

11224



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

33

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO  
NACIONAL LA RAZA

## HIPOCORTISOLEMIA E HIPOTENSION ARTERIAL REFRACTARIA

**TESIS DE POSGRADO**  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA DEL  
ENFERMO ADULTO EN ESTADO CRITICO  
**P R E S E N T A :**  
**DR. JUAN JESÚS RAMÍREZ DE REZA**



ASESORES:  
DR. FERNANDO MOLINAR RAMOS  
DRA. MARIA INES VASQUEZ HERNANDEZ  
DR. JOSE ANGEL BALTAZAR TORRES

MÉXICO, D.F.

2001

289569



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"




---

DR. JESÚS ARENAS OSUNA  
JEFE DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MEDICAS

---

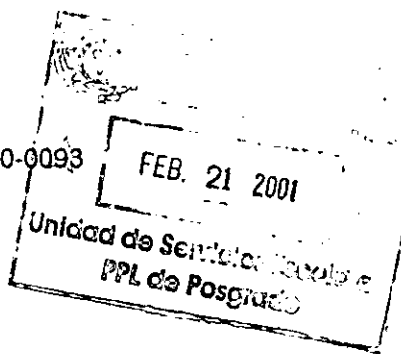
DR. FERNANDO MOLINAR RAMOS  
TITULAR DEL CURSO DE  
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO



---

DR. JUAN JESÚS RAMÍREZ DE REZA  
RESIDENTE DE CUARTO AÑO  
DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO

TESIS No:2000-690-0093



## **RESUMEN**

### **TITULO:**

Hipocortisolemia e hipotensión arterial refractaria.

### **OBJETIVO:**

Conocer la incidencia de hipocortisolemia en pacientes con hipotensión arterial refractaria.

### **MATERIAL Y METODOS:**

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal y descriptivo durante el período de tiempo comprendido del 1 de agosto al 31 de diciembre del 2000 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza". Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos y con hipotensión arterial refractaria al uso de fármacos vasopresores a dosis terapéuticas y con normovolemia. Se excluyeron pacientes con insuficiencia renal crónica, insuficiencia adrenal, cardiopatía isquémica, uso previo de esteroides y uso de sedantes en dosis altas. Se registró el sexo, la edad, el diagnóstico de ingreso, la severidad de la enfermedad estimada mediante la escala APACHE II, la tensión arterial media (TAM), la presión venosa central (PVC), el tipo de fármacos vasopresores utilizados y el nivel sérico de cortisol. Se calculó el intervalo de confianza del 95% para proporciones en pequeñas muestras para la frecuencia de hipocortisolemia.

### **RESULTADOS:**

Se estudiaron 28 pacientes, 15 (54.6%) hombres y 13 (46.4%) mujeres, con edad promedio de  $51.78 \pm 13.43$  años. La calificación de la severidad de la enfermedad fue de  $21.07 \pm 5.03$  puntos, la TAM de  $56.91 \pm 8.48$  mmHg y la PVC de  $9.96 \pm 2.66$  cmH<sub>2</sub>O. En promedio el nivel sérico de cortisol fue de  $46.75 \pm 58.22$  µg/dl, con rango de 6.6 a 296 µg/dl. Dos (7.14%) pacientes presentaron hipocortisolemia (IC 95% 2.53-11.75).

### **CONCLUSIONES:**

La incidencia de hipocortisolemia en pacientes con hipotensión arterial refractaria de nuestra unidad es relativamente baja, sin embargo, es mayor a la reportada en la literatura. Es necesario incrementar el tamaño de la muestra para realizar una estimación más confiable.

### **PALABRAS CLAVES:**

Hipocortisolemia, hipotensión arterial refractaria, incidencia.

## **ABSTRACT**

### **TITLE:**

Hypocortisolism and refractory arterial Hypotension.

### **OBJECTIVE:**

To find out the incidence of hypocortisolism in patients with refractory arterial hypotension.

### **MATERIAL AND METHODS:**

A prospective, descriptive, transverse and observational study was undertaken, during the period 1<sup>st</sup> August –October 31 2000, It was carried out in the Intensive Care Unit of the "Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional La Raza". All patients 18 years and older with refractory arterial hypotension were included. Other criterias for inclusion were: therapeutic doses of vasoactive medication and normal volemia. Exclusion criteria were: chronic renal failure, adrenal insufficiency, use of steroids, ischemic heart disease, and high dose of sedatives.

The following data was collected: age, gender, diagnosis, APACHE II score, medium arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), type of vasopressors used and serum levels of cortisol.

We used the a calculation of the 95% confidence interval for proportions in small samples for the hypocortisolism frequency.

### **RESULTS:**

28 patients admitted to the ICU were included. 15 were men (54.6%) and 13 women (46.4%). The average age was  $51.78 \pm 13.43$  years. The average score of the APACHE scale was  $21.07 \pm 5.03$ , whilst the medium arterial pressure was  $56.91 \pm 8.48$  mmHg. The average central venous pressure was  $9.96 \pm 2.66$  cmH<sub>2</sub>O and the serum levels of cortisol was  $46.75 \pm 58.22$  µg/dl, the ratio was 6.6 to 296 µg/dl. two (7.14%) patients had hypocortisolism (IC 95% 2.53-11.75).

### **CONCLUSION:**

The incidence of hypocortisolism in patients with refractory arterial pressure in our Unit is lower, however we found a higher incidence than reported in the literature previously. Is required to increase the sample for obtain a more exact estimation.

### **KEY WORDS:**

Hypocortisolism, Refractory Arterial Hypotension, incidence.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El cortisol es una hormona esteroidea glucocorticoide derivada del metabolismo del colesterol y producida en la corteza de la glándula suprarrenal bajo la influencia de la hormona hipotalámica corticotropina (ACTH). Su liberación hacia la circulación obedece a un ciclo circadiano y la hormona libre, aproximadamente el 5% del total, es la metabólicamente activa y la que ejerce sus efectos sobre los tejidos blanco (1). Se transporta en sangre unida a proteínas, principalmente a la globulina transportadora del cortisol, aunque una pequeña parte es transportada por los eritrocitos (2).

Los efectos del cortisol en el organismo son múltiples. Participa en el metabolismo intermediario de los nutrientes, su acción es mediada por los receptores de los glucocorticoides tipo II y su principal efecto es la regulación del metabolismo de las proteínas, carbohidratos y lípidos (1,3,4,5,6). En sangre actúa como un antagonista de la insulina, disminuyendo la captación de glucosa por los tejidos y permitiendo el incremento de los niveles séricos de glucosa. Favorece la gluconeogénesis y tiene un efecto catabólico sobre las proteínas, por lo que incrementa la excreción urinaria de nitrógeno. Tiene efectos antiinflamatorios mediados principalmente por mecanismos de inhibición de citocinas y alteraciones de la microcirculación, que modulan la respuesta inflamatoria a través del eje inmunoadrenal en situaciones de estrés tales como la sepsis (1,7).

Los niveles séricos de cortisol y ACTH se incrementan en respuesta a una variedad de estímulos como el dolor, la fiebre, la hipovolemia, etc. Durante los procedimientos quirúrgicos también se ha observado la elevación de ambas hormonas, sobre todo en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca y circulación extracorpórea (4,8,9). El tiempo de normalización de los niveles séricos de cortisol posterior a los procedimientos quirúrgicos es de 24 a 48 horas, aunque este tiempo correlaciona con la magnitud de la cirugía y la elevación hormonal se perpetúa en los pacientes críticamente enfermos (10,11).

El cortisol también interviene en el tono vascular ante los vasoconstrictores circulantes y regula la permeabilidad vascular durante la inflamación (4). En los pacientes con choque séptico se ha descrito una elevación de los niveles séricos de cortisol y ACTH, en comparación con los pacientes no sometidos a estrés (10,12). Esta elevación hormonal es considerada una respuesta de adaptación al estrés en los pacientes críticos y se ha descrito su ausencia en pacientes con dependencia a fármacos vasoactivos e incluso en estados de choque de difícil explicación (12,13,14,15,16). Los cambios hemodinámicos asociados con niveles séricos bajos de cortisol consisten en la elevación del gasto cardíaco y la disminución de las resistencias vasculares periféricas, tal como ocurre en el choque séptico, aunque también se han descrito cambios en el sentido contrario, es decir, disminución del gasto cardíaco e incremento de las resistencias vasculares periféricas, como ocurre en el choque hipovolémico (10,17).

Los niveles séricos de cortisol pueden ser medidos utilizando radioinmunoensayo (18,19). Dullart comparó la utilidad del cortisol sérico y el urinario para el diagnóstico de insuficiencia adrenal y concluyó que es mejor la medición del cortisol sérico aunque es insuficiente (19). Para ello también se ha utilizado la determinación de eosinófilos, encontrando una elevación hasta del 10% del valor normal (20,21,22) y la determinación del factor inhibidor de la migración de macrófagos, el cual también se encuentra elevado (19).

En los pacientes que cursan con sepsis se ha descrito una participación importante de interleucinas, las cuales condicionan una disminución de la respuesta esperada al cortisol, lo anterior con implicación en el deterioro de este tipo de pacientes, por lo que los niveles séricos de cortisol han sido también utilizados como indicador pronóstico en pacientes con sepsis (14,23,24) y se ha observado una buena correlación con la escala APACHE II (22,24).

La incidencia de niveles bajos de cortisol en pacientes hospitalizados en Unidades de Terapia Intensiva (UTI) es variable, reportándose hasta en el 2% e incrementándose hasta el 11% con la edad y con estancia hospitalaria prolongada (15,16,23).

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, observacional y descriptivo durante el periodo de tiempo comprendido del 1 de agosto al 31 de diciembre del 2000, en la UCI del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional "La Raza".

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 y menores de 65 años, con cualquier diagnóstico y que presentaran hipotensión arterial refractaria por mas de 24 horas, definida por TAM  $\leq 70$  mmHg, que no mejoró a pesar de la administración de fármacos vasopresores a dosis terapéuticas y de normovolemia, definida por PVC  $\geq 8$  cmH<sub>2</sub>O. Se excluyeron pacientes con enfermedad de addison, insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquémica y aquellos con uso previo de esteroides, sedantes a dosis altas y etomidato. Tampoco se incluyen en el análisis los pacientes cuya TAM mejoró con la administración de líquidos o fármacos vasopresores y aquellos que fallecieron antes de completar el estudio.

En todos los pacientes se registró el sexo, la edad, el diagnóstico de ingreso, la severidad de la enfermedad estimada mediante la escala APACHE II, la TAM, la PVC, el tipo de fármacos vasopresores utilizados y el nivel sérico de cortisol.

La TAM se midió mediante el sistema de monitoreo no invasivo Datex. A todos los pacientes hipotensos se les colocó un catéter venoso central cuya correcta posición se verificó radiográficamente. Si la PVC fue baja, se administraron líquidos (coloides y cristaloides) hasta alcanzar un valor superior a 8 cmH<sub>2</sub>O. Si persistían hipotensos se les administraron fármacos vasopresores (dopamina o norepinefrina) a dosis terapéuticas y se continuó el monitoreo de la TAM por 24 horas. A los pacientes que persistieron hipotensos durante este lapso de tiempo se les tomó una muestra de sangre venosa a través del catéter central para determinación de cortisol sérico, la cual se realizó mediante radioinmunoensayo. Niveles séricos de cortisol  $\leq 15$   $\mu$ g/dl fueron considerados como hipocortisolemia.



Se determinó la frecuencia de hipocortisolemia en la muestra de pacientes con hipotensión arterial refractaria y se calculó el intervalo de confianza de 95% para proporciones en pequeñas muestras.

## RESULTADOS

Se incluyeron 28 pacientes, 15 (54.6%) hombres y 13 (46.4%) mujeres con edad promedio de  $51.78 \pm 13.43$  años. Los diagnósticos de ingreso se muestran en la Tabla I.

<b>Diagnóstico</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Sepsis abdominal	6	21
Neumonía de focos múltiples	4	14
Pancreatitis aguda grave	4	14
Choque séptico	3	11
Herida por proyectil de arma de fuego	2	7
Trombosis mesentérica	2	7
Otros	7	26

El promedio de la calificación de la severidad de la enfermedad fue de  $21.07 \pm 5.03$  puntos. La TAM promedio fue de  $56.91 \pm 8.48$  mmHg y la PVC de  $9.96 \pm 2.66$  cmH<sub>2</sub>O. Todos los pacientes recibieron dopamina, 10 de ellos recibieron dopamina sola, en 17 se administró una combinación de dopamina más dobutamina y cuatro pacientes recibieron, además de los anteriores, norepinefrina.

El promedio de cortisol sérico fue de  $46.75 \pm 58.22$ , con un rango de 6.6 a 296  $\mu\text{g/dl}$ . Dos (7.14%) paciente presentaron hipocortisolemia (IC 95% 2.53-11.75).

## DISCUSION:

El cortisol es una hormona glucocorticoide con múltiples funciones en el organismo; participa en el metabolismo intermediario de los nutrientes, modifica la respuesta inmune, altera la permeabilidad capilar y se ha involucrado en la regulación del tono vascular y consecuentemente de la presión arterial. En los pacientes críticos, como parte de la respuesta metabólica al trauma, se ha documentado una elevación inicial en los niveles séricos de cortisol, lo cual parece corresponder a una respuesta de adaptación que permite lograr la homeostasis.

Sin embargo, por razones no claramente comprendidas, entre las que se incluyen el efecto de citocinas, la presencia de hemorragia y otros factores, en algunos pacientes críticos los niveles séricos de cortisol no solamente no se elevan, sino que incluso disminuyen, lo que ha llevado a Baldwin a describir un estado de "hipoadrenalismo funcional" en pacientes con disfunción orgánica múltiple y choque refractario al tratamiento, que sin embargo mejora con la administración de glucocorticoides (3).

Este y otros hallazgos han permitido sugerir que en pacientes críticos con hipotensión arterial refractaria a la administración de líquidos y fármacos vasopresores, la causa de tal inestabilidad sea precisamente la hipocortisolemia y que la única manifestación de ella es la hipotensión. Esto ha motivado el uso de glucocorticoides como parte de la terapéutica en pacientes con choque o hipotensión arterial refractaria. Además, ha estimulado la investigación para determinar la incidencia e importancia de este fenómeno en los pacientes críticos. Sin embargo, la incidencia, aunque variable en los diferentes reportes, por lo general ha sido baja, quizá aproximadamente del 2%, aunque se ha observado que en pacientes mayores de 65 años y con estancia hospitalaria mayor de 14 días, la incidencia de hipocortisolemia puede incrementarse hasta el 11%.

El presente estudio encontró una incidencia del 7.14% de hipocortisolemia en pacientes con hipotensión arterial refractaria, la cual, aunque baja, es superior

a la reportada en la literatura, considerando que excluimos pacientes mayores de 65 años y que la estancia hospitalaria no fue prolongada. Por lo anterior, con los resultados obtenidos, no puede considerarse a la hipocortisolemia como una causa frecuente de hipotensión arterial refractaria y deberán investigarse otras causas antes de considerar el tratamiento esteroideo. Es importante mencionar que el tamaño de la muestra del presente estudio es pequeño, por lo que ser obtener conclusiones más confiables.

## **CONCLUSIONES:**

La incidencia de hipocortisolemia en pacientes con hipotensión arterial refractaria de nuestra unidad es relativamente baja, sin embargo, es mayor a la reportada en la literatura. Es necesario incrementar el tamaño de la muestra para realizar una estimación más confiable.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## BIBLIOGRAFIA.

1. Faucci, Braunwald, the adrenocortical function. *Principles of Internal Medicine*. 14a ed. Panamericana:1998:1236-9.
2. Lentjes E, Romijn F.H.; Temperature-dependent cortisol Distribution among the compartments in man. *The Journal of clinical endocrinology & Metabolism*. 1999;84:682-7.
3. Baldwin W A . Allo Occult Hypoadrenalism in critically ill patients. *Archives of Surgery* 1993 128:673.
4. Steven W.L, Lamberts H.A, Bruining H et all. Corticosteroid therapy in severe illness. *The New England Journal Medicine* 1997;30:1285-1292.
5. Wolfgang O. Adrenal Insufficiency .*The New England Journal of Medicine*. 1996;17:1206-17.
6. Fraser I, Ingram C, Mary C, et all. Cortisol Effects on Body Mass Blood pressure and cholesterol in the general population. *Hypertension* 1999;33(6):1364-68.
7. Schroder S, Maria W, Lehman L, et all. Hypotalamic Pituitary-adrenal Axis of patients with severe sepsis:altered response to corticotropin relasing hormone(CRH). *Critical care med*;1999;27(12):A1 44.
8. Nicolas S, Juan José J, María Teresa B, et all. Adrenal insufficiency after cardiac surgery. *Critical Care Medicine*. 2000;28:569-70.
9. Gabbay S, Cunha B, Pseudosepsis Secondary to bilateral adrenal hemorrhage. *Heart & Lung The journal of acute and critical care*. 1999;27(5):348-51.
10. Masterson M. Adrenocortical Function in critical illness. *British Journal of Anaesthesia*.1998;81:303-310.
11. Plunkett J, Reeves J, Long N, et all. Urine and plasma catecholamines and cortisol concentrations after myocardial Revascularization modulation of continuous sedation. *Anesthesiology* 1997;86:785-96.
12. Rodríguez V, Gloria M, Yodice C, et all. Adrenal insufficiency May Be common in critically ill patients with Unexplained hypotension or presor dependency. *Critical Care Medicine*. 1999;27(12):A70.
13. Beale E, Zhu J, Belzberg H. et all. High incidence of adrenal insufficiency in critical ill patients with refractory hypotension. *Chest* 1999; 116(4): 366s.

14. Duggan B, Flynn C. Adrenal failure in the critically ill. *British Journal of Anaesthesia*. 1998;81:468-70.
15. Matot I, Sprung C. Corticosteroids in septic shock: Resurrection of the last rites *Critical Care Medicine* 1998; 26(4): 627-30.
16. Barquist E, Kirton O. Adrenal Insufficiency in the Surgical Intensive Care Unit Patient. *The Journal of trauma* 1997;47(2) 27-31.
17. Boachour G, Tirot P, Varache P, et all. Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. *Intensive care med*. 1994;20:138-41.
18. Agwu J C, Spoudeas H, Hindmaars P.C, et all. Test of Adrenal Insufficiency. *Archives of Diseases in Childhood* 1999; 80(4): 330-33.
19. Dullart P, Pasterkamp H, Beentjes A, et all. Evaluation of adrenal function in patients with hypotalamic and pituitary disorders: comparison of serum cortisol urinay free cortisol and the human-corticotropin relasing hormone test with the insulin tolerance test. *Clinical Endocrinology*.1999;50:465-471.
20. Beishuizen H, Hannen C, Hylkema B, et all. Diagnosis of Relative Adrenal Insufficiency in critical Ill patients. *The Lancet*.1999; 354(9180): 775.
21. Behisuizen H, Vermes I, Hilkema B, et all. Relative Eosinophilia and Functional adrenal insufficiency in critically ill patients. *The Lancet*. 1999; 353:1675-6.
22. Breiguel J, Scchelling G, Haller M, et all. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after Recovery. *Intensive Care Medicine*. 1996; 22:894-99.
23. Annae D, Veronique S, Gilles T, et all. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*. 2000;283:1038-45.
24. Span L.F, Hermus A, Bartelink A, et all. Adrenocortical function: an indicator of Severity of disease and survival in chronic critically ill patients. *Intensive care Medicine* 1992; 18:93-06.

**ANEXOS:**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA"  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**

México, D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 2000

Por medio de la presente, autorizo la participación de mi paciente en el proyecto de investigación titulado "niveles séricos de cortisol en Hypotension refractaria.". Registrado ante el comité local de investigación con el número:

El propósito de este estudio es demostrar que el cortisol se encuentra en niveles bajos en pacientes con hypotension arterial refractaria.

Por lo tanto declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación de mi paciente en el estudio. Por otra parte el investigador se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo que pudiera necesitar mi paciente. Así mismo responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o el tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirar del estudio a mi paciente en cualquier momento en el que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto. El investigador me ha dado seguridad de que no se le identificara en las presentaciones o publicaciones que deriven de éste estudio y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de familiar responsable

\_\_\_\_\_  
Dr. Fernando Molinar Ramos

Investigador.

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Testigo