



---

---

**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA**  
**SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E**  
**INVESTIGACIÓN**

**“EL USO TEMPRANO DE ESTEROIDES EN LA SEPSIS SEVERA EVITA LLEGAR AL CHOQUE SÉPTICO O SU DURACIÓN EN TIEMPO DE ESTE Y MEJORA LA SOBREVIVENCIA DEL PACIENTE CON SEPSIS CON MENOR TIEMPO DE USO DE AMINAS.”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN**  
**URGENCIAS MEDICO QUIRÚRGICAS.**  
**PRESENTA:**

**CÉSAR AUGUSTO SALDAÑA ATRIANO**

**DIRECTOR DE TESIS.**  
**ESP. JOSE ALEJANDRO SERRANO VERGARA.**

MÉXICO, D. F.

ABRIL 2011



# INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

## ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México, D. F. siendo las 09:00 horas del día 01 del mes de febrero del 2011 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de la Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de la E. S. M. para examinar la tesis titulada:

**“EL USO TEMPRANO DE ESTEROIDES EN LA SEPSIS SEVERA EVITA LLEGAR AL CHOQUE SÉPTICO O SU DURACIÓN EN TIEMPO DE ESTE Y MEJORA LA SOBREVIVENCIA DEL PACIENTE CON SEPSIS CON MENOR TIEMPO DE USO DE AMINAS”**

Presentada por el alumno:

**Saldaña**  
Apellido paterno

**Atriano**  
Apellido materno

**César Augusto**  
Nombre(s)

Con registro: 

A	0	8	0	9	3	9
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

**Especialidad en Urgencias Médico Quirúrgicas**

Después de intercambiar opiniones, los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

### LA COMISIÓN REVISORA

Director de tesis

Esp. José Alejandro Serrano Vergara

Dra. María del Rosario Arnaud Viñas

Dr. Alexandre Kormanovski Kovsova

Esp. José Jesús Acevedo Mariles

M. en C. Pindaro Ramón Álvarez Grave

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

Dr. Eleazar Lara Padilla



ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA  
I. P. N.  
SECCION DE ESTUDIOS DE  
POSGRADO E INVESTIGACION



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

**CARTA CESIÓN DE DERECHOS**

En la Ciudad de México, D. F. el día 01 del mes febrero del año 2011, el que suscribe **César Augusto Saldaña Atriano** alumno del Programa de Especialidad en Urgencias Médico Quirúrgicas con número de registro **A080939**, adscrito a la **Escuela Superior de Medicina**, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del **Esp. José Alejandro Serrano Vergara** cede los derechos del trabajo intitulado **“EL USO DE ESTEROIDES EN LA SEPSIS SEVERA EVITA LLEGAR AL CHOQUE SÉPTICO O SU DURACIÓN EN TIEMPO DE ESTE Y MEJORA LA SOBREVIVENCIA DEL PACIENTE CON SEPSIS CON MENOR TIEMPO DE USO DE AMINAS”**, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección [ce17ausalt@hotmail.com](mailto:ce17ausalt@hotmail.com) Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

---

**César Augusto Saldaña Atriano**

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero dedicar este trabajo a todas las personas que me ayudaron en su terminación, a todos mis maestros en el hospital General Dr. Manuel Gea González, que considero mi segunda casa y en donde viví grandes experiencias y alegrías, así como conocí a nuevo amigos, a todos ellos gracias.

Quiero agradecer a mis padres por su apoyo, su confianza y apoyó durante toda la especialidad.

En especial a mi esposa Verónica y a mi hijo Leonardo, los amo sin ustedes no hubiera logrado esto, gracias.

Con este trabajo termina un ciclo más y continúa otro

<b>INDICE</b>	<b>PÁGINA</b>
GLOSARIO.....	1
ABREVIATURAS.....	2
RESUMEN.....	3
SUMMARY.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
ANTECEDENTES.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	20
HIPÓTESIS.....	22
OBJETIVOS.....	22
MATERIAL Y METODOS.....	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIÓN.....	40
BIBLIOGRAFÍA.....	41

## RELACION DE TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1. Comparación de sepsis por género del paciente.....	24
TABLA 2. Relación de sepsis severa y choque séptico respecto a la edad. ....	24
TABLA 3. Prueba estadística chi-cuadrado respecto a la presentación de la enfermedad por edad. ....	25
GRAFICA 1. Pacientes con sepsis severa / choque séptico.....	25
GRAFICA 2. Nivel de albumina en pacientes con sepsis severa / choque séptico .....	26
TABLA 4. Prueba de validación Chi-cuadrado de sepsis severa / choque séptico en relación a albumina. ....	27
GRAFICA 3. Diferencia de albumina por grupo de presentación. ....	27
GRAFICA 4. Diferencia de lactato por grupo de presentación. ....	28
TABLA 5. Prueba de validación Chi-cuadrado de sepsis severa / choque séptico en relación a lactato. ....	29
GRAFICA 5. Pacientes con sepsis severa que desarrollaron Choque séptico. ....	29
GRAFICA 6. Uso de esteroides. ....	30
GRAFICA 7. Grafica de desarrollo de choque séptico y uso de esteroide..	31
GRAFICA 8. Inicio temprano de esteroide en sepsis severa. ....	32
TABLA 6. Prueba estadística chi-cuadrado de inicio temprano de esteroide en sepsis severa .....	32
GRAFICA 9. Relación de recuperación de choque séptico en comparación con el uso de esteroide. ....	33
TABLA 7. Prueba estadística de recuperación de choque con uso de esteroides. ....	34
GRAFICA 10. Relación de recuperación de choque séptico con el uso temprano de esteroide. ....	34

GRAFICA 11. Relación de recuperación de choque séptico con el nivel de albumina. ....	35
---	----

TABLA 8. Prueba estadística de recuperación de choque respecto a la albumina. ....	36
--	----

## GLOSARIO.

**ALBÚMINA.** Es una proteína que se encuentra en el plasma sanguíneo, siendo la principal en la sangre. Es sintetizada en el hígado y fundamental para el mantenimiento de la presión oncótica

**CHOQUE SÉPTICO.** Se define como sepsis con hipotensión refractaria a sustitución de líquidos, con una presión sistólica <90mm Hg o 40mm Hg de la basal o una presión arterial media (PAM) <70mm Hg.

**CORTISOL.** Es una hormona esteroidea o glucocorticoide, producida por la glándula suprarrenal.

**HORMONA ADRENOCORTICOTROPA.** Es una hormona polipeptídica, producida por la hipófisis y que estimula a las glándulas suprarrenales.

**CORTICOGLOBULINA.** La globulina fijadora de corticoesteroides (CBG) es producida por el hígado y es regulada por los estrógenos, se encarga del transporte de hormonas esteroideas.

**INSUFICIENCIA ADRENAL.** Es una condición clínica que ocurre cuando las glándulas adrenales dejan de producir sus hormonas, puede ocurrir súbitamente o puede instalarse de forma crónica.

**INTERLEUCINA.** Son un conjunto de citocinas que son sintetizadas principalmente por los leucocitos, ayudan la activación, diferenciación o proliferación, la secreción de anticuerpos, la quimiotaxis, regulación de otras citocinas.

**SEPSIS.** La sepsis se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más un foco infeccioso documentado o sospechado.

**SEPSIS SEVERA.** Se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más un foco infeccioso documentado o sospechado y disfunción orgánica que comúnmente se presentan incluyen falla respiratoria, falla hepática aguda, coagulopatía y trombocitopenia.



## ABREVIATURAS

<b>ACTH:</b>	Hormona adrenocorticotropa.
<b>APACHE:</b>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, o sistema de clasificación de severidad de la enfermedad.
<b>CBG:</b>	Corticoglobulina.
<b>CID:</b>	Coagulación intravascular diseminada.
<b>EU:</b>	Estados Unidos.
<b>h:</b>	Hora.
<b>HIV:</b>	Virus de inmunodeficiencia humana.
<b>IL:</b>	Interleucina
<b>IV:</b>	Intravenosa
<b>LDL:</b>	Lipoproteínas de baja densidad.
<b>mcg:</b>	Microgramos.
<b>mg/ml:</b>	Miligramos por mililitro.
<b>mmol/l:</b>	Milimoles por litro.
<b>PAM O TAM:</b>	Presión arterial media o tensión arterial media.
<b>TCE:</b>	Traumatismo craneoencefálico.
<b>SRIS:</b>	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
<b>SSC:</b>	Campaña sobreviviendo a la sepsis.
<b>UCI:</b>	Unidad de cuidados intensivos.
<b>VO:</b>	Vía oral.

## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN.** Las situaciones de estrés que demandan un incremento de cortisol pueden provocar insuficiencia adrenal, presentando en los pacientes críticos hipotensión refractaria a líquidos, principalmente en pacientes con sepsis severa o choque séptico, en los que hay un estado constante de inflamación, en los cuales la sobreestimación del rango de insuficiencia adrenal puede presentar anormalidades dependiendo de las concentraciones de proteínas (albumina). Por lo que el inicio temprano de esteroides disminuiría la presentación de choque séptico o el tiempo de uso de aminos.

**OBJETIVOS.** Determinar si el uso temprano de esteroides en pacientes con sepsis severa disminuye la presentación de choque séptico o el tiempo de uso de aminos así como favorece una pronta recuperación del choque, y como consecuencia podría disminuir la mortalidad de modo indirecto. Por lo que llevaría a una disminución en gastos y mejor pronóstico de los pacientes con sepsis.

**MATERIAL Y METODOS.** Se realizó un estudio, observacional, retrospectivo, en los que se revisaron 199 expedientes del hospital general "Dr. Manuel Gea González", proporcionados por la división de bioestadística con diagnóstico de septicemia, los cuales integraron los periodos de enero de 2009 a diciembre de 2010, de los cuales, se excluyeron 7 ya que la edad era menor al comprendido por el estudio, así como 24 de los cuales no se encontraron expedientes, 10 que no cumplieron los criterios, y 22 de los cuales fallecieron. Se buscó comparar de acuerdo a la respuesta con esteroide y sin esteroide a la mejoría temprana o tardía, o sin respuesta significativa a la misma.

**RESULTADOS.** Se obtuvieron 136 pacientes de los cuales 88 cumplieron con criterios de sepsis severa y 48 con choque séptico, se encontró que los pacientes con albumina sérica (<2.5mg/dl) tienen mayor predisposición en presentar sepsis severa o choque séptico con 88% (p=0.042), no se encontró relación con el lactato. Los pacientes con sepsis severa y que desarrollaron choque séptico fue del 60.2%. No hubo diferencia con el uso temprano de esteroide ya que solo se le inició a 17 pacientes y solo 9 no desarrolló choque (p=0.91), tampoco se observó una mejoría temprana con el uso de esteroide durante choque séptico (p=0.067) o en uso temprano, ya que el número de casos fue muy pequeño, tampoco fue muy significativo la relación de recuperación respecto a nivel de albumina (p=0.138).

**CONCLUSIÓN.** El uso temprano de esteroide o en choque séptico al menos por este estudio no reportó alguna mejoría en cuanto al tiempo de uso de aminos siendo incluso menor en aquellos que no se inició, sin embargo no es concluyente si el uso temprano de esteroides temprano evita la presentación del choque ya que solo se usó en 17 pacientes de los cuales 9 no desarrollaron, sería necesario realizar un estudio experimental para corroborar si existe una respuesta a este tratamiento, lo que se puede concluir es que no existe mejoría temprana del paciente si se inicia esteroide o no en choque séptico.

**PALABRAS CLAVES.** Choque séptico, sepsis severa, albumina, insuficiencia adrenal.

## **SUMMARY**

*INTRODUCTION.* Stressful situations that demand an increase of cortisol can cause adrenal insufficiency in critically ill patients presenting hypotension refractory to fluids, particularly in patients with severe sepsis or septic shock, in which there is a constant state of inflammation, in which overestimation the range of abnormalities, adrenal insufficiency may occur depending on the concentrations of protein (albumin). As early initiation of steroids decrease the presentation of septic shock or airtime amines.

*OBJECTIVES.* Determine whether early use of steroids in patients with severe sepsis decreases the presentation of septic shock or time of use of amines as well as promotes a speedy recovery of the crash, and consequently could decrease mortality indirectly. So that would lead to decreased costs and better prognosis of patients with sepsis.

*MATERIAL AND METHODS.* A study was conducted, observational, retrospective, in which 199 records were reviewed general hospital "Dr. Manuel Gea González ", provided by the division of biostatistics with a diagnosis of septicemia, which integrated the period January 2009 to December 2010, of which 7 were excluded because the age was less than that covered by the study and as 24 of which were not records, 10 that did not meet the criteria, and 22 of whom died. Are to be compared according to the response to steroid and no steroid improvement early or late, or no significant response to it.

*RESULTS.* We obtained 136 patients of whom 88 met criteria for severe sepsis and 48 with septic shock, found that patients with serum albumin (<2.5mg/dl) are more predisposed to present severe sepsis or septic shock with 88% ( $p = 0.042$ ), no relationship was found with lactate. Patients who developed severe sepsis and septic shock was 60.2%. There was no difference with the early use of steroids as it only will start in 17 patients and only 9 did not develop shock ( $p = 0.91$ ), no early improvement was observed with the use of steroids for septic shock ( $p = 0.067$ ) or in early use, as the number of cases was very small, it was not very significant recovery from the relationship of albumin level ( $p = 0.138$ ).

*CONCLUSION.* The early use of steroids in septic shock or at least this study did not report any improvement in the time of use of amines to be even lower in those who did not start, but is not conclusive whether the early use of steroids prevents early presentation of shock and was used only in 17 patients, of whom 9 are not developed, it would be necessary to conduct a pilot study to verify if there is a response to this treatment, which can be concluded is that there is no early improvement of the patient if initiated steroid or not in septic shock.

**KEYWORDS.** Septic shock, severe sepsis, albumin, adrenal insufficiency.

## **INTRODUCCIÓN.**

- **FISIOLOGÍA DEL ESTEROIDE**

Los esteroides son producidos por las glándulas adrenales, las cuales están localizadas en la parte superior de los riñones en el área extraperitoneal.

Las glándulas adrenales tienen como función la producción de diversas hormonas. La medula adrenal secreta catecolaminas. Ésta porción ocupa el 15% de la corteza adrenal y produce mineralocorticoides (precursor de la aldosterona).

La porción fasciculada es la más grande y ocupa el 60% de la corteza, esta porción produce y estimula a los glucocorticoides (principalmente cortisol).

La porción reticular comprende el 25% de la corteza y produce testosterona y estradiol.

El cortisol es producido después de estimularse la hormona corticotropina por el hipotálamo y subsecuente por la hormona adrenocorticotropa (ACTH) por la hipófisis anterior. (3, 20)

La ACTH estimula la formación de cortisol en la corteza adrenal, así como aldosterona y andrógenos. La actividad del cortisol se regula por retroalimentación negativa en el hipotálamo y la hipófisis. La norepinefrina estimula el incremento de ACTH directamente.

Los mediadores inflamatorios como la interleucina 1, 6, y el factor de necrosis tumoral, estimulan el incremento en la actividad de la hormona corticotropina promoviendo la secreción de cortisol en respuesta al estrés.

La producción basal de cortisol está estimada de 8 a 25 mg en 24 horas, y su producción puede aumentar unas 6 veces en estados de críticos o lesiones. La producción de cortisol es típicamente diurna, pero esta característica se pierde en estrés relacionado a una sobreproducción. El cortisol tiene una vida media de 70 a 120 min. y es eliminado principalmente por metabolismo hepático y filtración glomerular.

La depuración de glucocorticoides es aumentada por componentes que estimulan el metabolismo hepático como lo es la fenitoina, rifampicina, y fenobarbital; y cambios en el índice metabólico como el hipertiroidismo. (3, 20,34)

La producción de glucocorticoides es afectada por aminoglutamida, etomidato, ketoconazol, megestrol, y posiblemente altas dosis de fluconazol.

La depuración de glucocorticoides es reducida por estrógenos, enfermedad hepática, la edad, embarazo, hipotiroidismo, anorexia nerviosa, y desnutrición.

Los glucocorticoides están ligados en la circulación principalmente por la corticoglobulina (CBG), también esta unida a la albumina y al  $\alpha$ -1acido glicoproteína, y el 10% en forma libre que es la forma activa. El significado clínico de los cambios en la CBG es mediado por los cambios de concentración en el cortisol libre que ha sido pobremente definido por las limitaciones clínicas en la determinación de este. Las concentraciones de CBG disminuyen rápidamente en pacientes en estado crítico, lo que incrementa las concentraciones de cortisol libre (CL) así como su índice. (3, 21)

El índice de cortisol libre (concentración de cortisol [mmol/L] CBG [mg/mL] /100), puede reflejar las concentraciones de cortisol.

Las concentraciones de CL y el índice de este se elevan en respuesta al estrés provocando una disminución del cortisol total y reduce la concentración de proteínas séricas como la albumina y CBG. Estudios comparativos de la función adrenal reportaron que la concentración de cortisol puede sobreestimarse el rango de insuficiencia adrenal en pacientes críticos por anormalidades de concentraciones de proteínas.

La hormona es liberado de la CBG en sitios de inflamación por neutrofilos elastasa. También se incrementa por citoquinas inflamatorias por cambios en el metabolismo periférico y receptores afines. (3, 21,22)

### **INSUFICIENCIA ADRENAL.**

El origen de la insuficiencia adrenal puede ser de origen primario o secundario. La insuficiencia adrenal primaria (enfermedad de Addison) se origina en el 90% de los casos por destrucción de la corteza adrenal con deficiencia en el cortisol, aldosterona y andrógenos. El daño adrenal agudo puede ser seguido de trombosis, hemorragia o coagulopatía, sepsis severa, necrosis o isquemia. El choque séptico con coagulación intravascular diseminada (CID) es la causa más común de hemorragia adrenal. Una presentación más lenta de insuficiencia adrenal puede ser resultado por ejemplo de HIV, amiloidosis, adrenalitis autoinmune, hipoplasia congénita, metástasis o infecciones adrenales. (3,16)

Situaciones de estrés que demandan un incremento en el cortisol pueden provocar insuficiencia adrenal cuando la producción de cortisol esta afectada. (figura1)

Los síntomas de insuficiencia adrenal en ocasiones no se pueden diferenciar en los pacientes en estado crítico ya que pueden incluir fiebre, hipotensión, choque, rigidez abdominal que se acompaña con rebote. La deshidratación, hiponatremia, hipercalemia, y la elevación del nitrógeno ureico en la sangre son comunes. La hipoglucemia, anorexia, cefalea, vértigo, vomito, rash, y alteraciones psiquiátricas, pueden ocurrir.

La falla se reconoce cuando se trata de una insuficiencia severa (crisis adisoniana) la cual puede ser fatal provocando la muerte en 6 a 48 horas.

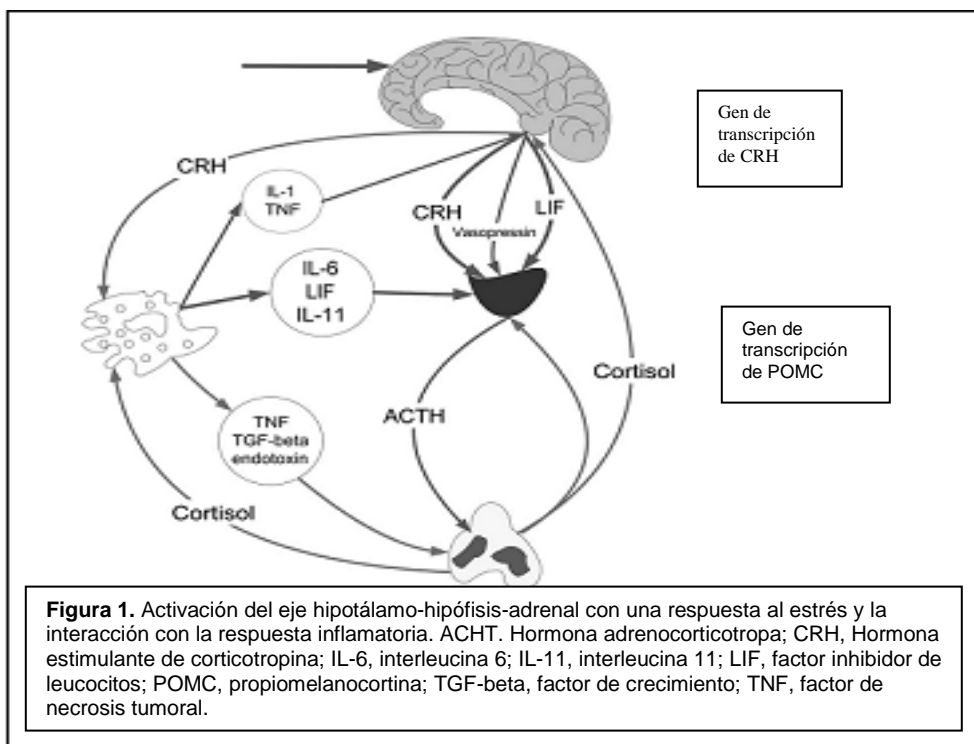
El diagnostico de falla adrenal en los pacientes críticos incluye hipotensión, aun con reposición de volumen adecuado en la resucitación, especialmente con circulación hiperdinamica y resistencias vasculares sistémicas bajas.

Los pacientes con sepsis severa y choque séptico que se encuentran en un estado constante de inflamación, comúnmente la presentan. La insuficiencia secundaria es el resultado de anormalidades de la hipófisis o del hipotálamo, que incluyen tumores, hipopituitarismo (medico o quirúrgico), sarcoidosis, traumatismo craneoencefálico con trauma de hipófisis y necrosis pituitaria post-parto, o el más frecuente por uso de glucocorticoides exógeno (iatrogénico). La supresión inducida por glucocorticoides del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, puede ser resultado de la terapia oral, intravenosa, inhalada, intranasal o tópica. Terapias cortas (5días) de prednisona suprime el eje 5 días posteriores a su suspensión. (13, 16)

El uso prolongado de glucocorticoides produce atrofia cortical adrenal, provocando una supresión crónica de la producción de ACTH, hasta por un año. Los fármacos que reducen la formación de cortisol o incrementan el metabolismo también pueden provocar insuficiencia secundaria.

La presentación clínica de la falla secundaria puede ser difícil de distinguir de la primaria, sin embargo la secreción de aldosterona esta conservada por lo que las anomalías de sodio o potasio son comunes en la primaria.

Un tercer síndrome ha sido reportado en pacientes críticos, como un término relativo insuficiencia adrenal funcional. Es un estado hipoadrenérgico que ocurre sin presentar datos de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Este síndrome ha sido difícil de definir basado en la concentración de cortisol sérico porque la producción de esta puede ser inadecuada para el control de la respuesta inflamatoria o por una elevación de la demanda metabólica. (3)



Fuente: [3]

Durante la sepsis y estados críticos son liberados neuropéptidos, neurotransmisores, provocando un estrés oxidativo, en el que el flujo sanguíneo suprarrenal alterado y la deficiencia del sustrato debida a los niveles bajos del colesterol LDL y las interacciones farmacológicas, afectan la integridad suprarrenal. La septicemia misma y los medicamentos usados durante el tratamiento, pueden interferir con la señalización del receptor asociado con los microdominios de la membrana, el mecanismo del transporte y almacenamiento del colesterol, las enzimas involucradas en la esteroideogénesis y la función mitocondrial tan importantes para su formación. Por otra parte, durante el choque séptico, la irrigación sanguínea alterada de la parte distal puede inducir a la isquemia o necrosis hipofisaria, o ambas produciéndose una acumulación de óxido nítrico, superóxidos, neuropéptidos centrales o prostaglandinas que contribuyen a disminuir las hormonas hipotálamo-hipofisaria en pacientes con sepsis o estados críticos. (6, 34)



## **ANTECEDENTES.**

La palabra sepsis deriva del griego sepein que significa podrido. Antes de 1990 los términos sepsis, septicemia, y choque séptico abarcaban diferentes diagnósticos así como predictores variables. (2)

En 1992 el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine promovieron los estatutos para definir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) como una respuesta del organismo a una variedad de respuestas clínicas. Se puede desarrollar como una respuesta a múltiples causas de estrés como intoxicaciones, trauma, infecciones, isquemia o inmunológicas. La sepsis se define; como un SRIS más un foco infeccioso documentado o sospechado. (31)

Infección se define; como un proceso patológico causado por invasión de microorganismos patógenos en tejidos normalmente estériles (bacterias, virus u hongos). (2)

En la sepsis severa los ejemplos de disfunción orgánica que comúnmente se presentan; incluyen falla respiratoria, falla hepática aguda, coagulopatía y trombocitopenia. (2, 31)

La hipotensión persistente en el choque séptico se define; como una presión sistólica <90mm Hg o 40mm Hg de la basal o una presión arterial media (PAM) <70mm Hg, posterior a una resucitación adecuada de líquidos (20-40 cc/kg de cristaloides). (31)

Actualmente se resumen los siguientes términos:

CUADRO 1. Definiciones de sepsis y falla orgánica. [Inicial]

- SRIS, que se presenta por:
  - Temperatura  $>38.3$  o  $<36$
  - FC  $>90$
  - FR  $>20$  o PaCO<sub>2</sub>  $<32$
  - Leucocitos  $>12\ 000$  o  $<4000$  o  $>10\%$  de bandas

- INFECCION.

Como un proceso patológico causado por invasión de microorganismos patógenos en tejidos normalmente estériles.

- SEPSIS.

La presencia de SRIS que además se presenta con un foco infeccioso sospechado o documentado.

- SEPSIS SEVERA

Implica la presencia de sepsis complicada con disfunción orgánica, hipotensión antes de reposición de líquidos intravenosos o lactato  $>4\text{mmol/L}$

- CHOQUE SÉPTICO

Se define como sepsis con hipotensión refractaria a sustitución de líquidos.

Los criterios de sepsis son los siguientes.

- Sepsis: sospechada o documentada mas los siguiente:

- \_ Fiebre (temperatura  $>38.3$  °C)
- \_ Hipotermia (temperatura  $<36$  C)
- \_ FC  $>90$  min.
- \_ Taquipnea
- \_ Hiperglucemia  $>120$  mg/dl con o sin historia de diabetes.
- \_ Alteración del estado mental.
- \_ Edema significativo o balance de liquido positivo ( $>20$  ml/kg en 24 hrs.)

- Variables inflamatorias.

- \_ Leucocitosis ( $>12,000$  mL)
- \_ Leucopenia ( $<4000$  mL)
- \_ leucocitos normales con cuenta  $>10\%$  de formas inmaduras
- \_ Proteína C-reactiva en plasma  $>2\text{DS}$  por arriba de lo normal
- \_ Procalcitonina en plasma  $>2\text{DS}$  por arriba de lo normal

- Variables Hemodinámicas

- \_ Hipotensión arterial (PAS  $<90$  mm Hg, PAM  $<70$ )
- \_ ScvO<sub>2</sub>  $>70\%$
- \_ Índice cardiaco  $>3.5$  L/min/m<sup>2</sup>

## CUADRO 1. Definiciones de sepsis y falla orgánica. [Final]

- VARIABLES DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA.
  - \_ Hipoxemia ( $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$ )
  - \_ Oliguria aguda (uresis  $< 0.5$  ml/kg/h en las 2 últimas 2 hrs)
  - \_ Incremento de la Creatinina ( $> 0.5$  mg/dl)
  - \_ Anormalidades en la coagulación (INR  $> 1.5$  o TTP  $> 60$  sec)
  - \_ Íleo
  - \_ Trombocitopenia ( $< 100,000$  mL)
  - \_ Hiperbilirrubinemia (BT  $> 4$  mg/dl)
  
- VARIABLES DE PERFUSIÓN TISULAR.
  - \_ Elevación de lactato ( $> 2$  mmol/l)
  - \_ Llenado capilar ( $> 2$  seg. o cianosis)

Fuente: [32]

La respuesta inflamatoria que ocurre en la sepsis, esta asociada con cambios en las propiedades de la célula endotelial mediadas por la acción de las citoquinas proinflamatorias. (5, 6)

Esto provoca un incremento en la permeabilidad capilar que tiene importantes consecuencias en la función orgánica. Por lo que provoca cambios en la permeabilidad glomerular resultando proteinuria.

Un ligero incremento en la permeabilidad capilar se traduce en un incremento en la concentración renal provocando cambios en la excreción de albúmina, iniciando desde la reabsorción tubular provocando una saturación de canales para la absorción. (5)

### **REEMPLAZO DE ESTEROIDES EN CHOQUE SÉPTICO.**

La reducción de la mortalidad, es la principal indicación para el uso de esteroides. Se ha demostrado una reducción significativa de la mortalidad en la UCI con el uso de esteroides. La evaluación de los ensayos publicados después de 1997 indica una mejora consistente y global en la supervivencia asociada con el uso de glucocorticoides. Estos ensayos más recientes utilizan una definición coherente de la sepsis y las dosis bajas de esteroides. (Tabla 1)

También se ha corroborado una resolución más rápida de choque a los 5 o 7 días del tratamiento estándar. (29, 31, 35)

El mecanismo por el cual los esteroides reducen o eliminan los requerimientos de vasopresores es probable multifacético. Durante la sepsis, la respuesta inflamatoria compromete tanto la respuesta neuroendocrina y el sistema inmune periférico. Los mediadores pro inflamatorios recaen en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal al contra regular la inflamación al iniciar la síntesis de cortisol mediada por estrés. El rol fundamental de los glucocorticoides en respuesta al estrés una infección o un incremento conocido a la antiinflamación, responde a la farmacodinamia inmunosupresora por lo que han sido racionalmente usados por décadas. Durante la sepsis la respuesta inflamatoria sistémica compromete la comunicación reciproca entre el sistema inmune periférico y neuroendocrino. Los mediadores pro inflamatorios bloquean el eje hipotálamo-Hipófisis-adrenal, por lo que al tratar de regular la inflamación se libera cortisol por estrés. El tiempo, dosis y duración de la administración de glucocorticoides, se ha adaptado en los diferentes modelos fisiopatológicos de las enfermedades, que han tenido un significativo impacto en su tratamiento. (27, 28, 31)

TABLA 1: GUIAS PARA LA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN ADRENAL	
ESTRÉS MEDICO O QUIRURGICO	DOSIS DE CORTICOESTEROIDES
<b>MENOR</b> REPARACIÓN DE HERNIA INGUINAL COLONOSCOPIA FIEBRE MAUSEA MODERADA Y VOMITO GASTROENTERITIS	25 MG HIDROCORTISONA O 5MG DE METILPREDNISOLONA SOLO POR DIA
<b>MODERADO</b> COLECISTECTOMIA ABIERTA HEMICOLECTOMIA FIEBRE SIGNIFICATIVA NEUMONÍA GASTROENTERITIS SEVERA	50-75MG DE HIDROCORTISONA O 10-15 MG DE METILPREDNISOLONA IV POR DIA O POR 1-2 DIAS
<b>SEVERA</b> CIRUGÍA CARDIACA MAYOR RESECCION HEPÁTICA PANCREATITIS	100-150MG HIDROCORTISONA O 20-30MG METILPREDNISOLONA POR DIA IV O POR 1-2 DIAS
<b>CRITICO</b> HIPOTENSION INDUCIDA POR SEPSIS O CHOQUE	50-100MG HIDROCORTISONA IV O 50MG IV C/6-8HRS (0.18MG/KG/HR EN INFUSIÓN) + 50MCG DE FLUDROCORTISONA POR DIA HASTA QUE SE RESUELVA EL CHOQUE DURACIÓN DE 5-7 DIAS Y POSTERIOR DISMINUIR SINÓ PRESENTA NUEVO CHOQUE

Fuente: [39]

En resumen, los glucocorticoides forman un complejo con las proteínas y realizan una interacción con las proteínas en los receptores de glucocorticoides, formando un dímero que provoca una reducción en la producción del factor de necrosis, que conduce a una reducción de la producción de citocinas inflamatorias.

Los glucocorticoides, inhiben la producción de citocinas como la IL-2, IL-3, IL-5, interferón gama, factor de necrosis tumoral y una variedad de quimiocinas. Además, inhiben la ciclooxigenasa, reducen la formación de eicosanoides y leucotrienos y evitan la liberación de factor activador plaquetario y reducen la producción de óxido nítrico. (6)

Cuando es grave, el estado séptico se manifiesta como una disfunción multiorgánica y está asociado con una mortalidad aproximada de 30 a 50%. Se estima que existen 750000 casos de sepsis grave anualmente en EU, cifra que aumentará hasta alrededor del millón de casos al final de esta década; al menos 225 000 de estos casos son fatales. (28)

En 2002 Annane y cols. (19) en 19 UCI, realizaron en Francia un estudio de reemplazo de esteroide comparado con placebo, el cual fue aleatorizado, doble ciego, en el cual pacientes sépticos y con choque refractario, se les realizó la prueba de cosintropina. Se comparó la administración de 50mg de hidrocortisona cada 6hrs y fludocortisona 50mcg VO por día, así como administración de placebo por 7 días. Los resultados comparativos mostraron que al iniciar el reemplazo de esteroide en los no respondedores, disminuía la mortalidad comparada con aquellos que se iniciaba placebo (53% vs 63%,  $P=0.02$ ). Así como una disminución en el uso de vasopresores. No hubo diferencia significativa en los respondedores de cosintropina entre los que recibieron esteroide o no, tampoco en efectos adversos como sobre infecciones, sangrado o alteraciones psiquiátricas.

El estudio "CORTICUS" (16), es el más grande realizado a 500 pacientes, el cual se realizó en 52 UCI en 9 países. Este fue un estudio controlado comparado con placebo. Se realizó en pacientes con sepsis, con datos de choque que persistió por 72 hrs., a los que se les realizó la prueba de estimulación de cosintropina. Los

pacientes fueron comparados con dosis de hidrocortisona 50mg IV cada 6hrs contra placebo por 5 días.

Este estudio mostró importantes diferencias con el estudio de "Annane y cols."(19) respecto al estudio "CORTICUS" (16), los pacientes fueron seleccionados si su presión arterial sistólica fue inferior de 90 mmHg por una hora, independientemente de la respuesta a la terapia del vasopresor, en tanto que los del estudio Annane (19), los pacientes eran vasopresor dependientes. Esto se debió a que en el estudio "CORTICUS los pacientes tenían una puntuación más baja en el score APACHE II, además que no se excluyeron a los pacientes que recibieron etomidato. De acuerdo al estudio "CORTICUS" no hubo diferencia en mortalidad a los 28 días entre la hidrocortisona y el placebo (39.2% versus 36.1% respectivamente, (P: 0.69). Además, hubo más episodios de sobre infección, incluyendo sepsis nueva y choque séptico, en los pacientes que recibieron hidrocortisona.

Se necesitan estudios adicionales con un mayor número de pacientes para perfeccionar la dirección en la administración de esteroides en pacientes con sepsis.

Por el momento, las directrices de 2008 del "SSC" (8) refieren el uso de hidrocortisona intravenosa para los pacientes adultos con choque séptico, únicamente si su presión arterial no responde con la reanimación de líquidos y vasopresores. Algunas referencias no recomiendan el uso de la prueba de estimulación con consitropina para identificar el subconjunto de pacientes que deben recibir hidrocortisona. El uso de esteroides en pacientes con choque séptico se justifica de acuerdo a la persistencia de la hipotensión, a pesar del apoyo con aminas vasopresoras, sin embargo el uso de corticosteroides también debe ser valorada por los trastornos endocrinos o historia de compromiso nutricional, que puedan afectar o aumentar la falla adrenal secundario al evento agudo. (2, 8)

Hasta el momento los intentos de mejorar el pronóstico en la sepsis grave y el choque séptico a través de la modulación de la respuesta inflamatoria han resultado desafortunados y en algunos casos, posiblemente fatales. La búsqueda de un tratamiento antiinflamatorio para la sepsis grave ha sido de primera prioridad

hace muchos años, sin embargo más de 40 estudios de moduladores de la respuesta inflamatoria no han resultado efectivos.(16, 35)

La terapéutica con esteroides en la sepsis todavía resulta controversial. En la década de los años 60, se investigaron las dosis de estrés de hidrocortisona para el tratamiento de la sepsis, pero no mostraron ventajas. En 1970, la terapia con dosis farmacológica de glucocorticoides fue muy utilizada en pacientes con sepsis y choque séptico. La evidencia más importante a favor del uso de corticosteroides, fue reportada por Schumer (41) en 1976 en un estudio prospectivo aleatorizado que indicaba que la metilprednisolona a 30 mg/kg o la dexametasona a 3 mg/Kg reducía la mortalidad de un 38.4% a un 10.5% (tabla2). Así mismo en la década de los 80 se realizaron varios estudios clínicos que concluían que las dosis farmacológicas de esteroides en la sepsis no eran favorables. Así como otros que evidenciaban que altas dosis de esteroides serían perjudiciales. (16, 17,35)

En pacientes con neumonía adquirida en la comunidad grave, el retraso en el choque séptico con el uso de hidrocortisona, se observa una menor estancia hospitalaria, sin embargo en ciertos pacientes existe en ocasiones una insuficiencia adrenal oculta, por lo que hay discrepancia en su definición. (24)

Los pacientes con choque séptico deben tener una determinación de concentración de cortisol basal y lo ideal sería recibir estimulación de corticotropina con 1mg o 250mg. Aunque la definición de insuficiencia suprarrenal aún no ha sido aclarada, los pacientes con una respuesta inadecuada de cortisol (nivel basal de 15-25 mg / dl y la falta de aumento de cortisol por lo menos 9mg/dL) se benefician de la sustitución de glucocorticoides. La hidrocortisona en dosis diarias totales de 200 a 300 mg se recomienda con la administración intravenosa intermitente o continua. El papel de la sustitución fludocortisona oral tampoco se ha definido, aunque se piensa que fludocortisona puede ser un complemento deseable. La terapia con esteroides debería continuar durante un máximo de 5 a 7 días y hasta la mejoría del paciente, para alcanzar una duración total de 10 días. (16, 18,19)

TABLA 2: COMPARACIÓN DE GLUCOCORTICOIDES SISTEMICOS		
GLUCOCORTICOIDE	DOSIS (mg)	VIDA MEDIA (min)
CORTISONA	25	30
HIDROCORTISONA	20	90
PREDNISONA	5	60
PREDISOLONA	5	200
TRIAMCINOLONA	4	300
METILPREDNISOLONA	4	280
DEXAMETASONA	0.75	100-300

Fuente: [38]

La duración de la terapia de reemplazo de hidrocortisona ha variado en ensayos clínicos los cuales van de 5 a 7 días o hasta 10 días, puede depender de la respuesta clínica al tratamiento. Si los síntomas de hipotensión o choque se repiten después de la interrupción de esteroides, el régimen debe ser reiniciado.

Luiz Büchele y cols (6) realizaron un estudio en el cual se aplica hidrocortisona a 31 pacientes de los cuales 12 observan un incremento de la PAM (> 5mmHg) y 5 pacientes con disminución de dosis de norepinefrina (< 0.1mcg/kg/min), además de que demostró un discreto pero significativo cambio en la microcirculación independiente de las variables hemodinámicas, posiblemente porque la hidrocortisona interfiere con el control adrenérgico en la vasculatura, interviniendo en la duración del choque séptico.

La administración de dosis bajas a moderadas de hidrocortisona tempranamente en choque séptico promueve una modesta mejora en la perfusión capilar.

Los cambios en la perfusión microvascular no son influenciados en el test de ACTH, aunque los mecanismos aun no están del todo entendidos, además de los efectos benéficos a nivel renal en la prevención y control de la microalbuminuria.

(5,6)

El empleo de esteroides en la sepsis severa o en choque séptico ha sido controversial, los resultados de la campaña de sobrevivir a la sepsis, no aportan muchos datos sobre el beneficio de uso de esteroides haciendo hincapié en los parámetros de mejoría del paciente como lo son TAM, uso de



antimicrobianos y saturación venosa, sin embargo los resultados aún están en espera de recibir más estudios de pacientes sépticos. (27)

Paúl E Marik en 2006 (22) en la revista *Critical Care*, realiza una revisión en pacientes críticamente enfermos en el que hay un número de factores que hacen que la interpretación de estas pruebas de estimulación de corticotropina es difícil. Por otra parte, en aquellos pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento con glucocorticoides a dosis bajas, no hay evidencia que el tratamiento debe basarse en las pruebas de función suprarrenal. En aquellos pacientes en los que el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal es difícil se puede basar en el nivel de cortisol libre o el nivel de cortisol total de acuerdo con la albúmina sérica.

Salgado y cols. (40) en 2006, demostraron que los pacientes que fueron hipoproteinélicos (albúmina sérica <2.5g/dl) eran mucho más bajas la tasa basal de cortisol tras la estimulación en comparación con pacientes que tenían una albúmina sérica mayor de 2.5g/dl aun con una concentración basal de cortisol similar entre ambos grupos.

Este hallazgo sugiere que los pacientes con choque séptico, y tal vez las personas con SIRA temprano y neumonía grave adquirida en la comunidad, deben ser tratados con bajas dosis de corticoides independiente del resultado en la aplicación de la prueba.

Jesús Duarte Mote y cols. (23) en 2005, mencionan que la incidencia de falla suprarrenal es muy variable y depende en gran medida de la gravedad de la enfermedad subyacente. La presencia de falla suprarrenal en pacientes graves se presenta en un 30%, que aumenta hasta 60% en pacientes sépticos.

En los pacientes graves los hallazgos clínicos de la insuficiencia suprarrenal son en gran medida la presencia de hipotensión que no responde a volumen y que requiere de vasopresores, presentan habitualmente una circulación hiperdinámica que se confunde con el perfil hiperdinámico de los pacientes sépticos, sin embargo la diferencia de valores en los parámetros encontrados en la medición de la

presión en cuña, las resistencias periféricas y gasto cardiaco, se explican por la combinación tanto de la enfermedad subyacente y la insuficiencia suprarrenal.<sup>23</sup>

Se ha demostrado que los pacientes con choque séptico dependientes de vasopresores con una duración de mínimo 2 h y máximo 72 h mejoran con la administración continua de dosis fisiológicas de hidrocortisona (200-300 mg-día) durante 5-7 días, seguido de una reducción gradual durante 5-7 días, además de que el inicio de esteroides también se basa en el estado clínico del paciente con sepsis severa o choque séptico, si existe mejoría del paciente durante la administración de los esteroides se sugiere una disminución más lenta y si el paciente sufre deterioro durante la suspensión de los esteroides deberá reiniciarse la administración y disminuir de forma más lenta la dosis.

Cuando es grave, el estado séptico se manifiesta como una disfunción multiorgánica y está asociado con una mortalidad aproximada de 30 a 50%. Se estima que existen 750 000 casos de sepsis grave anualmente en EU, cifra que aumentará hasta alrededor del millón de casos al final de esta década; al menos 225 000 de estos casos son fatales. (21,22, 23)

## **JUSTIFICACIÓN.**

Los pacientes en estado crítico principalmente los que cursan con sepsis severa o choque séptico, se consideran que cursan con insuficiencia adrenal, por lo que en el último consenso de la campaña sobreviviendo a la sepsis se recomienda el uso de esteroides como terapia de sustitución; esto es debido a que las hormonas que secretan las glándulas supraadrenales principalmente el cortisol, tienen implicaciones fisiológicas, las cuales tienen un rol importante en la microcirculación, y la disminución de estas pueden provocar una persistencia del choque en el paciente con sepsis, sin embargo existen diversos estudios del uso de estos fármacos en el choque séptico en los cuales no reportan mejoría; teniendo serias desventajas como son superinfecciones, nueva sepsis, estos ocasionados por efecto inmunosupresor.

Por otra parte existen datos en los que se menciona que se debe valorar el estado nutricional del paciente y demás comorbilidades, ya que puede existir una insuficiencia adrenal relativa, la cual es provocada por la disminución de una proteína sérica llamada CGB y de albúmina, las cuales son importantes en el transporte del cortisol (principal hormona suprarrenal), por lo que el diagnóstico de "insuficiencia adrenal", tomando en cuenta los niveles de cortisol, resulta en la mayoría de los casos difícil de realizar, ya que se considera que se encuentran en un estado de hipercatabolismo por las demandas de estrés que sufre el organismo provocando una disminución plasmática de proteínas, por lo que la medición de niveles séricos de cortisol no sería confiable para diagnóstico, y se basaría en la respuesta clínica del paciente para este, en este caso el estudio no se realiza determinación de cortisol.

Por lo tanto pueden existir grupos de pacientes en los cuales los niveles de cortisol no son confiables para su diagnóstico y las necesidades de este durante el curso de la enfermedad se incrementa por lo que el uso temprano de esteroides en la prevención de insuficiencia adrenal es controvertido por los efectos antes mencionados, sin embargo el beneficio en la recuperación de los pacientes por los

efectos en la microcirculación que directamente afectan la hemodinámica así como la oxigenación y metabolismo celular que estos ejercen, por lo que este estudio que se plantea realizar es factible de hacer en el servicio de urgencias, es reproducible para observar el efecto de este en disminuir la progresión de sepsis severa al choque, o la mejoría en cuanto a la sobrevida de los pacientes antes o durante el choque séptico y disminuir el número de días y dosis de aminas.

## **HIPÓTESIS.**

El uso temprano de esteroides en los pacientes con sepsis severa, mejora o evita la presentación de falla adrenal pudiese entonces mejorar la severidad del estado crítico del paciente con choque séptico, por lo que la comparación entre el uso temprano o posterior a este, podría mejorar la sobrevida del paciente con sepsis o con menor tiempo de uso de aminas.

## **OBJETIVOS.**

### **GENERAL.**

Determinar si el uso temprano de esteroides en los pacientes con sepsis severa o choque séptico mejorar la sobrevida del paciente con sepsis o menor tiempo de uso de aminas.

### **ESPECIFICOS.**

1. Determinar si se reduce el tiempo de uso de aminas.
2. Determinar si hay recuperación temprana del choque séptico con el uso temprano de esteroides.
3. Determinar si existe una correlación con el nivel de albúmina y el desarrollo de choque séptico en los pacientes con sepsis severa inicial con relación al uso tardío en pacientes con choque séptico.
4. Determinar si el uso temprano de esteroides en sepsis severa disminuye la presentación de choque séptico en pacientes que iniciaron con sepsis severa.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, en el hospital general “Dr. Manuel Gea González”, de donde se obtuvieron 199 expedientes proporcionados por la división de bioestadística con diagnóstico de septicemia de los cuales se incluyó a pacientes que ingresaron al servicio de urgencias y medicina interna, durante enero de 2009 a diciembre de 2010, no se excluyó el género de los pacientes, se tomó como corte una edad mayor de 20 años, de los cuales se excluyeron a 7 ya que eran menor a la edad comprendida, se crearon 2 grupos en los cuales de acuerdo a criterios diagnósticos se clasificaron en pacientes que cumplieron con sepsis severa y choque séptico; con uso temprano de esteroides antes o durante la enfermedad, y la respuesta al tratamiento en cuanto a días de aminas tomando un corte menor o mayor de 3 días siendo esta una mejoría tardía o lenta. Otras variables consideradas fueron el nivel de lactato, la TAM y el nivel de albúmina sérica. Se eliminaron 24 pacientes ya que no se encontraron expedientes, 22 de los cuales fallecieron y 10 pacientes que no cumplieron con criterios de sepsis severa, choque séptico, o que cursaron con alguna falla orgánica previa y no hayan cumplido criterios de inclusión; no se tomó en cuenta a pacientes con patología terminal, quirúrgica ya que este tipo de pacientes cumple otras características diferentes al estudio.

Posterior a los criterios de eliminación y exclusión, se obtuvo un total de 136 pacientes de los cuales se dividieron en 2 grupos, que fueron sepsis severa con 88 pacientes y el grupo de choque séptico con 48, de estos grupos se buscó comparar si el uso temprano de esteroides evita desarrollar choque, si hay relación al emplear el fármaco durante el choque y evaluar si existe mejoría en la presentación de la enfermedad tomando como recuperación temprana el uso de aminas que sea menor de 3 días y una recuperación tardía mayor de 3 días, y determinar si existe alguna relación de manera indirecta el nivel de albúmina sérica y lactato en el desarrollo y la respuesta del mismo en la recuperación del paciente.

## RESULTADOS.

El análisis estadístico que realizo al estudio comienza por determinar si existe alguna relación en el género de los pacientes que se representa a continuación. (Tabla1)

**TABLA 1. Comparación de sepsis por género del paciente**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Genero.	masculino	66	48.5	48.5
	Femenino	70	51.5	51.5
	Total	136	100.0	100.0

En la tabla 1, nos muestra que no hubo mucha diferencia en la presentación de septicemia de acuerdo al sexo, siendo un poco representativo en el sexo femenino con un 51.5%, por lo que no se considera realizar alguna prueba estadística, no existe significancia en la presentación de la enfermedad por el género del paciente.

En cuanto a la presentación de la enfermedad respecto a la edad, se realizo la siguiente comparación. (Tabla 2)

**TABLA 2. Relación de sepsis severa y choque séptico respecto a la edad.**

		edad del paciente					Total
		edad 20-30	edad 31-40	edad 41-50	edad 51-60	edad mayor de 61	
Pacientes.	cumple criterios sepsis severa	7	6	14	20	41	88
	cumple criterios choque séptico	1	7	7	9	24	48
Total		8	13	21	29	65	136

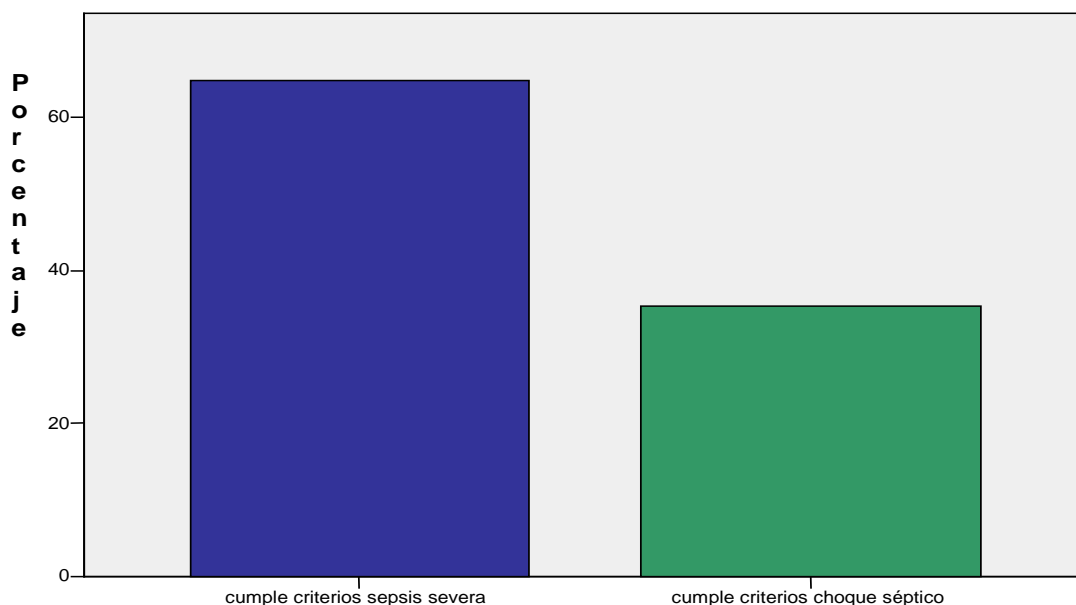
En la tabla 2, se busco si existe relación en la presentación de la enfermedad respecto a la edad, los resultados de acuerdo a los grupos de edad, muestra que es más frecuente la aparición ya sea sepsis severa o choque séptico en los grupos mayores de 50 y 60 años, siendo este ultimo, al parecer el de mayor riesgo en la aparición de la enfermedad, así como de sepsis severa como presentación inicial,

por lo que se decidió realizar la prueba estadística chi-cuadrado y determinar si existe relevancia estadística, cuyo valor fue de 0.390, este resultado no representa una significancia estadística importante lo que significa que no hay una relación directa en cuanto a la edad a la aparición de la enfermedad solo nos indica que existe más riesgo con edades mayores de 50 años.(Tabla 3)

**TABLA 3. Prueba estadística chi-cuadrado respecto a la presentación de la enfermedad por edad.**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.121(a)	4	.390
Razón de verosimilitudes	4.354	4	.360
Asociación lineal por lineal	.093	1	.760
N de casos válidos	136		

En la siguiente grafica se hace la comparación en la presentación de la enfermedad. (Grafica 1)



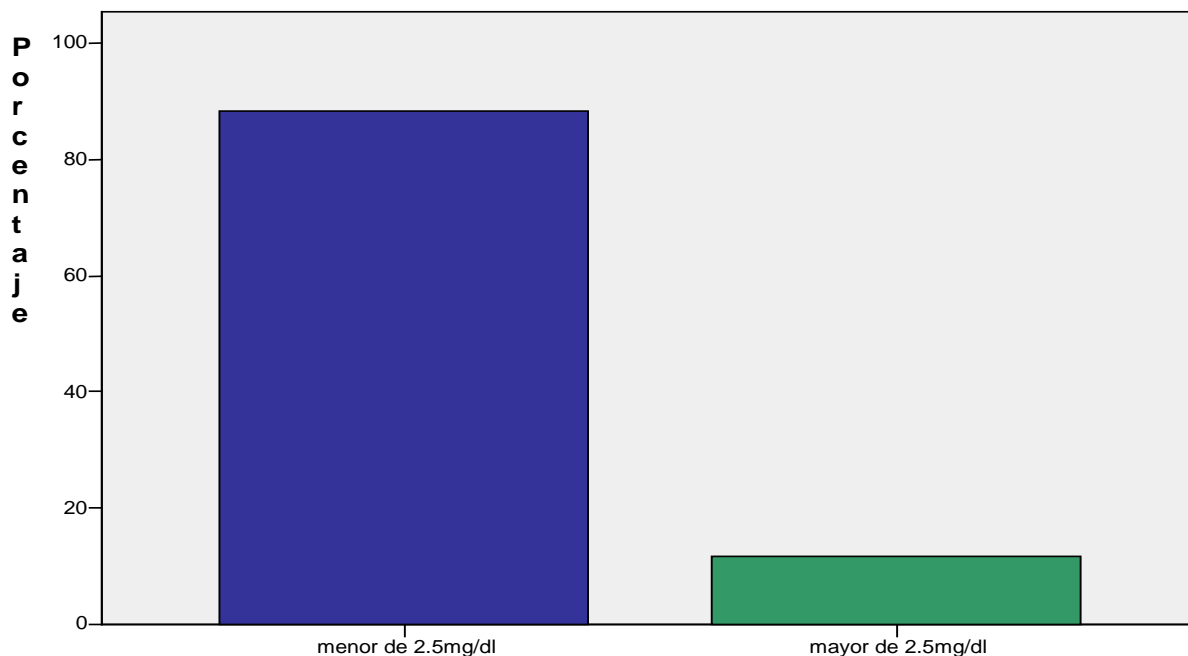
**GRAFICA 1. Pacientes con sepsis severa / choque séptico.**

En la grafica 1, se hace comparación en cuál es la patología de mayor prevalencia en el inicio de presentación de las complicaciones de septicemia, se encontró que



la presentación de mayor incidencia es la sepsis severa con un 64.7%, respecto al choque séptico con un 35.3%, esto indica que la sepsis severa es el motivo más importante de ingreso hospitalario como complicación de la septicemia, esto nos indica que un diagnóstico oportuno podría evitar que estos pacientes lleguen al choque séptico.

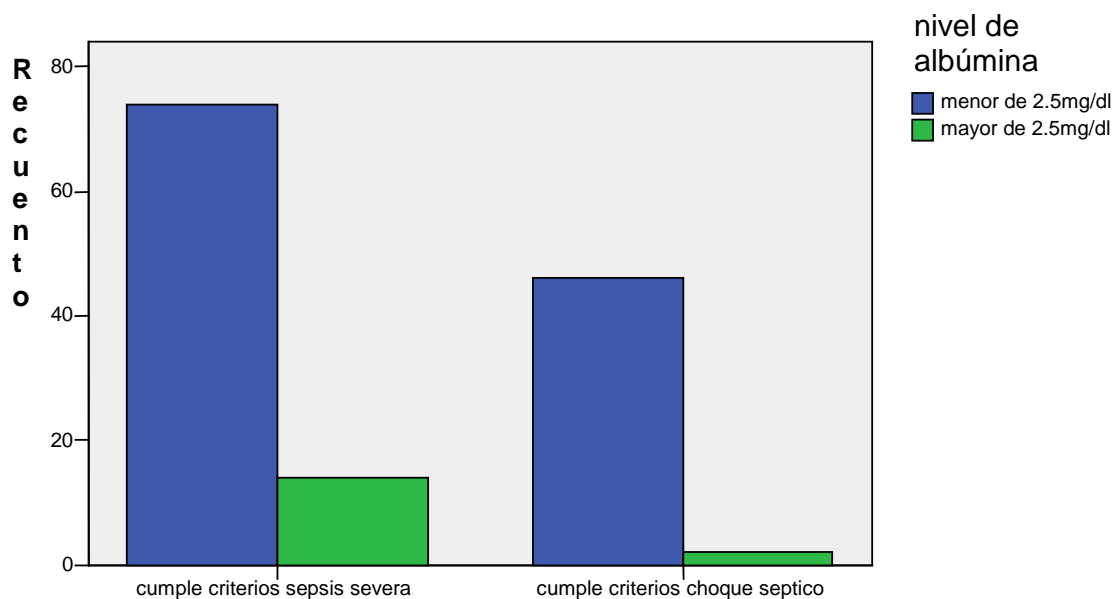
La siguiente grafica analiza la relación de presentación con el nivel de albumina sérica de ambos grupos. (Grafica 2-3)



**GRAFICA 2. Nivel de albúmina en pacientes con sepsis severa / choque séptico**

Se determino el porcentaje en el nivel de albumina en ambos grupos y observar cual era en nivel sérico en la presentación de la enfermedad, tomando como valor de corte 2.5 mg/dl, el 88% de los pacientes considerados presento un nivel menor de 2.5mg/dl, mientras que solo el 12% presento un nivel mayor de 2.5 mg/dl. (Grafica 2)

En la grafica 3, se busca determinar la relación del nivel de albúmina en la sepsis severa, se encontró que 74 paciente presento un nivel menor de 2.5mg/dl, y solo 14 con un nivel por arriba de 2.5mg/dl; en cuanto a la presentación en el choque séptico 46 pacientes tenían una albúmina menor de 2.5mg/dl y 2 mayor a 2.5mg/dl, por la diferencia tan amplia que presentaron los pacientes, se decide realizar una prueba estadística chi-cuadrado reportando un valor de 0.042, lo que significa que existe una significancia estadística importante en el desarrollo de la enfermedad indicándonos que si los pacientes presentan un valor por debajo de 2.5mg/dl presenta mayor riesgo de presentar alguna complicación en la presentación de sepsis. (Tabla 4)

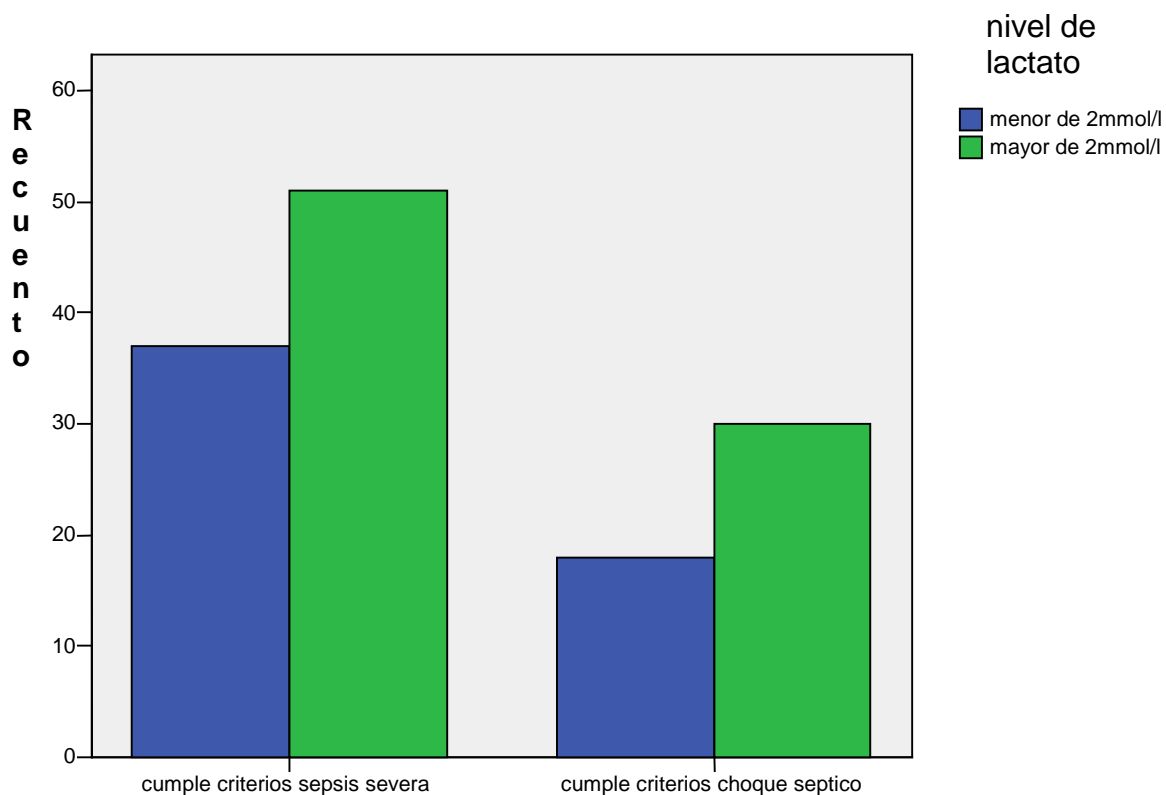


**GRAFICA 3. Diferencia de albúmina por grupo de presentación**

**TABLA 4. Prueba de validación Chi-cuadrado de sepsis severa/choque séptico en relación a albúmina.**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.126(b)	1	.042		
Corrección por continuidad(a)	3.072	1	.080		
Razón de verosimilitudes	4.778	1	.029		
Estadístico exacto de Fisher				.052	.034
Asociación lineal por lineal	4.095	1	.043		
N de casos válidos	136				

Otra condición que se evaluó fue la relación de lactato con la presentación de la patología. (Grafica 4)



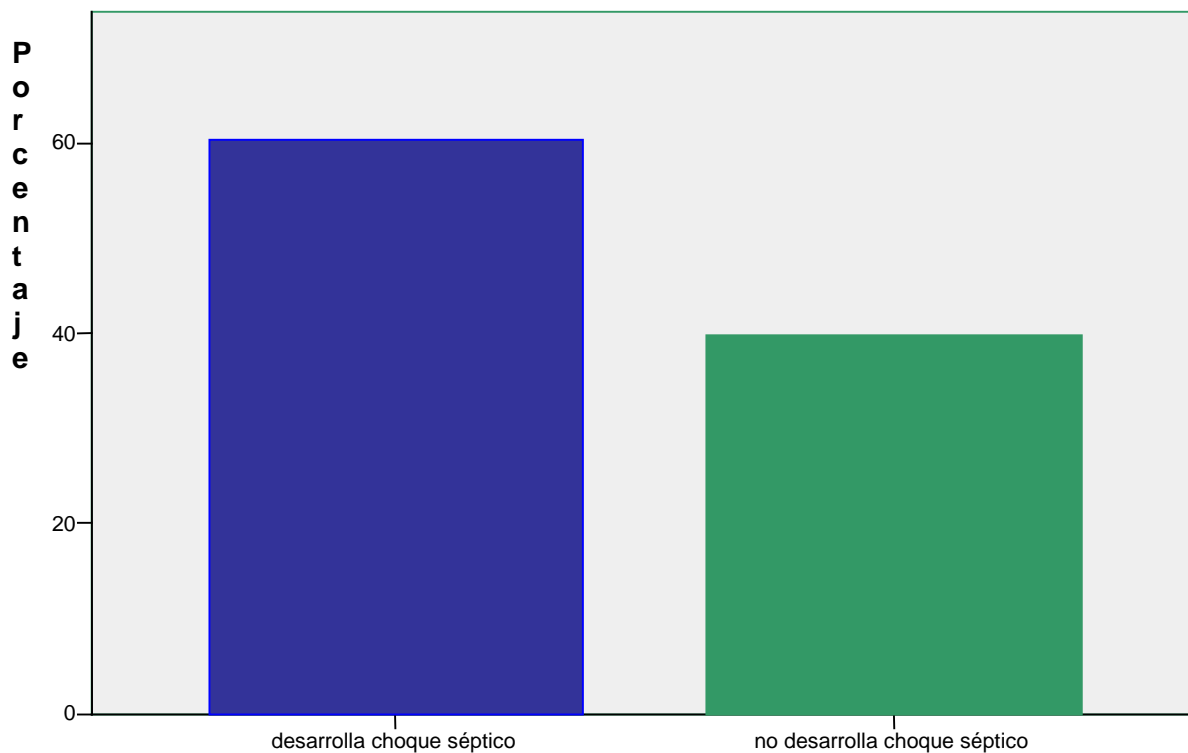
**GRAFICA 4. Diferencia de lactato por grupo de presentación**

La grafica 4, nos muestra que el nivel de lactato en sepsis severa o choque séptico, mostró cierta diferencia con el desarrollo de la enfermedad, se encontró un nivel de lactato menor de 2 mmol/l en 37 pacientes con sepsis severa y en 18 con choque séptico, mientras que con un nivel de mayor de 2 mmol/l lo presento 51 pacientes con sepsis severa y 30 pacientes con choque séptico, debido a esta disparidad se realiza la prueba estadística de chi-cuadrado el cual reporta un valor de 0.606, esto significa que estadísticamente no existe significancia en el desarrollo de la enfermedad, por lo que el nivel de lactato no tiene una relación importante en la patología. (Tabla 5)

**TABLA 5. Prueba de validación Chi-cuadrado de sepsis severa/choque séptico en relación a lactato.**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.266(b)	1	.606		
Corrección por continuidad(a)	.111	1	.739		
Razón de verosimilitudes	.268	1	.605		
Estadístico exacto de Fisher				.715	.371
Asociación lineal por lineal	.264	1	.607		
N de casos válidos	136				

De acuerdo a los resultados previos obtenidos se analizo que pacientes con sepsis severa desarrollaron choque séptico. (Grafica 5)

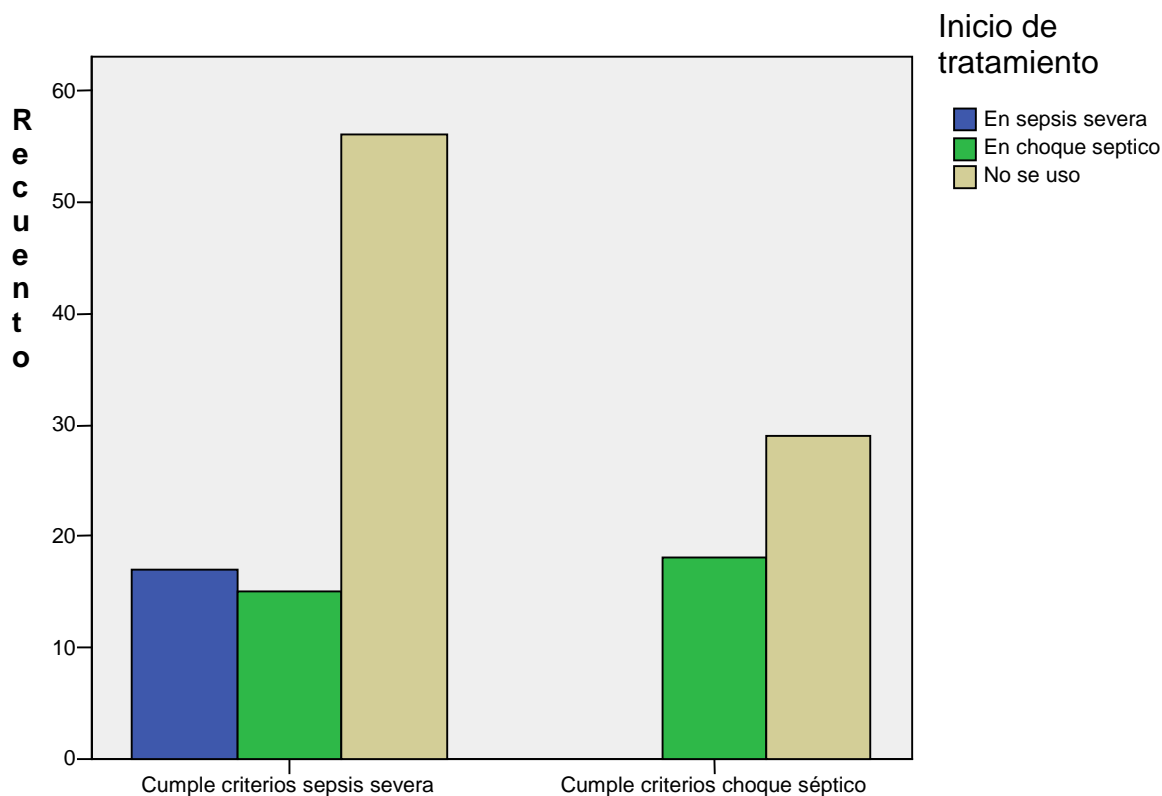


**GRAFICA 5. Pacientes con sepsis severa que desarrollaron choque séptico.**

En cuanto al desarrollo de choque séptico en los pacientes que presentaron de forma inicial sepsis severa fue del 60.2% (53 pacientes), mientras que el 39.8%

(35 pacientes) no lo desarrollo (grafica 5). Lo que indica que más de la mitad de los pacientes con la presentación inicial pueden tener una complicación más importante y como consiguiente aumentar la mortalidad por lo que el inicio del tratamiento es crucial en el no desarrollo del choque.

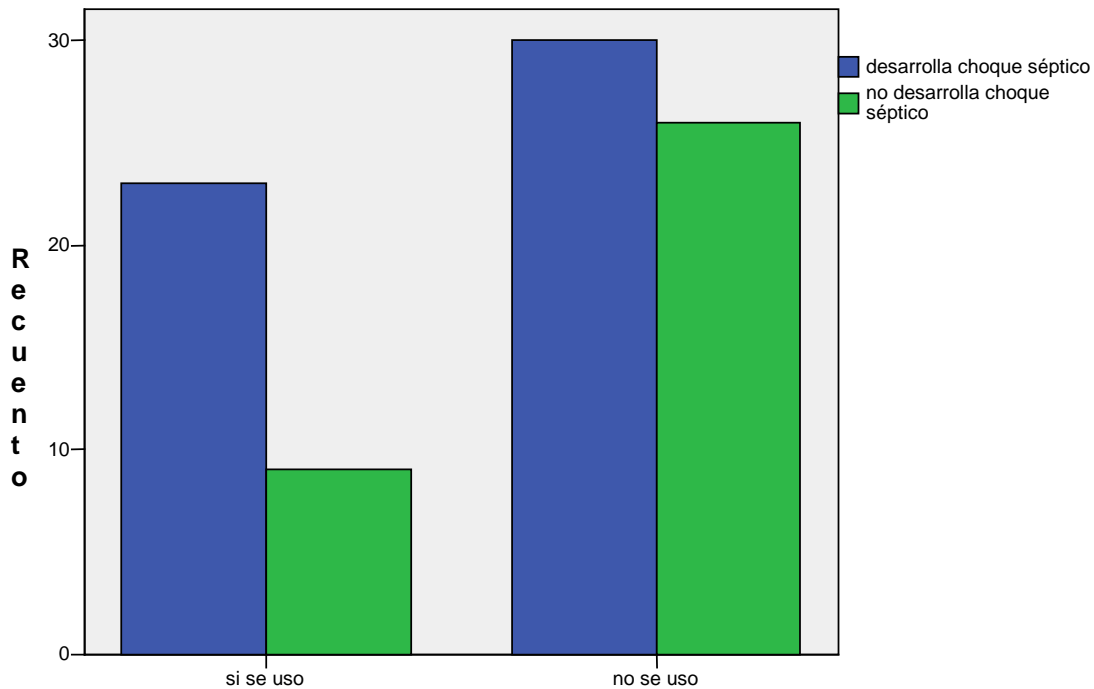
En la siguiente comparación se inicia la búsqueda en la relación con el uso de esteroides en el curso de la patología (grafica 6).



**GRAFICA 6. Uso de esteroides.**

En la grafica 6, se observa que el inicio de esteroides solo se uso en un total de 51 pacientes incluyendo a ambos grupos, y se encontró que solo en 17 pacientes se inicio el fármaco en sepsis severa de forma temprana, y en 34 pacientes se inicio en choque séptico o hasta que los desarrollo, y en 85 pacientes no se uso.

De acuerdo con lo anterior y comprobar el efecto del fármaco se realiza el siguiente análisis.

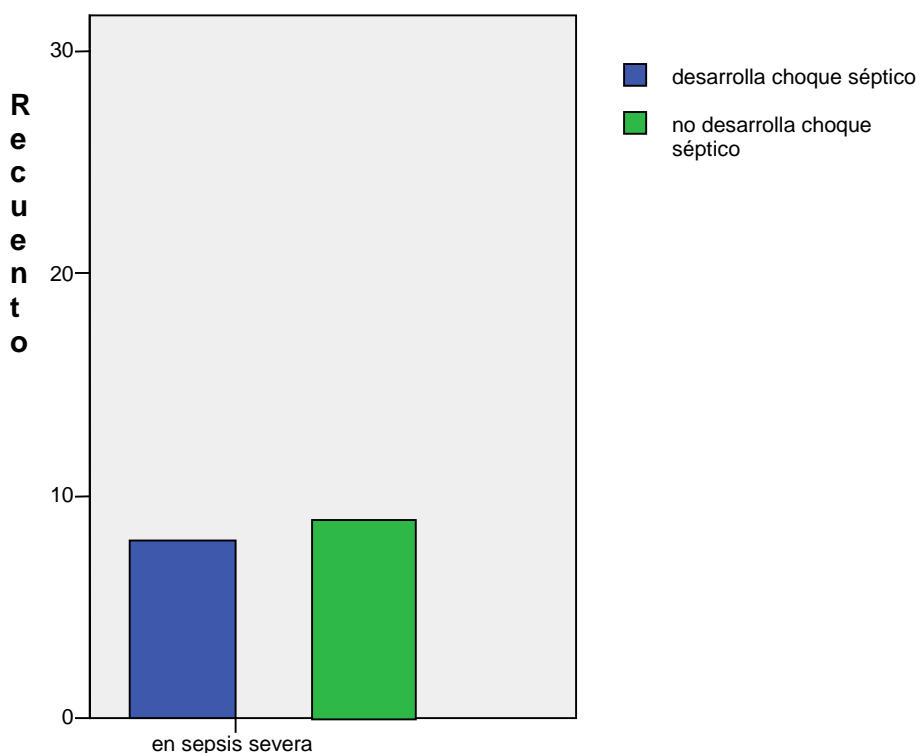


**GRAFICA 7. Grafica de desarrollo de choque séptico y uso de esteroide.**

La grafica 7, muestra si existe relación del uso de esteroide en el desarrollo de choque séptico en los pacientes que presentaron sepsis severa, y si este guarda relación con el curso de la patología, se obtuvo el siguiente resultado; 32 pacientes en los que se uso el fármaco en sepsis severa, se encontró que 23 hubo desarrollo del choque y en 9 no lo presento, esto presento una diferencia con el no uso del fármaco de los que fueron 56 pacientes, de los cuales en 30 tuvo la complicación del choque séptico y en 26 no la desarrollaron.

Sin embargo se busco corroborar si hay relevancia del uso de esteroide de forma temprana obteniéndose solo a 17 pacientes en los que se uso, y arrojó el siguiente resultado; el análisis muestra que 8 pacientes desarrollaron choque y en 9 no lo desarrollaron, por lo que se realizó la prueba chi-cuadrado con un

resultado de 0.91, esto significa que no existe importancia estadística en el uso o no temprano del fármaco, pero debido a que la muestra es tan pequeña no es tan representativa, por lo que se necesitaría probablemente un número mayor para comprobar si el uso temprano de esteroide podría evitar el desarrollo de choque séptico.(Grafica 8, Tabla 6)

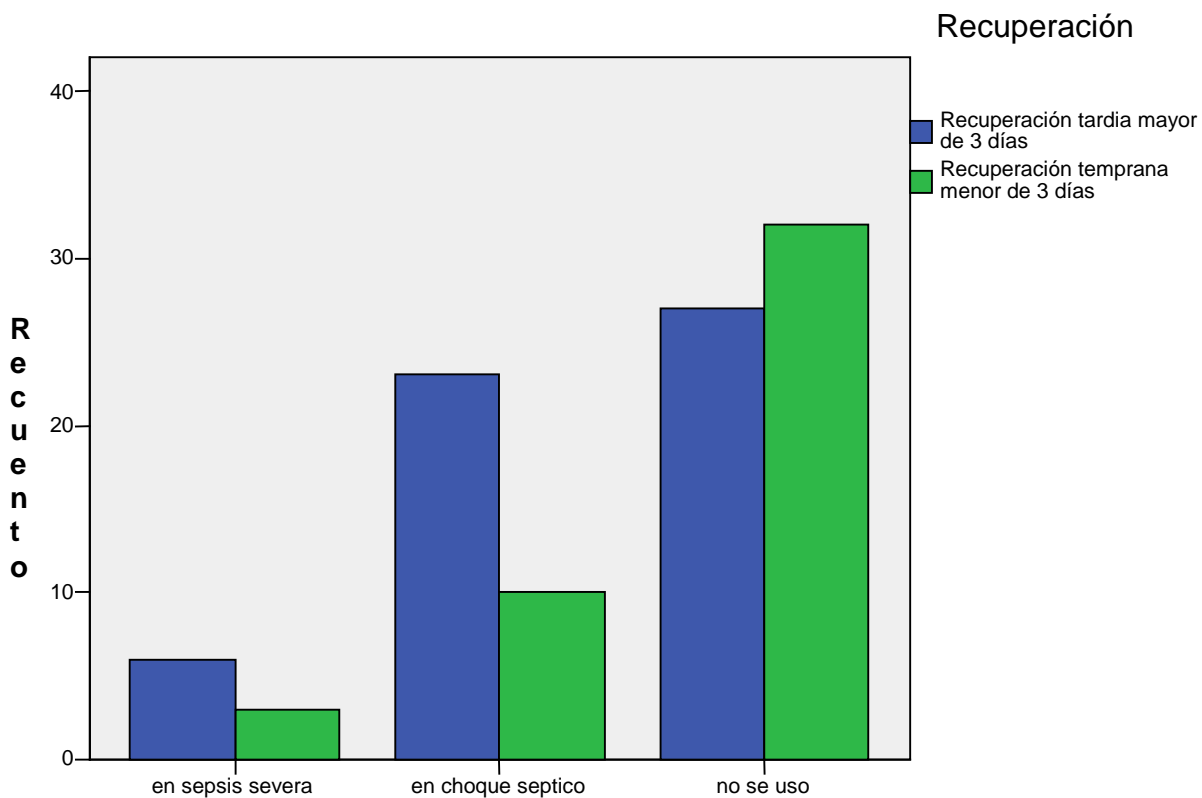


**GRAFICA 8. Inicio temprano de esteroide en sepsis severa.**

**TABLA 6. Prueba estadística chi-cuadrado de inicio temprano de esteroide en sepsis severa**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.848(b)	1	.091		
Corrección por continuidad(a)	2.135	1	.144		
Razón de verosimilitudes	2.915	1	.088		
Estadístico exacto de Fisher				.115	.071
Asociación lineal por lineal	2.816	1	.093		
N de casos válidos	88				

Con los resultados previos, se determino si la recuperación con uso de esteroides afecta la recuperación del paciente en el tiempo de uso de aminas, siendo mejor pronostico si estos mejoran en menor a 3 días. (Grafica 9)



**GRAFICA 9. Relación de recuperación de choque séptico en comparación con el uso de esteroide.**

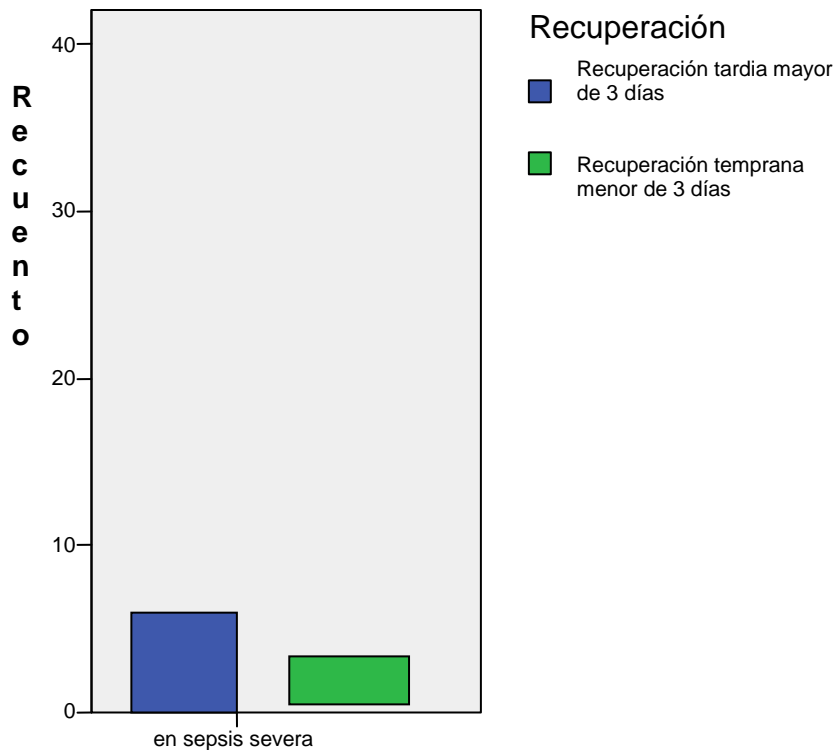
En la grafica 9, reporta la comparación de recuperación del paciente con el uso de esteroides en el choque séptico, teniendo un total de 101 pacientes con choque séptico, de los cuales solo se les inicio a 42 pacientes, presentando una mejoría temprana solo en 13, hubo diferencia significativa respecto a los pacientes que no se les indico el fármaco ya que de 59, la mejoría temprana lo presento 32 pacientes, se aplico la prueba chi-cuadrado con un resultado en 0.067, lo que significa que iniciarles esteroide durante el choque séptico no favorece una recuperación temprana, sino todo lo contrario aumenta el tiempo de uso de aminas.(Tabla7)



**TABLA 7. Prueba estadística de recuperación de choque con uso de esteroides.**

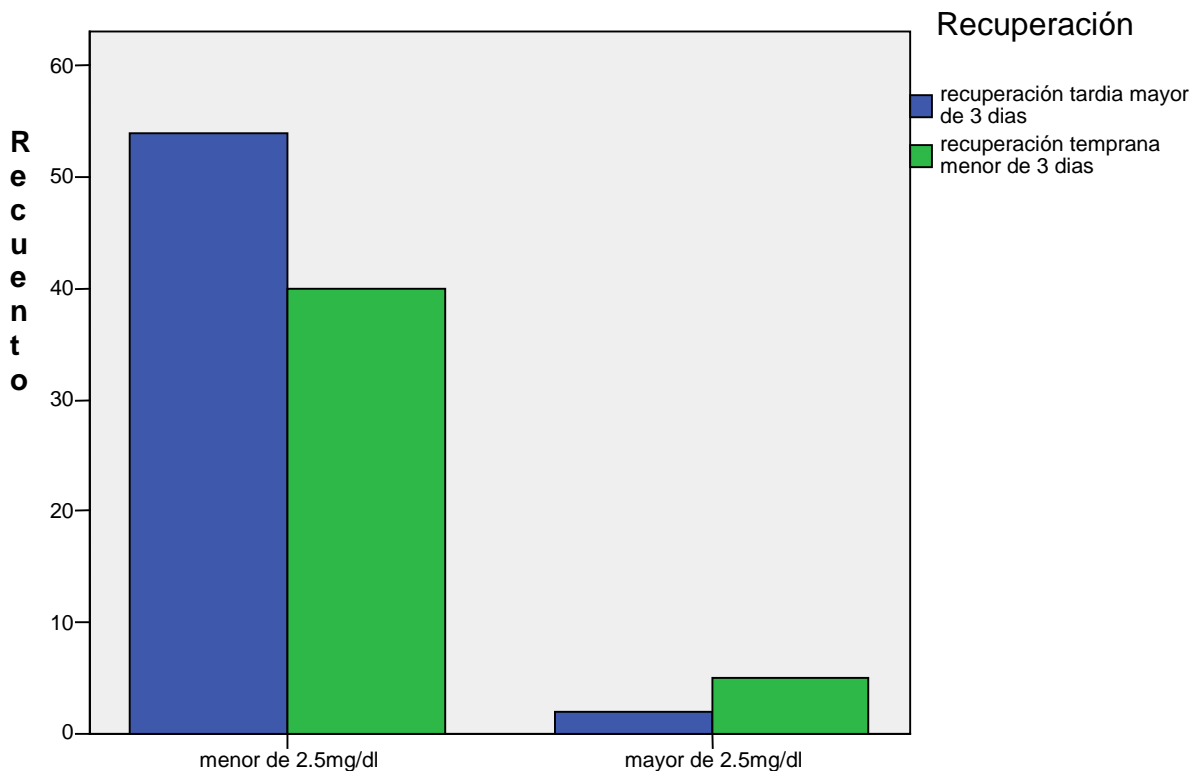
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.411(a)	2	.067
Razón de verosimilitudes	5.506	2	.064
Asociación lineal por lineal	4.188	1	.041
N de casos válidos	101		

El análisis anterior no mostró significancia importante, por lo que se analizara el uso temprano con la recuperación del paciente. (Grafica 10)



**GRAFICA 10. Relación de recuperación de choque séptico con el uso temprano de esteroide.**

En cuanto a la comparación con el inicio temprano de esteroide en pacientes con sepsis severa y que desarrollo choque séptico reporto que solo 3 de 8 pacientes presentaron una mejoría, por lo que no hay diferencia significativa en cuanto a la respuesta al tratamiento. (Grafica 10)



**GRAFICA 11. Relación de recuperación de choque séptico con el nivel de albumina.**

Como hallazgo se encontró la relación que guarda la albúmina con el curso de la enfermedad, por que se busco determinar si existe relación de la albúmina con la recuperación del paciente, reportando lo siguiente; los pacientes con un nivel de albúmina menor de 2.5mg/dl fue de 94 mostrando que los pacientes con este nivel la tendencia era una recuperación más tardía con 54 pacientes, y los pacientes con nivel mayor de 2.5mg/dl que fue de 7 presentaban una mayor recuperación temprana con 5 pacientes sin embargo por el numero tan bajo no es estadísticamente significativa, por lo que se aplico la prueba chi-cuadrado con un resultado de 0.138, por esta prueba estadística no hay significancia estadística importante debido al número tan bajo, por lo que cabria la posibilidad de realizar algún otro estudio para medir la albúmina como marcador pronostico de resuperación y respuesta al choque.(Tabla8)

**TABLA 8. Prueba estadística de recuperación de choque respecto a la albumina.**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.199(b)	1	.138		
Corrección por continuidad(a)	1.185	1	.276		
Razón de verosimilitudes	2.221	1	.136		
Estadístico exacto de Fisher				.237	.139
Asociación lineal por lineal	2.177	1	.140		
N de casos válidos	101				

## **DISCUSIÓN.**

Los pacientes que presentan sepsis es una de las principales causas de ingreso hospitalario sin embargo una de las principales complicaciones es la sepsis severa y choque séptico, siendo este ultimo una principal causa de muerte siendo de un 30 a 50% (28), diversos estudios se han realizado en base a diversos manejos para la prevención de la enfermedad de los cuales podemos mencionar los trabajos realizados por Annane y cols., (19) realizo en Francia un estudio de reemplazo de esteroide comparado con placebo, el cual fue aleatorizado, doble ciego, en el que pacientes con sepsis severa y con choque séptico, se les realizo la prueba de cosintropina y determinar que pacientes cursaban con insuficiencia adrenal y demostró que disminuía la mortalidad comparada con aquellos que se iniciaba placebo (53% vs 63%,  $P=0.02$ ). Este estudio inicio el debate intenso del beneficio de los esteroides en sepsis.

En julio de 2007 Charles L. Sprung (16) presentó los primeros resultados del estudio CORTICUS en el cual difiere de los resultados obtenidos por Annane fue un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego controlado con placebo en el cual refiere que no hubo diferencia en mortalidad a los 28 días entre la hidrocortisona y el placebo (39,2% versus 36.1% respectivamente,  $P=0.69$ ) Además, hubo más episodios de sobre infección, incluyendo sepsis nueva y choque séptico, en los pacientes que recibieron hidrocortisona. Por lo que el uso de esteroides se hizo más controversial.

Con los resultados obtenidos del estudio, durante el análisis, corrobora que no hay significancia importante en el curso del desarrollo de la enfermedad.

En 2008 se realizo la reunión de expertos y se realizo las actualizaciones a la campaña de sobreviviendo a la sepsis, el cual sugiere el uso solo en choque séptico (8), sin embargo la mayoría de pacientes en los que se baso el estudio, son de terapia intensiva y muy pocos son mencionados de ingreso a urgencias, en esta caso, se busco cual es la relación que guarda el inicio o la no presentación del choque séptico o mejoría del paciente con un número menor de días de amins, de ingreso al servicio de urgencias.

Hasta el momento durante el análisis realizado a este estudio observacional, el uso de esteroides durante el choque, no arrojó una respuesta o mejoría importante para el paciente en la que se respalde el uso del fármaco en la patología.

En 2006 Paul E. Marik (22), publica un estudio en el cual menciona que los niveles de albúmina sérica juegan un papel importante en el desarrollo de la sepsis y la respuesta de estos frente a los esteroides, además de que el diagnóstico de insuficiencia adrenal es más difícil, esto debido a la relación tan importante que guarda el cortisol con la CBG, además de que refiere que existe un mayor riesgo con un nivel de albúmina menor de 2.5mg/dl de desarrollar insuficiencia suprarrenal relativa, por lo que el diagnóstico se dificulta debido a lo mencionado previamente, por lo que la determinación de cortisol sérico no se considero ya que el nivel no es tan confiable. Por lo que se considero factible realizar un estudio y determinar si existe relación con el uso temprano de esteroides y disminución en el tiempo de uso de aminas. Hasta el momento con lo encontrado en el estudio se observa que si guarda relación el nivel de albumina con la presentación de la enfermedad así como en su recuperación.

El estudio realizado por Diamantino Ribeiro Salgado en 2006 (40), en 102 pacientes identificó que existe una mayor frecuencia de pacientes con hipoalbuminemia, menor de 2.5 mg/dl ( $p = 0,05$ ), que se relaciona con insuficiencia adrenal aun con niveles séricos >de 25mg/dl, por lo que menciona la relación con la complicación de choque séptico o desarrollo del mismo en sepsis severa.

Hasta el momento como hallazgo del estudio si se encontró una relación con los niveles de albumina en el desarrollo del choque séptico, sin embargo no se realizo pruebas estadísticas ya que el estudio no va enfocado a niveles de albumina.

En 2008 Martin (36) en la revista española de medicina intensiva reporta indicadores de calidad en atención el cual menciona el uso de esteroides (hidrocortisona) a todos los pacientes con sepsis severa o choque séptico ya que menciona además de otros mas que se obtiene una mejor atención y sobrevivida a

los pacientes que ingresan a terapia intensiva con un estándar del 95%. Lo cual no demuestra de forma absoluta la no inutilización de esteroides en la sepsis.

Sin embargo los resultados obtenidos en el estudio no corroboran cierta importancia en la mejoría de los pacientes por lo que considerarlo como estándar de calidad es controvertido.

## **CONCLUSIÓN.**

Los pacientes con sepsis en este caso con sepsis severa y choque séptico la revisión bibliográfica nos muestra la controversia que aun existe en el uso de esteroides sin embargo los resultados obtenidos en el estudio arrojan que iniciar esteroides en choque séptico en comparación a la recuperación, es decir el número de días de apoyo vasopresor (aminas) no presenta significancia importante, por lo que el no o si iniciarles, no interfiere de forma importante en el desarrollo de la enfermedad, lo que encontramos es la importancia con la albúmina, encontrando que un nivel menor de 2.5mg/dl los pacientes con sepsis tienen un mayor riesgo de complicación, quedando aun en duda si el uso temprano de esteroides podría disminuir el desarrollo de choque séptico, en aquellos pacientes que presentan sepsis severa y como consiguiente reducir la mortalidad, sin embargo el numero disponible fue muy poco por lo que cabe la posibilidad de realizar un estudio experimental e iniciar un tratamiento con dosis bajas de hidrocortisona y verificar si los resultados de beneficio del paciente y quizá los pacientes con hipoalbuminemia, podrían beneficiarse por la relación que este presenta con CBG. Por el momento se concluye la importancia que guarda la relación en los niveles de albúmina < de 2.5mg/dl con el desarrollo de choque séptico, y una recuperación más tardía respecto a los que tienen un nivel mayor de albúmina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Fareau Gilbert G., MDa, Rena Vassilopoulou-Sellin, MDb. **Hypercortisolemia and Infection.** Infect Dis Clin N Am. 2007; 27: 639–657
2. Catenacci Michael H., MDa, King Kaira, MD **Severe Sepsis and Septic Shock: Improving Outcomes in the Emergency Department.** Emerg Med Clin N Am. 2008; 603–623
3. Jacobi Judith, PharmD. **Corticosteroid Replacement in Critically Ill Patients.** Crit Care Clin. 2006; 22:245– 253
4. Aboab Jerome, MD; Polito Andrea, MD. **Hydrocortisone effects on cardiovascular variability in septic shock: A spectral analysis approach.** Crit Care Med. 2008; Vol. 36, No. 5
5. Rinaldi S, MD; Adembri Ch., MD, PhD; Grechi S., MD; A., De Gaudio R., MD **Low-dose hydrocortisone during severe sepsis: Effects on microalbuminuria.** Crit Care Med. 2006; Vol. 34, No. 9.
6. Büchele G.L., MD; Silva E., MD. **Effects of hydrocortisone on microcirculatory alterations in patients with septic shock.** Crit Care Med. 2009; Vol. 37, No. 4.
7. Winters M.E, MD, FAAEM, FACEP, McCurdy M.T., MDa,d, Zilberstein J, MDa,d **Monitoring the Critically Ill Emergency Department Patient.** Emerg Med Clin N Am. 2008; 26:741–757
8. R. Phillip Dellinger, MD; Mitchell M. Levy, MD; Jean M. Carlet, MD; ET AL. **Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008.** Crit Care Med. 2008; Vol. 36, No. 1



9. Briceño I. MD. **Revisión Sepsis: Tratamiento.** *Medicrit.* 2006; 3(1): 1–13.
10. Simkova V., Baumgart K., Radermacher P., Barth E. **Review Year in review 2006: Critical Care – Multiple organ failure, sepsis, and shock.** *Critical Care.* 2007; 11:221
11. Sánchez Padrón A MD. **Uso de esteroides en la sepsis grave y en el choque séptico.** *Rev. Cub. Med. Int Emerg* (2003);2(4).
12. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant. **Level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin.** *JAMA* 2000), 283: 1038-1045
13. Annane D. **Corticosteroids for septic shock.** *Crit Care Med.* 2001; 29:7
14. Annane D: **Cortisol replacement for severe sepsis and septic shock: What should I do?** *Crit Care.* 2002; 6:190-191
15. Lefering R, Neugebauer EAM: **Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis.** *Crit Care Med* 1995; 23: 1294-1303
16. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J; CORTICUS Study Group. **Hydrocortisone therapy for patients with septic shock.** *N Engl J Med.* 2008; Jan 10;358(2):111-24.
17. Barrero L., Miranda JM, Cruz J.C. **Uso de esteroides en el paciente critico.** *Rev Cub Med Int Emerg.* 2004; 3(1) 69-82.

18. Djillali Annane, Eric Bellissant, Pierre Edouard Bollaert, Josef Briegel, Didier Keh, Yizhak Kupfer. **Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis.** Cochrane Database Syst Rev. 2004; 1
19. Annane D., Sébille V., Charpentier C., et al. **Shock Septic and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Effect of Treatment With Low Doses of Hydrocortisone.** JAMA. August, 2002; Vol 288, No.7
20. Marik Paul E., MD, FCCP. **Critical Illness-RelatedCorticosteroid Insufficiency.** CHEST. January 2009; Vol.135 No.1.
21. Cooper M. S., M.D., Stewart P. M., M.D. **Corticosteroid Insufficiency in Acutely Ill Patients.** N Engl J Med. 2003; 348:727-34.
22. Marik Paúl E. **The diagnosis of adrenal insufficiency in the critically ill patient: does it really matter?.** Critical Care. 2006; 10:175
23. Duarte J. M., Díaz S. M., Vargas B. G., Rubio J. G. y cols. **Disfunción adrenal en pacientes con choque séptico. ¿Son útiles los esteroides?.** Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int. 2005; 19(5-6): 172-182
24. Raghavan M., Kellum J.K. **Hydrocortisone infusion may improve survival in patients with severe community-acquired pneumonia.** Critical Care. December 2005; Vol 9 No 6
25. Keh D., Boehnke T., Weber-Cartens S., Schulz C, Ahlers O., Bercker S., et al. **Immunologic and Hemodynamic Effects of “Low-Dose” Hydrocortisone in Septic Shock: A Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled, Crossover Study.** Am J Respir Crit Care Med. 2003; Vol 167. pp 512–520.
26. Martín M.C., Cabré L. I., Ruiz J., Blanch L. I., Blanco J., Castillo F., **Indicadores de calidad en el enfermo crítico.** Med. Intensiva. 2008; 32(1):23-32

27. Levy Mitchell M., Dellinger R. P., Townsend S. R., Linde-Zwirble R. T., Marshall J. C., et al. **The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis.** Intensive Care Med. 2010; 36: 222–231.
28. Marik, Paul E. MD, FCCM; Pastores, S. M. MD, FCCM; Annane, D. MD; Meduri, G. U. MD; et al. **Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine.** Crit. Care Med. 2008; 36:1937–1949
29. Charles L. Sprung, MD, Serge Goodman, MD, PhD, Yoram G. Weiss, MD. **Steroid Therapy of Septic Shock.** Crit Care Clin. 2009; 25: 825–834.
30. Mohammad Z., Afessa B., Finkielman J. D. **La incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes con choque séptico después de la administración de etomidate.** Critical Care. 2006; 10 (4).
31. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B., Dellinger R. P., et. al. **Definitions for sepsis and organ failure and for the use of innovative therapies in sepsis.** Chest.1992; 101: 1644-1655
32. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS **International Sepsis Definitions Conference.** Crit Care Med. 2003; 31:1250–6.
33. Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, et al. **Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival.** Hepatology. 2006; 44: 1288-95.

34. Vázquez A.L, Leon C.G. **Uso de los glucocorticoides en el tratamiento del paciente con sepsis grave: ¿Otro ejemplo de la ley del péndulo?**. Emergencias. 2008; 20: 226-228
35. Phillip E. Mason, Ali Al-Khafaji, Eric B. Milbrandt, Brian P. Suffoletto, and David T. Huang. **CORTICUS: The end of unconditional love for steroid use?**. Critical Care. 2009, 13:309
36. M.C. Martin, Ll. Cabré, J. Ruiz y cols. **Indicadores de calidad en el enfermo crítico**. Med Intensiva. 2008; 32(1):23-32.
37. Llompart-Poua J. A., Rauricha J. M., Ibáñez J, y cols. **Respuesta hemodinámica precoz a los corticoides en el shock séptico**. Med Intensiva. 2008; 32 (8): 385-90
38. Gums J. G., Tovar J. M., DiPiro J. T., Talbert R. T. **Adrenal gland disorders**. New York. 6<sup>th</sup> edition, McGraw-Hill Companies. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 2005. p.1403
39. Pursin D. B., Wood K.E. **Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency**. JAMA. 2002; 287(2):236-40
40. Salgado D. R., Verdeal JC, Rocco JR. **Adrenal function testing in patients with septic shock**. Crit Care. 2006; 10:R149.
41. Schumer, W. **Steroids in the Treatment of Clinical Septic Shock**. Ann. Surg. 1976; Vol. 184 o No. 3