



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
División de Estudios de Posgrado

**¿ES ÚTIL MEDIR CORTISOL SÉRICO  
AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE  
CHOQUE SÉPTICO?**

Tesis presentada por:  
Dra. Ivette Yolanda Alférez Jiménez

Para obtener el Diploma en la Especialidad:  
Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Asesor de Tesis:  
Dr. Manuel Poblano Morales





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.

---

**Dr. Luis Delgado Reyes**  
**Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación**

---

**Dr. Manuel Poblano Morales**  
**Titular de Curso y Asesor de tesis**

## CONTENIDO

I.	JUSTIFICACIÓN.....	3
II.	MARCO TEORICO.....	4
III.	OBJETIVO DEL ESTUDIO.....	15
IV.	HIPÓTESIS.....	15
V.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	15
VI.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	15
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
VIII.	RESULTADOS.....	17
IX.	DISCUSIÓN.....	23
X.	CONCLUSIONES.....	26
XI.	BIBLIOGRAFÍA.....	27

## JUSTIFICACIÓN

Considerando que la sepsis grave y el choque séptico son problemas frecuentemente vistos en las UTI, siendo al momento una de las principales causas de ingreso a las mismas, ha adquirido gran importancia para los investigadores este tema, con el objetivo de encontrar intervenciones que reduzcan la mortalidad en este grupo de pacientes.

Como se mencionó anteriormente, se ha documentado el beneficio que obtienen los pacientes con choque séptico al recibir esteroides, cuando cursan con insuficiencia suprarrenal sea absoluta o relativa, pero también la dificultad, en la práctica clínica de identificar a estos pacientes, dado que a la fecha, la prueba de estimulación con corticotropina, que identifica a los no respondedores como candidatos a recibir terapia con esteroides, no está disponible en la mayoría de los centros hospitalarios, razón por la que en ocasiones, este tratamiento se limita a aquellos pacientes que cursan con choque séptico refractario y que por lo tanto lo reciben en forma probablemente tardía en la evolución de la sepsis y de la cascada inflamatoria, razón por la que se estudia el valor de nuevas herramientas, como el valor basal de cortisol, en la identificación de pacientes con choque séptico que pudieran beneficiarse con el uso de esteroides en forma temprana.

En la unidad de cuidados intensivos del Hospital Juárez de México, antes de contar con la determinación sérica de cortisol, se administraba esteroides solo a los pacientes con choque séptico refractario a pesar de altas dosis de vasopresores. Actualmente se administra hidrocortisona a dosis de 300 mg/diarios fraccionados en 3 dosis a los enfermos con choque séptico y determinación basal de cortisol menor de 18 mcg/dl.

Por lo anterior se decide realizar este estudio cuyo fin es comparar variables como SOFA, APACHE, presión arterial media, frecuencia cardíaca, temperatura, lactato, dosis de vasopresores y mortalidad, entre el grupo que recibió esteroides basado en el valor de cortisol basal y el grupo que los recibió sin conocerse este valor, por encontrarse en choque séptico refractario, sirviendo este último grupo como control histórico.

## MARCO TEÓRICO

Desde el descubrimiento de la cortisona por Reichstein y Kendal en 1937, se ha reconocido a los esteroides como drogas invaluableles en numerosas condiciones inflamatorias y desde el año de 1940<sup>1</sup>, en infecciones graves. A partir de entonces se ha estudiado el papel esencial de los esteroides en la respuesta de estrés y se han reconocido sus efectos hemodinámicos y antiinflamatorios tratando de justificar su uso en pacientes con sepsis.

Ha sido bien establecida la activación del Eje Hipotálamo – Hipófisis - Glándulas Suprarrenales (EHHS) que culmina con el incremento en los niveles de cortisol circulantes y a nivel tisular, durante la enfermedad crítica como una respuesta protectora importante<sup>2</sup>.

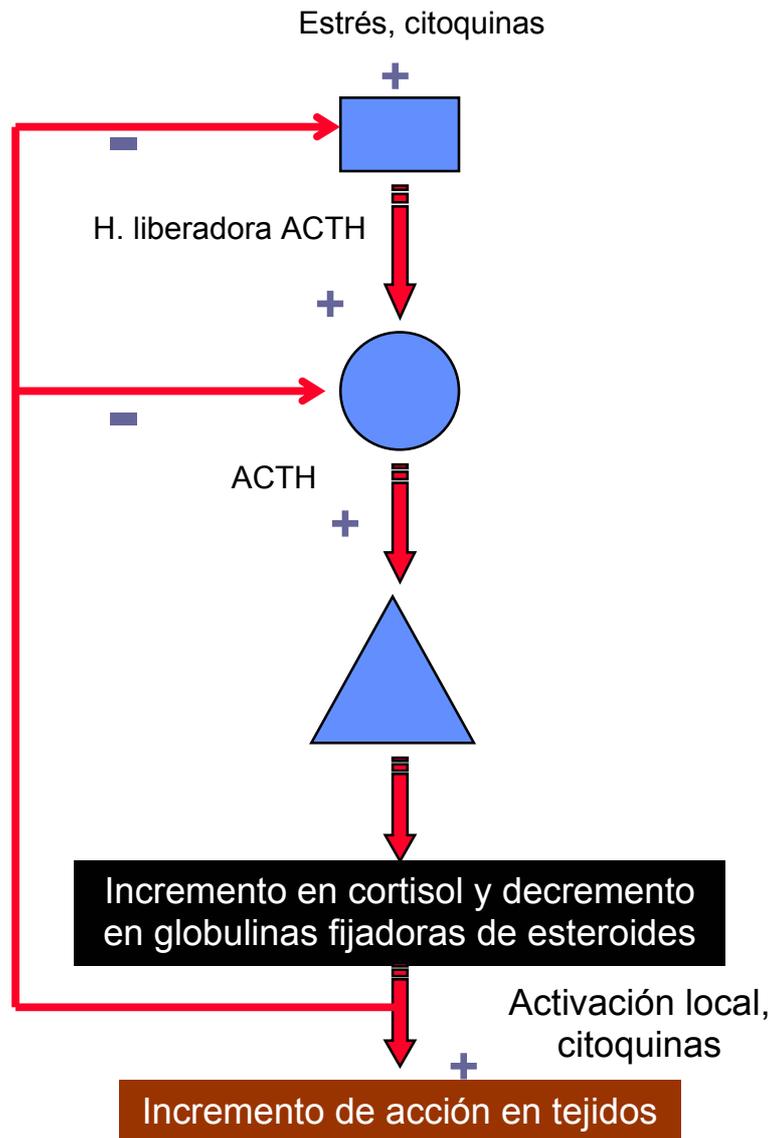
Ante cualquier situación de estrés, se genera producción de citoquinas, que activan el EHHS, culminando en la mayor producción de hormona liberadora de corticotropina con un aumento consecuente de los valores séricos de corticotropina (ACTH), que finalmente culmina con la presencia de cortisol libre en sangre, no unido a proteínas fijadoras, que finalmente representa la forma activa del cortisol, cuya concentración se verá incrementada a nivel tisular. **(Fig.1)**

La activación del Eje Hipotálamo – Hipófisis- glándulas suprarrenales se lleva a cabo mediante dos vías: ( **Fig. 2** )

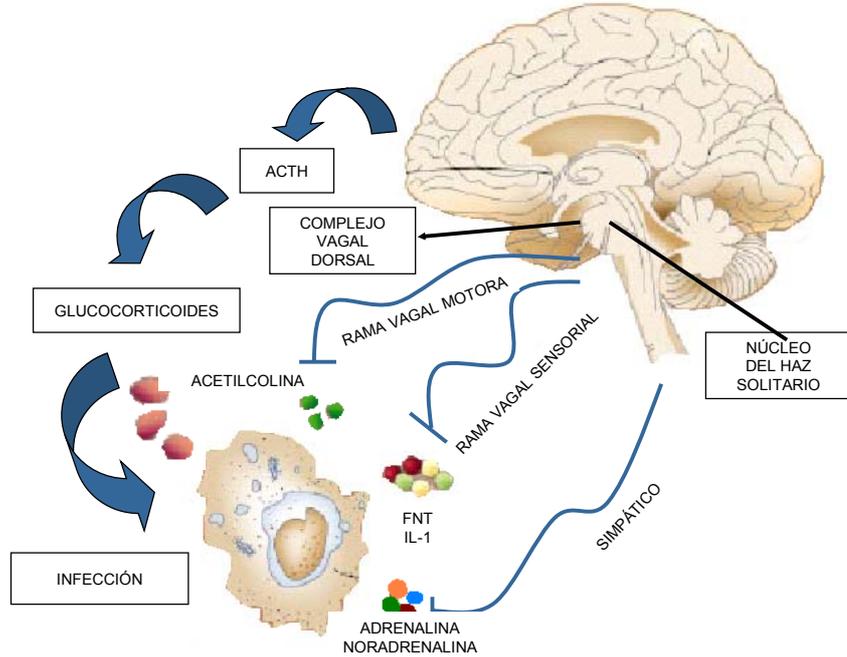
- La sistémica en la que las citocinas inflamatorias circulantes como Factor de necrosis tumoral alfa (FNT  $\alpha$ ), Interleucina 1 ( IL- 1) e Interleucina 6 (IL -6) estimulan el EHHS, tanto por separado como con acciones sinérgicas<sup>3</sup>. ( **Fig. 3 y 4** )
- A nivel local, por la liberación de sustancias que actúan como neurotransmisores que desencadenan reflejos vagales y que por tanto pueden ser suprimidos posterior a la realización de vagotomías.<sup>4</sup>. ( **Fig. 3 y 4** )

En condiciones normales, la activación de este eje y la consecuente respuesta suprarrenal, deben mantenerse durante la enfermedad crítica, incluida la sepsis grave, conllevando a una mayor liberación de esteroides endógenos con el fin de modular la respuesta inmune existente en estas condiciones<sup>2, 5</sup>.

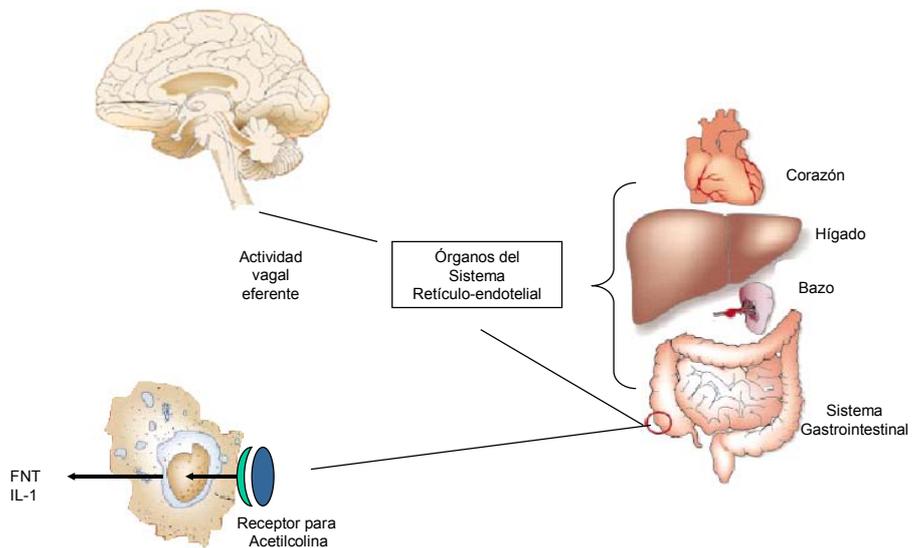
### Función normal del Eje Hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales durante estrés



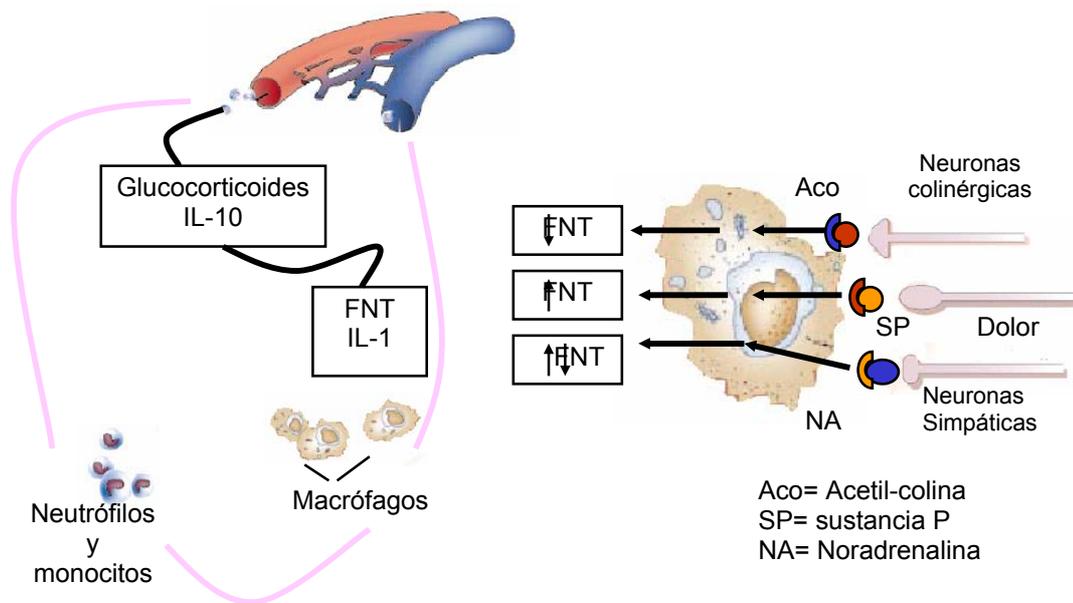
**Figura 1.** Activación normal del eje Hipotálamo-Hipófisis-Glándulas Suprarrenales



**Figura 2.** Esquema de las vías de activación local y sistémica a través de mediadores inflamatorios y estimulación vagal

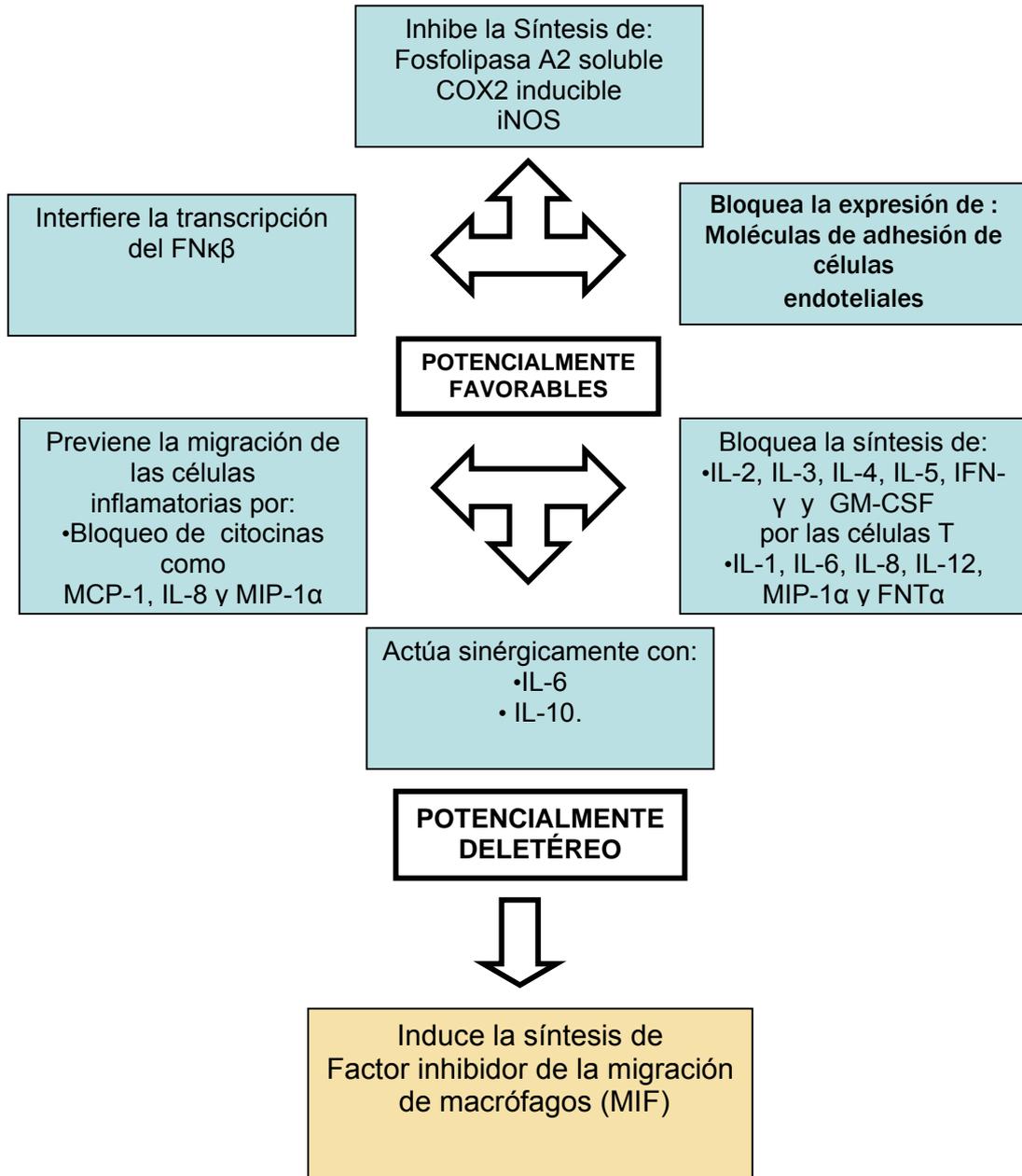


**Figura 3** Presencia de receptores para neurotransmisores como la Acetilcolina a través de la cual hay activación vagal del Eje Hipotálamo-Hipofisiario-Glándulas suprarrenales



**Figura 4.** Respuesta a nivel celular ante diferentes estímulos (Simpático, doloroso o colinérgico) en relación a efecto sobre valores de FNT que a su vez activa directamente el Eje Hipotálamo-Hipofisiario-Suprarrenales y perpetúa la respuesta inflamatoria con migración de neutrófilos y monocitos

La modulación con esteroides, de la respuesta inmune se lleva a cabo mediante acciones tanto favorables como deletéreas mencionadas a continuación: <sup>2,5</sup>



MCP-1: Proteína quimiotáctica para monocitos 1; MIP-1α: Péptido inflamatorio de macrófagos 1α; IFN: Interferón; GM-CSF: Factor estimulador de colonias de macrófagos y granulocitos; FNT: Factor de necrosis tumoral; COX: Ciclo-oxigenasa; iNOS: óxido nítrico sintetasa inducible; FN: Factor nuclear

La modulación de la respuesta inmune se suma al efecto, también conocido de los esteroides, de incrementar las resistencias vasculares sistémicas, con consecuente hipertensión, en contraparte a la disminución de dichas resistencias manifestadas como hipotensión en los cuadros de sepsis grave y otras condiciones que cursan con insuficiencia suprarrenal.<sup>6</sup> como lo demuestran varios modelos experimentales en los que al administrar un antagonista de los esteroides, se observa disminución de las resistencias vasculares sistémicas así como disminución de la respuesta renal vascular a la norepinefrina y a la angiotensina II.<sup>6,7</sup>

También en modelos experimentales de sepsis, los esteroides endógenos han demostrado ser los responsables de la inhibición de enzimas como la iNOS y ciclo-oxigenasa 2 (COX-2), promoviendo además, la tolerancia cardiovascular a las endotoxinas liberadas durante la sepsis.<sup>7</sup>

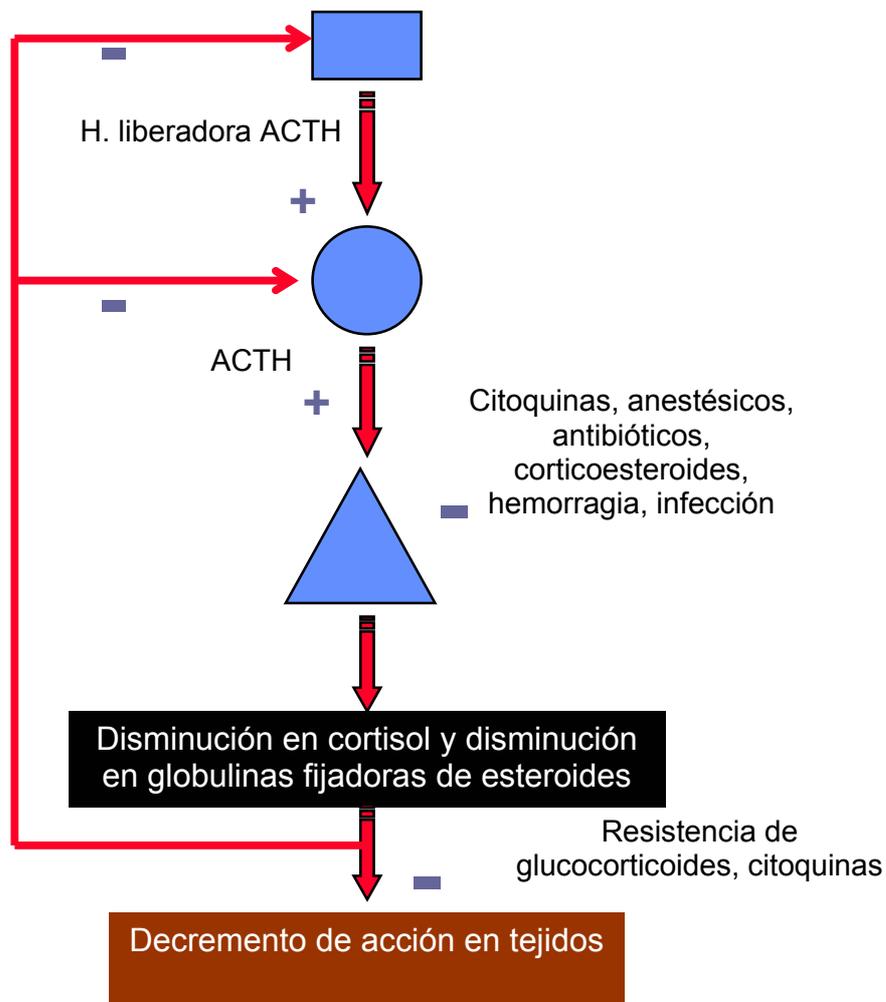
Lo mencionado anteriormente ocurre en condiciones normales; sin embargo, durante la enfermedad grave, muchos factores pueden deteriorar la respuesta suprarrenal normal, incluyendo factores preexistentes que afectan el EHHS, una disfunción durante la enfermedad de éste o incluso alteraciones directas estructurales<sup>2</sup>, como la hemorragia de las glándulas suprarrenales, documentada desde 1911 por Waterhouse<sup>8</sup>.

Lo que pudiera representar mayor problema en la evolución de los enfermos con sepsis grave y choque séptico, es la insuficiencia suprarrenal, siendo, la mayoría de las veces, relativa o funcional, nombre con el que se ha denominado a la producción subnormal de esteroides durante la enfermedad grave y que refleja la noción de que puede existir hipoadrenalismo sin que necesariamente exista un defecto estructural en el EHHS. aunado a una resistencia periférica, a nivel tisular, a la acción de los esteroides.<sup>9</sup>

La insuficiencia suprarrenal funcional es promovida, fundamentalmente por la IL-6 circulante<sup>10</sup>, y está presente en un número variable de pacientes con sepsis grave y/o choque séptico de acuerdo a la series estudiadas y los criterios utilizados, oscilando entre un 9% publicado por Manglik hasta el 50% publicado por Szeffler.<sup>11</sup>, mientras que la resistencia a la acción de los esteroides a nivel periférico se lleva a cabo por alteración estructural de su receptor en las células sanguíneas y a nivel tisular, promovida por la expresión del Factor Nuclear (FNκβ) que ocurre ante niveles circulantes elevados de IL1, IL4 y que se ha demostrado ya en estudios experimentales, tanto en animales como en leucocitos mononucleares de sangre periférica obtenida de pacientes con sepsis grave.<sup>12, 13, 14</sup>

La insuficiencia suprarrenal se esquematiza en la figura 5, en la que se muestra como diversos factores, incluyendo citoquinas, antibióticos, anestésicos, uso previo de esteroides o un proceso infeccioso en sí mismo, ejercen retroalimentación negativa sobre el Eje Hipotálamo-Hipófisis-glándulas suprarrenales, condicionando valores mas bajos de cortisol libre (Insuficiencia suprarrenal absoluta) y por lo tanto menor concentración del mismo a nivel tisular, aunado a resistencia periférica a nivel de tejidos a la acción de los esteroides (Insuficiencia suprarrenal relativa), favorecida también por mediadores inflamatorios como las citoquinas.<sup>15, 16</sup>

### Función anormal del Eje Hipotálamo-hipófisis-adrenal durante estrés



**Figura 5 :** Insuficiencia suprarrenal en pacientes graves, tanto absoluta como relativa

En pacientes con choque séptico, la hidrocortisona restaura la respuesta presora a la norepinefrina y a la fenilefrina, efecto más evidente en pacientes con insuficiencia adrenal funcional y que es mediado por mecanismos simpáticos y a través del sistema renina- angiotensina mas que por inhibición de la iNOS y COX-2 como sugerían los primeros estudios a nivel experimental, lo cual disminuye la necesidad de terapia vasopresora en choque séptico dependiente de catecolaminas.<sup>17,18,19</sup> Así mismo, el tratamiento precoz con esteroides en pacientes con choque séptico, produce una significativa reducción de los componentes del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica como la elevación de la temperatura, de la frecuencia cardiaca y disminuye el pico máximo de marcadores inflamatorios como FNT $\alpha$ , de Proteína C reactiva (PCR), Fosfolipasa A2, índice nitritos/nitratos y otros marcadores inflamatorios, pero no de IL-6, importante citocina anti-inflamatoria<sup>20, 21, 22</sup>

Hasta aquí queda demostrado que la liberación endógena de esteroides en situaciones de estrés, en las que se incluyen la sepsis grave y el choque séptico, es de suma importancia para la regulación de la respuesta inmune, y que sus efectos cardiovasculares son favorables.

La utilización de esteroides en sepsis se ha llevado a cabo desde hace más de medio siglo con múltiples dosis, esquemas y días de duración, yendo desde dosis elevadas y ciclos prolongados, hasta ciclos cortos y con dosis bajas utilizados a la fecha.

Después de 1960, tras documentarse en modelos experimentales de choque endotóxico por E. coli la mejoría en la supervivencia con el uso de dosis altas de esteroides, se realizaron más de 50 estudios clínicos incorporando a los esteroides como manejo de pacientes en choque séptico, de los cuales, solo 10 fueron estudios clínicos, controlados y aleatorizados, utilizándose, en todos, dosis de metilprednisolona a dosis altas que fueron de 30 a 120 mg/Kg peso en 24 horas o sus equivalentes, con resultados inconsistentes, conduciendo a la publicación de 3 metaanálisis en la década de los 90's: el primero publicado por Lefering<sup>16</sup> en el que se analizaron 10 estudios, no se encontró diferencia sustantiva en la mortalidad entre los grupos que recibían o no esteroides; el segundo, publicado por Cronin<sup>23</sup> analizando 9 estudios, no demostró efecto beneficio de esteroides, con un riesgo relativo para mortalidad de 1.3 con el uso de esteroides y el tercero,<sup>24</sup> por Natanson, que analizó los mismos estudios, pero dejando solo 8 que tenían los mismos criterios de inclusión, en el que la asociación de dosis altas de esteroides con mayor morbilidad fue clara, mostrando un odds ratio de supervivencia de 0.7 (IC de 0.55 a 0.91 y p = 0.008) atribuyéndose en su momento a el efecto inmunosupresor de los esteroides con desarrollo de

infecciones mas graves en aquellos enfermos que recibieron dosis altas de esteroides. Por los hallazgos mencionados, el uso de esteroides disminuyó en gran medida a finales de los 80's e inicios de los 90's.

Es hasta mediados de la década de 1990, cuando existe un renovado interés acerca del papel de los esteroides durante el choque séptico y que autores como Briegel<sup>25</sup> enfocan investigaciones en el EHHS y otros como Annane,<sup>15</sup> con estudios enfocados a determinar la respuesta suprarrenal de pacientes en choque séptico y la identificación de pacientes que se benefician del uso de esteroides en estas condiciones, utilizándose ya dosis mas bajas, denominadas dosis "fisiológicas" de hidrocortisona o sus equivalentes, mucho mas bajas que las que fueron utilizadas inicialmente, encontrándose que ciclos cortos de esteroides a dosis bajas se asociaban a mejoría en la supervivencia de pacientes en choque séptico.

Con los estudios mencionados, al momento actual, el uso de dosis bajas de esteroides en pacientes con choque séptico no es controversial, toda vez que está basado en cuatro principales líneas de evidencia<sup>26</sup>

1. Que existe una insuficiencia suprarrenal funcional en un número variable de pacientes con choque séptico
2. Que la administración de esteroides mejora las condiciones hemodinámicas en la sepsis grave
3. Que el sistema inmune es favorablemente modulado
4. Que los efectos fisiológicos y bioquímicos reducen la mortalidad en este grupo de pacientes

Una vez acabada la controversia acerca del beneficio del uso de esteroides en pacientes con choque séptico, los estudios se enfocaron a identificar a aquellos pacientes que efectivamente cursaban con insuficiencia suprarrenal relativa para determinar quienes resultarían beneficiados con el uso de esteroides, ya que en estudios posteriores de pacientes con choque séptico y SIRPA al analizar las poblaciones por subgrupos, se determinó que únicamente aquellos que cursaban con insuficiencia suprarrenal se beneficiaban con los esteroides, mientras que los pacientes con choque séptico sin insuficiencia suprarrenal que recibieron esteroides, presentaron incremento de la mortalidad.<sup>27</sup>

La identificación de insuficiencia suprarrenal es difícil, toda vez que es relativa; es decir, que aún cuando los valores de cortisol estén aumentados son insuficientes para el control de la respuesta inflamatoria. Aún cuando hay signos, síntomas y alteraciones bioquímicas que sugieren una insuficiencia suprarrenal, resultan difíciles de establecer en un enfermo en estado crítico, por lo que se han buscado puntos de corte en valores de cortisol basal, así como en respuesta a la administración de corticotropina.

Existe controversia acerca de los niveles de cortisol que son considerados como adecuados para los enfermos con choque séptico, pero el consenso general indica que el valor aislado de cortisol no tiene valor predictivo para sus resultados, a menos que sean muy bajos ( $\leq 18$  mcg/dl) o muy altos ( $>34$  mcg/dl).<sup>28,29</sup>

En la actualidad se consideran valores normales basales de cortisol entre 10 y 34 mcg/dl (276-938 nmol/l). Con valores de 18 mcg/dl o menores es muy probable que exista insuficiencia suprarrenal relativa, que por el contrario, es improbable con valores mayores de 34 mcg/dl. Por tratarse de puntos de corte muy arbitrarios, se diseñó además una prueba con corticotropina en la que tras administración de 250 mcg se espera una elevación mayor de 9 mcg sobre el valor basal de cortisol para considerar una respuesta adecuada al estrés, siendo el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, independiente de valores basales de cortisol.<sup>13-15</sup>

El considerar que un gran número de pacientes con choque séptico (de 10 hasta el 60% de acuerdo a la serie)<sup>11</sup> que cursan con una insuficiencia relativa suprarrenal, explica la cantidad de estudios existentes y en curso que existen en relación al uso de esteroides como parte de la terapéutica en sepsis grave.

Al momento, contamos con evidencia que explica en forma racional, los hallazgos de Mc Kee<sup>30</sup> Bollaert<sup>18</sup> y Chawla<sup>31</sup> consistentes en la disminución de mortalidad en pacientes críticos con choque séptico y presumible insuficiencia suprarrenal funcional que fueron tratados con dosis bajas de esteroides a base de hidrocortisona (200-300 mg IV diarios fraccionados en tres o cuatro dosis) y algunos con fludricortisona (50 mg vía oral diarios).

Es así como en la actualidad, dentro de los lineamientos para el manejo de la sepsis se incluye la administración de terapia con dosis bajas de esteroides a razón de 200 a 300 mg de hidrocortisona diarios, fraccionados en 3 ó 4 dosis a todos los pacientes con choque séptico dependiente de vasopresores, recomendándose además la prueba con 250 mcg de corticotropina para la identificación de no respondedores o con insuficiencia suprarrenal. Dado que ésta última prueba no se encuentra disponible en muchas de las unidades hospitalarias que manejan pacientes con choque séptico, se han utilizado los valores basales de cortisol, que resultan mas específicos, y que de encontrarse menores de 15 mcg/dl, implican una probabilidad alta de una insuficiencia adrenal que se beneficia del uso de esteroides en forma temprana.<sup>32</sup>

Aunque no ha sido validado el valor basal de cortisol de enfermos en choque séptico para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, su utilidad ha sido evaluada en estudios como el de Cooper en el que muestra que un valor al azar de cortisol  $\leq 25$  mcg/dl tiene el mejor poder discriminatorio para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, cuando la respuesta hemodinámica tras la administración de esteroides a dosis bajas, se toma como prueba de dicha insuficiencia<sup>33</sup>. En otros estudios como el de Manglik<sup>34</sup>, aunque no fue el punto final a evaluar se observó que entre los pacientes con choque séptico no respondedores a la prueba de estimulación con corticotropina (Variación de niveles de cortisol menor de 9 mcg) el valor sérico basal de cortisol fue de  $11.3 \pm 1.8$  mcg/dl.

En la población de estudio de Annane, con más de 180 pacientes con choque séptico de acuerdo a sus valores séricos de cortisol y respuesta a la prueba de estimulación con ACTH, además de las conclusiones principales en las que se valida la prueba de estimulación con ACTH se observó que hasta 30% de dicha población fueron pacientes no respondedores y que la mayoría (80%) tuvieron niveles de cortisol sérico basales menores de 18 mcg/dl.<sup>14</sup>

Queda por definir la duración óptima de la terapia que seguramente será variable en cada paciente y que en forma arbitraria ha sido sugerida por 7 días por algunos y hasta la resolución del choque séptico por otros. Dado que algunos pacientes presentan efectos de rebote a nivel inmunológico y hemodinámico, se han sugerido dosis de disminución de los mismos; sin embargo, no hay un protocolo bien validado aún para recomendarlo. En el estudio europeo de corticoesteroides los pacientes recibieron 50 mg de hidrocortisona cuatro veces al día por cinco días, con dosis del 50% los siguientes tres días antes de suspenderla; si el choque recurre durante la dosis-reducción se considera la reanudación de las dosis iniciales.<sup>26</sup>

Ante la carencia, en la práctica diaria, de la prueba con ACTH en los enfermos con choque séptico, y considerando que los pacientes con una determinación sérica basal de cortisol menor de 18 mcg/dl, tienen alta posibilidad de cursar con insuficiencia suprarrenal, sugerimos utilizar este valor como pauta para la administración temprana de hidrocortisona en pacientes con choque séptico.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

### OBJETIVO:

Determinar si la medición inicial de cortisol es útil para identificar pacientes que se beneficiarán con el uso temprano de esteroides.

### HIPÓTESIS:

**Hipótesis alterna:** La medición de cortisol al momento de diagnosticar choque séptico, es útil para identificar pacientes que se beneficiarán con el uso temprano de esteroides

**Hipótesis nula:** La medición de cortisol al momento de diagnosticar choque séptico, no es útil para identificar pacientes que se beneficiarán con el uso temprano de esteroides

### TIPO DE ESTUDIO:

Prospectivo, observacional, descriptivo, con control histórico

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes ingresados en la unidad de terapia intensiva (UTI) del Hospital Juárez de México del 01 de junio al 31 de Agosto del 2006
- Edad mayor de 16 años
- Diagnóstico de choque séptico<sup>35</sup>.
- Determinación basal de cortisol sérico  $\leq 18$  mg/dl

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Diagnóstico previo de insuficiencia suprarrenal
- Uso previo de esteroides por cualquier motivo al momento del ingreso a UTI
- Cortisol basal  $>18$  mcg/dl

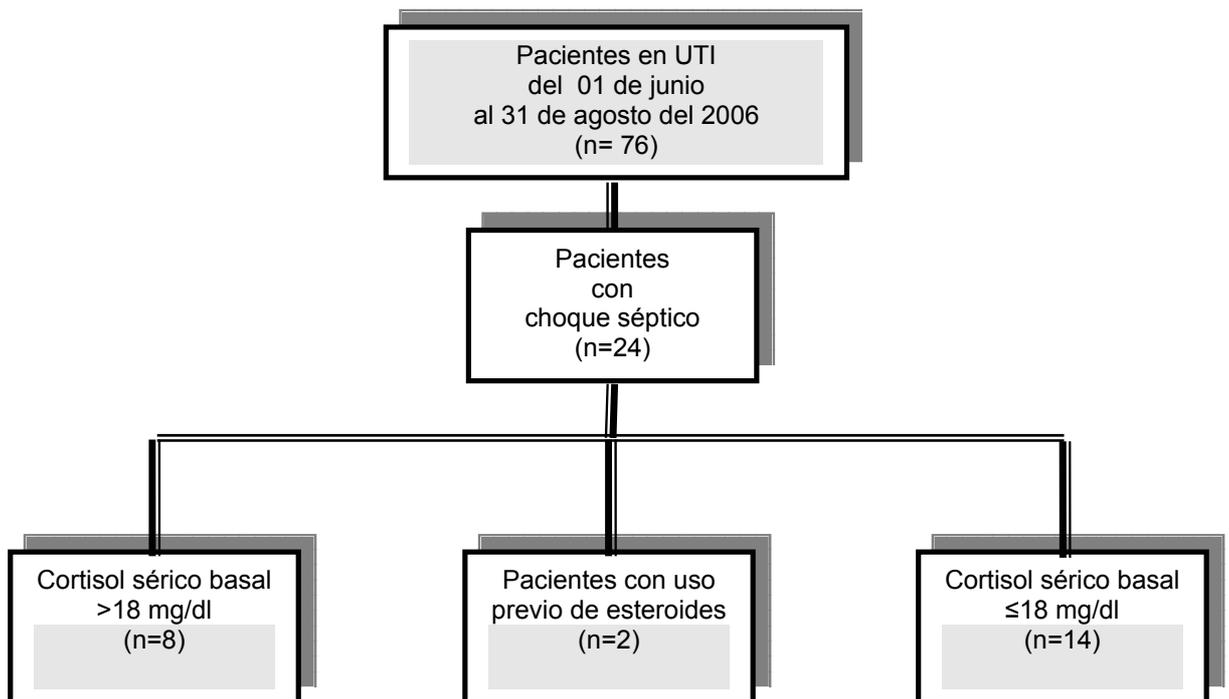
### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes que se trasladen fuera de la unidad durante el periodo de estudio

### MATERIALES Y MÉTODOS:

Se incluyeron a todos los pacientes ingresados a la UTI del 01 de junio al 31 de Agosto del 2006, con diagnóstico de choque séptico y determinación basal de cortisol  $\leq 18$  mcg/dl. **(Grupo A)** Se les administró hidrocortisona a dosis de 300 mg/día fraccionada en tres dosis. Debido a no ser ético iniciar esteroides de manera tardía, se comparó con un grupo histórico **(Grupo B)** que recibió la misma cantidad de esteroides en choque séptico refractario, sin conocer valores séricos de cortisol. Se excluyeron a pacientes con insuficiencia suprarrenal ya conocida o con utilización de esteroides previo a su ingreso **(Fig 6)**.

En ambos grupos se determinaron al inicio y durante 7 días: APACHE II, presión arterial media, frecuencia cardiaca, temperatura, lactato, SVO<sub>2</sub>, (Saturación venosa mixta de O<sub>2</sub>), dosis de vasopresores. La evaluación final fue mortalidad y SOFA. El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central y dispersión, los resultados se compararon con la prueba U de Mann-Whitney, considerándose significancia estadística,  $p < 0.05$ . Con SPSS. V. 13



**Fig. 6:** Pacientes que se sometieron a escrutinio para determinación de los criterios de inclusión.

## RESULTADOS

En el periodo comprendido para el estudio del 01 de junio al 31 de Agosto del 2006, ingresaron 76 pacientes a la UTI, de los cuales, 24 tuvieron diagnóstico de choque séptico y 14 de éste último grupo una determinación basal de cortisol  $\leq 18$  mcg/dl, siendo finalmente el grupo a estudiar, comparado con un control histórico con el mismo número de pacientes. Las características demográficas basales, incluyendo, sexo, edad, origen de la sepsis, puntaje de SOFA, APACHE II, Presión arterial media (TAM), Frecuencia Cardiaca (FC), Temperatura, SvO<sub>2</sub>, lactato, y dosis de norepinefrina, previos al inicio de tratamiento con hidrocortisona, son semejantes en ambos grupos, a excepción del valor sérico de lactato que siempre fue mayor en el grupo B., y el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de choque séptico y el inicio de tratamiento con hidrocortisona. (Tabla 1)

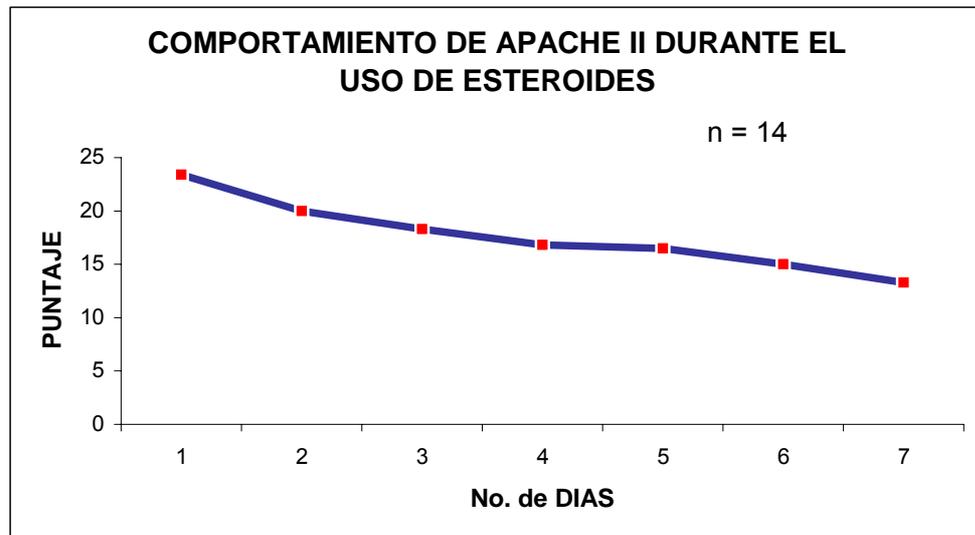
	<b>Grupo A (n=14)</b>	<b>Grupo B (n=14)</b>	<b>p</b>
SEXO			
Femenino	8 (57.1%)	5 (35.7%)	NS
Masculino	6 (42.8%)	9 (64.2%)	NS
<b>Edad (años)</b>	45 ± 18	47 ± 17	NS
<b>ORIGEN DE LA SEPSIS n (%)</b>			
Respiratorio	5 (35.7%)	4 (28.5%)	NS
Abdominal	4 (28.5%)	4 (28.5%)	NS
Tejidos blandos	2 (14.2%)	1 (7.1%)	NS
Renal	2 (14.2%)	2 (14.2%)	NS
Neurológico	1 (7.1%)	3 (21.4%)	NS
<b>SOFA</b>	10 ± 2	9 ± 2	0.13
<b>APACHE II</b>	24 ± 3	22 ± 6	0.164
<b>TAM (mm Hg)</b>	73 ± 10	65 ± 5	0.21
<b>Frecuencia Cardiaca (lpm)</b>	105 ± 28	118 ± 26	0.285
<b>Temperatura (°C)</b>	38.1 ± 1.05	37.9 ± 1.31	0.910
<b>SvO<sub>2</sub> (%)</b>	77 ± 12	78 ± 10	0.946
<b>Lactato (mmol / lt)</b>	1.6 ± 0.4	2.6 ± 1.5	0.03
<b>Norepinefrina mcg/kg/min)</b>	0.32 ± 0.23	0.26 ± 0.13	0.541
<b>Tiempo entre diagnóstico de choque séptico e inicio de hidrocortisona (h)</b>	12.4 ± 10.9	73.3 ± 16.2	0.02

**Tabla 1.** Características basales de ambos grupos

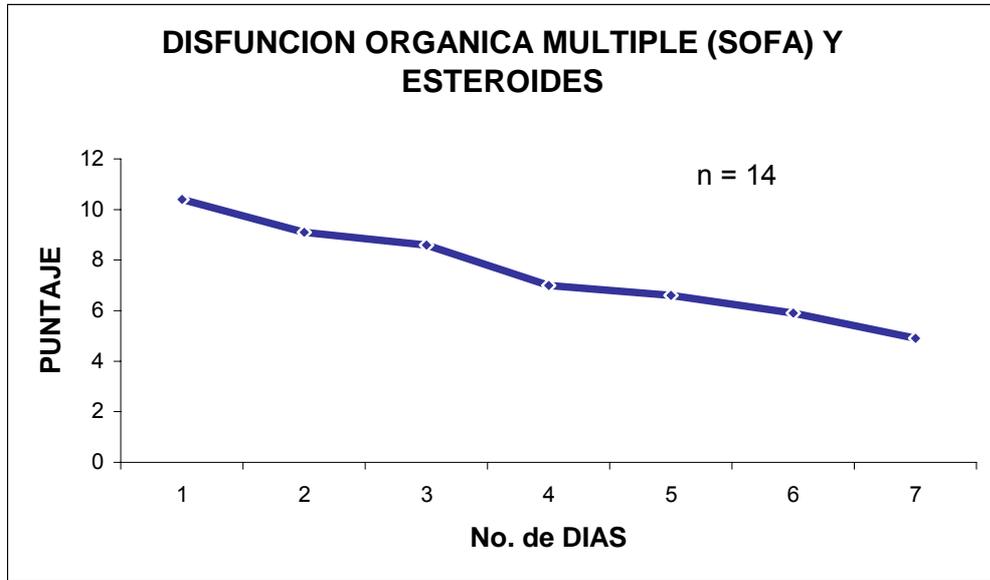
En el grupo de estudio, se presentó descenso sostenido de los puntajes de SOFA y APACHE II, (**Fig. 7 y 8**) mientras que en el grupo control el comportamiento de ambos fue mas errático (**Fig. 9 y 10**), determinándose diferencia estadísticamente significativa solo en el valor de SOFA a partir del día 5 ( $7 \pm 2$  vs.  $9 \pm 2$ ) con  $p = 0.006$ . Un comportamiento semejante ocurrió con la TAM y la dosis de norepinefrina, sin diferencia significativa en ambos grupos, pero con descenso sostenido en la dosis de vasopresor en el grupo A y con altas y bajas en el grupo B. (**Fig. 11**) Los valores séricos de lactato fueron siempre mayores en el grupo B, alcanzando la mayor diferencia al día 4 ( $1.51 \pm 0.2$  vs.  $2.57 \pm 0.9$ ) con  $p = 0.001$ . (**Fig. 12**).

Aunque al inicio, la  $SVO_2$ , no fue diferente, a partir del día 07, se presentó diferencia significativa en ambos grupos, con valor normal en el grupo A y mas elevado en el grupo B ( $77 \pm 3$  vs.  $82 \pm 5$ ) con valor de  $p = 0.016$ . (**Fig. 13**).

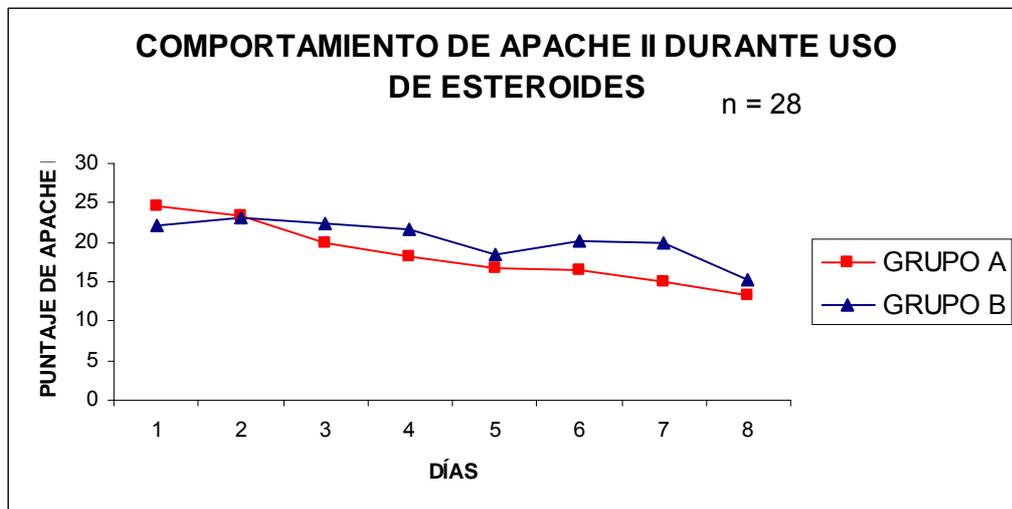
Transcurridos los 7 días de estudio, en el grupo A, se había presentado la muerte de un paciente (7.14%) mientras que en el grupo B, hubo 11 defunciones (78.5%) con un valor de  $p = 0.001$ ) (**Fig. 14**).



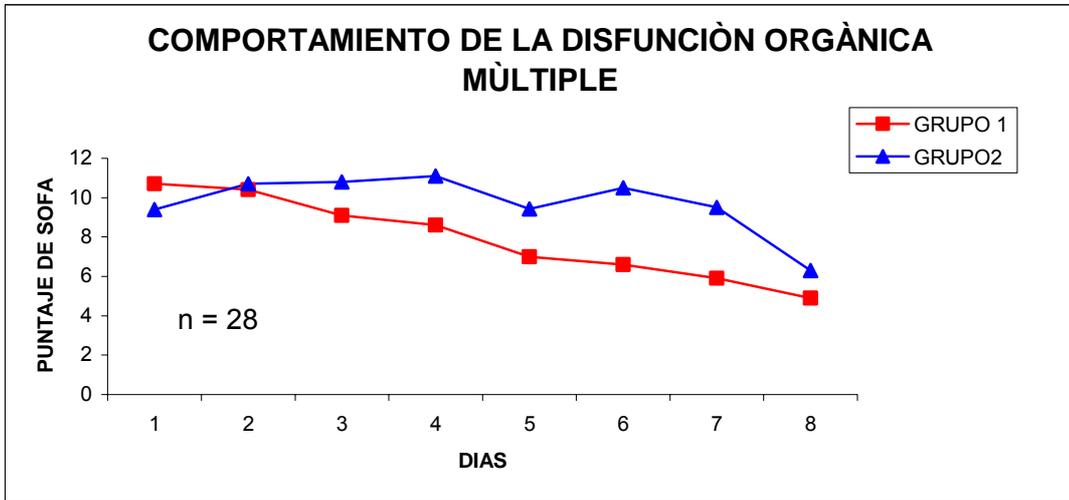
**Fig. 7** Comportamiento de APACHE II en el grupo en estudio desde día previo, hasta el día 7 posterior al inicio de hidrocortisona



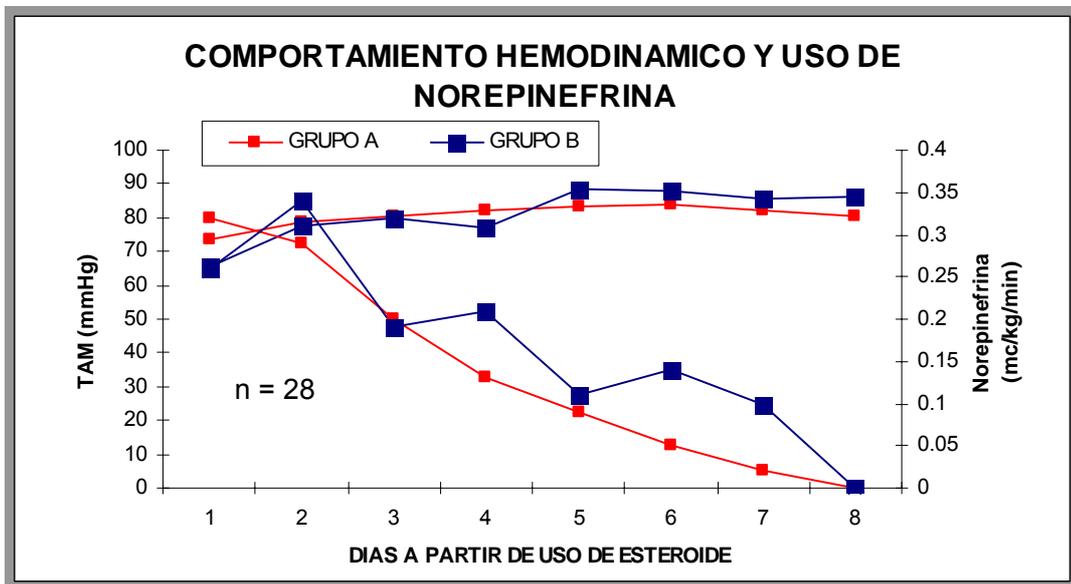
**Fig. 8.** Comportamiento de SOFA en el grupo en estudio desde día previo hasta 7 días posteriores al inicio de hidrocortisona



**Fig. 9.** Comportamiento de APACHE II en ambos grupos desde día previo hasta el día 7 después del inicio de hidrocortisona



**Fig. 10** Comportamiento de SOFA en ambos grupos desde día previo hasta el día 7 después del inicio de hidrocortisona



**Fig. 11** Comportamiento hemodinámica en relación a dosis de vasopresor en ambos grupos desde día previo hasta el día 7 días después del inicio de hidrocortisona

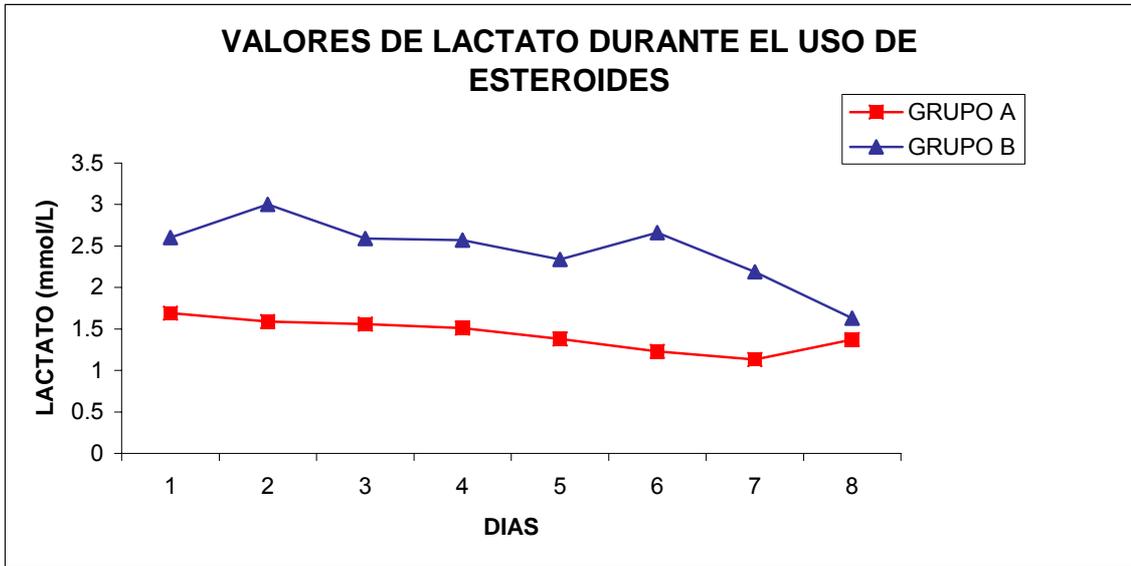


Fig. 12 Valores de lactato para ambos grupos durante el periodo de estudio

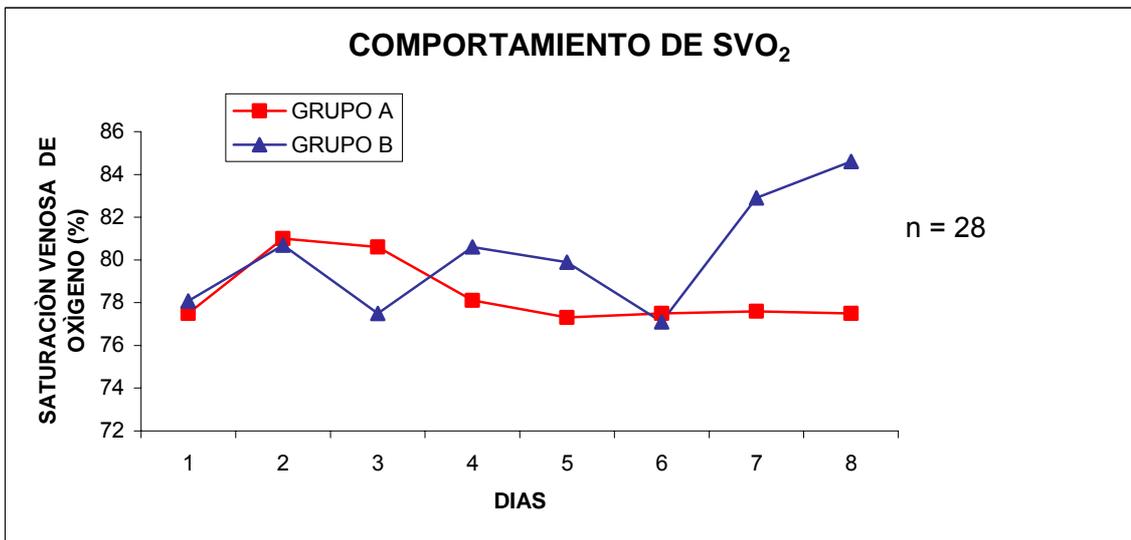


Fig. 13 Valores De SvO<sub>2</sub> para ambos grupos durante el periodo de estudio

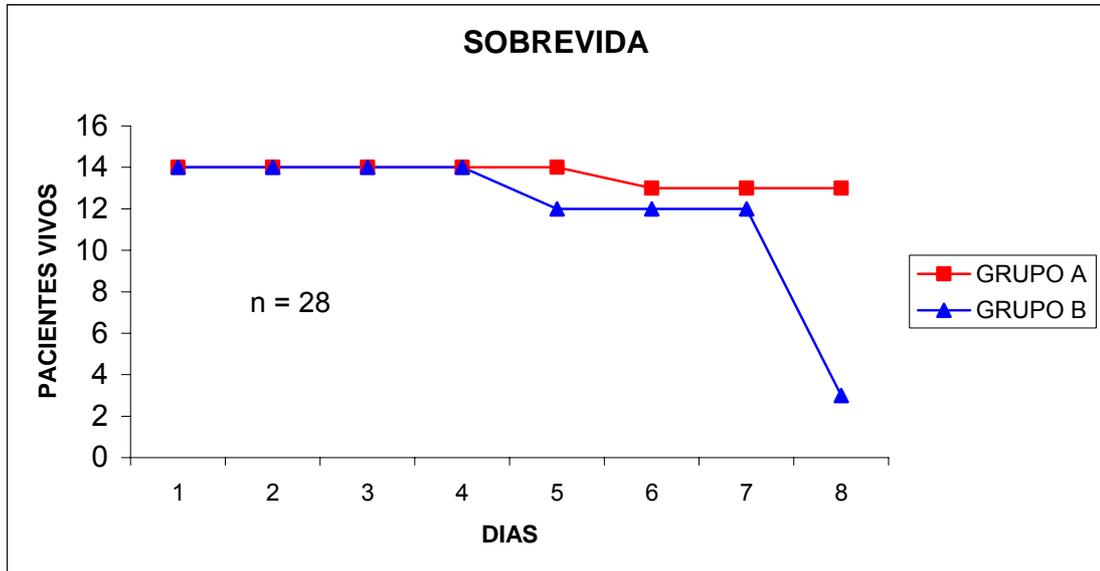


Fig. 14 Pacientes vivos en ambos grupos en el transcurso y al finalizar el estudio

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio, enfocado a la identificación temprana de pacientes con choque séptico que se benefician del uso de esteroides, forma parte de una gran cantidad de estudios que se han llevado a cabo en relación al uso de esteroides en pacientes con choque séptico. Tan solo en los últimos 10 años, en plataformas de búsqueda (OVID) aparecen cerca de 15,000 artículos publicados al respecto, de los cuales, solo aproximadamente 2000 son considerados de relevancia por haberse realizado en humanos, en poblaciones mayores de 50 pacientes y con grupo control. El uso de esteroides en choque séptico es un tema de relevancia para investigadores clínicos.

Los hallazgos de nuestro estudio corroboran algunos hechos ya demostrados, incluyendo que el diagnóstico de sepsis grave y choque séptico continúan siendo de las principales causas de ingreso a la UTI, siendo para nuestra unidad del 31.5 %, con sepsis de predominio respiratorio y abdominal, como en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos generales a nivel mundial.

Encontramos también que entre los pacientes con choque séptico, la determinación basal de cortisol  $\leq 18$  mcg/dl es relativamente común, correspondiendo al 58.3 % de nuestros enfermos con choque séptico. Aún cuando los valores séricos basales de cortisol no han sido validados como prueba diagnóstica de insuficiencia suprarrenal, los valores bajos, menores de 18 mcg/dl, la sugieren. En los estudios de Manglik,<sup>34</sup> Coper<sup>33</sup> y Annane,<sup>15</sup> los pacientes con insuficiencia suprarrenal diagnosticada mediante la prueba de estimulación con corticotropina, tuvieron determinaciones basales menores de 18 mcg/dl, en proporciones muy variables de 11, 34 y 80% respectivamente.

El contar con determinación de cortisol lo más tempranamente posible después del diagnóstico del choque séptico, permitió el inicio temprano del tratamiento con esteroides en comparación con el grupo que recibió el mismo tratamiento al encontrarse en choque séptico refractario:  $12.4 \pm 10.9$  horas vs  $73.3 \pm 16.2$  horas. (Tabla 1)

Ha sido bien establecida la activación del Eje Hipotálamo – Hipófisis - Glándulas Suprarrenales (EHHS) durante la enfermedad crítica, que culmina con el incremento en los niveles de cortisol circulantes y a nivel tisular, como una respuesta protectora importante<sup>2</sup>, permitiendo la limitación y la resolución del proceso inflamatorio, en estos casos de origen infeccioso.

Cuando la inflamación es limitada, existe una respuesta controlada a la infección, y por lo tanto, benéfica; sin embargo, si la inflamación es excesiva aparecerá destrucción tisular y la perpetuación de un estado de enfermedad, y que si no se limita la cascada inflamatoria, los daños producidos son irreversibles.<sup>26</sup> Resulta entonces, comprensible que la administración temprana de esteroides, en pacientes con choque séptico que no presentan una respuesta suprarrenal normal sea una intervención no solo benéfica, sino indispensable, cuando el proceso inflamatorio y sus consecuencias son aún reversibles.

Asumimos que nuestro grupo en estudio (Grupo A) al recibir esteroides en forma temprana, posterior al diagnóstico de choque séptico, se encontraba en una fase de respuesta inflamatoria aún limitable y potencialmente reversible, reflejándose en la disminución sostenida de la disfunción orgánica; mientras que en el grupo control (Grupo B), la misma terapia se inició probablemente cuando la disfunción orgánica era ya irreversible, aunque no necesariamente mayor, toda vez que los puntajes de SOFA basales para ambos grupos fueron similares, sin diferencia estadística significativa.

Aún cuando la proporción de pacientes con choque séptico que cursan con insuficiencia suprarrenal y que se beneficia con el uso de esteroides aunque variable, es alta en todos los estudios publicados, no sería posible basarnos solo en el diagnóstico de choque séptico para dar terapia con esteroides, toda vez que existe un subgrupo de pacientes que al no cursar con insuficiencia suprarrenal relativa, no solo no serían beneficiados por esta terapéutica, sino por el contrario, pudieran ser perjudicados con un incremento en la mortalidad, como lo muestran algunos estudios, incluyendo el de Annane<sup>27</sup> realizado en pacientes con choque séptico y SIRPA, en el que hubo aumento de la mortalidad en pacientes respondedores a la prueba de estimulación con corticotropina y que recibieron esteroides, en comparación con los no respondedores y respondedores que recibieron placebo, sugiriendo efecto perjudicial de los esteroides en pacientes con choque séptico que no cursan con insuficiencia suprarrenal, mostrando sus resultados en la Tabla 2., en la que es notoria la diferencia en la mortalidad de ambos grupos (7.14% vs 78.5%  $p = .001$ ). En el grupo A por debajo de la esperada para pacientes con choque séptico. Dado que se trata de una muestra pequeña y con control histórico, no es posible concluir que la menor mortalidad es solo atribuible a la administración de esteroides, pero plantea la posibilidad de dos aspectos: el primero, relacionado al beneficio que se puede obtener al administrarlos en forma temprana, y el segundo a que es posible limitar la inflamación sistémica y disfunción orgánica, por el efecto antiinflamatorio bien demostrado de los esteroides.<sup>2,3,5,10</sup>

	NO RESPONDEDORES		RESPONDEDORES	
	Placebo (n=67)	Esteroides (n=62)	Placebo (n=25)	Esteroides (n=23)
<b>Cortisol basal (mcg/dl)</b>	25± 5.1	17 ± 11	24 ± 16	26 ± 29
<b>Mortalidad 28 días</b>	50 (75%)	33 (53%)	12 (48%)	16 (70%)
<b>Mortalidad UCI</b>	53 (79%)	36 (58%)	14 (56%)	17 (74%)
<b>Mortalidad hospitalaria</b>	53 (79%)	37 (60%)	14 (56%)	17 (74%)

Tabla 2. Resultados de Djillali Annane en su artículo: "Effect of low doses of corticosteroid in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrom". Crit Care Med 2006, 34: 22-30

Finalmente, consideramos que son necesarios otros estudios, para validar que la sola determinación de cortisol sérico es suficiente para tener una alta sospecha de insuficiencia suprarrenal en pacientes que tienen choque séptico, y decidir en forma temprana, administrar esteroides, sin embargo, reconocemos que la sola determinación de cortisol, no dá un diagnóstico de certeza de insuficiencia suprarrenal ya que existen casos con niveles basales de cortisol normal o alto con insuficiencia suprarrenal funcional. Sugerimos que en manejo actual de pacientes con choque séptico y ante la carencia de la prueba de estimulación con corticotropina, es indispensable siempre medir niveles séricos de cortisol, cuyo costo actual es de \$105.00 por prueba.

## **CONCLUSIONES**

La determinación de cortisol al momento del diagnóstico de choque séptico, cuando se carece de prueba con corticotropina, es de utilidad para identificar a pacientes que se beneficiarán con el uso temprano de hidrocortisona, llegando a las siguientes conclusiones:

- 1. Tomar en cuenta el valor basal de cortisol sérico en el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal en pacientes con choque séptico.**
- 2. La administración de esteroides se asoció a menor necesidad de vasopresores**
- 3. La administración de esteroides mostró disminución sostenida en disfunción orgánica y normalización de la SvO<sub>2</sub>**
- 4. Medir cortisol al momento del diagnóstico de choque séptico, permite intervenir en forma temprana en la cascada de la inflamación, cuando aún es reversible, por lo que sugerimos que en el manejo actual de pacientes con choque séptico es necesario siempre medir cortisol sérico**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Perla D, Marmorstok J. SUPRARENAL CORTICAL HORMONE AND SALT IN THE TREATMENT OF PNEUMONIA AND OTHER SEVERE INFECTIONS. *Endocrinology* 1940; 27: 367-374.
2. Mark S. Cooper, M.D. et al. CORTICOSTEROID INSUFFICIENCY IN ACUTELY ILL PATIENTS *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 727-734
3. Chrousos GP, THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS AND IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATION. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351-1362
4. Gaykema RP, Dijkstrya I, Tildars FJ SUBDIAPHRAGMATIC VAGOTOMY SUPPRESSES ENDOTOXIN-INDUCED ACTIVATION OF HYPOTHALAMIC-CORTICOTROPIN-RELEASING HORMONE NEURONS AND ACTH SECRETION. *Endocrinology* 1995; 136: 4717-4720
5. Ramírez F, Fowell DJ. Puklavec M. Simmonds GLUCOCORTICOID PROMOTE A TH2 CYTOKINE RESPONSE BY CD4+ T CELLS IN VITRO. *J Immunol* 1996; 156: 2406-2412
6. Grunfeld JP. Eloy L. GLUCOCORTICOID MODULATE VASCULAR REACTIVITY IN THE RAT *Hypertension* 1987; 10: 608-618.
7. Szabo C. Thiernemann C, W. CC, Perrett et al. ATTENUATION OF THE INDUCTION OF NITRIC OXIDE SYNTHASE BY ENDOGENOUS GLUCOCORTICOID ACCOUNTS FOR ENDOTOXIN TOLERANCE IN VIVO. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 271-275
8. Waterhouse R. CASE OF SUPRARENAL APOPLEXY *Lancet* 1911; 1: 577
9. Burchard K: A REVIEW OF THE ADRENAL CORTEX AND SEVERE INFLAMMATION, QUEST OF THE "EUCORTICOID" STATE. *J Trauma* 200; 51: 800-14
10. Lanezowsky MJ, Schmidt ED, et al INDIVIDUAL VARIATION IN HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL RESPONSIVENESS OF RATS TO ENDOTOXIN AND INTERLEUKIN 1 AND 6. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 856: 139-147
11. Manglik MD, Eugene Flores, MD et al. GLUCOCORTICOID INSUFFICIENCY IN PATIENTS WHO PRESENT TO THE HOSPITAL WITH SEVERE SEPSIS. A PROSPECTIVE CLINICAL TRIAL. *Crit Care Med* 2003, 31; 1668-1675.
12. Kam JC, Szefler SJ et al. COMBINATION OF IL-1 AND IL-4 REDUCE GLUCOCORTICOID RECEPTOR BINDING AFFINITY AND T CELL RESPONSE TO GLUCOCORTICOID. *J Immunol* 1996; 151; 3460-3466
13. Beishizen A. Thijs LG. RELATIVE ADRENAL FAILURE IN INTENSIVE CARE: AN IDENTIFIABLE PROBLEM REQUIRING TREATMENT? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 5113-31
14. Annane D Sebille V. Charpentier et al. EFFECT OF TREATMENT WITH LOW DOSES OF HYDROCORTISONE AND FLUDRISONE ON MORTALITY IN PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK. *JAMA* 2002; 288: 862-71
15. Annane D. Sebille V. Trohe G. Raphael JC et al. A E - LEVEL PROGNOSTIC CLASSIFICATION IN SEPTIC SHOCK BASED ON CONTROL LEVELS AND CORTISOL RESPONSES TO CORTICOTROPIN *JAMA* 2000 ; 283 ; 1038-1045
16. Lefering R. Neugebauer EA . STEROID CONTROVERSY IN SEPSIS AND SEPTIC SHOCK: A META-ANALYSIS OF THE LITERATURE. *Crit Care Med* 1995; 23: 1430-1439
17. Bellissant E Annane D. EFFECT OF HYDROCORTISONE ON PHENYLEPHRINE-MEAN ARTERIAL PRESSURE DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP IN SEPTIC SHOCK. *Clin Pharmacol Ther* 2000 68; 293-303
18. Ballaert PE, Charpentier C. Levy B, et al. REVERSAL OF LATE SEPTIC SHOCK WITH SUPRAPHYSIOLOGIC DOSES OF HYDROCORTISONE *Crit Care Med* 1998, 26: 450-456

19. Briegel J, Forst H, Halle M et al STRESS DOSES OF HYDROCORTISONE REVERSE HYPERDYNAMIC SEPTIC SHOCK; A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, SINGLE CENTER STUDY. 1999; 27, 723-732
20. Van der Poll T, Barber AE. HIPERCORTISOLEMIA INCREASES PLASMA 1 INTERLEUKIN-10 CONCENTRATIONS DURING HUMAN ENDOTOXEMIA- A CLINICAL RESEARCH CENTER STUDY. J Endocrinol Metab 1996; 81: 3604-3606
21. Briegel J, Kellermann W, Forst H, et al. LOW DOSE HYDROCORTISONE INFUSION ATTENUATE THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME. THE PJOSPHOLIPASE A 2 STUDY GROUP Clin Invest 1995; 72, 782-787.
22. Key D. EFFECTS OF HYDROCORTISONE ON THE IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK: RESULTS FROM A DOUBLE-BLIND CROSS-OVER STUDY J. Anaesth Intensive 1999; 1: S195-S196
23. Cronin L, Cook DJ, Carlet J et al: CORTICOSTEROID TREATMENT FOR SEPSIS: A CRITICAL APPRAISAL AND META-ANALYSIS Crit Care med 1995, 23, 1430-9.
24. Zeni F, Freeman B, Natanson C: ANTIINFLAMMATORY THERAPIES TO TREAT SEPSIS AND SEPTIC SHOCK; A REASSESSMENT Crit Care Med 1997, 25: 1095-101
25. Briegel J, Shelling G et al A COMPARISON OF THE ADRENOCORTICAL RESPONSE DURING SHOCK SEPTIC AND COMPLETE RECOVERY Intensive Care med 1996; 22: 894-9
26. Didier Keh, MD., Serge Goodman CORTICOSTEROID THERAPY IN PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 2004; 25: 713-718.
27. Djillali Annane, MD, PhD, Veronique Sèbille, PhD et al EFFECT OF LOW DOSES OF CORTICOSTEROID IN SEPTIC SHOCK PATIENTS WITH OR WITHOUT EARLY ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROM. Crit Care med 2006, 34: 22-30
28. Fourrier F., Bricard H, et al CORTICOTHERAPIE AU COURSE DU CHOC SEPTIQUE ET SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE DE L'ADULT Rëanim Urg 2000, 9, 597-602.
29. Bouachour G, Tirot P, et al. ADRENOCORTICAL FUNCTION DURING SEPTIC SHOCK Intensive Care med 1995 ; 21 : 57-62
30. Mc Kee J, Finley WE. CORTISOL REPLACEMENT IN SEVERELY STRESSED PATIENTS Lancet 1997, 1: 484.
31. Chawla K, Kupfer Y, Tessler S. HYDROCORTISONE REVERSE REFRACTORY SEPTIC SHOCK. Crit Care Med 1999, 27, A331
32. R Phillip Dellinger, MD, Jean M Carlet et al. FOR THE SURVIVING SEPSIS CAMPAIGNE MANAGEMENT GUIDELINES COMMITTEE. Crit Care Med 2004; 32: 858-873
33. Cooper Ms, Stewart PN. CORTICOSTEROID INSUFFICIENCY IN ACUTELY ILL PATIENTS. N engl J Med 2003, 348: 727-734
34. Manglik MD, Eugene Flores, MD et al. GLUCOCORTICOID INSUFFICIENCY IN PATIENTS WHO PRESENT TO THE HOSPITAL WITH SEVERE SEPSIS. A PROSPECTIVE CLINICAL TRIAL. Crit Care Med 2003, 31; 1668-1675
35. Mitchell M Levy, MD, Mitchel P, Fink, MD et al. For the International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Conference. Crit Care Med 2003, 31; 1250-1256