

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO SOCIAL PARA TRABAJADORES DEL  
ESTADO HOSPITAL REGIONAL “ 1º. DE OCTUBRE”.

TITULO

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON DOSIS BAJAS HIDROCORTISONA EN  
PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA. DE  
EL HOSPITAL REGIONAL “ 1º. DE OCTUBRE ” DEL I. S. S. T. E.**

PRESENTA

DRA. ARACELI CRUZ OSEGUERA \*  
ASESOR: RAQUEL MENDEZ PEREZ\*\*

\*Medico residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico. “Hospital Regional 1º. De Octubre”.

\*\*Jefe de servicio de Terapia Intensiva de”Hospital Regional 1º. De Octubre”.

NUMERO DE REGISTRO.337.2005



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.

## INDICE

	PAGINAS
I. RESUMEN.....	1
II. ABSTRAC.....	3
III. INTRODUCCIÓN.....	4
IV. MATERIAL Y METODOS.....	11
V. RESULTADOS.....	14
VI. DISCUSIÓN.....	24
VII. REFERENCIAS.....	26.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar si el uso de dosis bajas de hidrocortisona mejora el estado hemodinámico en pacientes con choque séptico.

**MATERIAL Y METODOS:** Se estudiaron a 102 pacientes adultos, que ingresaron a la unidad de terapia intensiva con los diagnósticos de choque séptico o sepsis severa. Al ingresar se les midió la cantidad de Cortisol sérico, si la cifra de Cortisol era  $\leq 20\mu\text{-dl}$  los pacientes fueron asignados a un grupo que recibió como parte del tratamiento hidrocortisona 100mgs IV cada 8 horas hasta por siete días; si las cifras de Cortisol eran  $\geq 21\mu\text{-dl}$  los pacientes fueron asignados a otro grupo el cual no recibió hidrocortisona. A los pacientes durante los primeros siete días de tratamiento se les registraron: Gasto cardiaco, Resistencias vasculares sistémicas, Índice cardiaco, Tensión arterial media, puntaje de APACHE II, y motivo de egreso, se compararon entre los grupos la frecuencia de mortalidad y las variaciones hemodinámicas.

**RESULTADOS:** Se tuvieron 34 pacientes con cifras de Cortisol  $\leq 20\mu\text{-dl}$ ; 27 de los cuales tenían choque séptico de ellos 22 murieron ( $P < 0.001$ ); y 7 tuvieron el diagnóstico de sepsis severa de los cuales 2 murieron ( $P > 0.05$ ).

En 68 pacientes el valor de Cortisol fué  $\geq 21\mu\text{-dl}$ , de ellos 53 tenían choque séptico de los cuales 23 murieron, y 15 tenían sepsis

severa de los cuales 9 murieron. Cuando se compararon las variables hemodinámicas entre grupos, la prueba de ANOVA mostró diferencias estadísticamente significativas en algunos de los días de tratamiento.

CONCLUSIONES: podemos considerar que cuando los pacientes tienen el Cortisol por abajo de  $20\mu\text{-dl}$ , y su diagnóstico es choque séptico la mortalidad es significativamente mayor a pesar del uso de la hidrocortisona. Si el diagnóstico es sepsis severa, aunque el Cortisol esté por debajo de  $20\mu\text{-dl}$  y se use o no hidrocortisona la mortalidad no muestra diferencias estadísticamente significativas con el uso del esteroide.

## Abstract.

Objective to determine if the use to low doses of hydrocortisone improvement the hemodinamic state in patients with sepsis shock.

MATERIAL AND METHODS. we study 102 patients that be on intensive therapy unit , with diagnosis of sepsis shock or severe sepsis. To enter we determinate the serum cortisol, if the value was  $\leq 20\mu\text{-dl}$  the patients were in a group that were treated with hydrocortisone 100mgs IV every 8 hours for 7 days, if the serum cortisol was  $\geq 21\mu\text{-dl}$  the patients were on another group without hydrocortisone , to the patients during the first 7 days of treatment we examined: cardiac expense, systemic vascular resistance cardiac index medium arterial pressure, APACHE II, and cause of external, we compared between both groups the frequency of mortality and haemodinamic variations.

Results. We had 34 patients with cortisol levels  $\leq 20\mu\text{-dl}$ ; 27 of them had sepsis shock 22 died ( $P < 0.001$ ); and 7 had the diagnosis of severe sepsis of them 2 died ( $P > 0.05$ ).

In 68 patients the cortisol value was  $\geq 21\mu\text{-dl}$  53 had sepsis shock of them 23 died and 15 had severe sepsis of them 9 died. When we compared the haemodinamic variability between groups, the ANOVA test show significantly differences statistical in some of de treatment days.

Conclusions. We can considerate when the patients had cortisol under  $20\mu\text{-dl}$  and his diagnosis was sepsis shock the mortality is significantly mayor although the use of hydrocortisone, if the diagnosis is severe

sepsis although the cortisol was under  $20\mu\text{·dl}$  and we use or not hydrocortisone the mortality don't show significantly differences statistical with the use of steroids

## INTRODUCCION

El cuerpo humano responde a diversos estímulos como son infecciones con una respuesta adaptativa al estrés aguda o crónica. El sistema nervioso central activa al sistema simpato-adrenal para liberación de catecolaminas y al eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) para liberar glucocorticoides.(2,3) La respuesta se inicia para mantener la homeostasis y modular las funciones metabólicas, cardiovasculares, gonadales e inmunológicas.(1,2)

El sistema renina-angiotensina-aldosterona regula el agua y electrolitos. Niveles altos de cortisol contribuyen a hiperglucemia y gluconeogénesis, catabolismo proteico, lipólisis, osteoporosis, supresión tiroidea, hormona de crecimiento.(4-29) Los glucocorticoides permiten la leucocitosis y compartimentalización de células inflamatorias. El estrés prolongado permite la inmunosupresión por supresión de las funciones leucocitarias, inhibición de citocinas proinflamatorias y estimulación de factores antiinflamatorios. Los glucocorticoides también potencian los efectos de agentes vasoconstrictores como catecolaminas, endotelinas o vasopresina y por otro lado inhibe los agentes vasodilatadores como el oxido nítrico o prostaciclina.(1)

El sistema simpato-adrenal es la principal fuente de producción de catecolaminas para regulación de la vasoconstricción.(6,12) Todo el sistema hormonal localizado dentro de la glándula adrenal

interactúa con la vía autócrina y parácrina. El estímulo infeccioso, sirve al sistema inmune para activar y regular el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Las citocinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, IL-1, IL-6, estimulan el eje HHA.(8,14)

Los efectos anti-inflamatorios e inmunosupresores de los glucocorticoides son conocidos y ampliamente utilizados para suprimir reacciones inflamatorias, alérgicas o autoinmunes. Por unión a receptores específicos, los glucocorticoides suprimen las citocinas pro-inflamatorias a nivel del DNA o por la vía de la transcripción.(7,6)

El aumento del cortisol provee energía de las reservas para mantener el funcionamiento de órganos esenciales. Así durante estrés prolongado, una respuesta adaptativa ocurre por hipercatabolismo, hiperglicemia, supresión de tiroides, crecimiento y reproducción.(21,3) la acción inmunosupresora de los glucocorticoides previene los efectos potenciales deletéreos de la respuesta inmune por si misma. La persistente elevación de cortisol aumenta el riesgo de superinfección, colocando al organismo en una fase de relativa inmunodeficiencia.(13,9,27)

Existen antecedentes desde Addison en 1849 cuando presentó la importancia de las glándulas adrenales, describiendo los resultados letales en sujetos con destrucción adrenal. En 1932 cuando Cushing estableció el enlace entre las funciones adenohipofisarias y adrenal, adoptado en 1952 por Astwood y cols que llevaron a la purificación de la corticotropina y la determinación de su estructura química.

Alteraciones en el proceso de biotransformación intervienen en el inicio de la insuficiencia adrenal, actualmente la insuficiencia adrenal ha adquirido una importancia especial dentro de los diagnósticos y evolución clínica de los pacientes atendidos en una terapia intensiva y que modifican la morbi-mortalidad de los mismos siendo hasta de 100% en los casos no tratados, la incidencia reportada de insuficiencia adrenal relativa se ha sido establecida entre un 11% y hasta 40% , en la población general se establece en 40 -60/ millón y el mas del 50% en pacientes con choque séptico.(29,30,)

## ANTECEDENTES

El cuerpo humano responde a diversos estímulos como son infecciones con una respuesta adaptativa al estrés aguda o crónica. El sistema nervioso central activa al sistema simpato-adrenal para liberación de catecolaminas y al eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) para liberar glucocorticoides.<sup>(2,3)</sup> La respuesta se inicia para mantener la homeostasis y modular las funciones metabólicas, cardiovasculares, gonadales e inmunológicas.<sup>(1,2)</sup>

El sistema renina-angiotensina-aldosterona regula el agua y electrolitos. Niveles altos de cortisol contribuyen a hiperglucemia y gluconeogénesis, catabolismo proteico, lipólisis, osteoporosis, supresión tiroidea, hormona de crecimiento.<sup>(4-29)</sup> Los glucocorticoides permiten la leucocitosis y compartimentalización de células inflamatorias. El estrés prolongado permite la inmunosupresión por supresión de las funciones leucocitarias, inhibición de citocinas proinflamatorias y estimulación de factores antiinflamatorios. Los glucocorticoides también potencian los efectos de agentes vasoconstrictores como catecolaminas, endotelinas o vasopresina y por otro lado inhibe los agentes vasodilatadores como el óxido nítrico o prostaciclina.<sup>(1)</sup>

El sistema simpato-adrenal es la principal fuente de producción de catecolaminas para regulación de la vasoconstricción.<sup>(6,12)</sup> Todo el sistema hormonal localizado dentro de la glándula adrenal interactúa con la vía autócrina y parácrina. El estímulo infeccioso, sirve al sistema inmune para activar y regular el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Las citocinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, IL-1, IL-6, estimulan el eje HHA.<sup>(8,14)</sup>

Los efectos anti-inflamatorios e inmunosupresores de los glucocorticoides son conocidos y ampliamente utilizados para suprimir reacciones inflamatorias, alérgicas o autoinmunes. Por unión a receptores específicos, los glucocorticoides suprimen las citocinas pro-inflamatorias a nivel del DNA o por la vía de la transcripción.<sup>(7,6)</sup>

El aumento del cortisol provee energía de las reservas para mantener el funcionamiento de órganos esenciales. Así durante estrés prolongado, una respuesta adaptativa ocurre por hipercatabolismo, hiperglicemia, supresión de tiroides, crecimiento y reproducción.<sup>(21,3)</sup> la acción inmunosupresora de los glucocorticoides previene los efectos potenciales deletéreos de la respuesta inmune por sí misma. La persistente elevación de cortisol aumenta el riesgo de superinfección, colocando al organismo en una fase de relativa inmunodeficiencia.<sup>(13,9,27)</sup>

Existen antecedentes desde Addison en 1849 cuando presentó la importancia de las glándulas adrenales, describiendo los resultados letales en sujetos con destrucción adrenal. En 1932 cuando Cushing estableció el enlace entre las funciones adenohipofisarias y adrenal, adoptado en 1952 por Astwood y cols que llevaron a la purificación de la corticotropina y la determinación de su estructura química. Alteraciones en el proceso de biotransformación intervienen en el inicio de la insuficiencia adrenal, actualmente la insuficiencia adrenal ha adquirido una importancia especial dentro de los diagnósticos y evolución clínica de los pacientes atendidos en una terapia intensiva y que modifican la morbi-mortalidad de los mismos siendo hasta de 100% en los casos no tratados, la incidencia reportada de insuficiencia adrenal relativa se ha sido establecida entre un 11% y hasta 40% , en la población general se establece en 40 -60/ millón y el mas del 50% en pacientes con choque séptico.(29,30.)

Existe evidencia clínica de que los corticosteroides tienen un papel fundamental en la evolución del paciente séptico, desde el descubrimiento de la cortisona en 1937 por Reichstein y Kendall a sido valuada su función en la reducción de la mortalidad y pronóstico de los pacientes con sepsis o choque séptico.(17,23)

El Cortisol se encuentra en el plasma en tres formas cortisol libre, Cortisol unido a las proteínas y metabolitos del Cortisol. El cortisol libre es una hormona fisiológicamente activa y no esta unida a proteínas por lo que puede actuar directamente sobre los tejidos se acepta que bajo condiciones normales menos del 5% se encuentra en esta forma.

En el plasma la globulina  $\alpha$  2 de gran afinidad y baja capacidad llamada globulina fijadora de Cortisol y la albúmina proteína de gran capacidad y baja afinidad son las encargadas del transporte del Cortisol .(16,19)

Los metabolitos del Cortisol son metabólicamente inactivos y solo están unidos débilmente a proteínas plasmáticas.

La secreción diaria de cortisol promedia de 15-20mg·dl y la concentración en 12 $\mu$ -dl. A través de un ciclo circadiano mismo que se ve afectado en el paciente en estado critico, además se cuenta con un lapso de una a dos horas antes que el Cortisol no fijado a tejido viable se destruya siendo el hígado el principal responsable de la inactivación de esteroides.(24,28)

Principales funciones del Cortisol:  
1) regulación del metabolismo de las proteínas, carbohidratos, lípidos, y ácidos nucleicos. 2) propiedades anti-inflamatorias

relacionadas con sus efectos sobre la microcirculación y la inhibición de citocinas. 3) regulación de la respuesta inmune a través del eje inmunosuprarrenal. 4) acción antipirética por sus efectos sobre la interleucina 1. 5) efectos sobre la distribución del agua corporal en los compartimentos. 6) aumenta la reactividad vascular a sustancias vasoactivas. 7) conserva la integridad del endotelio. 8) síntesis de catecolaminas. Manifestaciones clínicas de la insuficiencia adrenal en UCI: Fiebre, Taquicardia, Hipotensión persistente, Dolor abdominal, Vomito, Agitación, Insuficiencia circulatoria, Hiponatremia, Hipercalemia, Hiperglucemia, Azoemia prerrenal, Confusión, Acidosis metabólica, Anemia, Neutropenia, Eosinofilia, Linfocitosis.<sup>(19-22)</sup>

Hay un estudio en el que se incluyeron 189 pacientes con choque séptico, el cortisol basal así como el estimulado posterior a la administración de 250 $\mu$  de ACTH aparecieron como predictores independientes de mortalidad al día 28.<sup>(18)</sup> Así mismo esto demostró una correlación inversa entre la severidad de la enfermedad (APACHE III) y los cambios en el cortisol posterior a la estimulación con 250 $\mu$  de ACTH.<sup>(24)</sup>

Existen otros estudios que no han demostrado beneficio con altas dosis de glucocorticoides en choque séptico, bajas dosis administradas de hidrocortisona mejoran los signos de inflamación sistémica.<sup>(23)</sup> Por lo tanto, las catecolaminas responsables de los efectos sobre los vasos periféricos, presión sanguínea y las resistencias vasculares sistémicas mejoran.<sup>(29)</sup> Estos efectos son mediados por la vía de receptores para glucocorticoides y mineralocorticoides así como la inhibición de agentes vasodilatadores como el óxido nitroso o ácido araquidónico.<sup>(20)</sup>

En un estudio prospectivo aleatorio doble-ciego de pacientes con choque séptico la administración de hidrocortisona intravenosa (100mg en bolo, seguida de infusión continua 0.18mg·Kg.) redujo la necesidad de administración de catecolaminas y redujo el tiempo de choque séptico, la dosis de hidrocortisona se redujo cuando los signos de hiperaldosteronismo, como el exceso de sodio disminuyeron, o el incremento en substituir el potasio se redujeran. Otro estudio; trataba con hidrocortisona 50mg IV seis veces al día, combinado con fludrocortisona 50 $\mu$  durante 7 días, permitiendo la mejoría en sobrevivencia en pacientes con choque séptico y test negativo a ACTH.<sup>(30)</sup>

Tratamientos prolongados del choque séptico con dosis bajas de corticosteroides es actualmente considerado como una

opción terapéutica y promover la reversión del choque e incrementar la sensibilidad vascular a los agentes vasopresores.<sup>(26)</sup> Reportes de meta-análisis con dosis bajas de hidrocortisona en pacientes con choque séptico, revierten el choque significativamente hacia el día 7 (95%,  $p < 0.0001$ ) y hacia el día 28 (95%,  $p < 0.02$ ), éstos mismos efectos son más evidentes en pacientes con insuficiencia adrenal relativa. Son múltiples los mecanismos potenciales por los cuales los corticosteroides pueden modular el tono vascular. Además, existe evidencia considerable de que las citocinas y la formación de óxido nítrico juegan un papel importante en la vasodilatación, resistencia a catecolaminas, mal distribución del flujo sanguíneo y disfunción mitocondrial y orgánica, así como la cantidad de óxido nítrico producido correlacionado con la severidad del choque y su evolución.<sup>(26,27,28)</sup>

Estudios recientes refieren que los requerimientos de norepinefrina podrían reducirse tempranamente en todos los pacientes dentro de los dos primeros días. El tratamiento con hidrocortisona induce también un descenso significativo y prolongado en los niveles de nitratos/nitritos, el cual se correlaciona significativamente con la reducción de requerimientos de norepinefrina durante la infusión de hidrocortisona (RR 0.54, 95%,  $P < 0.0001$ ).<sup>(13,23)</sup>

En una reciente investigación Francesa multicéntrica aleatoria controlada de 300 pacientes con choque séptico severo refractario, en la cual la meta principal era definir la evolución y sobrevivencia hacia el día 28, en pacientes con insuficiencia adrenal relativa. Los pacientes recibieron hidrocortisona 200mg y fludrocortisona 50 $\mu$  o placebo durante 7 días. El tiempo de sobrevivencia del grupo de esteroide fue mayor que en los que no respondían al test de ACTH ( $P < 0.02$ ), la mortalidad al día 28 en los pacientes tratados con placebo fue de 63%, para los pacientes tratados con esteroide fue de 53%.<sup>(27)</sup>

En un reciente meta-análisis, Cochrane consideró 15 investigaciones aleatorias controladas con dosis bajas y altas de corticosteroides en 2022 pacientes con choque séptico, aportando mayor evidencia. En investigaciones con dosis bajas de corticosteroides; todas las causas de mortalidad al día 28 se reducían (RR=0.8, 95% CI: 0.67 a 0.95,  $P=0.01$ ), así mismo en investigaciones con dosis altas no tuvo efectos significativos (RR=0.99, 95% CI: 0.83 a 1.17,  $P=0.9$ ).<sup>(30)</sup>

Los eventos adversos durante el tratamiento con dosis bajas de hidrocortisona aún no han sido reportados. La incidencia de sangrado gastrointestinal, sobreinfecciones o hiperglicemia no tiene diferencia en pacientes tratados con corticoides o placebo. Algunas infecciones pueden ser menos frecuentes en pacientes tratados con dosis bajas de hidrocortisona, así mismo este

**tratamiento puede inducir un incremento en los niveles de sodio >155mmol/l. Tratamientos cortos con dosis bajas de hidrocortisona pueden no inducir inmunosupresión severa. El cese abrupto de hidrocortisona puede conducir significativamente a efectos de rebote hemodinámicos e inmunológicos.<sup>(28)</sup> La indicación de terapia con dosis bajas de corticoides debe hacerse evaluando los posibles riesgos, así como limitar el tratamiento a un tiempo corto y determinado.<sup>(26)</sup>**

**OBJETIVO GENERAL:**

**Evaluar el efecto de la administración de dosis bajas de hidrocortisona sobre los parámetros hemodinámicos en el paciente con choque séptico refractario.**

**OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- \* Evaluar el efecto de la hidrocortisona sobre los requerimientos de aminas o vasopresores.**
- \* Evaluar el efecto de la hidrocortisona sobre la mortalidad del paciente con choque séptico refractario.**
- \* Comparar los cambios de las variables TA, FC, Frecuencia respiratoria y pulsioximetría posterior a la administración de hidrocortisona.**
- \* Analizar los efectos colaterales presentados secundario ala administración de hidrocortisona.**

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron a 102 pacientes adultos de ambos sexos, con edades de 19 a 89 años, internados en la Unidad de Cuidados Intensivos durante el período de marzo de 2004 a Agosto de 2005, con los diagnósticos a su ingreso de sepsis severa y choque séptico; sometidos a tratamiento intensivo de acuerdo a las guías de manejo para los pacientes en estado de sepsis.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos uno de 22 (21%) individuos con diagnóstico de sepsis severa y otro de 80 (78%) individuos con diagnóstico de choque séptico. Todos los pacientes fueron tratados bajo los lineamientos para el manejo de la sepsis y del choque séptico que incluyó: 1) reanimación inicial: terapia con líquidos del tipo de cristaloides y coloides, presión venosa central 8-12 mmHg, Presión arterial media  $\geq$  70 mmHg, Gasto urinario  $\geq$  0.5mL·kg·hr, saturación venosa central  $\geq$  70%. 2) toma de muestras para cultivo. 3) Uso temprano de antibiótico de manera empírica de acuerdo a la sospecha causal. 4) uso de vasopresores en cuanto no se restaure la presión arterial y signos de perfusión tisular. 5) uso de hemoderivados cuando la hemoglobina es  $\leq$  de 7g·dL para alcanzar una hemoglobina entre 7.0 y 9.0 g·dL 6) uso de inotropicos en caso de bajo gasto. 7) asistencia mecánica ventilatoria. 8) control de la glucemia  $\leq$  150mg· dl, 9) uso de esteroides ante la consideración de no respuesta a vasopresores y reanimación con líquidos o la presencia de el diagnóstico de insuficiencia adrenal. 10) sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular.

De los 22 pacientes con diagnóstico de sepsis severa, se consideraron 7 (31%) con criterios de no respuesta a la reanimación para el inicio de la administración de esteroide a dosis bajas de Hidrocortisona 100mgs cada 8hrs por 7 días y 27 (33%) individuos del grupo de 80 pacientes con el diagnóstico de choque séptico con el mismo criterio de no respuesta a la reanimación inicial; también se decidió la administración de dosis bajas de Hidrocortisona a la misma dosis.

Las variables que se registraron fueron: 1) Tensión arterial media (TAM mmHg), Resistencias vasculares sistémicas (RVS  $\text{dina}\cdot\text{s}/\text{cm}^5\cdot\text{m}^2$ ), Gasto cardiaco (GC  $\text{L}\cdot\text{min}$ ), Índice cardiaco (IC  $\text{L}/\text{min}\cdot\text{m}^2$ ), Frecuencia cardiaca (FC lpm), cada hora durante los 7 días de tratamiento con esteroides y posteriormente para fines estadísticos se obtuvo un promedio por día para cada una de las variables, 2) valor de Cortisol sérico, con muestra obtenida por punción periférica en el turno matutino, 3) puntaje de APACHE II, 4) mortalidad de acuerdo al grupo de estudio, 5) motivo de egreso.

Análisis estadístico: a las variables de intervalo donde se incluyeron niveles séricos de Cortisol, TAM, FC, RVS, GC, IC, APACHE II y edad se les determinaron promedios y desviaciones estandar, cuando se compararon estas variables entre ambos grupos se usó la prueba paramétrica de análisis de varianza (ANOVA).

En el caso de la variable nominal donde se incluyó la variable de muertes los resultados se compararon entre ambos grupos con la prueba no paramétrica de  $X^2$  todo valor de  $P < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

Para los análisis estadísticos se empleó el programa PRIMER – V4.0 incluido en: Glanz SA; PRIMER OF BIOSTATISTICS (4th ed.) McGraw-Hill, New Cork 1997.

## RESULTADOS

Se estudiaron a 102 pacientes adultos de ambos sexos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos. A su ingreso a la unidad se establecieron dos diagnósticos: a unos se les diagnosticó choque séptico y a otros sepsis severa; de acuerdo a las características clínicas de cada paciente.

Ya establecido el diagnóstico se determinó la condición de no respuesta al tratamiento de soporte y se dividieron en dos grupos a los que se les administró hidrocortisona en dosis de 100mgs cada 8 horas y a los que no se les administró hidrocortisona independiente del diagnóstico, así mismo se tomaron muestras de sangre para determinar los niveles de Cortisol sérico antes de iniciar el tratamiento con el esteroide.

Una vez separados estos dos grupos se obtuvieron los siguientes resultados:

Grupo 1: pacientes a los que se les administró hidrocortisona en dosis de 100mgs IV cada 8 horas, el número total fueron de 34; de ellos a 27 se les hizo el diagnóstico de choque séptico y 7 el de sepsis severa, durante los primeros siete días de tratamiento este grupo independiente del diagnóstico se les administró 100mgs de hidrocortisona IV cada 8 horas, en este grupo de 27 pacientes con

choque séptico 22 de ellos murieron (81.4%), y 5 sobrevivieron (18.5%) (Fig 1).

Grupo 2: pacientes a los que no se les administró hidrocortisona por no cumplir con el criterio de no respuesta al tratamiento establecido, estuvo formado por 68 pacientes, de los cuales a 53 se les hizo el diagnóstico de choque séptico y 15 el de sepsis severa ; de los 53 pacientes con choque séptico 23 murieron (43.3%), y 30 sobrevivieron (56.6%), y a los que tenían diagnóstico de sepsis severa fueron 15 de los cuales 9 murieron (60%), y 6 sobrevivieron (40%) (Fig 1).

Cuando se compararon las frecuencias porcentuales de pacientes vivos y muertos entre ambos grupos cuando tenían el diagnóstico de choque séptico la prueba de  $X^2$  mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0.001$ ), cuando se utilizó la misma prueba paramétrica para comparar las frecuencias porcentuales entre vivos y muertos entre ambos grupos no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $P > 0.05$ ).

En relación a la TAM (Fig 2) la prueba de ANOVA mostró diferencias estadísticamente significativas en los días 5° y 6° ( $P < 0.001$ ) (cuadro 1).

En relación a las RVS (Fig 2) la prueba de ANOVA mostró diferencias estadísticamente significativas en los siete días de tratamiento ( $P < 0.001$ ) (cuadro 1).

En relación al GC (Fig 2) la prueba de ANOVA mostró diferencias estadísticamente significativas en los siete días de tratamiento ( $P < 0.001$ ) (cuadro 1).

En relación al IC y FC, cuando se compararon los promedios entre ambos grupos la prueba de ANOVA mostró diferencias estadísticamente significativas en los 7 días de tratamiento ( $P < 0.001$ ) (cuadro 2).

En relación a las variables demográficas se estudiaron un total de 102 pacientes, de los cuales 64 (62.7%) fueron mujeres en edades promedio de  $57.9 \pm 16.3$  y con un puntaje de APACHE II a su ingreso promedio de  $19.8 \pm 7.05$ . De las 64 pacientes a 13 (20.3%) de ellas se les administró hidrocortisona. (cuadro 3).

Hombres fueron 38 (37.2%) en edades promedio de  $64 \pm 15.1$ , con un puntaje de APACHE II a su ingreso de  $19.9 \pm 7.2$ . De los 38 pacientes a 21 (55.2%) de ellos se les administró hidrocortisona. (cuadro 3).

### CORTISOL SERICO (mcg/dl)

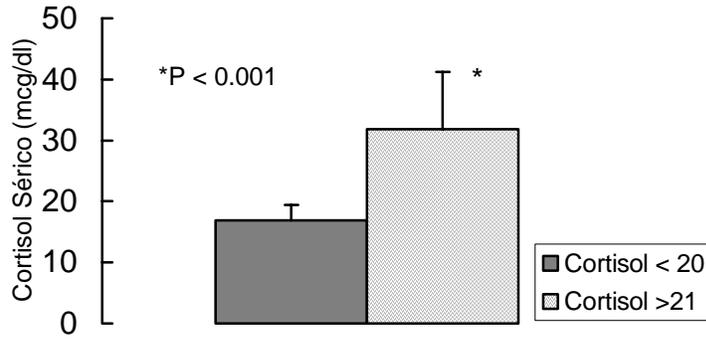


Fig. 1 Se muestran los promedios y DE del cortisol sérico en los pacientes que tenían < de 20 mcg/dl y en los que tenían > de 21 mcg/dl

### Tensión Arterial Media (mmHg)

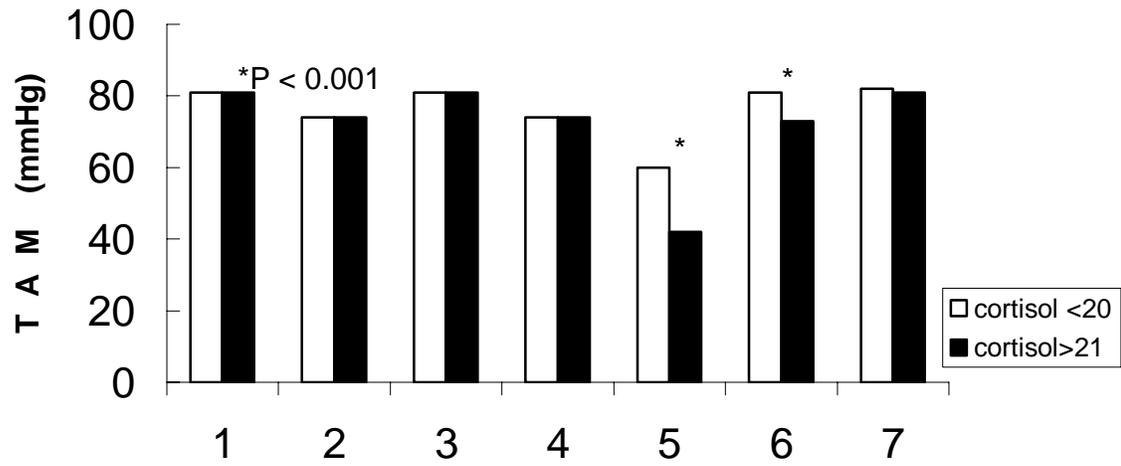


Fig.2 Se muestran los promedios de la tensión arterial media durante los primeros 7 días de tratamiento. La prueba de ANOVA solamente mostró diferencias estadísticamente significativas en los días 5º y 6º \*(P < 0.001)

## GASTO CARDIACO

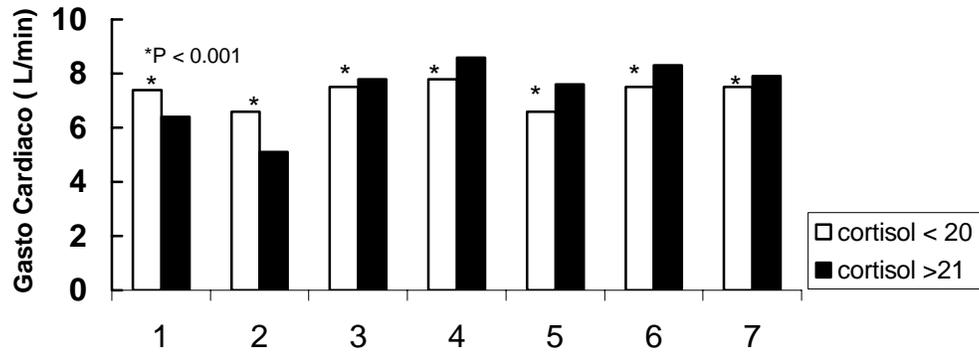


fig.3 Se muestran los promedios de el gasto cardiaco durante los primeros 7 días de tratamiento cuando se compararon ambos grupos, la prueba de ANOVA mostró diferencias estadísticamente significativas todos los días \*(P < 0.001)

### RESISTENCIAS VASCULARES SISTEMICAS (Dinas/m2)

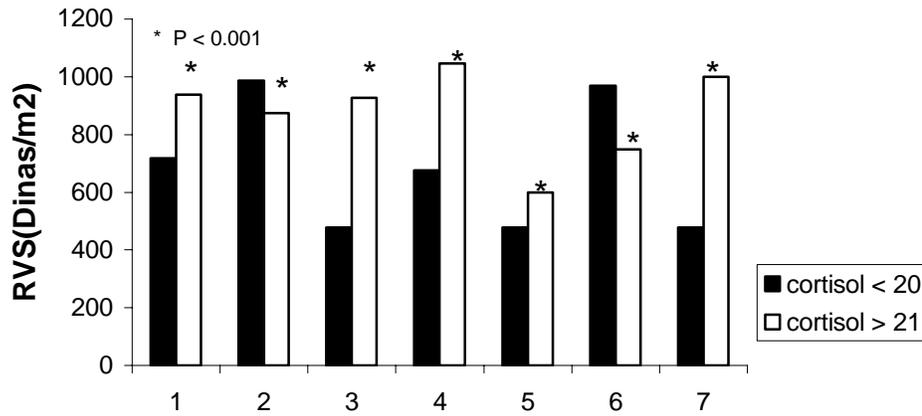


figura 4. Se muestran los promedios de las resistencias vasculares sistémicas cuando se compararon ambos grupos, la prueba de ANOVA mostró diferencias estadísticamente significativas todos los días \*(P < 0.001)

DIA	CON HIDROCORTISONA			SIN HIDROCORTISONA		
	TAM(mmHg)	GC (L/m)	RVS(dina-s/cm <sup>5</sup> ·m <sup>2</sup> )	TAM(mmHg)	GC(L/m)	RVS(dina-s/cm <sup>5</sup> ·m <sup>2</sup> )
1	81 ±9.3	74 ±.17*	718 ±87.26*	81 ±9.2	6.4 ±1.5*	939 ±50.5*
2	74 ±5.9	66 ±.34*	987 ±75.64*	74 ±5.7	5.1 ±.32*	874 ±96.4*
3	81 ±5.3	7.5±.17 *	478 ±71.90*	81 ±4	7.8 ±.17*	927 ±221*
4	74 ±5.7	7.8 ±.98*	675 ±50.5*	74 ±5.7	8.6 ±1.5*	1045 ±78.4*
5	60 ±7.2*	6.6 ±.42*	478 ±79.7*	42 ±9.7*	7.6 ±.14*	600 ±96.4*
6	81 ±9.2*	7.5 ±.67*	969 ±51.06*	73 ±9.3*	8.3 ±.80*	748 ±50.5*
7	82 ±1.3	7.5 ±.29*	478 ±50.7*	81 ±7.7	7.9 ±.31*	1000 ±50.5*

Cuadro 1. Muestra los promedios y desviación estandar de la Tensión arterial media (TAM),Gasto cardiaco(GC) y Resistencias Vasculares Sistémicas (RVS), durante los primeros 7 días de tratamiento comparando ambos grupos la prueba ANOVA mostró diferencias estadísticamente significativas \*(P< 0.001).

DIA	CON HIDROCORTISONA		SIN HIDROCORTISONA	
	IC (L/min·m <sup>2</sup> )	FC (Lpm)	IC (L/min·m <sup>2</sup> )	FC (Lpm)
1	4.3 ±.70	105 ±17.5*	4.7 ±.33*	89 ±11.7*
2	4.8 ±.54*	90 ±11.6	4.1 ±.32*	88 ±11.43*
3	3.2 ±.80*	98 ±8.16*	4.6 ±.23*	98 ±13.10*
4	2.6 ±.15*	131 ±17.5*	3.3 ±.21*	88 ±15.84*
5	3.9 ±.54*	125 ±1.58*	3.5 ±.27*	135 ±9.5*
6	5.2 ±.93*	97 ±3.5	3.1 ±.13*	96 ±9.76*
7	3.3 ±.21*	96 ±16.8*	4.9 ±.21*	122 ±12.07*

Cuadro 2. Muestra los promedios y desviaciones estandar de índice cardiaco (IC), frecuencia cardiaca (FC), durante los primeros 7 días de tratamiento, comparando ambos grupos la prueba ANOVA mostró diferencias estadísticamente significativas \*(P < 0.001).

CUADRO 3		
DATOS DEMOGRAFICOS		
	CON HIDROCORTISONA	SIN HIDROCORTISONA
SEXO(H/M)	21/13	17/51
EDAD(años)	64 ±15.16	57.9 ±16.3
APACHE II	19.94 ±7.27	19.8 ±7.05
SEPSIS SEVERA	7	15
CHOQUE SEPTICO	27	53

## DISCUSION

Durante el presente estudio se evaluó la respuesta hemodinámica posterior a la administración de dosis bajas de hidrocortisona a razón de 100mgs IV cada 8 horas durante 7 días; en pacientes con diagnóstico de choque séptico o sepsis severa.

A pesar de mostrar diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos durante algunos de los días de tratamiento, la mortalidad mostrada se compara con la reportada en la literatura y continúa siendo elevada aún a pesar del inicio temprano de la reanimación. De hecho es de importancia considerar que está relacionada directamente con la gravedad de la enfermedad y valores bajos de Cortisol  $\leq 20\mu\cdot dl$ .

Si bien es cierto que la toma de decisiones en el tratamiento actual del paciente en estado grave debiera estar basado en la evidencia, puede resultar difícil tomar como premisa esta consideración en el presente estudio, ya que encontramos reportes actuales de que el uso de esteroides en paciente con sepsis resulta en un respaldo bibliográfico conflictivo.

La aplicación a considerar en la utilización de esteroides a dosis baja en pacientes con sepsis o choque séptico; en quienes muchos de ellos cursan con grave alteración hemodinámica caracterizada clínicamente por hipotensión refractaria puede tener sustento en que

los corticosteroides tienen la capacidad de regular la síntesis y la función de catecolaminas y sus receptores, mismas que controlan en tono vascular y el estado de perfusión de los diferentes órganos. Existen por lo menos tres estudios que avalan lo referido.

A pesar de importantes aportes en la aplicación de diversos fármacos como tratamiento para el paciente séptico, los cuidados de soporte siguen siendo fundamentales para la optimización y mejoría de la supervivencia de este grupo de enfermos, sin que en la actualidad se haya logrado reducir significativamente la mortalidad.

Debe tenerse en cuenta que puede ser pertinente que el beneficio de la terapia farmacológica con esteroides pueda ser solo adoptada en pacientes gravemente enfermos que no responden a las medidas de soporte, ya que como observamos en el presente estudio en aquellos pacientes con diagnóstico de sepsis severa a pesar de tener un valor de Cortisol sérico  $\leq 20\mu\cdot\text{dl}$  y tratados con hidrocortisona a dosis baja no mostraron diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad reportada.

Es de crucial importancia considerar siempre que se tome la decisión de iniciar tratamiento con dosis bajas de esteroide por cualquiera de los criterios diagnósticos para su utilización; el riesgo de complicaciones que inclusive pueden ser mayores a los beneficios para cierto grupo de pacientes, razón por lo que resulta vital hacer una selección adecuada de los casos a tratar.

## Referencias

1. Chrousos GP (1998) Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response; The 1997 Hans Selye Memorial Lecture Ann NY Acad Sci 851:311-335.
2. Chrousos GP (1995) The hypothalamic-pituitary adrenal axis and immune-mediated inflammation N Engl J Med 332:1351-1362.
3. Lingterberg JJM, Girbes ARJ, Beentjes JAM et al (2001) Hormones in critically ill patient: to intervene or not to intervene Intensive care Med 27:1567-1577.
4. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH et al (1984) The effects of high-dose corticosteroids patients with septic shock N Engl J Med 311:1137-1143.
5. Albert SG, De Leon MI, Silverberg AB (2001) Possible association between high dose fluconazole and adrenal insufficiency in critically ill patients. Crit Care Med 29:668-670.
6. Marx C, Petros S, Bornstein SR, et al (2003) Adrenocortical hormones in survivors and non-survivors of severe sepsis; Diverse time course of dehydroepiandrosterone dehydroepiandrosterone-sulfate. Crit Care Med 31: 1382 – 1388.
7. Nussdorfer GG (1986) Cytophysiology of adrenal cortex Int Rev Cytol 98:1-405.
8. Absalon A, Pledger D, Kong A (1999) Adrenocortical function in critically ill patients 24 h after a single dose of etomidate Anesthesia 54: 861 – 867.
8. Meduri GU, Tilley EA, Chrousos GP, Stentz F (2002) Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in

patients with unresolving Acute respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 165; 983–991.

9. Bouchour G, Tirot P, Gouilleo JP et al (1995) Adrenocortical function during septic shock, *Intensive Care Med* 21;57-62.

10. Moran JL, Champman MJ (1994) Hypocortisolemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med* 20;489-495.

11. Mark PE, Zaloga GP (2003) Adrenal insufficiency during septic shock *Crit Care Med* 31:141-145.

12. Oelkers W (1996) Adrenal insufficiency. *Engl J Med* 335:1206-1212.

13. Annane D, Sebille V, Troche G, et al (2000) A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin *JAMA* 283:1038-1045.

14. Annane D, Sebille V, Charpentier C et al (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock *JAMA* 288:862-871.

15. Brigel J, Forst H, Haller M, et al (1999) Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single center study. *Crit Care Med* 27:723-732.

16. Annane D, Bellissant E, Sebille V (1998) Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol* 46;589-597.

17. Weitzan ED, Fukushima D, Nogeire (1971) Twenty-four hour pattern of episodic secretion of cortisol in normal subjects *J Clin Endocrinol Metab* 33:14-12.

18. Barton RN, Sroner HB, Watson (1987) relationships among plasma cortisol, adrenocorticotrophin and conformational change in inflammation. *Nature* 336:257-258.

19. Lejune L, Linares C, Van Cauter (1987) Control of circadian and episodic variations of adrenal androgen secretion in man. *J Endocrinol Invest* 10:267-276.

20. Dickstein G, Shechener C, Nicholson WE, et al (1999) Adrenocorticotropin stimulation test effects basal cortisol level, time of day and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 773-778.

21. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gabajdos P, Bellissant E (2000) A novel prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotrophin. *JAMA* 283:1038-1045.

22. Sibbald WJ, Short A, Cohen MP, Wilson RF (1977) Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infection. Unrecognized adrenocortical insufficiency in severe bacterial infection. *Ann Surg* 186:29-33.

23. Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, (1995) Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 21:58-62.

24. Voerman HJ, Groeneveld AB (1993) Time course and variability of the endocrine and metabolic response to severe sepsis. *Surgery* 114:951-959.

25. Aa E, Holm AC (1995) Reference ranges and relation to cortisol in serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 33: 927-932.

26. Marik P, Kiminyo K, Zaloga G (2002) Adrenal insufficiency in critically ill. *Crit Care Med* 30: 1267-1273.

27. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU (2000) How do glucocorticoids influence stress responses: integrating permissive, suppressive, stimulatory and preparative actions. *Endocr Rev* 21:55-89.
28. Auphan N, Didonato JA, Rossette C, Helmberg A, Karin M (1995) Immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 270:286-290.
29. Walker G, Kunz (1997) Mechanisms of suppression of inducible nitric oxide synthase expression in interferon gamma stimulated RAW 264.7 cells by dexamethasone: evidence for glucocorticoid-induced degradation of iNOS protein by valproic acid as a key step in post-transcriptional regulation. *J Biol Chem* 272: 16679-16687.
30. Laundry DW, Oliver JA (2001) The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 345: 588-595.