomendaciones, siendo en todos los casos la hidrocortisona el esteroide de elección. Las dosis usadas fueron

de 200 y 300 mg únicamente, predominando la menor (en 86% de los casos). En este contexto, el uso se apega indiscutiblemente a las recomendaciones.

La duración del tratamiento, sin embargo, no fue en todos los casos el que se recomienda. En solo 50% de los casos se utilizó por más de tres días; en 10 casos (26.32%) se utilizó durante un día, y en nueve (23.68%) durante dos días). Solo en 13.15% se utilizó durante siete o más días.

El retiro del esteroide tampoco concordó con las recomendaciones. En solo tres casos se realizó un esquema de disminución de dosis, sin embargo, estos no se realizaron de manera adecuada, pues los días durante los cuales se realizó no superaron los cinco días, y en todos los casos se realizaron reducciones del 50% de la dosis en días subsecuentes.

Todo lo anterior refleja que el uso de esteroides si bien es frecuente, no sigue un algoritmo coherente y no se apega a las recomendaciones realizadas en las guías nacionales e internacionales, brindando una oportunidad de mejora innegable y en ninguna circunstancia menospreciable. La aplicación de las recomendaciones brindadas al respecto, independientemente del polémico y controvertido nivel de evidencia con el que cuentan, puede repercutir de forma directa y contundente en el desenlace de los pacientes que se atienden en una de las instituciones de mayor importancia de la ciudad.

6. CONCLUSIÓN

En este estudio, el uso de esteroides se dio en 61% de los pacientes candidatos a recibirlos, siendo la indicación de administración concordante con la recomendada en las guías en el 63% de los casos y el esquema de uso discordante con el recomendado en todos los casos.

7. REFERENCIAS

1. Members of the American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee; *American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*; Critical Care Medicine; 1992; 20:864-874.
2. Singer M, Deutschman S, Seymour CW et al; *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*; JAMA; 2016; 315:801-810.
3. Bennett IL, Finland M, Hamburger M et al (The Hydrocortisone -cooperative study group); *The Effectiveness of Hydrocortisone in the Management of Severe Infections. A Double-Blind Study*; JAMA; 1963; Junio:166-169.
4. Carrillo R, Peña CA, Sosa JO; *Sepsis. De las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia. Documento de postura*; Editores intersistemas; Primera edición; México, 2015.
5. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD; *Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas*; Cir Ciruj; 2009; 77:301-308.
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al; *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*; Critical Care Medicine; 2017; 45:486-552

7. Annane D, Pastores SM, Rochweg B et al; *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) 2017*; Intensive Care Med; 2017; 43:1751–1763.
8. Levy MM, Evans LE, Rhodes A; *The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update*; Critical Care Medicine; 2018; 46:997-1000.
9. Carrillo Esper R, Peña Pérez CA, Sosa García JO; *Sepsis. De las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia. Documento de postura*; Academia Nacional de Medicina; 2015; 610pp.
10. Finfer SR, Vincent JL; *Severe Sepsis and Septic Shock*; N Engl J Med; 2013; 369:840-851
11. Jahn JP, Boling L, Meagher TR et al; *The combination of ACTH-cortisone-hydrocortisone with antibiotics in the management of overwhelmingly severe infections*; The Journal of Pediatrics; 1954; 44:640-657.
12. Spink WW; *ACTH and adrenocorticosteroids as therapeutic adjuncts in infectious diseases*; N Engl J Med; 1957; 257:1031-5.
13. Bennett IL, Finland M, Hamburger M et al; *The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infections: A double-blind study*; JAMA; 1963; 183:462-465.
14. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP et al; *A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock*; N Engl J Med; 1987; 317:653-658.
15. Yildiz O, Doganay M, Aygen B et al; *Physiological-dose steroid in sepsis*; Critical care; 2002; 6:251-258.
16. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM et al; *Meta-Analysis: The Effect of Steroids on Survival and Shock during Sepsis Depends on the Dose*; Ann Intern Med; 2004; 141:47-56.
17. Lefering R, Neugebauer EA; *Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis*; Crit Care Med; 1995; 23:1294-303.
18. Cronin L, Cook DJ, Carlet J et al; *Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature*; Crit Care Med; 1995; 23:1430-9.
19. Zeni F, Freeman B, Natanson C; *Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment*; Crit Care Med; 1997; 25:1095-100.
20. Sprung CL, Annane D, Keh D et al; *Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock*; N Engl J Med; 2008; 358:111-24.
21. Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC et al; *Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis*; Crit Care Med; 2018; On line.
22. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J et al; *Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock*; N Engl J Med; 2018; 378:797-808.
23. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C et al; *Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock*; N Engl J Med, 2018; 378:809-18.
24. Annane D, Sébille V, Charpentier C et al; *Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock*; JAMA; 2002; 288:862-871.
25. Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis Grave y Choque Séptico en el Adulto. México: Secretaría de Salud; 2009.

8. FIGURAS Y TABLAS

Figura 1: Tratamiento con esteroides (No.)

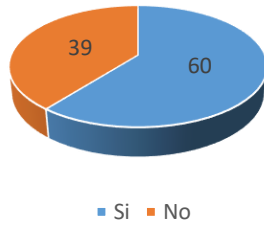


Figura 2: Administración posterior a reanimación hídrica y vasopresor (No.)

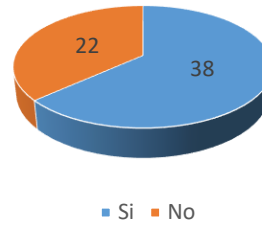


Figura 3: Duración de la terapia con hidrocortisona (días)

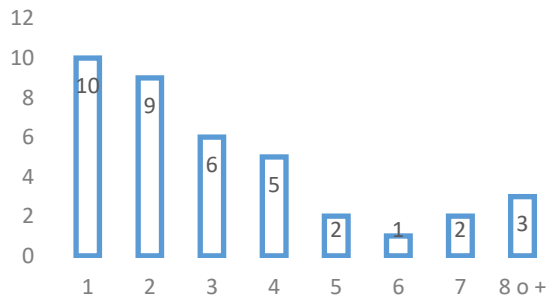


Figura 4: % de pacientes recibiendo esteroide por día (días)

