

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE LAS COMPLICACIONES PROPIAS DE LA
HIDROCORTISONA EN DOS ESQUEMAS DURANTE EL CHOQUE SÉPTICO

F- 2011 3601 105

TESIS QUE PRESENTA

DR. JOSUÉ ISRAEL LÓPEZ VALDÉS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

ASESORES: DR. GILBERTO VÁZQUEZ DE ANDA

DR. MARCO ANTONIO LEÓN GUTIÉRREZ



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.

DOCTORA

DIANA G. MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR

MARCO ANTONIO LEÓN GUTIÉRREZ

TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA DEL ENFERMO EN

ESTADO CRÍTICO

JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR

GILBERTO VÁZQUEZ DE ANDA

MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

MEDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación	3 Suroeste	Unidad de Adscripción	Hospital de Especialidades	CMN SXXI
Autor Apellido Paterno	LÓPEZ	Materno	VALDÉS	Nombre JOSUÉ ISRAEL
Matricula	99012145	Especialidad	Medicina del Enfermo en Estado Critico	
Fecha Grad.	28/02/2012	No. de Registro	F-2011-3601-105	

Título de la tesis:

ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE LAS COMPLICACIONES PROPIAS DE LA HIDROCORTISONA EN DOS ESQUEMAS DURANTE EL CHOQUE SÉPTICO

Resumen:

Introducción. El choque séptico continúa siendo una de las primeras causas de morbi-mortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos. La hidrocortisona está recomendada en pacientes adultos con choque séptico en caso de que exista respuesta pobre a la terapia con líquidos y vasopresores (nivel de evidencia IIb) aunque a la fecha su uso es controversial. Los dos ensayos clínicos más grandes muestran resultados opuestos y los meta análisis no han sido capaces de resolver esta cuestión, incluso los efectos secundarios inducidos por el esteroide pueden ser mayores que el beneficio esperado, pudiendo esto ser secundario a la dosis acumulativa de la hidrocortisona, el esquema empleado y forma de retiro de la misma.

Objetivo. Determinar las complicaciones derivadas del uso de hidrocortisona en choque séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos en dos esquemas de hidrocortisona.

Material y métodos. Estudio prospectivo, observacional, comparativo. Serie de casos. Durante el periodo de Mayo del 2011 a Enero del 2012 se incluyeron a los pacientes que tuvieron choque séptico dependiente de vasopresor que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos e iniciaron algún esquema de hidrocortisona. Se determinaron variables demográficas, signos vitales a su ingreso, estudios de laboratorio, se reportaron las fallas orgánicas desarrolladas durante su estancia, reportes microbiológicos y esquemas de manejo antimicrobiano, se determinaron la dosis, forma de administración, dosis acumulada de hidrocortisona empleada, así como el uso de vasopresor, tiempo en estado de choque y la presencia de complicaciones asociadas a la hidrocortisona. El esquema de hidrocortisona se dividió en esquema corto en todos los pacientes que recibieron esteroide hasta por 7 días incluyendo en su caso el desecalamiento y en esquema largo en todos los pacientes que recibieron esteroide por más de 7 días. Para el análisis estadístico se empleó estadística descriptiva con distribución de frecuencias de cada una de las variables. Se realizó la prueba de normalidad de cada una de las variables y se llevó a cabo análisis inferencial paramétrico o no paramétrico de acuerdo a dicha distribución utilizando comparación de dos variables independientes para las variables continuas.

Resultados: Se incluyeron 24 pacientes, 14 hombres y 10 mujeres, la edad promedio fue de $52,75 \pm 37$ años. La dosis promedio para el esquema corto fue de 920 ± 872 mg mientras que en el esquema largo fue de 1395 ± 813 mg con diferencia significativa entre los grupos ($p=0,05$). El promedio de APACHE II al ingreso fue de $18,08 \pm 5,7$ sin diferencias entre grupos con respecto a fallas a excepción de mayor falla respiratoria en el grupo de esquema largo ($p=0,01$), la falla renal se presentó en 58% de los pacientes, no existieron diferencias en cuanto a grupos en relación a estrategia de protección pulmonar o terapia de remplazo renal. En el grupo de esquema corto se encontraron más hombres y el tipo de paciente quirúrgico comparado con el esquema largo donde hubo más mujeres y pacientes de tipo médico, ambas variables con diferencia significativa ($p=0,003$). En cuanto a los estudios de laboratorio y los signos vitales a su ingreso no existieron diferencias a excepción del sodio que se encontró más alto en el grupo de esquema corto ($p=0,04$). No se observaron diferencias significativas entre grupos con respecto a superinfección la cual se presentó en un 20,8%, hiperglucemia (70%), hipernatremia (33,3%) o debilidad muscular (16%). En el caso del sangrado de tubo digestivo, el grupo con esquema largo de esteroides presentó mayor número de eventos adversos con diferencia significativa entre los grupos ($p=0,006$). Se observó una mortalidad de 33%, con un promedio de $10,53 \pm 5,2$ días de ventilación mecánica con diferencias entre los grupos ($6,57 \pm 5,2$ días esquema corto vs $14,5 \pm 5,2$ días esquema largo, $p=0,001$) El promedio de estancia en UCI fue de $12,83 \pm 6,5$ días de igual manera con menor número de días en el esquema corto ($8,36 \pm 5,7$ vs $17,3 \pm 7,3$ días, $p=0,003$).

Conclusiones: El estudio mostró que el uso prolongado de hidrocortisona (más de 7 días) se asocia a un incremento en la dosis acumulada del esteroide con repercusión en el número de evento de sangrado de tubo digestivo, con una probable participación en el aumento de los días de ventilación mecánica y estancia hospitalaria.

Palabras claves: 1. Hidrocortisona, 2. choque séptico, 3. norepinefrina, 4. superinfección, 5. sangrado de tubo digestivo bajo.

45 páginas

10 tablas

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

DEDICADO A:

ROCIO VALDES GOMEZ

EDUARDO LOPEZ REYES

POR AYUDARME EN MIS PRIMEROS PASOS

DR. MANUEL SOLANO TORRES

POR ENSEÑARME EL CAMINO

DR. MARCO ANTONIO LEON GUTIERREZ

DR. GILBERTO VAZQUEZ DE ANDA

POR SER MIS GUÍAS DURANTE EL CAMINO

ALEJANDRA ORTEGA ACOSTA

POR CAMINAR PACIENTEMENTE JUNTO A MÍ

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
MARCO TEÓRICO	4
JUSTIFICACIÓN	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
HIPÓTESIS	14
OBJETIVOS	
GENERAL	14
ESPECÍFICOS	14
METODOLOGÍA	
DISEÑO	15
TIPO DE MUESTRA	15
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	15
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	15
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	15
CONSIDERACIONES ÉTICAS	15
PROCEDIMIENTO	16
RECURSOS FINANCIEROS	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
DEFINICIÓN DE VARIABLES	19
VARIABLES DE CONFUSIÓN	19
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	24
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIÓN	38
BIBLIOGRAFÍA	39
ANEXOS	43

RESUMEN

Introducción. El choque séptico continúa siendo una de las primeras causas de morbi-mortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos. La hidrocortisona está recomendada en pacientes adultos con choque séptico en caso de que exista respuesta pobre a la terapia con líquidos y vasopresores (nivel de evidencia IIb) aunque a la fecha su uso es controversial. Los dos ensayos clínicos más grandes muestran resultados opuestos y los meta análisis no han sido capaces de resolver esta cuestión, incluso los efectos secundarios inducidos por el esteroide pueden ser mayores que el beneficio esperado, pudiendo esto ser secundario a la dosis acumulativa de la hidrocortisona, el esquema empleado y forma de retiro de la misma.

Objetivo. Determinar las complicaciones derivadas del uso de hidrocortisona en choque séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos en dos esquemas de hidrocortisona.

Material y métodos. Estudio prospectivo, observacional, comparativo. Serie de casos. Durante el periodo de Mayo del 2011 a Enero del 2012 se incluyeron a los pacientes que tuvieron choque séptico dependiente de vasopresor que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos e iniciaron algún esquema de hidrocortisona. Se determinaron variables demográficas, signos vitales a su ingreso, estudios de laboratorio, se reportaron las fallas orgánicas desarrolladas durante su estancia, reportes microbiológicos y esquemas de manejo antimicrobiano, se determinaron la dosis, forma de administración, dosis acumulada de hidrocortisona empleada, así como el uso de vasopresor, tiempo en estado de choque y la presencia de complicaciones asociadas a la hidrocortisona. El esquema de hidrocortisona se dividió en esquema corto en todos los pacientes que recibieron esteroide hasta por 7 días incluyendo en su caso el desescalamiento y en esquema largo en todos los pacientes que recibieron esteroide por más de 7 días. Para el análisis estadístico se empleó estadística descriptiva con distribución de frecuencias de cada una de las variables. Se realizó la prueba de normalidad de cada una de las variables y se llevó a cabo análisis inferencial paramétrico o no paramétrico de acuerdo a dicha distribución utilizando comparación de dos variables independientes para las variables continuas.

Resultados: Se incluyeron 24 pacientes, 14 hombres y 10 mujeres, la edad promedio fue de $52,75 \pm 37$ años. La dosis promedio para el esquema corto fue de 920 ± 872 mg mientras que en el esquema largo fue de 1395 ± 813 mg con diferencia significativa entre los grupos ($p=0,05$). El promedio de APACHE II al ingreso fue de $18,08 \pm 5,7$ sin diferencias entre grupos con respecto a fallas a excepción de mayor falla respiratoria en el grupo de esquema largo ($p=0,01$), la falla renal se presentó en 58% de los pacientes, no existieron diferencias en cuanto a grupos en relación a estrategia de protección pulmonar o terapia de remplazo renal. En el grupo de esquema corto se encontraron más hombres y el tipo de paciente quirúrgico comparado con el esquema largo donde hubo más mujeres y pacientes de tipo médico, ambas variables con diferencia significativa ($p=0,003$). En cuanto a los estudios de laboratorio y los signos vitales a su ingreso no existieron diferencias a excepción del sodio que se encontró más alto en el grupo de esquema corto ($p=0,04$). No se observaron diferencias significativas entre grupos con respecto a superinfección la cual se presentó en un 20,8%, hiperglucemia (70%), hipernatremia (33,3%) o debilidad muscular (16%). En el caso del sangrado de tubo digestivo, el grupo con esquema largo de esteroides presentó mayor número de eventos adversos con diferencia significativa entre los grupos ($p=0,006$). Se observó una mortalidad de 33%, con un promedio de $10,53 \pm 5,2$ días de ventilación mecánica con diferencias entre los grupos ($6,57 \pm 5,2$ días esquema corto vs $14,5 \pm 5,2$ días esquema largo, $p=0,001$) El promedio de estancia en UCI fue de $12,83 \pm 6,5$ días de igual manera con menor número de días en el esquema corto ($8,36 \pm 5,7$ vs $17,3 \pm 7,3$ días, $p=0,003$).

Conclusiones: El estudio mostró que el uso prolongado de hidrocortisona (más de 7 días) se asocia a un incremento en la dosis acumulada del esteroide con repercusión en el número de evento de sangrado de tubo digestivo, con una probable participación en el aumento de los días de ventilación mecánica y estancia hospitalaria.

1. Datos del alumno	
Apellido Paterno:	López
Apellido materno:	Valdés
Nombre:	Josué Israel
Teléfono:	55 19 52 30 75
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Medicina del Enfermo en Estado Crítico
No. de cuenta:	40111353-2
2. Datos del asesor	
Apellido paterno:	Vázquez
Apellido materno:	De Anda
Nombre (s):	Gilberto
	León
	Gutiérrez
	Marco Antonio
3. Datos de la tesis	
Título:	Estudio comparativo sobre las complicaciones propias de la hidrocortisona en dos esquemas durante el choque séptico.
Subtítulo	
No. de páginas	45
Año:	2012

INTRODUCCION

La sepsis grave y el choque séptico continúan siendo una de las primeras causas de morbi-mortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos no coronarias a nivel mundial¹⁻¹⁰. A lo largo de los años, el entendimiento de la fisiopatología de la sepsis ha llevado al desarrollo de nuevas definiciones, nuevos antibióticos y nuevas estrategias de manejo.

Una estrategia es el uso de la hidrocortisona que actualmente se encuentra recomendada en Guías tanto nacionales como internacionales en pacientes adultos con choque séptico en caso de que exista respuesta pobre a la terapia con líquidos y vasopresores (nivel de evidencia IIb)^{11,12}, sin embargo el uso de dosis supra fisiológicas de glucocorticoides desde la década de 1950 y hasta la fecha sigue siendo controversial. Basándose últimamente en una nueva indicación, por el hecho de que los pacientes con sepsis cursan con una insuficiencia adrenal relativa²², lo que conlleva a desensibilización de los receptores adrenérgicos manifestándose por hipotensión refractaria a líquidos y vasopresores, dosis fisiológicas de hidrocortisona han sido utilizadas en diversos estudios^{21,23,24} como tratamiento del estado de choque, cuyos resultados mostraron reversión del estado de choque en la mayoría de estos pero con un beneficio menos claro en la sobrevida. Los dos estudios clínicos aleatorizados doble ciego y con mayor número de inclusión de pacientes que se han realizado hasta la fecha muestran resultados opuestos^{25,29} y los meta análisis no han sido capaces de resolver esta cuestión. Más aun, trayendo a flote el hecho de que los efectos secundarios inducidos por el esteroide pueden ser mayores que el beneficio esperado³⁰. Considerándose lo anterior secundario a la dosis acumulativa de la hidrocortisona, el esquema empleado y forma de retiro de la misma²⁹, el presente estudio tiene como objetivo observar las complicaciones derivadas del uso de hidrocortisona en choque séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos.

MARCO TEORICO

La sepsis severa y el choque séptico continúan siendo un problema de salud importante a pesar del desarrollo actual de investigación para mejorar el resultado global. La sepsis es una enfermedad común con una incidencia anual estimada de 51 a 690 casos/100,000 habitantes. En Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) en los Estados Unidos de América (EUA) se registran aproximadamente diez casos de sepsis grave por cada 100 admisiones, llegando a alcanzar una ocupación del 50% debido a mayor estancia hospitalaria en estos pacientes¹. El estudio EPIC II², estudio epidemiológico prospectivo a un día que recabó la información de 1265 UCI en 75 países, reportó que el 51% de los pacientes en UCI se encuentran infectados, 71% de estos recibieron antibióticos y 64% con foco infeccioso a nivel pulmonar. La mortalidad global de 18.2% fue mayor en el grupo de pacientes infectados contra los no infectados (25% vs 11%) con diferencias entre las distintas regiones del mundo. Refiriéndose específicamente a la sepsis grave y choque séptico, la mortalidad general varía entre 30 a 60%, representando aproximadamente 215,000 muertes anuales en EUA (9.3%) situándose como la décima causa de mortalidad en dicho país³.

En México existen también estudios epidemiológicos de sepsis, sepsis grave o choque séptico. El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en su reporte de Defunciones generales totales por principales causas de mortalidad al año 2008 coloca a la Influenza/Neumonía como la décima causa de mortalidad siendo esta la primera causa infecciosa reportada, y a la Septicemia como la causa número 17⁴. El Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS) en el rubro de Principales causas de Mortalidad General también al año 2008, coloca a las Infecciones respiratorias agudas bajas en el octavo lugar, haciendo diferencias de acuerdo a grupos de edad, y sin considerar Septicemia como lo hace el INEGI⁵. Cabrera Rayo y cols., en un artículo de revisión cita una Encuesta realizada en México en 18 UCI, siendo la sepsis una de las tres primeras causas de ingreso en 85% de estas Unidades, y colocando al choque séptico como la primera causa de defunción en ocho de estas UCI; en esta misma revisión se reporta como primera causa de ingreso, egreso y defunción a la UCI de un Hospital Regional del Distrito Federal, en los años 2004 y 2005, a la sepsis grave y choque séptico con una mortalidad asociada de 27%⁶. Por otra parte, en un estudio retrospectivo de 2899 ingresos realizado en una UCI de un Hospital General en el estado de Yucatán a lo largo de 10 años, la mortalidad asociada al choque séptico fue reportada en 28.2%⁷. El estudio Epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas incluye 135 UCI de 24 estados de la Republica Mexicana reportando una mortalidad asociada a sepsis de 30.4% correspondiendo en un 47% de

estos un foco infeccioso abdominal y en 33% pulmonar⁸. Lo mencionado anteriormente se asemeja a lo reportado en EPIC II para la región de Centro y Sudamérica donde la mortalidad total reportada fue de 27.3%^{2,9}.

En nuestra Unidad, la frecuencia anual de ingresos de pacientes con el diagnóstico de sepsis grave y choque séptico es del 15.33% (5.45%-23.44%) con una mortalidad del 33.5% (18.18%-55.56%)¹⁰.

Actualmente existen Guías de manejo de sepsis orientadas a disminuir la mortalidad asociada a esta patología^{11,12}; estas incluyen diversas estrategias con distintos niveles de evidencia entre las que se encuentra la terapia temprana dirigida por metas, la ventilación mecánica con protección pulmonar o el uso de hidrocortisona. Por varias décadas y hasta el momento, el uso de los corticoesteroides en sepsis ha sido controversial.

El uso de altas dosis de corticoesteroides se volvió parte de la rutina diaria de manejo entre las décadas de 1970 a 1980. Si bien el uso de corticoesteroides en dosis suprafisiológicas inicia desde la década de 1950, en parte ante la creencia de que los efectos benéficos de altas dosis de esteroides eran secundarios a los efectos antiinflamatorios de los mismos, la carencia de estudios con adecuada metodología impedían determinar su eficacia real, de tal forma que el primer estudio que cumplía con estas características fue el de Schumer¹³ en 1976 quien demostró al comparar dexametasona (3mg/kg en bolo único) vs metilprednisolona (30mg/kg en bolo único) vs placebo un descenso en la mortalidad a 28 días de 38% vs 10%. Recibiendo críticas posteriores dicho estudio y sin poder aun determinar el beneficio real de los mismos, en 1984 Sprung¹⁴ realiza un estudio prospectivo comparando dexametasona (6mg/kg en dosis única) vs metilprednisolona (30mg/kg en dosis única) vs placebo (todos con posibilidad a una segunda dosis a las cuatro horas de no haberse revertido el estado de choque), encontrando una mayor incidencia en la reversión del choque séptico en los pacientes tratados con corticoesteroides dentro de las cuatro primeras horas del inicio del choque con una sobrevida a los cinco días de 40% en grupo de tratamiento vs 69% en el grupo control ($p < 0.05$), disminuyendo posteriormente la misma; la conclusión del estudio refiere que los corticoesteroides no mejoran la sobrevida global de los pacientes pero pueden ser útiles en el curso temprano de ciertos subgrupos de pacientes y sugiriendo que una terapia con esteroides más prolongada podría haber sido benéfica. A raíz de esto, en 1987 los estudios realizados por Bone y cols.¹⁵ quien demuestra que altas dosis de esteroides no disminuyen la mortalidad en sepsis severa y choque séptico, y por el Grupo de Estudio Cooperativo de Veteranos de Administración en Sepsis Sistémica (Hinshaw y

cols.¹⁶) quienes concluyen que altas dosis de terapia con glucocorticoides no reducen la mortalidad significativamente en pacientes con sepsis sistémica que tienen un sensorio normal, no logran despejar aun la duda del efecto real de estos fármacos. Ante problemas en la metodología entre estos estudios y en los criterios para la elección de pacientes incluyendo la definición empleada para choque séptico (realizados antes de que se determinaran los criterios diagnósticos por el Colegio Americano de Médicos de Tórax/Sociedad Cuidados Críticos en Medicina)¹⁷, Lefering y cols. realiza en 1995 un metaanálisis¹⁸ incluyendo diez estudios de 49 publicaciones realizadas hasta ese momento evaluando como objetivo primario los efectos en la mortalidad, encontrando que solo un estudio mostró efecto positivo significativo con el tratamiento de esteroides; de manera general no encontrando efecto benéfico positivo [-0.2% (IC 95% -9.2, 8.8)] y sin encontrar diferencia entre dosis altas o bajas o en cuanto al tipo de corticoesteroide empleado; encontrando además un mejor efecto cuando se trata de gram negativos (-5.6 vs 1.8%); concluyendo que de manera general no se observa efecto benéfico de los corticoesteroides en pacientes con choque séptico. Ese mismo año Cronin y cols. realiza otro meta análisis concluyendo que la evidencia disponible no soporta el uso de corticoesteroides en pacientes con sepsis o choque séptico y sugieren que su uso incluso puede ser dañino ya que en los estudios de mayor calidad metodológica se encontró un mayor riesgo de infecciones secundarias, disfunción renal o hepática y mortalidad dando con esto fin a la etapa de dosis altas de corticoesteroides¹⁹ (10,000-40,000mg de hidrocortisona).

A finales de la década de 1990 surge un nuevo interés en el uso de los corticoesteroides. El estudio de Rothwell y cols.²⁰ sobre la respuesta del cortisol a la corticotropina en la sobrevida de 32 pacientes con choque séptico muestra una mortalidad del 100% en pacientes que tuvieron una respuesta pobre a la corticotropina (<250nmol/L), siendo solo de 31% en pacientes con adecuada respuesta a la corticotropina (p<0.001) sugiriéndose con esto insuficiencia adrenocortical en los pacientes con Choque séptico; realizándose estudios posteriores como el de Annane y cols. quien demuestra que la mortalidad es más alta en aquellos pacientes con choque séptico con niveles basales de cortisol mayores a 34 μ dL (938mmol/L) y con aumento en los mismos después de estimulación con corticotropina menor de 9 μ dL (248mmol/L), lo que también se asocia a una respuesta vasopresora alterada a la norepinefrina²¹, dando paso a lo que hoy se conoce como insuficiencia suprarrenal relativa. En 1991, Schenider y Voerman fueron los primeros en sugerir dosis fisiológica y no farmacológica en la sepsis grave y choque séptico²². Varios estudios usando

bajas dosis de corticoesteroides con base a esta nueva indicación han obtenido diversos resultados en cuanto a la optimización de variables hemodinámicas y sobrevida:

Con el estudio de Bollaert y cols²³ se reinicia el interés en el uso de corticoesteroides para pacientes con choque séptico. Con fundamento en la insuficiencia suprarrenal relativa y considerando que pequeños estudios pequeños previamente habían sugerido que la infusión de hidrocortisona administrada tardíamente en dosis de remplazo en pacientes con choque séptico tratado con catecolaminas se asociaba a una rápida mejora hemodinámica y en el retiro de catecolaminas en la mayor parte de los pacientes. El estudio cuyo objetivo primario fue la reversión del choque séptico (presión arterial sistólica >90mmHg por más de 24 horas sin requerir expansión de volumen y/o catecolaminas, y lactato sérico <2mmol/L) dependiente de catecolaminas (dopamina >10µ/kg/min o cualquier dosis de epinefrina o norepinefrina por más de 48 horas) constó en administrar hidrocortisona 100mg intravenosos cada ocho horas por lo menos durante cinco días vs placebo. Sus resultados fueron una reversión del choque séptico a siete días de 47% (IC 95% 17-77%, p=0.007) siendo esta más importante a 28 días de seguimiento, con una reducción en la mortalidad de 31% (IC 95% 1-61%, p=0.091), sin cambios significativos en variables hemodinámicas entre ambos grupos y sin diferencias en el resultado entre respondedores y no respondedores a la prueba de estimulación con corticotropina, ni en la presencia de efecto adversos como el sangrado de tubo digestivo.

Un año después Briegel y cols²⁴ evaluaron el choque séptico hiperdinámico tratados con hidrocortisona (100mg seguidos de infusión intravenosa de 0.18mg/kg/h durante seis días con subsecuente retiro administrando la dosis inicial antes de las primeras 72 horas del inicio del choque séptico) encontrando en el grupo de tratamiento menores requerimientos de vasopresor y una tendencia a la reversión de la disfunción orgánica aunque sin cambios en la mortalidad o la reversión del choque.

Estos estudios y otros más¹³ también pequeños han provisto la evidencia de que los pacientes con choque séptico tienen una reserva adrenal alterada y que el remplazo de corticoesteroides puede revertir el choque y mejorar la sobrevida; por su parte dos grandes estudios han continuado con la controversia acerca del uso de éstos fármacos.

Con el estudio de Annane y cols²⁵ se generaliza nuevamente el uso de esteroides en el mundo; la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis¹¹, y tres metaanálisis^{26,27,28} entre otros recomiendan el uso de bajas dosis de hidrocortisona en base a este estudio, el cual es un estudio multicéntrico, de orden aleatorio, doble ciego, en grupos paralelos, controlado por placebo. Los pacientes se asignaron de manera aleatoria dentro de las

primeras ocho horas del choque para recibir ya sea 50mg de hidrocortisona intravenosa cada seis horas y 50µg/día de fludrocortisona enteral (asumiendo la posibilidad de una insuficiencia adrenal primaria) por siete días vs placebo. Los pacientes fueron catalogados como respondedores o no respondedores a una prueba de estimulación con 250µg de corticotropina definiendo al no respondedor cuando el incremento en los niveles de cortisol eran <9µg/dL (248nmol/L). El estudio analizó a 299 pacientes encontrando que el 57% de los pacientes que eran tratados con esteroides revertían el mismo al compararlos con placebo (40%). De igual forma, la mortalidad a 28 días fue menor en el grupo de tratamiento de manera general (55% vs 61%) y en los no respondedores (53% vs 63%), sin encontrar diferencias significativas entre los respondedores y con la misma incidencia de eventos adversos en ambos grupos (22% vs 21%) concluyéndose en dicho estudio que el tratamiento con hidrocortisona y fludrocortisona significativamente reducen el riesgo de muerte en pacientes con choque séptico e insuficiencia adrenal relativa. Una de las limitaciones de este estudio es que no se puede saber si el efecto benéfico puede ser atribuido a la hidrocortisona *per se* o a la adición de fludrocortisona.

En el año 2008, Sprung y cols.²⁹ muestra resultados opuestos. Orientado a una población más común de pacientes en choque que no tienen una presión sistólica menor a 90mmHg por más de una hora como plantea Annane y cols. en su diseño de estudio, el estudio CORTICUS evalúa la eficacia y seguridad de bajas dosis de terapia con hidrocortisona en pacientes que habían tenido una respuesta a la estimulación con corticotropina donde el beneficio no está demostrado. CORTICUS es un estudio multicéntrico, de orden aleatorio, doble ciego, controlado por placebo donde se asignaron pacientes para recibir 50mg de hidrocortisona intravenosa cada seis horas o placebo durante cinco días continuando con un desescalamiento a lo largo de seis días (total de 11 días). Mostrando diferencias con respecto al estudio de Annane y cols., como el inicio para la hidrocortisona que podía realizarse en las primeras 72 horas del choque (definido como una presión sistólica menor a 90mmHg a pesar de adecuado remplazo de líquidos o necesidad de vasopresor durante por lo menos una hora), la ausencia de fludrocortisona en el esquema de esteroide, la menor gravedad de los pacientes determinada por el nuevo score fisiológico agudo simplificado (SAPS II por sus siglas en inglés), así como la fuente primaria de infección el tracto gastrointestinal. Los resultados de este estudio no mostraron diferencias en la mortalidad a 28 días en los pacientes recibiendo hidrocortisona vs placebo de manera general (34 vs 36%), ni en el grupo de los respondedores o los no respondedores (29 vs 29% y 39% vs 36% respectivamente); de igual forma no se encuentra diferencia significativa en la reversión del choque en los tres grupos, aunque en el grupo de hidrocortisona la reversión

del choque fue más rápida que en el grupo placebo y también mayor número de episodios de superinfección. Entre las limitaciones de este estudio se encuentran la falta de poder estadístico al enrolar solamente 500 pacientes de 800 proyectados.

En el año 2011 Kalil y Sun concluyen que basado en los umbrales mínimos (RRR >15-25%) para reducción de mortalidad en sepsis severa y choque séptico, el análisis Bayesiano de tres meta análisis consistentemente mostraron que bajas dosis de esteroides no fueron asociadas con beneficios en la sobrevida; Las probabilidades de desarrollar efectos secundarios inducidos por el esteroide (superinfección, sangrado e hiperglucemia) fueron altas para todos los análisis³⁰. Por su parte otro estudio Bayesiano realizado por Moran y cols. en sus conclusiones refiere que un efecto nulo de eficacia en el tratamiento para mortalidad con dosis bajas de esteroides en sepsis severa y choque séptico no puede ser excluida; la eficacia del esteroide tuvo una alta probabilidad de dependencia de edad y factores de riesgo y; no hay efecto demostrado en no respondedores a corticotropina³⁸.

A pesar de lo anterior, el estudio de los efectos de la hidrocortisona y la insuficiencia adrenal relativa en la sobrevida de los pacientes continúa en desarrollo. El estudio HYPOLITE evalúa la eficacia de la hidrocortisona en pacientes con trauma sobre la incidencia de neumonía hospitalaria, la duración de la ventilación mecánica, hiponatremia y muerte, disminuyendo la incidencia de neumonía y aumentando los días libres de ventilación mecánica sin impacto en mortalidad³¹. En el 2009 un brazo del estudio VASST³⁹ evalúa la interacción de la vasopresina y el uso de esteroides por medio de análisis de regresión logística evaluando la mortalidad a 28 días. En los pacientes que usaron hidrocortisona y vasopresina se observó una mortalidad de 35.9% comparada con 44.7% en pacientes con hidrocortisona y norepinefrina (p=0.03) encontrándose lo opuesto en los pacientes que no recibieron esteroides. Finalmente un brazo del estudio CORTICUS⁴⁰ reporta una mayor regresión de falla orgánica a siete días medida por medio del score de valoración secuencial de falla orgánica (SOFA por sus siglas en inglés) en los pacientes con hidrocortisona; a este respecto siendo las principales fallas remitidas la cardiovascular, la hepática y la renal (cuando esta se encontraba al ingreso del paciente).

Efectos fisiológicos de los esteroides están relacionados a su acción sobre el eje hipotálamo hipofisario y sus vías periféricas el sistema simpático y adrenomedular cuya principal función es la de mantener la homeostasis basal y relacionada a estrés. Este sistema de estrés se encuentra activo todo el tiempo, respondiendo a estímulos de distintas índoles circadianas, neurosensoriales, hemodinámicas y del sistema límbico; estas señales incluyen citocinas producidas por una respuesta inflamatoria mediada de manera

inmune como son el factor de necrosis tumoral α , la interleucina 1 (IL-1) y la interleucina 6 (IL-6). La activación de este sistema de estrés mantiene alerta al sujeto, acelera los reflejos motores, mejora la atención y la función cognitiva, disminuye el apetito y el deseo sexual e incrementa la tolerancia al dolor³². Este sistema comienza en los núcleos paraventriculares donde se produce hormona liberadora de corticotropina (CRH), cuya liberación es estimulada por vía de receptores noradrenérgicos α -1, por vasopresina (AVP), sistemas serotoninérgicos y colinérgicos e inhibido por ácido gama amino butírico (GABA), benzodiazepinas y opioides. La liberación de CRH al sistema porta hipofisario favorece la secreción de corticotropina (ACTH) desde las células corticotropas en la hipófisis anterior, la cual a su vez estimula la corteza adrenal para producir cortisol (hidrocortisona). El cortisol regula negativamente la producción de CRH, AVP y corticotropina. El cortisol es el mayor glucocorticoide endógeno sintetizado por la corteza adrenal. El 90% del cortisol circulante se encuentra unido a la proteína transportadora de corticoesteroides siendo el 10% libre restante la forma activa del mismo, el cual puede aumentar significativamente durante la sepsis. La vida media circulante del cortisol varía de 70 a 120 minutos con una vida media biológica de seis a ocho horas. La glándula adrenal no almacena cortisol, este se sintetiza en respuesta a ACTH siendo el colesterol, y en particular el de alta densidad (HDL)²² el principal precursor.

El mecanismo de acción de los glucocorticoides depende de la unión y activación del receptor proteínico intracelular de glucocorticoides de 90kDa (tanto mineralocorticoide como glucocorticoide, ambos con homología estructural y funcional); estos receptores citoplasmáticos migran a su vez al núcleo para unirse a ligandos que expresan o inhiben expresión de genes relacionados. A nivel metabólico los glucocorticoides incrementan los niveles séricos de glucosa mediante un incremento en la gluconeogénesis hepática así como la liberación de ácidos grasos y aminoácidos. A nivel cardiovascular ejercen una acción permisiva para la adecuada contractilidad cardíaca, tono vascular y presión arterial mediada por angiotensina II, epinefrina y norepinefrina, desensibilizando los receptores β e incrementando la expresión de receptores α adrenérgicos³³. En la mediación de la inflamación los glucocorticoides influyen en el tráfico de los leucocitos circulantes principalmente la mediada por linfocitos T_H1, e inhiben muchas funciones de estos y de otras células de respuesta inmune, inhiben la producción de citocinas y otros mediadores de inflamación, inhiben la expresión de moléculas de adhesión celular y sus correspondientes receptores³². El estudio de Oppert en el 2005 evaluó los efectos del uso de hidrocortisona sobre la función inmune encontrando una disminución en los niveles de IL-6 e inhibición de IL-1 asociados a lipopolisacárido sin efectos en los niveles de IL-10⁴¹.

La insuficiencia suprarrenal asociada a la enfermedad crítica (CIRCI por sus siglas en inglés) es definida como una inadecuada actividad de corticoesteroide para la severidad de la enfermedad del paciente²². Últimamente, además del enfoque dirigido a la supresión del eje hipotálamo hipofisario adrenal en la respuesta proinflamatoria excesiva que causa la sepsis, también se ha considerado que la resistencia tisular a los tejidos juega un papel importante. El CIRCI se manifiesta como una insuficiente regulación negativa de factores de transcripción de inflamación mediados por corticoesteroides. La incidencia general de la insuficiencia adrenal del paciente crítico es del 20% siendo esta cercana a 60% de los pacientes con sepsis severa y choque séptico³⁴. Los mecanismos que la producen son múltiples y poco entendidos siendo esta primaria donde se incluye la disminución en la producción de cortisol, ACTH y CRH, fármacos, infecciones y el infarto o hemorragia adrenal; o secundaria a uso crónico de esteroides, tumores hipofisarios o cirugía hipofisaria entre otros²². Esta entidad debe de sospecharse en todos los pacientes con hipotensión refractaria a líquidos y con requerimientos de vasopresor y si bien no hay un nivel de cortisol sérico de corte, niveles $<25\mu\text{g/dL}$ en pacientes altamente estresados puede ser una herramienta útil para el diagnóstico³⁵. Annane y cols. a este respecto reporta que un cambio en el cortisol sérico $<9\text{mg/dL}$ después de una estimulación con corticotropina o una muestra aleatoria de cortisol $<10\text{mg/dL}$ son los mejores predictores de insuficiencia adrenal en el paciente crítico³⁴.

El uso de esteroides no es inocuo. Las complicaciones agudas asociadas al uso de esteroides incluyen la superinfección, hiperglucemia, debilidad muscular, hipernatremia, sangrado de tubo digestivo, arritmias, psicosis y pobre curación de heridas. Sprung y cols. fue el primero en reportar efectos adversos, como parte de los objetivos secundarios de su estudio con dosis supra fisiológicas se incluyó la evaluación de las complicaciones asociadas al uso de corticoesteroides presentando diferencias significativas en la incidencia de superinfecciones (36% dexametasona vs 14% metilprednisolona vs 1% placebo, $p<0.05$)¹⁴; en el meta análisis de Cronin y cols.¹⁹ no encontró diferencia en la frecuencia de infección secundaria en los pacientes tratados con corticoesteroides, sin embargo hubo una tendencia hacia el aumento en la mortalidad por infecciones secundarias en pacientes recibiendo esteroides (riesgo relativo 1.7, IC 95% 0.7-4.12) y la frecuencia de sangrado digestivo se incrementó discretamente en el grupo de tratamiento (Riesgo relativo 1.17, IC 95% 0.79-1.73). El estudio de Annane y cols.²⁵ no encontró diferencias significativas entre los dos grupos en la frecuencia de eventos adversos posiblemente relacionados al uso de corticoesteroides,

vasopresores o procedimientos realizados en UCI. Por su parte el estudio CORTICUS²⁹ reportó en el grupo con hidrocortisona un incremento en la incidencia de superinfecciones incluyendo nuevos eventos de sepsis o choque séptico con un riesgo relativo combinado de 1.37 (IC 95%, 1.05-1.79) así como un incremento en la incidencia de hiperglucemia [RR 1.18 (IC 95%, 1.07-1.31)] e hipernatremia RR 1.58 (IC 95%, 1.13-2.22)]. Un meta análisis reciente no encontró evidencia de que el tratamiento con corticoesteroides estuviera asociado con un incremento en el riesgo de sangrado gastroduodenal, superinfección o debilidad neuromuscular adquirida²⁸. Por su parte, un análisis Bayesiano concluye que las probabilidades de desarrollar complicaciones inducidas por el uso de esteroides fueron altas en todos los análisis [superinfección (0.81 RRI>1%, 0.76 RRI>2%, 0.70 RRI>5%), sangrado intestinal (0.73 RRI>1%, 0.70 RRI>2%, 0.67 RRI>5%) e hiperglucemia (0.99 RRI>1%, 0.97 RRI>2%, 0.94 RRI>5%)]³⁰. La infección por citomegalovirus y el desarrollo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) también han sido descritos¹³.

Considerando todo lo anterior, la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis, al respecto del uso de corticoesteroides sugiere considerar el uso de hidrocortisona intravenosa para adultos con choque séptico cuando la hipotensión responde pobremente a la adecuada reanimación con líquidos y vasopresores con un nivel de evidencia 2C¹¹. El Colegio Americano de Cuidados Críticos Médicos en su consenso internacional sobre recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la insuficiencia de corticoesteroides en el paciente crítico adulto en su sexta recomendación establece que el la Hidrocortisona debe ser considerada en la estrategia de manejo de pacientes con choque séptico, particularmente aquellos que han respondido pobremente a la reanimación con líquidos y agentes vasopresores (con nivel de evidencia 2B)³⁶. Las guías del IMSS por su parte refiere que la hidrocortisona intravenosa se debe administrar únicamente a pacientes adultos en choque séptico en caso de que exista respuesta pobre a la terapia con líquidos y vasopresores (nivel de evidencia IIb)¹². Cada una de las Guías anteriores especificando esquemas de administración, duración y retiro del fármaco.

Al respecto, en un análisis de meta-regresión se confirma una interacción positiva en la interacción dosis/duración y efecto benéfico en la sobrevida de pacientes con uso de corticoesteroides, con menor riesgo de muerte en aquellos con mayor duración de tratamiento a dosis completa, menores dosis diarias y menores dosis acumulativas²⁸.

JUSTIFICACION

A pesar de que existe suficiente evidencia de que los esteroides no benefician la sobrevivencia de los pacientes en choque séptico/sepsis grave su indicación aún es vigente en estos pacientes. Inclusive, la indicación de bajas dosis de esteroides está recomendada con un nivel de evidencia 2C en las guías de la campaña de sobreviviendo a la sepsis y IIb en las guías mexicanas para el tratamiento de la sepsis grave y choque séptico. La recomendación de bajas dosis de esteroides ante la presencia de choque séptico es una indicación común, sin embargo el tiempo de duración y la forma de suspender el tratamiento son menos específicos. La dosis total de esteroides (hidrocortisona) está en relación a aumento en días de estancia hospitalaria, mortalidad por superinfección, días de ventilación mecánica, debilidad muscular, hiperglucemia por lo que en últimas fechas se ha sugerido el uso de un esquema corto de tratamiento para evitar los efectos indeseables. La suposición de que un esquema corto (i.e. durante el tiempo que dure el choque séptico y la dependencia de aminas) de hidrocortisona disminuiría las complicaciones propias a su uso en los pacientes con choque séptico aún no ha sido comparada con el esquema largo de más de siete días a 14 días con dosis de reducción. Por lo tanto, el presente tiene como objetivo observar los efectos secundarios por el uso de esteroides en relación a la dosis total y al esquema de retiro.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En general, las indicaciones actuales sobre el uso de corticoesteroides en base a la evidencia sugieren que este tratamiento no se use en todos los pacientes con choque séptico: aquellos con sepsis severa o con choque séptico estabilizados con líquidos no deben recibir terapia con esteroides³⁷; sin embargo, aún no existen recomendaciones específicas sobre el tiempo de inicio, duración del tratamiento, efecto de la dosis diaria y acumulada y esquema de retiro de los esteroides en el choque séptico.

¿La dosis total de hidrocortisona influye en las complicaciones derivadas de su uso en pacientes con choque séptico?

HIPOTESIS

H0. El esquema "Corto" de hidrocortisona no es igual en número de complicaciones que el esquema "Largo".

H1. El esquema "Corto" de hidrocortisona es igual en número de complicaciones que el esquema "Largo".

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar las complicaciones propias del uso prolongado de hidrocortisona en choque séptico en la UCI del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Abril 2011 a Febrero 2012.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar el tiempo en que el paciente se encuentre en estado de choque séptico.
2. Determinar la cantidad de aminas para el tratamiento de choque séptico.
3. Determinar el número de superinfecciones secundarias al uso de esteroides.
4. Determinar la frecuencia de sangrado de tubo digestivo por uso de esteroides.
5. Determinar la debilidad muscular por el uso de esteroides.
6. Determinar el tiempo que permanece con hiperglucemia secundario al uso de esteroides.
7. Determinar la estancia en UCI.
8. Determinar los días de ventilación mecánica.

METODOLOGIA

DISEÑO

Estudio prospectivo observacional, serie de casos

TIPO DE MUESTRA

A conveniencia

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes en UCI con choque séptico dependiente de vasopresor y que requirieron del uso de esteroides desde Mayo del 2011 hasta Enero del 2012

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con pobre pronóstico o en fase terminal.

Paciente que haya iniciado esteroide antes de su ingreso a la UCI.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes que se encuentren en otro estudio clínico.

Pacientes con otras indicaciones para uso de esteroides.

Pacientes con hipotensión relacionada a sepsis o que respondan al tratamiento inicial de las guías mexicanas para el tratamiento de la sepsis grave y choque séptico.

Pacientes que no se apeguen al procedimiento del protocolo de estudio.

Pacientes que durante el tiempo de estudio retiren su consentimiento informado.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El material de investigación para este estudio consistirá en la información obtenida de la recolección de datos de la UCI de la UMAE de Especialidades del CMN SXXI, la cual se recabará durante el tiempo de estudio.

La hoja de recolección de datos (Anexo IV) contiene el nombre, número de afiliación y datos generales de los pacientes, sus diagnósticos, fecha de ingreso y egreso así como seguimiento diario de variables necesarias para estadificación pronóstica de los pacientes. En este estudio se utilizará únicamente los datos relacionados a uso de vasopresores, de hidrocortisona, días de estancia en UCI, complicaciones asociadas al uso de esteroides, por lo que el nombre y número de afiliación de los pacientes se mantendrán en anonimato. Con esto pretendemos garantizar la confidencialidad de los pacientes.

La investigación se llevará a cabo bajo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (Washington 2002), como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar en la realización de investigación médica en seres humanos. Además, cumple con los criterios de investigación sin riesgo estipulados en el Título segundo, capítulo I, Artículo 17 Sección I del Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud por lo que no se requiere de consentimiento informado de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 23 del mismo reglamento.

PROCEDIMIENTO

Se iniciará la recolección de datos en todos los pacientes que durante el periodo de estudio se encuentren en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del CMN SXXI y presenten durante el transcurso de su estancia sepsis más hipotensión arterial (presión arterial sistólica (PAS) <90mmHg o descenso de más de 40mmHg de la basal) a pesar de una adecuada reposición de líquidos (presión venosa central entre 8-12mmHg, de acuerdo al protocolo de terapia de reanimación temprana dirigida por metas, Anexo II), asociado a datos sistémicos de hipoperfusión tisular (i.e. oliguria, estado mental alterado, cianosis o marcadores séricos como el incremento del lactato sérico), requiriendo

norepinefrina en dosis mayor a $0.05\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y que además se haya iniciado algún esquema de hidrocortisona; y no cumplan con los criterios de exclusión descritos previamente.

La recolección de datos constará en el registro de variables demográficas edad de paciente, género, diagnóstico de ingreso (infeccioso o no infeccioso), procedencia (admisión continua, hospitalización, quirófano u otra UCI), tipo de paciente (quirúrgico o médico), antecedentes patológicos (diabetes, hipertensión, enfermedades crónicas, quirúrgicas, oncológicas o hematológicas y gineco obstétricas) así como el foco infeccioso (sospechoso o confirmado) pudiendo ser este abdominal, respiratorio, de tejidos blandos, neurológico u otros.

Se registrará el promedio de las variables vitales registradas en la hoja diaria de enfermería del día y turno de inclusión al estudio incluyendo la Presión arterial media, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura, uresis y presión venosa central, así como los marcadores bioquímicos asociados a hipoperfusión tisular los cuales son el lactato, la saturación venosa de oxígeno y el pH arterial.

Así mismo, se registrarán los resultados de análisis bioquímicos realizados el día de su inclusión al estudio con los que se disponga incluyendo glucosa, urea, creatinina, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, colesterol, triglicéridos, sodio, potasio, cloro, bilirrubinas y albúmina. Se realizará el cálculo de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y la depuración de creatinina por fórmula de Cockcroft Gault o en su caso por recolección de orina de 24 horas.

Se realizará el cálculo de APACHE II a su ingreso y en caso de presentar falla renal, se catalogará de acuerdo a la clasificación de RIFLE (Anexo V).

Durante su estancia se registrarán la presencia o ausencia de fallas respiratoria ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$), cardiovascular (arritmias letales, paro cardiaco), renal (definida por la escala de RIFLE), gastrointestinal (aumento de enzimas pancreáticas, sangrado, isquemia intestinal o perforación), hepática (hiperbilirrubinemia, incremento de enzimas hepáticas), hematológica (trombocitopenia, prolongación de tiempos de coagulación) o neurológica (delirio, estado de conciencia alterado).

Se dará seguimiento y registro de todos los cultivos realizados durante su estancia en el Servicio incluyendo el tipo de muestra (hemocultivo central, hemocultivo periférico, cultivo de aspirado bronquial, urocultivo, cultivo de punta de catéter, cultivo de secreción o cultivos especiales) y tipo de microorganismo (gram positivo, gram negativo u otro distinto); así mismo se registrará el esquema antimicrobiano que se usó, los días con terapia antimicrobiana,

Durante su estancia en el Servicio se registrará el esquema de esteroide empleado dividiéndose para este fin en esquema corto (hasta 7 días) o esquema largo (más de 7 días) independientemente de la forma de administración (infusión o en bolos, con o sin desescalamiento). Se registrarán las horas totales con esteroide (hasta 50 horas o más de 50 horas), la hora del día en la que se inició la misma (de las 00 horas a las 11 horas y de las 12 horas a las 23 horas), el total de dosis recibida ponderada ($<0.1\text{mg/kg/h}$ o $>0.1\text{mg/kg/h}$) y la dosis acumulada de hidrocortisona ($<1200\text{mg}$ o más de 1200mg).

Se determinarán las horas de choque basadas en el tiempo que tardaron los niveles séricos de lactato en disminuir a cifras por debajo de 2.0mmol/L , el número de horas con vasopresor y la dosis promedio empleada durante el tiempo de choque (medido en $\mu\text{g/kg/min}$) así como la necesidad o no de reiniciarlo una vez suspendido.

Las complicaciones relacionadas a uso de esteroides que se evaluarán son: Superinfección (presencia de nuevas infecciones que aparezcan a las 48 horas o más del inicio de la hidrocortisona), hiperglucemia, hipernatremia, sangrado digestivo (alto o bajo) y debilidad muscular (evaluación clínica de fuerza muscular o ventilación mecánica prolongada).

El día de su egreso se realizará registro de las intervenciones realizadas durante su estancia (traqueostomía, cirugía mayor, pronación, estrategia de protección pulmonar, terapia de remplazo renal) así como de los días de ventilación mecánica y el tipo de egreso (mejoría o defunción).

RECURSOS FINANCIEROS

El fármaco en estudio se encuentra dentro del cuadro básico de medicamentos en la UCI y su empleo es rutinario. Los estudios de laboratorio solicitados son estudios considerados de rutina diaria en la UCI.

La papelería básica y resto de gastos correrán a cargo del investigador principal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizarán con un paquete estadístico SPSS versión 17.

Se determinará la estadística descriptiva con distribución de frecuencias de cada una de las variables. Se realizará la prueba de normalidad de cada una de las variables. Se llevará a cabo análisis inferencial paramétrico o no paramétrico de acuerdo a dicha distribución utilizando comparación de dos variables independientes para las variables continuas.

VARIABLES

INDEPENDIENTE	Esquema de esteroides: 1) Corto 2) Largo
DEPENDIENTE	Superinfecciones Sangrado de tubo digestivo Hiperglucemia Debilidad muscular Hipernatremia Días de estancia en UCI Horas de choque Días de ventilación mecánica Tipo de egreso

VARIABLES DE CONFUSION

Dado que la complejidad del tratamiento de la sepsis grave y choque séptico dependen del pronóstico de ingreso el cual se cuantificará con la escala de APACHE II y de la variedad y oportunidad de tratamientos por lo que nosotros utilizaremos las guías mexicanas de la sepsis grave y choque séptico mediante lista de chequeo.

Variable Independiente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo-Escala	Unidad de Medida
Esquema de Esteroides	Forma en la que se administra la hidrocortisona incluyendo dosis de inicio, mantenimiento, forma de retiro y vía de administración	<p>Esquema Corto</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis máxima de 300mg de hidrocortisona al día administrados en bolo o infusión continúa durante máximo 7 días incluyendo el esquema de desescalamiento en caso de llevarse a cabo <p>Esquema Largo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis máxima de 300mg de hidrocortisona al día administrados en bolo o infusión continúa durante más de 7 días incluyendo el esquema de desescalamiento en caso de llevarse a cabo 	Nominal	<p>Esquema corto 0</p> <p>Esquema largo 1</p>

Variables Dependientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo-Escala	Unidad de Medida
Superinfección	Complicación asociada al uso de esteroides relacionada a nuevo evento de sepsis o choque séptico	Nueva infección ocurriendo 48 horas o más después del inicio de la hidrocortisona	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente 1 Ausente 0
Sangrado gastrointestinal	Complicación asociada al uso de esteroides caracterizada por salida de contenido hemático a través de la vía oral, enteral o rectal	Hematemesis Pozos de café Melena Hematoquezia Rectorragia	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente 1 Ausente 0
Hiperglucemia	Aumento de niveles séricos de glucosa por arriba de rangos establecidos para paciente crítico	Glucosa sérica mayor o igual a 150mg/dL en cualquier día del día 1 al 7	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente 1 Ausente 0

<p>Debilidad muscular</p>	<p>Disminución de fuerza con respecto a ingreso en base a escala de Daniels</p>	<p>5 movimiento vs resistencia max 4 movimiento vs resistencia parc 3 movimiento vence gravedad 2 movimiento no vence gravedad 1 contracción sin movimiento 0 sin contracción</p>	<p>Cualitativa Ordinal Dicotómica</p>	<p>Presente 1 Ausente 0</p>
<p>Hipernatremia</p>	<p>Aumento de niveles séricos de sodio por arriba de rangos establecidos para paciente crítico</p>	<p>Sodio sérico mayor o igual a 150mEq/L en cualquier día del día 1 al 7</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>	<p>Presente 1 Ausente 0</p>
<p>Días de estancia en UCI</p>	<p>Número total de días hospitalizado en cama del Servicio de la UCI del HE CMN SXXI</p>	<p>Total de días hospitalizado</p>	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>Días</p>

Horas de choque	Número de horas totales durante las cuales requirió de norepinefrina para mantener presión arterial en niveles establecidos por guías de manejo empleadas	Total de horas con infusión de norepinefrina	Cuantitativa Continua	Horas
Días de ventilación mecánica	Número total de días requiriendo intubación y soporte de la función pulmonar de manera mecánica	Total de días intubado y con ventilación mecánica	Cuantitativa Continua	Días
Tipo de egreso	Condición en la que el paciente sale de la UCI del HE CMN SXXI	Sobrevive o fallece	Cualitativa Nominal Dicotómica	Sobrevive 1 Fallece 0

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Ene 2011	Feb 2011	Mar 2011	Abr 2011	May 2011	Jun 2011	Jul 2011	Ago 2011	Sep 2011	Oct 2011	Nov 2011	Dic 2011	Ene 2012	Feb 2012
Revisión bibliográfica	X	X	X											
Elaboración de protocolo		X	X	X										
Revisión del Protocolo por el Comité Local de Investigación UMAE HE CMN SXXI IMSS				X	X									
Recolección de datos, y obtención de resultados de UCI de la UMAE HE CMN SXXI IMSS					X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Análisis estadístico								X	X	X	X	X	X	X
Escritura de artículo científico												X	X	X
Tesis													X	X

RESULTADOS

Durante el periodo de Mayo del 2011 a Enero del 2012 ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos 489 pacientes de los cuales 135 (27.6%) presentaron durante su estancia sepsis grave y/o choque séptico. De los anteriores, se eliminaron 70 pacientes del estudio por presentar sepsis grave o choque que respondió a líquidos, 20 por presentar inmunodeficiencias severas o requerir de manera crónica esteroides, 4 por pobre pronóstico a su ingreso y 17 pacientes ya que presentaban datos incompletos, no se apegaban a los criterios del estudio o estaban incluidos en otro estudio. 24 pacientes en choque séptico cumplieron los criterios para considerarlos en nuestro estudio. Ingresaron 14 hombres y 10 mujeres, la edad media fue de 52.75 años (mínimo 17 y máximo 91 años), provenientes del Servicio de Urgencias 5 pacientes, 11 de quirófano, 6 de hospitalización y 2 de otra UCI; 18 de ellos con diagnóstico infeccioso a su ingreso entre los que se incluyen la sepsis abdominal, la neumonía nosocomial y asociada a los cuidados de la salud, absceso profundo de cuello, fascitis necrozante y meningitis; y 6 pacientes con diagnóstico no infeccioso entre los que se incluyen la pancreatitis aguda, el estatus epiléptico, eventos vasculares cerebrales y la insuficiencia cardiaca descompensada que durante su evolución presentó el estado de choque. La dosis promedio de hidrocortisona empleada en el esquema corto fue de 992mg mientras que en el esquema largo fue de 1395mg con diferencia significativa entre ambos grupos ($P=0,05$). En cuanto a la hora del día en la que se inició el esteroide no existió diferencia significativa entre los grupos administrándose en el esquema corto en el 42% de los pacientes entre las 00 y las 11 horas y en el esquema largo fue en el 70% en el mismo horario. Con respecto a la forma de administración ambos grupos recibieron en el 50% de los pacientes infusión pero en el esquema corto de esteroide 3 pacientes (21,4%) desescalaron éste fármaco mientras que en el esquema largo la misma estrategia se realizó en el 90% de los pacientes.

Las características demográficas y los antecedentes se muestran en la tabla 1. Existieron diferencias entre los grupos en relación al género y al tipo de ingreso, presentándose en el esquema corto más número de hombres y de pacientes de tipo quirúrgico. No hubo diferencias entre los grupos con respecto a historia previa o APACHE II al ingreso. En cuanto a los días de ventilación mecánica y de estancia en UCI, el grupo de esquema largo presentó mayor tiempo en ambos.

Tabla 1. Variables demográficas de los pacientes en general y por tipo de esquema de esteroide

Variable (unidad)	General (DS)	Esquema corto (DS)	Esquema largo (DS)	p
Edad (años)	52,34 (±18,6)	54,78 (±17,3)	49,9 (±21,9)	0,41
Género (H/M)	14/10	12/2	2/8	0,03
Diagnóstico al ingreso	19/5	10/4	9/1	0,35
Tipo de paciente (Qx/Med)	18/6	13/1	5/5	0,05
Historia previa				
Diabetes (No.)	6	3	3	0,665
Hipertensión (No.)	7	2	5	0,393
Cardiovascular (No.)	3	3	0	0,279
Neurológica (No.)	1	1	0	
Respiratoria (No.)	1	0	1	
Neoplásicos/Inmunes (No.)	4	2	2	
Falla renal crónica (No.)	0	0	0	
Alérgicos (No.)	4	2	2	
Endocrinos (No.)	5	3	2	
APACHE II	18,08 (±5,7)	18,36 (±5,9)	17,8 (±5,5)	0,81

La tabla 2 muestra los signos vitales, variables de hipoperfusión y estado de choque, No hubo diferencia significativa entre ambos esquemas de esteroide en cuanto a la presión arterial media, presión venosa central, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura o uresis. Así mismo, los niveles de lactato, SvO2 y pH arterial no difirieron entre grupo. En cuanto al uso de vasopresor el grupo de esquema corto mantuvo más dosis de vasopresor sin modificaciones en cuanto a las horas o el reinicio del mismo.

Tabla 2. Signos vitales, de hipoperfusión y vasopresor en general y por tipo de esquema de esteroide

Variable (unidad)	General (DS)	Esquema corto (DS)	Esquema largo (DS)	p
Presión arterial media (mmHg)	75,78 (±11,25)	71,94 (±10,4)	79,63 (±12,1)	0,11
Frecuencia cardiaca (lpm)	88,07 (±14,8)	88,64 (±13,9)	87,5 (±15,7)	0,85
Frecuencia respiratoria (lpm)	19,15 (±5,85)	19,21 (±5,4)	19,1 (±6,3)	0,96
Presión venosa central (mmHg)	11,75 (±4,3)	11,91 (±4,9)	11,59 (±3,7)	0,86
Temperatura (°C)	36,38 (±0,78)	36,564 (±0,91)	36,2 (±0,66)	0,29
Uresis (ml/kg/h)	1,37 (±0,71)	1,157 (±0,99)	1,6 (±0,44)	0,20
Lactato (mmol/L)	3,03 (±2,4)	3,93 (±4,2)	2,13 (±0,6)	0,25
SvO2 (%)	76,76 (±7,05)	76,43 (±6,7)	77,1 (±7,4)	0,60
pH	7,25 (±0,15)	7,26 (±0,14)	7,25 (±0,16)	0,84
Horas choque	27,8 (±22,25)	32,5 (±28,0)	23,1 (±16,5)	0,35
Horas vasopresor	76,25 (±108,6)	68 (±58,5)	84,5 (±158,8)	0,72
Dosis vasopresor (µg/kg/min)	0,9 (±0,71)	1,3 (±0,93)	0,5 (±0,49)	0,02
Reinicio (No. pac)	2,5	1	4	0,12

La tabla 3 muestra los análisis de laboratorio al ingreso del paciente al estudio. En general, no hubo diferencias entre ambos grupos con la excepción de los niveles séricos de sodio que se encontraron más altos en el grupo de esquema corto ($148,5 \pm 7,8$ vs $123,3 \pm 5,9$ mEq/L, $p=0,04$) y las bilirrubinas totales que de igual forma se encontraron más elevadas en el grupo del esquema corto ($2,36 \pm 2,3$ vs $0,8 \pm 0,7$ mg/dL, $p=0,05$).

Tabla 3. Variables de laboratorio al momento de inclusión al estudio en general y por tipo de esquema de esteroide

Variable (unidad)	General (DS)	Esquema corto (DS)	Esquema largo (DS)	p
Glucosa (mg/dL)	191,08 (± 104)	224,86 (± 169)	157,3 (± 39)	0,23
Urea (mg/dL)	72,55 ($\pm 40,1$)	86,21 ($\pm 50,8$)	58,9 ($\pm 29,5$)	0,14
Creatinina (mg/dL)	1,44 ($\pm 0,96$)	1,85 ($\pm 1,35$)	1,04 ($\pm 0,58$)	0,09
Hemoglobina (g/dL)	9,362 ($\pm 1,8$)	9,614 ($\pm 1,84$)	9,11 ($\pm 1,82$)	0,51
Hematocrito (%)	28,85 ($\pm 5,4$)	29,21 ($\pm 5,5$)	28,5 ($\pm 5,4$)	0,75
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	15,37 ($\pm 9,9$)	15,14 ($\pm 8,5$)	15,6 ($\pm 11,3$)	0,91
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	201,64 (± 112)	181,79 (± 96)	221,5 (± 129)	0,39
PaO ₂ /FiO ₂	181,46 (± 89)	174,93 (± 59)	188 (± 119)	0,72
Colesterol (mg/dL)	89,79 ($\pm 19,7$)	82,25 ($\pm 29,9$)	97,33 ($\pm 9,5$)	0,26
Triglicéridos (mg/dL)	157,75 ($\pm 80,8$)	157,17 ($\pm 85,4$)	158,33 ($\pm 76,2$)	0,98
Sodio (mEq/L)	145,35 ($\pm 6,8$)	148,5 ($\pm 7,8$)	142,2 ($\pm 5,9$)	0,04
Potasio (mEq/L)	4,63 ($\pm 1,0$)	4,59 ($\pm 1,05$)	4,67 ($\pm 0,96$)	0,66
Cloro (mEq/L)	111,24 ($\pm 8,1$)	113,79 ($\pm 8,3$)	108,7 ($\pm 7,9$)	0,14
Bilirrubinas totales (mg/dL)	1,58 ($\pm 1,5$)	2,36 ($\pm 2,3$)	0,8 ($\pm 0,7$)	0,05
Albúmina (g/dL)	1,84 ($\pm 0,64$)	1,79 ($\pm 0,97$)	1,9 ($\pm 0,31$)	0,72
Depuración de Cr (ml/min)	69,39 ($\pm 49,9$)	73,29 ($\pm 65,4$)	65,5 ($\pm 34,5$)	0,73

En la tabla 4 se muestran las fallas orgánicas presentadas por grupo de paciente. El grupo de esquema corto presentó mayor número de eventos de fallas cardiovascular, gastrointestinal y renal sin existir diferencia significativa en las mismas a pesar de una tendencia a la significancia en el grupo de falla gastrointestinal para el esquema corto de esteroide. Por otro lado, el grupo de esquema largo presentó mayor número de eventos de falla respiratoria de manera significativa ($p=0,10$). No existieron diferencias significativas en cuanto al número de fallas presentadas aunque existió una tendencia a mayor número de fallas orgánicas en los pacientes que recibieron esquema corto de esteroide.

Tabla 4. Presencia de fallas orgánicas en general y por tipos de esquema de esteroides

Variable	General	Esquema corto	Esquema largo	p
Cardiovascular	7	5	2	0,653
Respiratoria	9	2	7	0,010
Neurológica	8	4	4	0,673
Gastrointestinal	13	10	3	0,095
Renal	13	9	4	0,095
Hepática	9	7	2	0,210
Hematológica	9	6	3	0,678
Numero de fallas				
Una falla	4	2	2	0,68
Dos fallas	8	4	4	
Tres o más fallas	12	8	4	

La tabla 5 muestra los estudios microbiológicos realizados durante el periodo de estudio. El principal foco infeccioso fue el respiratorio seguido del abdominal existiendo diferencias significativas entre los grupos encontrándose mayor número de infecciones abdominales en el grupo de esquema corto y más grupo de infecciones respiratorias en el grupo de esquema largo; sin cambios importantes en cuanto a las infecciones de tejidos blandos o del sistema nervioso, no se evidenció durante el estudio otro foco infeccioso. Con respecto al reporte de cultivos, no hubo diferencia entre grupos para ningún subgrupo, no existió desarrollo en cultivos periféricos ni de punta de catéter. Siete pacientes reportaron infección por microorganismos gram negativos correspondiendo en un 83% de los casos a bacterias de tipo no fermentadoras, dos por gram positivos (71% de *Staphylococcus aureus*), dos por flora mixta, uno con *Cándida* y otro por virus de influenza A H1N1 sin mostrarse diferencias significativas entre ambos grupos de esquema de esteroide. Con respecto al manejo antimicrobiano, no existen diferencias significativas entre los grupos aunque se ve una tendencia al uso de dos antimicrobiano en el grupo de esquema corto mientras que en el esquema largo al uso de tres antibióticos así como la necesidad de cambio en el esquema antimicrobiano. El promedio de días de uso de antibióticos fue mayor en el grupo de pacientes con esquema largo de esteroide con significancia estadística ($p=0,001$). No existió diferencia en cuanto al uso de antifúngicos.

Tabla 5. Variables microbiológicas y esquema antimicrobiano en general y por tipo de esquema de esteroide

Variable	General	Esquema corto	Esquema largo	p
Foco infeccioso (No.)				
Abdominal	9	9	0	0,007
Respiratorio	10	3	7	
Tejidos blandos	4	1	3	
Sistema nervioso	1	1	0	
Cultivos (No.)				
Hemocultivos	4	2	2	1,0
Aspirado bronquial	8	4	4	0,67
Urocultivo	3	1	2	0,55
Cultivo de Secreción	4	2	2	1,0
Microbiología (No.)				
Gram negativo	7	4	3	0,96
Gram positivo	2	1	1	
Otros	4	2	2	
Esquema antibiótico (No.)				
Monoterapia	3	2	1	0,12
Terapia doble	10	8	2	
3 o más antibióticos	11	4	7	
Cambio esquema	9	3	6	
Días antibiótico (DS)	12,26 (±5,0)	8,42 (±5,0)	16,1 (±5,0)	0,001
Antifúngico	7	2	5	0,85

En cuanto a la presencia de complicaciones asociadas al uso de hidrocortisona, se realizaron tablas de contingencia (tablas 6 a 10) las cuales se muestran a continuación. Existió diferencia significativa en el grupo de sangrado digestivo siendo mayor en el grupo de esquema largo ($p=0,006$).

Tabla 6. Tabla de contingencia y prueba de Chi cuadrada para superinfección

			superinfeccion		Total
			0	1	
GRUPOS	GRUPO CORTO	Recuento	11	3	14
		% dentro de GRUPOS	78,6%	21,4%	100,0%
		% del total	45,8%	12,5%	58,3%
	GRUPO LARGO	Recuento	8	2	10
		% dentro de GRUPOS	80,0%	20,0%	100,0%
		% del total	33,3%	8,3%	41,7%
Total	Recuento		19	5	24
	% dentro de GRUPOS		79,2%	20,8%	100,0%
	% del total		79,2%	20,8%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica ...	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,007 ^a	1	,932		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,007	1	,932		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,668
Asociación lineal por lineal	,007	1	,934		
N de casos válidos	24				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,08.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 7. Tabla de contingencia y prueba de Chi cuadrada para hiperglucemia

			hiperglucemia		Total
			0	1	
GRUPOS	GRUPO CORTO	Recuento	5	9	14
		% dentro de GRUPOS	35,7%	64,3%	100,0%
		% del total	20,8%	37,5%	58,3%
	GRUPO LARGO	Recuento	3	7	10
% dentro de GRUPOS		30,0%	70,0%	100,0%	
% del total		12,5%	29,2%	41,7%	
Total		Recuento	8	16	24
	% dentro de GRUPOS	33,3%	66,7%	100,0%	
	% del total	33,3%	66,7%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica ...	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,086 ^a	1	,770		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,086	1	,769		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,561
Asociación lineal por lineal	,082	1	,774		
N de casos válidos	24				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,33.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 8. Tabla de contingencia y prueba de Chi cuadrada para hipernatremia

			hipernatremia		Total
			0	1	
GRUPOS	GRUPO CORTO	Recuento	9	5	14
		% dentro de GRUPOS	64,3%	35,7%	100,0%
		% del total	37,5%	20,8%	58,3%
	GRUPO LARGO	Recuento	4	6	10
		% dentro de GRUPOS	40,0%	60,0%	100,0%
		% del total	16,7%	25,0%	41,7%
Total	Recuento		13	11	24
	% dentro de GRUPOS		54,2%	45,8%	100,0%
	% del total		54,2%	45,8%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica ...	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,386 ^a	1	,239		
Corrección por continuidad ^b	,580	1	,446		
Razón de verosimilitudes	1,395	1	,238		
Estadístico exacto de Fisher				,408	,223
Asociación lineal por lineal	1,328	1	,249		
N de casos válidos	24				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,38.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 9. Tabla de contingencia y prueba de Chi cuadrada para sangrado de tubo digestivo

			sangrado digestivo		Total
			0	1	
GRUPOS	GRUPO CORTO	Recuento	14	0	14
		% dentro de GRUPOS	100,0%	0,0%	100,0%
		% del total	58,3%	0,0%	58,3%
	GRUPO LARGO	Recuento	5	5	10
		% dentro de GRUPOS	50,0%	50,0%	100,0%
		% del total	20,8%	20,8%	41,7%
Total	Recuento	19	5	24	
	% dentro de GRUPOS	79,2%	20,8%	100,0%	
	% del total	79,2%	20,8%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica ...	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,842 ^a	1	,003		
Corrección por continuidad ^b	6,070	1	,014		
Razón de verosimilitudes	10,701	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				,006	,006
Asociación lineal por lineal	8,474	1	,004		
N de casos válidos	24				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,08.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 10. Tabla de contingencia y prueba de Chi cuadrada para debilidad muscular

			debilidad muscular		Total
			0	1	
GRUPOS	GRUPO CORTO	Recuento	14	0	14
		% dentro de GRUPOS	100,0%	0,0%	100,0%
		% del total	58,3%	0,0%	58,3%
	GRUPO LARGO	Recuento	8	2	10
		% dentro de GRUPOS	80,0%	20,0%	100,0%
		% del total	33,3%	8,3%	41,7%
Total	Recuento	22	2	24	
	% dentro de GRUPOS	91,7%	8,3%	100,0%	
	% del total	91,7%	8,3%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica ...	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,055 ^a	1	,081		
Corrección por continuidad ^b	,997	1	,318		
Razón de verosimilitudes	3,760	1	,052		
Estadístico exacto de Fisher				,163	,163
Asociación lineal por lineal	2,927	1	,087		
N de casos válidos	24				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,83.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

No hubo diferencias en las estrategias de protección pulmonar ($p=1,0$) o de terapia de remplazo renal ($p=0,114$) empleadas para ambos grupos. En cuanto a los días de ventilación mecánica el promedio general de días fue de $10,53 \pm 5,2$ días (existió diferencia significativa entre los grupos con $6,57 \pm 5,2$ días para el esquema corto vs $14,5 \pm 5,2$ días para el esquema largo, $p=0,001$). De igual manera el promedio de días de estancia en UCI fue de $12,83 \pm 6,5$ días con menor número de días el esquema corto ($8,36 \pm 5,7$ vs $17,3 \pm 7,3$ días, $p=0,003$). Con respecto al tipo de egreso del Servicio, el 33,3% de los pacientes se egresó por defunción sin existir diferencia significativa entre los grupos ($p=0,388$).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio mostró que los esquemas largos de hidrocortisona en choque séptico se encuentran asociados a mayor dosis del esteroide con incremento en el número de días de antibiótico, incremento en los días de ventilación mecánica y de estancia en UCI así como mayor número de eventos de sangrado de tubo digestivo comparado con un esquema corto de hidrocortisona.

Nuestro estudio planteó que el beneficio poco claro sobre la mortalidad en el choque séptico con el uso de esteroides es consecuencia de las complicaciones derivadas del uso de la hidrocortisona. Ante lo anterior es fácil suponer que mayor dosis del fármaco o mayor tiempo de exposición al mismo tenga como consecuencia mayor número de eventos adversos. Previamente, en la revisión sistemática de Annane y cols.²⁸ se realizó un estudio de meta regresión confirmando una interacción positiva en la interacción dosis/duración y efecto benéfico en la sobrevivencia de pacientes con uso de corticoesteroides, con menor riesgo de muerte en aquellos con mayor duración de tratamiento a dosis completa, menores dosis diarias y menores dosis acumulativas; por otra parte los estudios Bayesianos y meta análisis más recientes^{38,41} aún incapaces de definir efecto en mortalidad no muestran diferencias significativas en cuanto a la presencia de complicaciones derivadas de la hidrocortisona. En nuestro estudio el grupo con esquema corto de esteroide mantenía menor duración de esteroide a dosis completa (7 días), con bajas dosis diarias y con menores

dosis acumulativas y si bien tampoco mostró diferencias en cuanto al desenlace si mostró menor presencia de eventos de sangrado de tubo digestivo al compararlo con el esquema largo, la cual tiene una incidencia en los estudios realizados de hasta 7% (comparado con 16% encontrado en nuestro estudio) y sin peso estadístico reportado previamente como ha sido la superinfección^{29,39}, la hiperglucemia o la hipernatremia²⁹. Nuestro estudio en ninguna de estas tres complicaciones reporto diferencia estadística entre los grupos, aunque la incidencia de los mismos es cercana a lo reportado en la literatura (20,8 vs 25% para superinfección, 70% vs 85% para hiperglucemia, 33,3% vs 29 para hipernatremia). La presencia de debilidad muscular en nuestro estudio fue mayor a la reportada en otros lados, suponemos se deba a no contar con un método objetivo de valoración.

En relación al manejo antimicrobiano, nuestro estudio mostró mayor número de días con antimicrobiano en el esquema largo de hidrocortisona y con una tendencia al mayor número de cambios de esquema antimicrobiano independientemente de la gravedad determinada por APACHE II no presentó diferencias entre grupos ni por el hecho de que el grupo con esquema corto de esteroide presentó mayor número de fallas, más altos niveles de lactato con mayor requerimiento de dosis de vasopresor y menor uso de antimicrobianos. En nuestro conocimiento ningún estudio ha buscado la relación que existe entre el uso de hidrocortisona y el tiempo de duración de manejo antimicrobiano; el estudio de Annane y cols.²⁵ hace referencia solamente al uso apropiado de antimicrobiano y el tiempo de inicio del mismo con respecto al choque. De igual forma, en el grupo con esquema largo de esteroide los días de ventilación mecánica y de estancia en UCI son mayores que los reportados para el grupo con esquema corto; al respecto ningún estudio ha mostrado diferencias significativas en días de estancia o ventilación mecánica. Al revisar las variables demográficas observamos que existen diferencias significativas entre los grupos para las variables de género y tipo de paciente. Así mismo, al revisar las fallas presentadas, existen diferencias entre los grupos presentando mayor falla gastrointestinal el grupo de esquema corto y mayor número de falla respiratoria el grupo de esquema largo aunque sólo éste último mostrando diferencia significativa. La presencia de mayor falla gastrointestinal en el esquema corto puede estar asociada al mayor número de paciente de tipo quirúrgico referida previamente. Por otra parte, el aumento en los días de ventilación mecánica y en la estancia en UCI pueden llevar relación con la presencia de mayor falla respiratoria en el esquema largo, aunque no es factible determinar si esta asociación es por si misma consecuencia directa de la falla del uso de esteroide o del abuso de antimicrobianos ya que como se muestra en el grupo de

esquema largo hay una mayor tendencia al uso de esquema antimicrobiano triple lo cual se explica por el aumento en el número de infecciones respiratorias en dicho grupo; una vez más reiniciando el círculo vicioso descrito (el tipo de infección favorece el manejo antimicrobiano que asociado al uso prolongado de esteroides favorecen la sobreinfección ajustando nuevamente el esquema antimicrobiano y prolongando el tiempo de ventilación mecánica y estancia en UCI).

Es sabido que existen estudios de uso de esteroides en neumonía también con resultados poco contundentes. Recientemente el estudio HYPOLITE³¹ en pacientes con traumatismo craneoencefálico encontró una disminución del riesgo de neumonía adquirida en el hospital en pacientes sometidos a un esquema de dosis bajas de hidrocortisona comparado contra placebo. También es claro el beneficio como soporte para la respuesta inflamatoria para algunas poblaciones de pacientes como aquellos con neumonía por *Pneumocystis jiroveci*⁴². Al respecto de la influenza por virus AH5N1, en la última actualización de recomendaciones emitidas por la Organización mundial de la Salud se estipula que estos no deben ser administrados de manera rutinaria debido a que no han mostrado ser efectivos y pueden resultar en eventos adversos. La revisión de Cochrane realizada en el 2011⁴⁴ sobre esteroides en neumonía concluye que en la mayor parte de los pacientes con neumonía, los corticoesteroides son generalmente benéficos para acelerar el tiempo de resolución de los síntomas, sin embargo, la evidencia actual no es lo suficientemente fuerte para generar recomendaciones. El brazo del estudio CORTICUS⁴⁰ que valoró SOFA no encontró diferencia significativa para la resolución de la falla pulmonar como lo hizo para la falla cardiovascular y la hepática. En nuestro estudio, como se comentó previamente la mayor parte de los pacientes con foco infeccioso respiratorio ingresaron al grupo de esquema largo de esteroide lo cual explica el aumento en la falla respiratoria, sin embargo, a pesar de lo que se describe en la literatura no encontramos aceleración en la resolución de síntomas pero si mayor número de días de ventilación mecánica. La probable causa ya se comentó previamente.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentran el hecho de que el tamaño de la muestra es pequeño en donde se puede tener el error tipo I considerando diferencia cuando realmente no existe, por lo que se sugiere realizar un estudio aleatorio controlado. Dada la distribución del choque séptico en el presente estudio que semeja a lo reportado en otros ensayos clínicos asumimos que tiene validez clínica y de ahí que podamos dar manifestaciones al respecto.

CONCLUSION

Nuestro estudio mostró que el uso prolongado de hidrocortisona se asocia a un incremento en el número de eventos de sangrado de tubo digestivo, con una probable participación en el aumento de los días con ventilación mecánica y estancia hospitalaria.

REFERENCIAS

1. Martin G, Mannino D, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Eng J Med*. 2003; 348:1546-1554.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al; for the EPIC II group of investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302(21):2323-2329.
3. Morrell M, Micek S, Kollef M. The management of severe sepsis and septic shock. *Infect Dis Clin N Am*. 2003; 23:485-501.
4. Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI). Base de datos de defunciones generales totales por principales causas de mortalidad 2008 [en línea]: <<http://www.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo107&s=est&c=23587>> [Consulta: 29 Marzo 2011].
5. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos de egresos hospitalarios por mortalidad en instituciones públicas, 2004-2009. [en línea]: *Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS)*. [México]: Secretaría de Salud. <<http://www.sinais.salud.gob.mx>> [Consulta: 29 Marzo 2011].
6. Cabrera A, Laguna G, Lopez G, Villagomez A, Mendez R, Guzman R. Mecanismos patogénicos en sepsis y choque séptico. *Med Int Mex*. 2008;24(1): 38-42.
7. Soberanes L, Salazar D del C, Cetina MA. Morbimortalidad en 10 años de atención en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General Agustín O'Horan de Mérida, Yucatán. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2006; 20(2):65-68.
8. Carrillo-Esper R, Carrillo-Cordova JR, Carrillo-Cordova LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj*. 2009; 77:301-308.
9. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al; for the EPIC II group of investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302(21):2323-2329 Suppl eFig4.
10. Caballero E, Gallegos PH, Vázquez de Anda GF. Comparación de riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda en pacientes con sepsis grave y choque séptico con infecciones de origen abdominal y respiratorio. Tesis de especialidad. UNAM. 2011. México D.F.

11. Dellinger R, Levy M, Carlet J, Bion J, Parker M, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2008. *Crit Care Med.* 2008; 36(1):296-327.
12. De la Fuente JJ, Díaz R, Franco C, Gonzalez H, Jimenez E, et al. Diagnóstico y tratamiento de sepsis grave y choque séptico en el adulto. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2008.
13. Sprung C, Goodman S, Weiss Y. Steroid therapy for septic shock. *Crit Care Clin.* 2009; 25:825-834.
14. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med.* 1984; 311:1137–1143.
15. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 1987; 317:653–658.
16. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med.* 1987; 317:659–665.
17. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992; 101(6):1644–1655.
18. Lefering R, Neugebauer EAM. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 1995; 23:1294–1303.
19. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med.* 1995; 24:1430–1439.
20. Rothwell PM, Udwadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet.* 1991; 337:582-583.
21. Annane D, Sébille V, Troché G; et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA.* 2000; 238(8):1038-1045.
22. Marik P. Critical Illness-related corticosteroid insufficiency. *Chest.* 2009; 135:181-193.
23. Bollaert PE, Charpentier C, Levy S, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med.* 1998; 26:645–650.

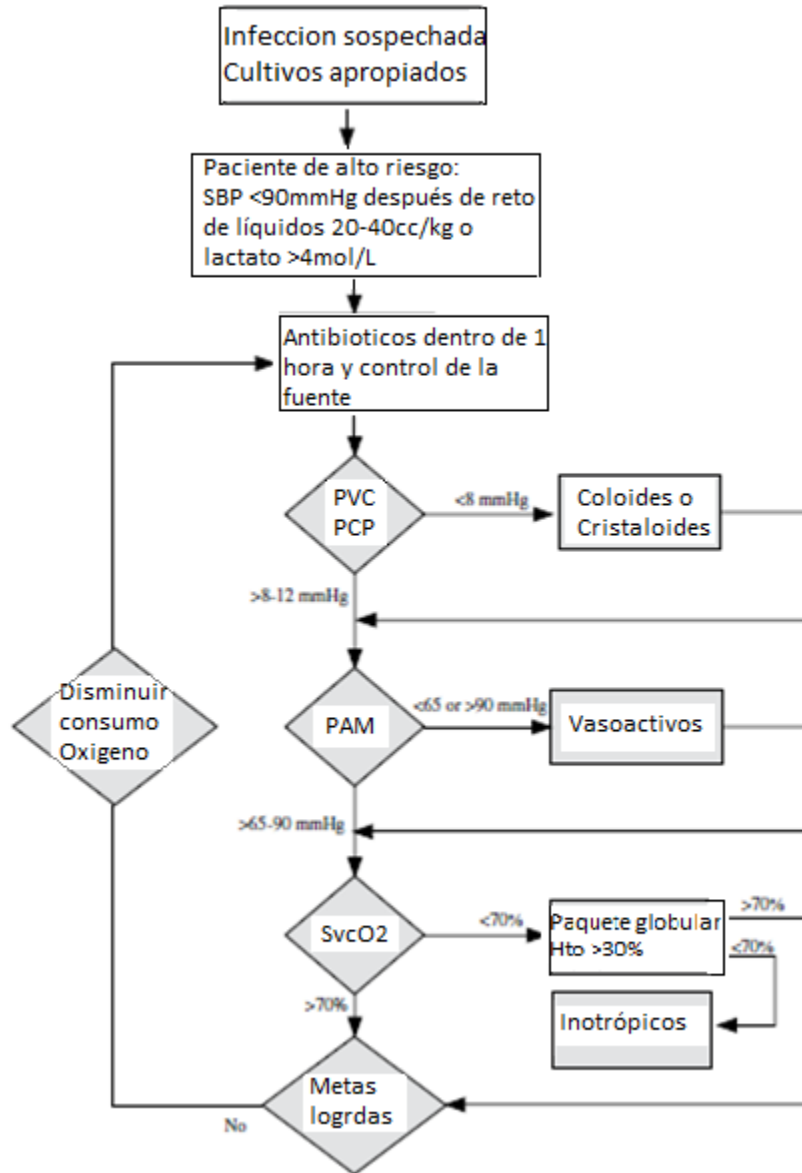
24. Briegel J, Frost H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single center study. *Crit Care Med*. 1999; 27:723–732.
25. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002; 288:862–870.
26. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2004; 329:480–488.
27. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, et al. Meta-analysis: the effects of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med*. 2004; 141:47–56.
28. Annane D, Bellissant E, Bollaert P, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults, a systematic review. *JAMA*. 2009; 301(22):2362-2375.
29. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al, for the Corticus Study Group. The CORTICUS randomized, double-blind, placebo-controlled study of hydrocortisone therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008; 358:111–124.
30. Kalil A, Sun J. Low-dose steroids for septic shock and severe sepsis: the use of Bayesian statistics to resolve clinical trial controversies. *Intensive Care Med*. 2011; 37:420-429.
31. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P; et al. from the Randomized controlled HYPOLITE Study. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma. *JAMA*. 2011; 305(12): 1201-1209.
32. Chrousos G, Flier J, Underhill L. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1995; 30(20):1351-1362.
33. Duarte J, Díaz S, Vargas RB, Rubio J, Lee Eng V. Disfunción adrenal en pacientes con choque séptico ¿Son útiles los esteroides?. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2005; 19(5):172-182.
34. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, et al. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am J Respi Crit Care Med*. 2006; 174:1319-1326.
35. Marik P, Zaloga G. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit care med*. 2003; 31:141-145.
36. Marik P, Pastores S, Annane D, Meduri U, Sprung C, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critical ill adult patients: Consensus statements from an international task force by de American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008; 36: 1937-1949.

37. Sprung C, Breiz M, Goodman S, Weiss Y. Corticosteroid therapy for patients in septic shock: Some progress in a difficult decision. *Crit care med.* 2011; 39:571-574.
38. Moran J, Graham P, Rockliff S, Bersten A. Updating the evidence for the role of corticosteroids in severe sepsis and septic shock: A Bayesian meta-analytic perspective. *Crit Care.* 2010; 14:R134.
39. Russell J, Walley K, Gordon A, Cooper DJ, Hébert P, et al. Interaction of vasopressin, corticosteroid treatment and mortality of septic shock. *Crit Care Med.* 2009; 37: 811-818.
40. Moreno R, Sprung C, Annane D, Chevret S, et al. Time course of organ failure in patients with septic shock treated with hydrocortisone: Results of the Corticus study. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 1765-1772.
41. Sligl W, Milner D, Sundar S, Mphatswe W, Majumdar S. Safety and Efficacy of corticosteroids for the treatment of Septic Shock. *CID*, 2009; 49: 93-101.
42. Gagnon S, Bota A, Fischl M, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*, 1990; 323:1444–1450.
43. Napolitano N, Park P, Raghavendran K, Bartlett R. Nonventilatory strategies for patients with life-threatening 2009 influenza and severe respiratory failure. *Crit Care Med*, 2009; 38[Suppl.]: e70-e90.
44. Chen Y, Li K, Pu H, Wu T. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD007720. DOI: 10.1002/14651858.CD007720.pub2.

ANEXOS

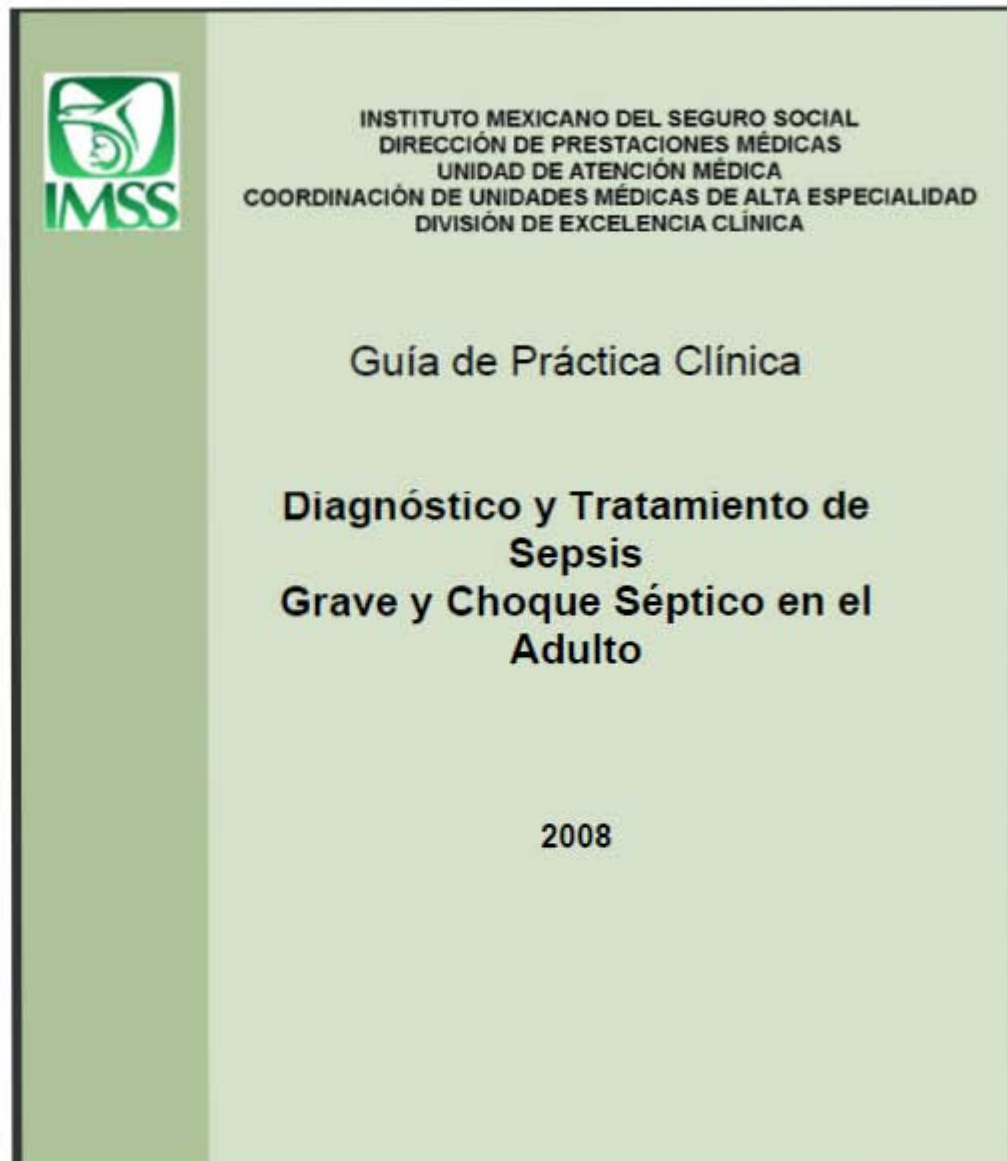
- I.** Protocolo de reanimación temprana dirigida por metas o también conocido como Protocolo de Rivers.
- II.** Guía Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis Grave. y Choque Séptico en el Adulto.
- III.** Hoja de recolección de datos.
- IV.** Escalas APACHE II y RIFLE.

Anexo I. Protocolo de Reanimación temprana dirigida por metas



SBP Presión arterial sistólica. PVC Presión venosa central, PCP presión de oclusión capilar pulmonar, PAM presión arterial media. SvcO2 Saturación venosa central de oxígeno.

Rivers E, Coba V, Visbal A; et al. Management of Sepsis: Early resuscitation. *Clin chest med.* 2008; 29: 689-704.



Anexo III. Hoja de Recolección de Datos

Edad _____ Género _____ Procedencia _____ Tipo _____ (medico o quirúrgico) _____ Fecha _____
 Diagnóstico(s) _____ Antecedentes: _____

Diabetes _____ Hipertensión _____ Falla renal _____ Falla hepática _____ Falla cardiaca _____ Neumopatía _____

Foco infec. _____ Sospechoso o confirmado _____

Cultivos: Bronquial _____ HC central _____ HC perif. _____ Urocultivo _____ Punta catéter _____ Otros: _____

Sensibilidad: _____
 Manejo antibiótico: _____

Glucosa _____ Urea _____ Creatinina _____ BUN _____ NaUr _____ K Ur _____
 Leucocitos _____ Plaquetas _____ Lactato _____ pO2/FiO2 _____ Colesterol _____ HDL _____
 Na _____ K _____ Cl _____ Bilirrubinas _____ CPK _____ Albumina _____

APACHE II (Ingreso):

SOFA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28							

Dep Creat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28							

Hora inicio Esteroide _____ Horas NE _____ Días choque _____ ¿Reinició? _____
 Día/Hora retiro esteroide _____ Dosis max _____ Dosis acumulada esteroide _____

Complicaciones Superinfección _____ Hiperglucemia _____ Sangrado Digestivo _____
 Hipernatremia _____ Debilidad muscular _____

Intervenciones Procedimiento quirúrgico _____
 Terapia remplazo renal _____ Otros efectos adversos _____ Días en UCI _____
 Días ventilación mecánica _____ ¿Protección pulmonar? _____ Proteína C _____ Tipo de egreso _____

Notas agregadas: _____

Anexo IV. Escalas empleadas en el estudio

APACHE II

Variables fisiológicas	Rango elevado				Rango bajo				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (axial +0.5°C)	≥ 41	39-40.9°		38.5-38.9°	36-35.9°	34-35.9°	32-33.9°	30-31.9°	≤29.9°
Presión arterial media (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Frecuencia Cardíaca (respuesta ventricular)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxigenación: elegir a o b									
a. si FiO2 ≥ 0,5 anotar PA-aO2	≥ 500	350-499	200-349		<200				
b. si FiO2 < 0,5 anotar PaO2					> 70	61-70		55-60	≤55
*Ph arterial (preferido)	≥ 7.7	7.6-7.59		7.5-7.49	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
*HCO3 sérico (venoso mEq/l)	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Na+ sérico (mEq/l)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
K+ sérico (mEq/l)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
*Creatinina sérica (md/dl)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
*Doble puntuación en caso de fallo renal agudo									
Hematocrito (%)	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos (total/mm3 en miles)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Escala de Glasgow									
Puntuación=15- Glasgow actual									
A. APS (Acute Physiology Score) Total: suma de las 12 variables individuales									
B. Puntuación por edad (≤ 44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 4 puntos; >75 = 6 puntos)									
C. Puntuación por enfermedad crónica									
Puntuación APACHE II (suma de A+B+C)									

Puntuación por enfermedad crónica: Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido, corresponde 5 puntos en caso de postquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos, y 2 puntos en caso de postquirúrgicos de cirugía electiva.* Fuente: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;10:818-29.

CLASIFICACION DE RIFLE		
Estadio	Tasa de Filtrado Glomerular	Gasto Urinario
Riesgo (R)	Creatinina Sérica (CreS) x 1.5	<0.5 ml/kg/h x 6 h
Daño (I)	CreS x 2	<0.5 ml/kg/h x 12 h
Falla (F)	CreS x 3 o CreS > 4 o un incremento agudo >0.5 mg/dl	<0.3 ml/kg/h x 24 h
Lesión (L)	Perdida completa de la Función Renal por > 4 semanas	
ERC (E)	Enefermedad Renal Terminal por más 3 meses	

Bellomo et al. *Critical Care* 2004, 8:R204-R212 (DOI 10.1186/cc2872)