



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOSIS BAJAS DE HIDROCORTISONA EN
PACIENTES CON SEPSIS SEVERA Y CHOQUE SÉPTICO”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR

DR. ADRIÁN ANGELES VÉLEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL
ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

DIRECTOR DE TESIS

DR. JUAN JOSÉ DE LA FUENTE SOTO

--2008--



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.

DEDICATORIAS

A dios por seguir creyendo en mi.

Al motor de mi vida, Lalis
por su eterno apoyo y amor.

A la razón de mi vida, Samuel y Valeria
Gracias dios por bendecirme.

A toda mi familia que sigue mi sueño.

A mis pacientes que permiten que mi
conocimiento sea mayor, mil gracias.

A mis maestros por su apoyo y consejos.

A todos mis compañeros residentes, gracias por
compartir conmigo su amistad y conocimiento.
Lo logramos.

Gracias a la SS del DF, mi escuela,
por mi formación profesional de 6 años.

ÍNDICE

RESUMEN

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	5
JUSTIFICACIÓN	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS	18
HIPÓTESIS	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	38
PROPUESTA	40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

INTRODUCCIÓN

Las infecciones nosocomiales representan un problema de gran importancia clínica y epidemiológica debido a que condicionan mayores tasas de morbilidad y mortalidad, con un incremento consecuente en el costo social de años de vida potencialmente perdidos, así como de años de vida saludables perdidos por muerte prematura o vividos con discapacidades, lo cual se suma al incremento en los días de hospitalización y del gasto económico. Se debe señalar que existen casos en los que la infección nosocomial se presenta debido a condiciones inherentes al huésped¹.

La infección nosocomial es la condición localizada o sistémica que resulta de la reacción adversa a un agente infeccioso o su toxina, sin tener evidencia de que estuviera presente o en periodo de incubación en el momento de ingresar al hospital, las infecciones nosocomiales son más frecuentes en niños menores de un año y en adultos mayores, incrementan el costo de la atención médica al consumir mayores recursos, teniendo un impacto directo en la mortalidad hospitalaria; el riesgo de morir es dos veces mayor cuando un enfermo adquiere un proceso infeccioso en el hospital¹.

En México entre 1997 y el 2002 la tasa de infecciones nosocomiales creció de 1 a 4.5 casos por cada 100 egresos hospitalarios¹.

El objetivo fundamental por el que se instituyó el control de las infecciones nosocomiales fue garantizar la calidad de la atención médica, esto constituye un instrumento de apoyo para el funcionamiento de los servicios y programas de salud que se brindan en los hospitales, por lo que se considera indispensable homogeneizar los procedimientos y criterios institucionales que orienten y faciliten el trabajo del personal que se encarga de estas actividades dentro de los hospitales, el problema es de gran magnitud y trascendencia¹.

Los determinantes que condicionan la aparición de las infecciones nosocomiales son los factores de riesgo de infección nosocomial, y son las condiciones que se asocian con la probabilidad de ocurrencia de infección

nosocomial, dentro de las que se encuentran el diagnóstico de ingreso, la enfermedad de base o enfermedades concomitantes del paciente, el área física, procedimientos diagnósticos y terapéuticos, el propio sistema hospitalario, insumos, políticas, el paciente mismo, la presencia de microorganismos o sus toxinas, la capacitación y disponibilidad del personal y la falta de evaluación y supervisión de estándares¹.

En los últimos años se ha producido un aumento significativo en la incidencia de la sepsis y el choque séptico considerándose un autentico reto terapéutico pendiente de una solución definitiva, estas entidades son comunes, y se asocian a un incremento en la mortalidad, siendo para sepsis severa del 25 al 30% y para choque séptico de 40 al 70%; además de que implica un gran consumo de recursos económicos y humanos ². Se estima la ocurrencia de sepsis severa en 751000 ingresos anuales y más de 210,000 de ellos mueren; siendo el costo estimado de 22,100 dólares por caso ³. Usando la base de datos nacional en Estados Unidos, Martín y colaboradores identificaron 10,319,418 casos de sepsis de un total de 750 millones de ingresos en un periodo de 22 años con una frecuencia de casos de 82.7 por cada 100,000 habitantes en 1979 a 240.4 casos por 100,000 habitantes en el 2000 ⁴. Mientras que en México, la morbi-mortalidad en las unidades de cuidados intensivos es de un 30 a 50% aproximadamente, pero no se tienen datos reales de los costos y los recursos que se estiman para dicha entidad ⁵. A pesar de los avances en el conocimiento de la patogénesis y tratamiento, el choque séptico sigue siendo un cuadro relacionado con alta mortalidad⁶.

El tratamiento de la sepsis severa y el choque séptico involucra una gran variedad de aspectos a corregir que van desde los mecanismos moleculares de respuesta al invasor, la regulación de la respuesta inflamatoria, el control hemodinámico hasta la optimización de la oxigenación tisular. Recientemente las guías para el manejo de sepsis severa y choque séptico de la campaña sobreviviendo a la sepsis sugieren que las metas de la resucitación inicial deben ser: 1) Presión venosa central entre 8-12 mmHg (6-9 cc H₂O), 2) Presión arterial media mayor o igual a 65 mmHg, 3) Gasto urinario mayor o igual de 0.5 cc/kg/h, saturación de oxígeno en sangre venosa mixta o venosa

central (vena cava superior) mayor de 70%, el uso de este protocolo brindo un beneficio significativo al mejorar la sobrevida en este grupo de pacientes en un 16% ($p=0.009$), estableciendo grados de recomendación para el uso de los siguientes puntos; a) Resucitación hídrica inicial, b) Antibioticoterapia y control del foco infeccioso, c) Vasopresores, d) Inotrópicos, e) Esteroides, f) Proteína C activada recombinante humana, g) Hemoderivados, h) Ventilación mecánica, i) Sedoanalgesia y relajación muscular, j) Control de la glucemia, k) reemplazo renal, m) terapia con bicarbonato, n) profilaxis para trombosis venosa profunda y úlceras de estrés. Estableciendo grado C de recomendación para el uso de hidrocortisona intravenosa 200-300 mgs/día, por siete días en tres o cuatro dosis o por infusión continua. Algunos expertos usan el test de estimulación con ACTH para identificar a los pacientes con insuficiencia suprarrenal aguda con grado de recomendación E^{4,26}.

El uso de los corticoesteroides como parte del tratamiento en pacientes con sepsis grave o choque séptico ha sido controversial por décadas. En el pasado se llegó al consenso de que las dosis farmacológicas de esteroides no debían de ser utilizadas tanto en pacientes con sepsis como choque séptico, porque no incrementaban la supervivencia y aumentaban la morbi-mortalidad. Estudios actuales han mostrado resultados positivos, con evidencia de una reducción de la mortalidad en pacientes con sepsis o choque séptico. El efecto de los esteroides que explican los resultados actuales, es el tratamiento de la insuficiencia adrenal “relativa”, el aumento en la reactividad de los receptores y su bien conocido efecto antiinflamatorio²⁴.

Morel, sugiere emplear los parámetros de respuesta hemodinámica en lugar de la prueba de ACTH como guía para el tratamiento, parece justificado (y así se recoge en las guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis) mantener el tratamiento en todos los pacientes que presenten respuesta hemodinámica al mismo, independientemente de los resultados de la prueba^{17, 25}.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la eficacia y seguridad de la administración de dosis bajas de hidrocortisona en el paciente con sepsis severa o choque séptico.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, comparativo y prospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de sepsis severa o choque séptico a su ingreso o estancia en la UCI del Hospital General La Villa, durante el tiempo comprendido del 01/07/07 al 31/10/07, que reunieron los criterios de inclusión, eliminándose a los que no se les realizó el 80% del monitoreo referido y los pacientes en los que no se completaron los regímenes de dosis establecidos, se conformaron y compararon dos grupos, al primero se le proporcionó tratamiento integral según guías de “sobreviviendo a la sepsis” del 2004, ministrando hidrocortisona 50 mgs IV cada 8 hrs. por 7 días, y al segundo grupo, hidrocortisona 100 mgs IV cada 8 hrs. por 7 días, se recabaron resultados en la hoja de recolección de datos por día y se llevó a cabo el análisis estadístico dándose conclusiones al estudio.

Resultados: se obtuvieron 13 pacientes para el primer grupo y 17 para el segundo, en cuanto a la eficacia se valoraron parámetros hemodinámicos y las modificaciones que se presentaron en ellos, observándose aumento de la presión arterial media y presión venosa central así como disminución de la frecuencia cardíaca, sin modificar el uso de vasopresores, inotropicos y asistencia ventilatoria, a la seguridad de la administración de hidrocortisona no se observan cambios significativos en las variables estudiadas tras su uso, con baja frecuencia de infecciones, pero con mayor desarrollo en el grupo de dosis baja

Conclusiones: llegamos a la conclusión que la administración de dosis bajas de hidrocortisona tiene el mismo efecto que las dosis convencionales, sin tener eficacia y seguridad comprobada en la administración de la misma ya que no hubo significancia estadística, pero si se observó tendencia a la estabilización de los parámetros hemodinámicos de ambos grupos y con mayor observación, en las dosis bajas de hidrocortisona.

Palabras clave: eficacia, seguridad, hidrocortisona, sepsis severa, choque séptico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sospecha de que los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa eran los únicos beneficiados con el tratamiento con esteroides, ha generalizado la práctica de la prueba de ACTH, y la suspensión de esta terapia en los pacientes con pruebas de función adrenal normales. Sin embargo, en los últimos años, diversos estudios entre ellos el de Morel et.al., han sugerido que la acción inmunomoduladora de los corticoides podría justificar el beneficio del tratamiento esteroide también en los pacientes sin insuficiencia suprarrenal relativa, por lo que se sugiere emplear los parámetros de respuesta hemodinámica en lugar de la prueba de ACTH como guía para el tratamiento. Motivo por lo cual desarrollamos el siguiente cuestionamiento: ¿La administración de dosis bajas de hidrocortisona es eficaz y segura en pacientes que cursan con sepsis grave o choque séptico?

MARCO TEORICO

Choque, se define como un estado en el cual hay una profunda y amplia reducción de la entrega de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos, produciendo en primera instancia un daño celular reversible y posteriormente, si continúa el factor que lo desencadenó, termina en una lesión celular irreversible⁷.

Se define sepsis como la enfermedad sistémica causada por la invasión microbiana de partes normalmente estériles del cuerpo, asociada a una gran variedad de respuestas inflamatorias no específicas con evidencia o sospecha de origen microbiano, las cuales son: temperatura corporal $> 38.3^{\circ} \text{C}$ o $< 36^{\circ} \text{C}$, frecuencia cardiaca $> 90/\text{min.}$, taquipnea, estado mental alterado, edema significativo o balance hídrico positivo ($> 20 \text{ ml/kg}$ en 24 hrs.), glucemia $> 7.7 \text{ mmol/L}$ (sin diabetes), proteína C activada en plasma, procalcitonina en plasma, conteo de leucocitos $> 12 \times 10^9$ células o disminución de la presión sistólica sanguínea $>$ de 40 mmHg, saturación venosa mixta del 70%, índice cardíaco $> 3.5 \text{ L/min/m}^2$, hipoxemia arterial ($\text{Pao}_2/\text{Fio}_2 < 40 \text{ Kpa}$, oliguria aguda (gasto urinario $< 0.5 \text{ ml/k/h}$, creatinina incrementada $> 44.2 \text{ mcmol/L}$, INR > 1.5 o aPPT: $> 60\text{s}$, íleo paralítico, conteo plaquetario $< 100,000/\text{L}$, bilirrubina plasmática $> 70\text{mmol/L}$, lactato $> 1 \text{ mmol/L}$ y disminución del llenado capilar, lo anterior en su conjunto es llamado sepsis asociada a inflamación y el termino septicemia engloba a la sepsis, sepsis severa y choque séptico, que se caracterizan por inflamación más evidencia a sospecha de proceso microbiano (sepsis), por sepsis más disfunción orgánica y por sepsis más hipotensión a pesar de una adecuada resucitación (volumen infundido) respectivamente².

Otra definición de choque séptico es; subtipo de sepsis severa con inducción de hipotensión a pesar de una adecuada carga de líquidos con anormalidades de perfusión que pueden incluir pero no limitarse a acidosis láctica, oliguria o alteraciones mentales. Los pacientes que reciben inotrópicos o agentes vasopresores pueden no estar hipotensos al momento de la anormalidad de hipoperfusión o bien disfunción orgánica, por lo que debe ser considerado choque séptico (SRIS)⁷. Mientras que disfunción orgánica, es la alteración en la

función de un órgano de forma aguda y cuya hemostasia no puede ser mantenida sin la intervención terapéutica⁴.

La sepsis es la culminación de un complejo de interacciones entre el microorganismo infectante y las respuestas inmune, inflamatoria y de la coagulación⁸.

Hasta el momento prevalece la teoría de que la sepsis representa una respuesta sistémica descontrolada, numerosos estudios fueron hechos con agentes que bloquean la cascada inflamatoria, como corticoesteroides, anticuerpos antiendotoxinas, antagonistas del FNT alfa, antagonistas del receptor IL-1, y otros agentes han fallado debido a la heterogeneidad de los pacientes y a la frecuencia alta de cultivos negativos³. Durante la sepsis y el choque séptico la respuesta inflamatoria sistémica existe una comunicación recíproca entre el sistema inmune neuroendocrino y el periférico⁹. Los mediadores proinflamatorios del proceso deterioran las acciones celulares del cortisol ante la presencia de la hormona adrenocorticotropina causando actividad adrenal baja y resistencia tisular a los corticoesteroides¹⁰.

Los corticoesteroides adrenales son esenciales para la vida, participan en mecanismos de síntesis, secreción y en la fisiología normal¹¹. El cortisol se libera en pulsos episódicos, con un patrón diurno, siguiendo un ritmo circadiano establecido por la liberación hipofisaria de ACTH. Los niveles de cortisol aumentan durante las últimas horas de sueño y hacen pico por la mañana temprano. La hormona antidiurética y la Interleucina 1 pueden estimular el eje hipófisis-suprarrenal, especialmente en situaciones de estrés¹².

La secreción diaria normal de cortisol es de 10 a 20 mg/dl, por la zona fasciculada de la glándula adrenal, su tiempo de vida media circulante varía entre 70 y 120 minutos. Es metabolizado por medio de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa a cortisona, reacción que es reversible y por la 5-beta-reductasa y 5-alfa-reductasa a cinco metabolitos que se conjugan rápidamente con el ácido glucorónico y excretados por la orina. El clásico feedback endocrino para el control de la secreción de glucocorticoides consta

de la inhibición del cortisol por el factor liberador de corticotropina y la ACTH desde el hipotálamo y la glándula pituitaria respectivamente, la presencia de diversos estímulos como son el dolor, las citoquinas, lesión tisular, hipotensión, hipoglucemia o hipoxemia, también propician este mecanismo¹¹.

Hay tres tipos de receptores de glucocorticoides (citosol): alfa; directamente relacionado con los efectos fisiológicos, beta y gama relacionados con la regulación de los receptores alfa, la acción a nivel tisular del cortisol esta regida por mas de 100 genes identificados hasta el momento¹¹.

Su acción se basa principalmente al unirse y activar el receptor proteico de glucocorticoides intracelular de 90 kd. Todas las células tienen este tipo de receptores. Estos receptores citoplasmáticos migran al núcleo para unirse a sus ligando. Una vez unidos a estos ligando entonces ejercen su acción activando o reprimiendo la función de los genes asociados a la respuesta. Noventa por ciento del cortisol viaja unido a proteínas (globulina fijadora de cortisol). El cortisol libre es metabólicamente activo y regulado homeostáticamente. Sólo la fracción unida a proteínas es medible por laboratorio, no obstante existen evidencias de que el cortisol libre aumenta en pacientes críticamente enfermos, disminuyéndose el unido a proteínas¹².

Las concentraciones normales de cortisol varían entre 18 y 25 $\mu\text{g-dL}$ y el incremento en la secreción de la corteza adrenal de corticosteroides en respuesta a un estrés severo raramente excede los 200 mg por 24 h. Según el estudio de Rivers et al, se encontró que los pacientes con niveles de cortisol de 20 $\mu\text{g-dL}$ fueron retirados exitosamente del apoyo con aminos y de 49 $\mu\text{g-dL}$ aquellos pacientes que no respondieron luego de un periodo de tratamiento de 24 h con esteroides, este último caso se puede explicar ya sea por resistencia al cortisol o bien por ser un marcador de gravedad⁷.

En un estudio la concentración de cortisol basal de menos de 25 $\mu\text{g-dL}$ predijo una respuesta favorable al reemplazo con corticosteroides, 37% de quienes se consideraron respondedores a los esteroides tuvieron una suspensión exitosa

de norepinefrina dentro de 24 h, la mayoría (95%) tenían un cortisol basal de menos de 25 µg-dL¹³.

El uso de los corticoesteroides como parte del tratamiento en pacientes con sepsis o en choque séptico ha sido controversial por décadas. Cuando la controversia parecía resuelta en contra del tratamiento esteroide, Bollaert demostró en 1998 el efecto beneficioso de la administración de dosis bajas de hidrocortisona en la evolución hemodinámica del choque septico¹².

En el 2000, Annane et al, establecen una clasificación pronóstica del choque séptico, basado en las concentraciones de cortisol y en respuesta a la estimulación con corticotropina, acuñando el término insuficiencia suprarrenal relativa, con la necesidad de implementar un soporte esteroide, ya que durante la sepsis se reduce la actividad de las enzimas gluconeogénicas y la endotoxina causa una rápida disminución en la capacidad de unión de los glucocorticoides en el hígado.

Las citoquinas también causan resistencia a los glucocorticoides al disminuir la afinidad para sus receptores (esta función, está mediada bajo la disminución en la producción de algunas citoquinas ocasionada por los esteroides como son IL 1, 2, 3 y 6, interferón gamma, FNT alfa, algunas quimiocinas y eicosanoides), disminuye también la activación del complemento y otros mediadores de la inflamación como son bradiquinina, histamina y el factor inhibidor de la migración de macrófagos. Así también, el eje Hipófisis-Hipotálamo-Suprarrenal es activado por vías tanto sistémicas como neurales, las citoquinas circulantes, el factor de necrosis tumoral alfa, algunas interleucinas (IL-1, IL-6) activan el eje independientemente y cuando se combinan tienen efecto sinérgico, generando la insuficiencia adrenal y sus consecuencias¹².

Existen 3 mecanismos propuestos para explicar el efecto benéfico de los esteroides en la sepsis⁷:

Primero, los pacientes con una enfermedad grave, pueden sufrir una insuficiencia suprarrenal relativa, este síndrome está definido por un nivel de

cortisol inapropiadamente bajo, un deterioro en la respuesta de la suprarrenal a la administración de ACTH exógena o bien una respuesta favorable al administrarse esteroides exógenos⁷.

Segundo, los corticosteroides pueden restaurar la sensibilidad de los receptores a catecolamina, que se ha observado que se desensibilizan o bien sufren del fenómeno de Down-regulation durante el choque séptico prolongado. Acción permisiva para la adecuada respuesta del sistema cardiovascular a la angiotensina II, epinefrina y norepinefrina, ayudando a mantener la contractilidad cardíaca, tono vascular y presión arterial. Previene la insensibilidad venosa inducida por la endotoxina a la norepinefrina, independiente de las vías sintetasa del óxido nítrico inducible (iNOS) o COX-2. Incrementa la presión arterial media y la resistencia vascular sistémica, mejora la presión arterial media como respuesta a la norepinefrina, disminuye el tiempo para retirar vasopresores, disminuye la duración del estado de choque⁷.

La hipo-respuesta catecolamínica en el choque séptico, puede estar relacionado con un fenómeno de Down-regulation de los beta y alfa receptores. Los glucocorticoides provocan la desensibilización de los receptores beta e incrementan la expresión de los receptores que presentaban el fenómeno de Down-regulation. Los glucocorticoides, reacomplan la sensibilidad y acción de los receptores adrenérgicos desensibilizados y pueden incluso incrementar la densidad de estos receptores en los tejidos humanos⁷.

Tercero, los esteroides disminuyen la respuesta inflamatoria y restauran el balance entre la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria que se encuentra alterado en la sepsis. Promueve la liberación de IL-1ra, receptor soluble del factor de necrosis tumoral (sTNF-R) y la IL 10⁷.

Estas respuestas están mediadas por los esteroides mediante la transcripción de genes que codifican las proteínas inflamatorias tales como citoquinas, así como diferentes enzimas y proteínas de adhesión endotelial. El factor de transcripción responsable de este proceso es el factor nuclear-kappa B (NF-kappa B)^{13, 14}.

Incrementan la glucemia mediante el aumento de la gluconeogénesis hepática y al disminuir el ingreso de glucosa al tejido adiposo, favorece la liberación de ácidos grasos libres y de aminoácidos¹².

Las acciones inmunológicas: ejercen una función mediante receptores específicos en distintas células encargadas de la respuesta inmune como son: linfocitos, células asesinas naturales, monocitos, macrófagos, eosinófilos, mastocitos y basófilos, disminuyendo su acción y migración a los sitios de inflamación. Muchas citoquinas como la interleucina 2 y 4 (IL2 e IL4) inducen una sobre-expresión del factor nuclear kappa B (NF-kappa B) que altera la función del receptor celular de esteroides. Los glucocorticoides controlan la producción del mediador predominantemente a través de la inhibición de los factores de transcripción nuclear como es el factor kappa beta. Esta inhibición es mediada por la inducción de la proteína inhibidora I κ B α ^{13, 14, 5}.

Datos de Briegel, en 40 pacientes, con choque séptico hiperdinámico y altas dosis de vasoconstrictores, luego de resucitación, señalan que se les administró dosis bajas de corticoides, casi dosis de sustitución, y que un número importante de pacientes con esteroides tuvieron reversibilidad del choque, menor tiempo de uso de ventilación mecánica y tendencia a una mejor resolución de la disfunción orgánica que presentaba. No había diferencias en la sobrevida, en este estudio tan pequeño, pero es un estudio que da a entender que los corticoides podrían ser útiles en el choque hiperdinámico tardío^{15, 16, 17}.

Oppert (Int Care Med 2000; 26:1747), en la literatura europea, señalan que los corticoides, administrados en bolo y luego en infusión, son útiles y comenzaron a señalar que quizá no son sólo los corticoides, sino que en sepsis podría haber una disfunción corticoadrenal y que se debe dar dosis más sustitutivas que farmacológicas¹⁸. Schroeder, en Alemania (Crit Care Med 2001;29:310), postuló lo mismo y demostró que podría haber una disfunción endocrinológica en la sepsis grave, y que más que tener un efecto farmacológico, los corticoides podrían tener un efecto más fisiológico, al reponer los corticoesteroides en dosis séricas y celulares adecuadas para inhibir la liberación de algunos mediadores. Annane propone el uso de corticoides en

fases medias y tardías del choque séptico¹⁸.

La fase inicial de la sepsis se asocia con una intensa actividad inflamatoria, secundaria a la identificación del componente infeccioso por el sistema inmune, el principal rol que juegan los glucocorticoides es el antiinflamatorio y que considera su uso de peso en la sepsis. El uso de algunas drogas interfieren en la función adrenal por inhibición de enzimas que participan en la síntesis del cortisol, como el etomidato y el ketoconazol o por otras que incrementan su metabolismo como la fenitoina y el fenobarbital. En estudios postmortem, la conducta de individuos que mueren de choque séptico es la observación de mas del 30% de los casos con hemorragia o necrosis bilateral adrenal. La disfunción del eje adreno-hipotalamico-pituitaria durante las enfermedades criticas son el resultado de la combinación de diferentes mecanismos directamente la falla adrenal y la resistencia periférica a los glucocorticoides¹⁹.

La respuesta inapropiada a la inflamación puede ser enlazada a la resistencia tisular a los glucocorticoides, esto secundario a la disminución del acceso del cortisol al sitio inflamatorio por la disminución del flujo de la proteína ligadora de cortisol, la modulación local de los niveles de cortisol por la reducción en el clivaje del complejo PLC-cortisol (actividad antielastasa), la reducción en el numero y afinidad de los receptores glucocorticoides, función de linfocitos al contactar con diferentes citocinas y la elevación en la conversión de cortisol a la inactiva cortisona por incremento en la actividad de la 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa estimulada por la IL-2, IL-4 y la IL-13. Estos diferentes mecanismos pueden ocurrir por la disminución de la actividad de los glucocorticoides aunque los niveles séricos de cortisol sean apropiados aparentemente¹⁹.

Las dosis bajas de corticoesteroides en choque séptico ha sido asociado con la atenuación de marcadores inflamatorios como la IL-6, IL-8, IL-10 y el receptor soluble del factor de necrosis tumoral, mientras que otros marcadores proinflamatorios como la IL-12 incrementan^{20,5}.

El estudio de los mecanismos bajo los cuales los glucocorticoides regulan al receptor beta 1 adrenérgico fue identificado en la región 43-bp que contiene la unidad original reguladora de glucocorticoide que les confiere la respuesta a éstos. La secuencia encontrada en la unidad reguladora de glucocórticoides es 5'-TAATTA^{3'} que es el motivo central de los homodominios proteicos llamado E-box (5'-CACGTG^{3'}) sitio para la familia de proteínas Myc/Max, la sobreexpresión de esta proteína reduce significativamente la respuesta de los receptores beta 1 adrenérgicos a los glucocorticoides. Los receptores beta adrenérgicos median el efecto de las catecolaminas, incluyendo la activación del sistema cardiovascular, regulación del metabolismo energético y una variedad de condiciones fisiológicas y patológicas²¹.

El exceso de glucocorticoides producen endogenamente por sobreprescripción, inmunosupresión o antiinflamación que pueden producir hipertensión y enfermedad cardiovascular, específicamente reduciendo el óxido nítrico y serotonina e incrementando la sensibilidad a catecolaminas, mediante la producción de un cofactor común de moléculas vasoactivas como es el tetrahidrobiopterin (BH 4)²².

Los cambios relacionados con la sepsis en el volumen circulante y el tono del vaso afectan la función cardíaca. Aunque la circulación coronaria durante la sepsis es mantenida por incremento constante en las alteraciones en la microcirculación son probables. La disfunción mitocondrial; otra característica de disfunción orgánica inducida por sepsis, puede también colocar a los cardiomiocitos del riesgo de depleción de adenosina trifosfato^{15,23}.

Los cambios estructurales vistos pueden ser responsables de depresión miocárdica intrínseca durante la sepsis, estos mecanismos incluyen el efecto Down-regulación de los receptores beta adrenérgicos, depresión de la señalización del postreceptor, alteración de la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico y el daño electromecánico a nivel de la miofibrilla, muchos, pero no todos estos cambios, son regulados por citocinas y óxido nítrico^{15, 23}.

El trabajo de Morel, aunque retrospectivo y con pocos pacientes, se suma a los ya publicados y a varios estudios en marcha por lo que se sugiere emplear los parámetros de respuesta hemodinámica en lugar de la prueba de ACTH como guía para el tratamiento. Mientras se publican los resultados de los ensayos clínicos al respecto, parece justificado (y así se recoge en las guías de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis) mantener el tratamiento en todos los pacientes que presenten respuesta hemodinámica al mismo, independientemente de los resultados de la prueba^{17, 25}. Esto puede ser ocasionado por una sobre-regulación en la sensibilidad de las células mononucleares periféricas a los corticosteroides. Algunos estudios han indicado que dosis estresantes de hidrocortisona mejoran la hemodinámica en pacientes con choque séptico hiperdinámico que no responde a terapias convencionales reduciendo el tiempo necesario para revertir el choque, el número de órganos implicados en la disfunción orgánica y la duración de la ventilación mecánica⁹.

Actualmente, existe indicación en el uso de dosis fisiológicas de esteroides en la sepsis grave, al haberse demostrado que estos pacientes pueden cursar con insuficiencia suprarrenal oculta (disfunción suprarrenal) o bien resistencia periférica a los esteroides^{17, 25}.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia y seguridad de la administración de dosis bajas de hidrocortisona en el paciente con sepsis severa o choque séptico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar la disminución del uso de vasopresores en el paciente con sepsis severa o choque séptico posterior al usar hidrocortisona.

Determinar el requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio en pacientes con sepsis severa o choque séptico tras la dosificación del esteroide.

Detectar la aparición de infecciones nosocomiales en los pacientes con sepsis severa o choque séptico tratados con esteroide.

Detectar alteraciones hidroelectrolíticas específicas en pacientes con sepsis severa o choque séptico tratados con hidrocortisona.

Detectar alteraciones del metabolismo de glúcidos posterior a la administración de esteroide en pacientes con sepsis severa o choque séptico.

Detectar alteraciones en el metabolismo de lípidos en pacientes con sepsis severa o choque séptico tras la administración de hidrocortisona

HIPOTESIS

Hipótesis: La administración de hidrocortisona a dosis bajas es eficaz y segura en el paciente con sepsis severa o choque séptico.

Hipótesis Nula: la administración de hidrocortisona a dosis bajas no es eficaz ni segura para los pacientes que cursan con sepsis severa o choque séptico.

JUSTIFICACION

El uso de los corticoesteroides como parte del tratamiento en pacientes con sepsis grave o choque séptico ha sido controversial por décadas. En el pasado se llegó al consenso de que las dosis farmacológicas de esteroides no debían de ser utilizadas tanto en pacientes con sepsis como choque séptico, porque no incrementaban la supervivencia y sí, podrían aumentar la morbi-mortalidad. Estudios actuales han mostrado resultados positivos, con evidencia de una reducción de la mortalidad en pacientes con sepsis o choque séptico. Varios efectos de los esteroides podrían explicar los resultados actuales, entre ellos el tratamiento de insuficiencia adrenal “relativa”, el aumento en la reactividad de los receptores y su bien conocido efecto antiinflamatorio²⁴.

Durante el año 2006 de los 371 ingresos a la unidad de cuidados intensivos del Hospital General La Villa de la Secretaria de Salud del Distrito Federal el 11% correspondieron a pacientes que ingresaron o egresaron con el diagnóstico de sepsis y choque séptico, de los cuales, la mortalidad alcanzó hasta el 40% aproximadamente, por otra parte, en una unidad de cuidados intensivos de la Ciudad de Mérida se realizó un estudio retrospectivo a 10 años (2004) en el cual se determinó como principal causa de mortalidad, choque séptico, con el 28.29%, así también en el Hospital General Gea González de la Secretaria de Salud, en el año 2005 reportan que el porcentaje de ingreso a la UCI de pacientes con choque séptico es del 7.6% del total de ingresos y ocupó el octavo lugar de defunciones de pacientes con más de 48 hrs. de estancia hospitalaria, en el año 2002 en el Hospital General del C.M.N. La Raza reporta un ingreso del 46% de pacientes con choque séptico de los cuales a su vez refieren 20% de mortalidad, todo lo anteriormente descrito engloba una gran problemática desde el punto de vista médico-administrativo, el costo intra y extrahospitalario es muy elevado para la atención de este tipo de pacientes y si se demuestra que la administración de pulsos de esteroides reduce la mortalidad; el tiempo de administración y uso de aminas vasoactivas; el tiempo de apoyo mecánico ventilatorio, así como el uso de antibióticos de amplio espectro y otros fármacos coadyuvantes para el tratamiento integral, así como

también la presencia de complicaciones inherentes a su administración que por lo mismo incrementarían los costos intrahospitalarios para estos pacientes.

En las unidades de terapia intensiva de los Hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal no se han realizado estudios de la eficacia o seguridad de la hidrocortisona como parte del tratamiento integral de los pacientes que cursan con dicha entidad, la cual es utilizada en base a las "guías de sobrevivir a la sepsis"²⁶, por lo tanto el realizar este estudio nos determinara la dosis de hidrocortisona en gramos que es más eficaz y segura en los pacientes con sepsis severa y choque séptico.

El objetivo general del estudio fue determinar la eficacia y seguridad de las dosis bajas de hidrocortisona en pacientes con sepsis severa y choque séptico, en el Hospital General La Villa, por medio de la identificación de la necesidad de uso de vasopresores o ventilación mecánica, identificando la aparición de infecciones nosocomiales asociadas al uso de esteroide así como la de alteraciones hidroelectrolíticas y en el metabolismo de glúcidos y ácidos grasos, los tipos de bacterias más comunes presentes en los cultivos realizados, reportando los casos positivos al servicio de medicina preventiva para su seguimiento.

Esta investigación no añade riesgos adicionales al tratamiento integral del paciente que cursa con la entidad referida como sepsis severa o con choque séptico, se usan procedimientos de rutina sin modificación de la técnica, y en donde el médico adscrito de terapia intensiva es el responsable de la dosis y seguimiento del paciente durante su estancia en la unidad.

Las fuentes e instrumentos para la recolección de los datos fue mediante la expediente clínico, formato de captura de datos y formato de consentimiento informado.

Este estudio se ajusto a los normas institucionales y a la Ley General de Salud, así como en la declaración de Helsinki con modificación en la 29^a. Asamblea mundial medica de Tokio, Japón en 1983. Las medidas de seguridad para los

sujetos de estudio fueron: la determinación de paraclínicos como la determinación diaria dentro de lo posible de glucemia central, perfil lipídico, electrolitos séricos, las alteraciones marcadas en las cifras normales de los mismos nos inclinan a suspender el tratamiento inmediatamente, las medidas de seguridad para el personal participante fueron: uso de antisépticos, uso de guantes estériles, bata, cubre bocas, googles, manejo del material punzo cortante.

MATERIAL Y METODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, comparativo y prospectivo, en el cual el universo de trabajo fue conformado, con los pacientes que presentaron sepsis severa o choque séptico a su ingreso o durante su estancia en la UCI del Hospital General La Villa. Se ingresaron al estudio todos los pacientes que fueron admitidos en la unidad de cuidados intensivos de Hospital General La Villa, durante el tiempo comprendido del 01/07/07 al 31/10/07, y que reunieron los criterios de inclusión, de los cuales eran; genero indistinto con edades comprendidas entre los 18 y 60 años, que a su ingreso o durante su estancia en la unidad contarán con foco séptico demostrable o no, sin respuesta a una resucitación hídrica adecuada, pacientes con necesidad de uso de vasopresores e inotrópicos con refractariedad al tratamiento inicial, necesidad de apoyo mecánico ventilatorio, eliminándose a los que no se les realice el 80% de monitoreo y los pacientes en los que no se completen los regímenes de dosis, se conformaron y compararon dos grupos, al primero se le proporcionó tratamiento integral según guías de sobrevivendo a la sepsis, administrando hidrocortisona 50 mgs IV cada 8 hrs. por espacio de 7 días, y al segundo grupo se le proporcionó tratamiento integral e hidrocortisona 100 mgs IV cada 8 hrs. por siete días.

Todos los datos de los pacientes se obtuvieron del censo diario de la UCI, de la hoja de registro diario de enfermería y de la hoja de recolección de datos. Para el procedimiento de recolección de datos se elaboró un formato de captura de datos y hoja de consentimiento informado exclusivos para esta investigación en la UCI.

DISEÑO DE LA MANIOBRA

La recolección de datos fue de la manera siguiente:

Una vez incluido el paciente en el estudio se realizó la carta de consentimiento bajo información (firmada por un familiar directo) y el formato de captura de datos, elaborado por medico residente asignado, capturando al inicio y al final

del tratamiento la Presión Arterial Media (PAM), Frecuencia Cardiaca (FC), Frecuencia Respiratoria (FR), Presión Venosa Central (PVC), Temperatura (T), y durante los siete días del tratamiento, las dosis de se fueron administrando de noradrenalina, dopamina y dobutamina, así como también el uso de ventilación mecánica asistida y a su vez determinando las alteraciones del metabolismo de carbohidratos y lipídico, la determinación de desequilibrio hidroelectrolítico y la presencia de desarrollo bacteriano en toma de muestras de cultivo de diferentes sitios anatómicos, una vez recolectados los datos previos se vertieron los resultados por día en la hoja de recolección de datos, para posteriormente llevar el análisis estadístico y dar conclusiones al estudio, se esperaran resultados favorables en el aspecto de complicaciones nulas y beneficios reales.

Recursos materiales; el material necesario, para el estudio fue hidrocortisona ampulas de 100 mgs, soluciones cristaloides tipo salina 0.9% y 0.45%, hartmann, soluciones coloides tipo poligelatinas, vasopresores del tipo dopamina, dobutamina y/o norepinefrina, antibioticoterapia diversa, según germen aislado en cultivos, así como medios de cultivo.

La monitorización fue continua durante los siete días de tratamiento y los signos vitales de los pacientes fueron cotejados cada hora, con los parámetros ya comentados con anterioridad. A los pacientes que requirieron ventilación mecánica, se les asistió con equipo Dragüer Evita 4 en modalidades ventilatorias convenientes y parámetros establecidos según necesidades.

Recursos físicos; unidad de cuidados intensivos y área de laboratorio y bacteriología del laboratorio del Hospital General La Villa. Recursos personales; personal de unidad de cuidados intensivos, intensivistas, residentes de medicina del enfermo en estado critico de los grados 1º, 2º, laboratoristas y bacteriólogo.

El estudio fue financiado con los recursos que la unidad proporciona para la atención del paciente con sepsis severa y choque séptico.

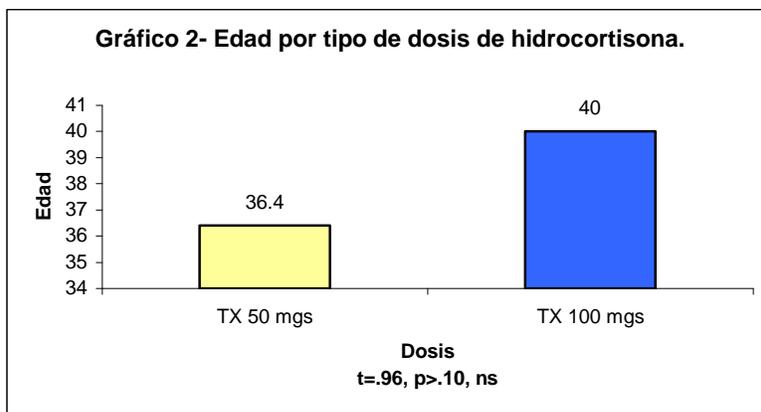
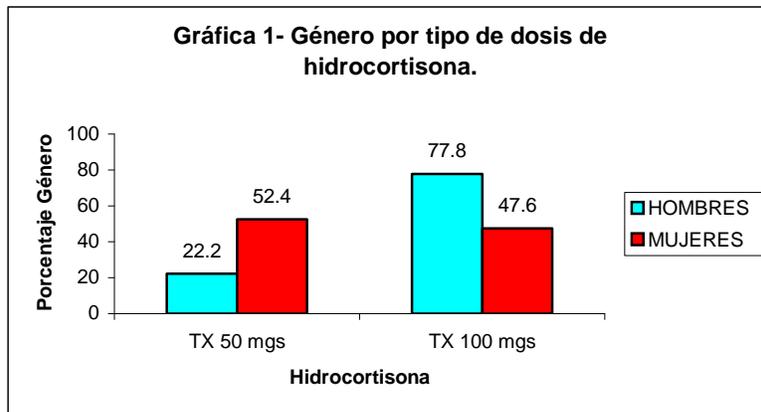
RESULTADOS

En el cuadro 1 y gráficas 1 y 2 se presentan los indicadores clínicos por tipo de dosis de hidrocortisona. Se muestra predominio significativo de hombres con la dosis de 100 mgs y la dosis de 50 mgs en mujeres, aunque esta relación no presentó significancia estadística. Respecto a la edad, los pacientes con 100 mgs presentaron un promedio de $36.4\% \pm 15.4$ ligeramente menor que los pacientes a los que se les administró la dosis de 50 mgs, con 40.0 ± 13.5 . En relación al diagnóstico de ingreso ambos grupos de tratamiento presentaron 3 casos de PO LAPE; mayor frecuencia de neumonía en los pacientes con dosis de 100 mgs y el resto de los padecimientos en 7 casos la dosis fue de 50 mgs y 6 casos con dosis de 100 mgs

Cuadro 1- Indicadores clínicos por tipo de tratamiento.

Indicadores	Hidrocortisona 50 mgs n=13	Hidrocortisona 100 mgs n=17	p*
Sexo	Número (%)	Número (%)	
Hombres	2 (22.2)	7 (77.8)	Chi=2.33, p=.12, ns
Mujeres	11 (52.4)	10 (47.6)	
P	Z=1.59, p>.10,ns	Z=1.82, p<.10	
Edad (años)	36.4 ± 15.4	40.0 ± 13.5	t=.69, p=.49,ns
Diagnóstico			
Total de casos	16 (45.7)	19 (54.3)	Z=0.48, p>.10, ns
PO LAPE	6 (37.5)	7 (38.6)	Z=0.06, p>.10, ns
Neumonía	3	3	
Trauma múltiple	1	3	
Pancreatitis	2	1	
SIRA	2	0	
DM-II	0	2	
PO Colostomía	1	0	
TCE	1	0	
Absceso renal	0	1	
Coledocolitiasis	0	1	
Mielopatía	0	1	

* Prueba de diferencia de proporciones (Z), prueba t-student (t), prueba Chi-cuadrada (valor Chi) p=nivel de significancia.



En el Cuadro 2 se muestran los datos relativos a la eficacia comparativa de ambas dosis de tratamiento al inicio y final del estudio. Se observa que la PAM (ver Gráfica 3) al inicio del estudio los pacientes de ambos grupos presentaron promedios sin diferencia significativa, 69.6 mmHg para los de 50 mgs y 68.1 mmHg para pacientes con dosis de 100 mgs. Al final del estudio los pacientes con dosis bajas presentaron un promedio de PAM de 92.4 mmHg (con un incremento de 23 mmHg aproximadamente) y los pacientes con dosis regulares su promedio al final fue de 86.5 mmHg (con un incremento de 18 mmHg). Las diferencias del inicio y final en ambos tipos de grupos fueron significativas, ligeramente mayores en dosis bajas que en altas, aún cuando los valores de los promedios finales no mostraron diferencias significativas. Esta situación hace que la dosis de 50 mgs tiene una tendencia a ser más eficaz en incrementar la PAM que la dosis de 100 mgs. Observando los resultados de la

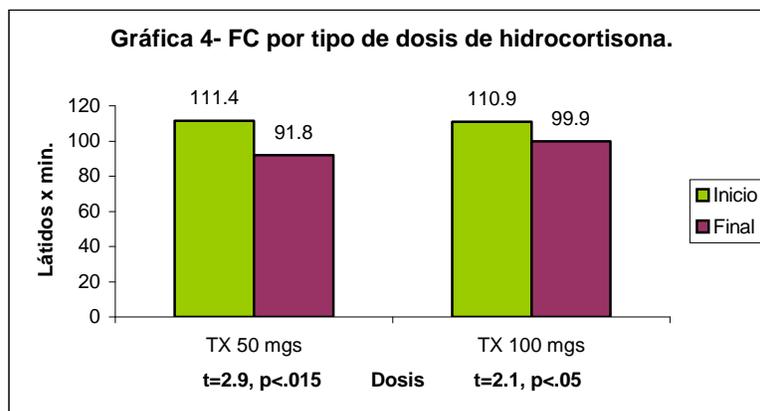
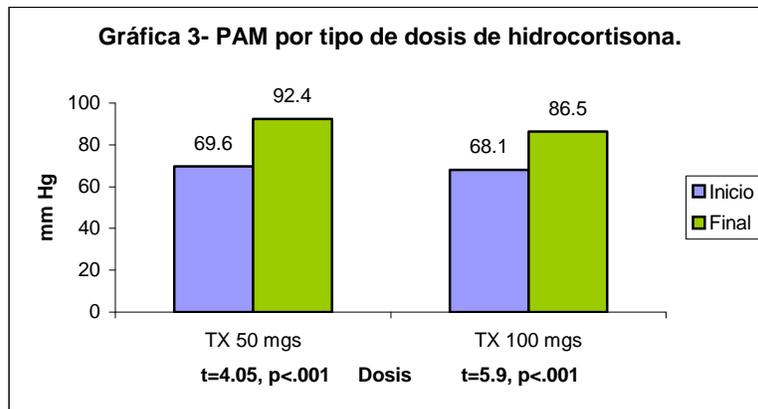
frecuencia cardiaca (ver gráfica 4) se encontró que ambos tipos de dosis la disminuyen, con una mejor tendencia en pacientes con dosis bajas (20 latidos por minuto) que los de dosis regulares (10 latidos por minuto) de manera significativa, pese a que en las dos valoraciones del inicio y final no se hayan presentado diferencias significativas, como en el caso de la PAM.

Cuadro 2- Eficacia comparativa.

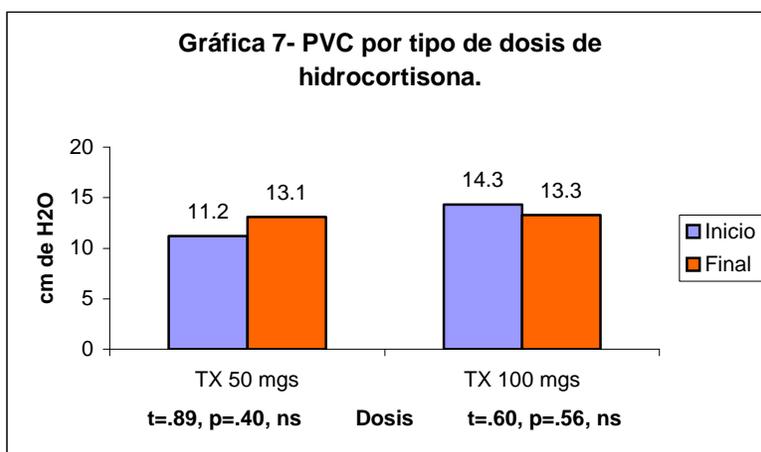
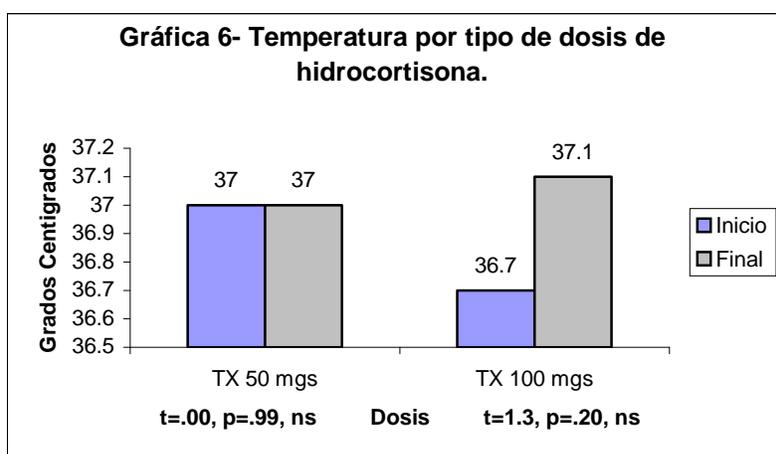
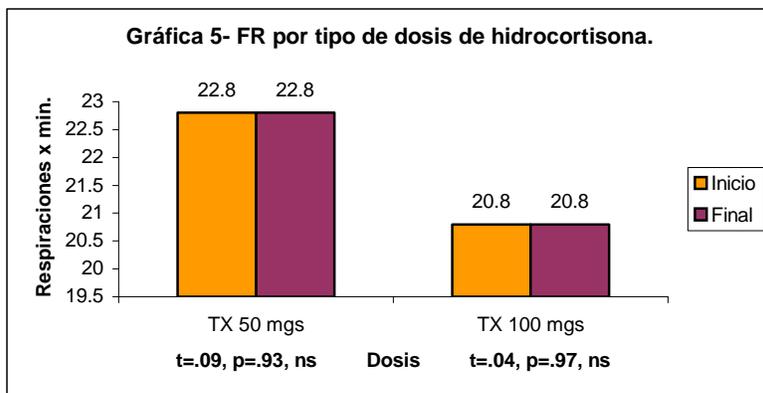
Indicadores	Hidrocortisona 50 mgs n=13	Hidrocortisona 100 mgs n=17	p*
PAM	mmHg	mmHg	
Inicio	13 (69.6 ± 9.9)	17 (68.1 ± 12.4)	T=0.37, p= 0.71, ns
Final	12 (92.4 ± 13.8)	17 (86.5 ± 16.6)	T=1.01, p= 0.32, ns
p**	t=-4.7, p=.001	t=-5.9, p=.001	
FC	Latidos x minuto	Latidos x minuto	
Inicio	13 (111.4 ± 15.3)	17 (110.9 ± 22.5)	t=0.06, p= 0.95, ns
Final	12 (91.8 ± 22.4)	17 (99.9 ± 17.8)	t=-1.09, p= 0.29, ns
p**	t=2.9, p=.015	t=2.1, p=.05	
FR	Respiraciones x´	Respiraciones x´	
Inicio	13 (22.8 ± 5.8)	17 (20.8 ± 6.4)	t=0.89, p= 0.38, ns
Final	12 (22.8 ± 5.8)	17 (20.8 ± 4.6)	t=0.99, p= 0.33, ns
p**	t=.09, p=.93, ns	t=.037, p=.97, ns	
Temperatura	Grados C	Grados C	
Inicio	13 (37 ± 1.2)	17 (36.7 ± 1)	t=0.73, p= 0.47, ns
Final	12 (37 ± 0.7)	17 (37.1 ± 0.8)	t=-0.41, p= 0.69, ns
p**	t=-.00, p=.99, ns	t=-1.3, p=.20, ns	
PVC	cm de H2O	cm de H2O	
Inicio	13 (11.2 ± 5.3)	17 (14.3 ± 5.6)	t=-1.52, p= 0.14 , ns
Final	12 (13.1 ± 5.4)	17 (13.3 ± 4.6)	t=-0.11, p= 0.91 , ns
p**	t=-.89, p=.40, ns	t=.60, p=.56, ns	

* Prueba t-student (t).

** Prueba pareadas (t), p=nivel de significancia.



En cuanto a la frecuencia respiratoria (Gráfica 5) no presentó modificaciones del inicio al final en ambos grupos de tratamiento. Con respecto a la temperatura (Gráfica 6) los pacientes de dosis bajas no presentaron variaciones y el grupo de 100 mgs se incrementó 0.4°C, no presentándose diferencia significativa en ambos grupos. Por último para el caso de la PVC (Gráfica 7) mientras que el grupo de dosis bajas tuvo tendencia al incremento de su valor promedio, el grupo de dosis regulares presentó ligero decremento, en ambos casos sin diferencias significativas. En resumen en función de la eficacia la dosis baja de hidrocortisona es muy semejante a la eficacia a dosis regulares, aunque la primera existe una tendencia a la disminución de la PAM, la FC y aumenta la PVC (sin diferencias significativas).



En el cuadro 3 se muestra el comportamiento de la dopamina, noradrenalina y dobutamina determinados diariamente durante los siete días de estudio.

En el caso de la dopamina para el grupo de dosis baja (ver Grafica 8) se observa que la tendencia a través de los 7 días prácticamente no se modificó, contrario al caso del grupo de dosis regulares que fue disminuyendo de 9.8 gamas el primer día a 4.7 mcgs/kg/min, con diferencia significativa ($p < .09$).

Cuadro 3- Dopamina, noradrenalina, dobutamina y apoyo mecánico ventilatorio por tratamiento.

Indicadores	Hidrocortisona 50 mgs n=13	Hidrocortisona 100 mgs n=17	p*
Dopamina	mcgs/k/min	mcgs/k/min	
Día 1	(5) 5.4 ± 3.6	(9) 9.8 ± 6	t=-1.4, p=0.17, ns
Día 2	(4) 5.8 ± 3.1	(9) 9.8 ± 6.8	t=-1.12, p=0.29, ns
Día 3	(3) 6 ± 3.6	(6) 8.7 ± 3.8	t=-1, p=0.35, ns
Día 4	(2) 5 ± 2.8	(4) 5.5 ± 4	t=-0.15, p=0.89, ns
Día 5	(1) 5 ± 0.0	(5) 5.4 ± 4.8	t=-0.08, p=0.94, ns
Día 6	(2) 4 ± 2.8	(5) 4.2 ± 4.1	t=-0.06, p=0.95, ns
Día 7	(1) 6 ± 0.0	(3) 4.7 ± 4.2	s/d
Inicio –final (p)**	s/d	t=2.45, p=0.09	
Anova*	s/d	F=1.27, p=.30, ns	
Noradrenalina	mcgs/min	mcgs/min	
Día 1	(11) 11.7 ± 5.6	(11) 7.7 ± 4.1	t=1.91, p=0.07
Día 2	(12) 11.6 ± 8.5	(12) 7.7 ± 3.7	t=1.46, p=0.16, ns
Día 3	(12) 7.8 ± 4.2	(11) 6.3 ± 4.6	t=0.85, p=0.4, ns
Día 4	(9) 5.1 ± 2.3	(10) 6.4 ± 3.9	t=-0.86, p=0.4, ns
Día 5	(6) 3.3 ± 2.1	(8) 5.1 ± 3	t=-1.24, p=0.24, ns
Día 6	(3) 8.3 ± 2.1	(7) 6.4 ± 2.6	t=1.12, p=0.29, ns
Día 7	(3) 14.3 ± 6.7	(6) 8.2 ± 3.9	t=1.79, p=0.12, ns
Inicio –final (p)**	t=2.79, p=0.05	t=-.38, p=0.72, ns	
Anova*	F=3.3, p=.008	F=.65, p=.69, ns	
Dobutamina	mcgs/k/min	mcgs/k/min	
Día 1	(1) 4 ± 0.0	(1) 4 ± 0.0	t=-0.44, p=0.67, ns
Día 2	(2) 5.5 ± 0.7	(9) 4 ± 1.8	t=1.12, p=0.29, ns
Día 3	(3) 4.3 ± 1.5	(8) 4.5 ± 2.6	t=-0.1, p=0.92, ns
Día 4	(4) 4 ± 1.6	(7) 4.4 ± 1.7	t=-0.4, p=0.70, ns
Día 5	(4) 4 ± 0.8	(6) 3 ± 2.4	t=0.8, p=0.45, ns

Día 6	(3) 2 ± 1	(4) 3.8 ± 4.3	s/d
Día 7	(0) 0.0 ± 0.0	(2) 1 ± 1.4	s/d
Inicio –final (p)**	s/d	t=3.5, p=0.07	
Anova*	s/d	F=1.13, p=.36, ns	
Asistencia Mecánica Ventilatoria	Pacientes con ventilación	Pacientes con ventilación	
Día 1	11 (84.6)	14 (82.4)	Z=0.16, p>.10, ns
Día 2	11 (84.6)	16 (94.1)	Z=-0.86, p>.10, ns
Día 3	11 (84.6)	15 (88.2)	Z=-0.29, p>.10, ns
Día 4	10 (76.9)	14 (82.4)	Z=-0.37, p>.10, ns
Día 5	10 (76.9)	13 (76.5)	Z=0.026, p>.10, ns
Día 6	9 (69.2)	12 (70.6)	Z=-0.08, p>.10, ns
Día 7	8 (61.5)	12 (70.6)	Z=-0.52, p>.10, ns

* Prueba t-student (t), Prueba de diferencia de proporciones (valor Z), análisis de varianza (F),

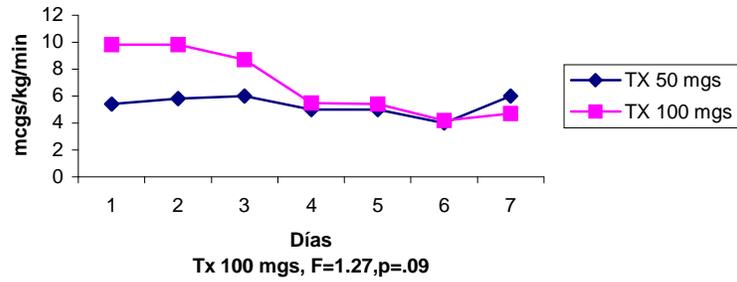
** Inicio – final (prueba pareadas), p=nivel de significancia.

En cuanto a la noradrenalina (ver Gráfica 9) en el grupo de 50 mgs se inició con 11.7 mcgs/min, para bajar hasta 3.3 mcgs/min (en el 5 día) y subir nuevamente a poco más del valor inicial (14.3 mcgs/min), estas variaciones presentaron significancia estadística ($p<.008$); para el grupo de 100 mgs la noradrenalina prácticamente se mantuvo a lo largo del estudio, presentando un mínimo incremento no significativo (de 7.7 a 8.2 mcgs/min).

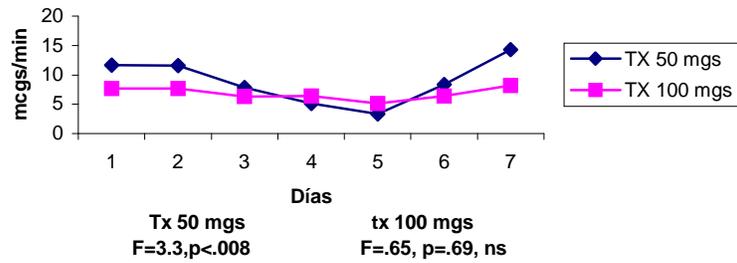
Para la dobutamina en el primer grupo de 50 mgs se contó con muy pocas observaciones que no permitieron conclusiones estadísticas, sin embargo los datos muestran descriptivamente la ausencia de variación durante los siete días; en cambio para el grupo de 100 mgs la dobutamina disminuyó significativamente de 5.8 a 1.0 mcgs/kg/min ($p<.07$).

Por otra parte la asistencia mecánica ventilatoria se aplicó prácticamente en la misma proporción de casos en ambos grupos de tratamiento. Esto es, al inicio de estudio para el grupo de dosis bajas la aplicación inicial de la AMV fue en 11 de 13 pacientes (84.6%) y en el grupo de dosis altas se aplicó en 14 de 17 pacientes (82.4%) sin diferencias porcentuales significativas; al final del estudio ambos porcentajes disminuyeron en monto semejante, ya que el primer grupo bajó hasta el 61.5% y el segundo hasta 70.6%, que por el número pequeño de casos esta diferencia no logró ser significativa.

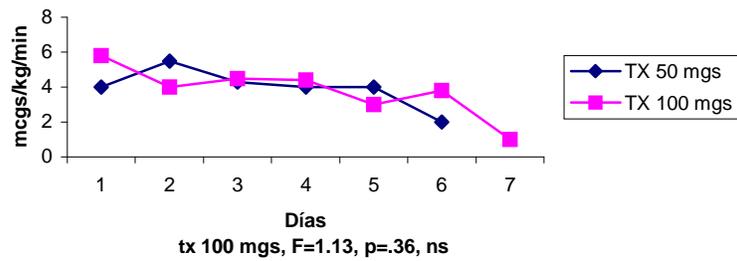
Gráfica 8- Dopamina por tipo de dosis de hidrocortisona



Gráfica 9- Noradrenalina por tipo de dosis de hidrocortisona



Gráfica 10- Dobutamina por tipo de dosis de hidrocortisona



La fase de seguridad fue medida mediante las determinaciones de glucosa sanguínea, lípidos séricos y de electrolitos séricos. En el primer caso, la glucosa (ver Cuadro 4 y Gráfica 11) prácticamente no sufrieron variaciones significativas en ambos grupos de tratamiento. Para el grupo de hidrocortisona a 50 mgs este se inició con 148.7 mgs/dl, para incrementarse hasta 190.6 mgs/dl (en el cuarto día) y bajar al final del tratamiento a valores muy semejantes al inicial (150.3 mgs/dl); y en el caso del grupo con dosis de 100 mgs se inició con 173.1 mgs/dl con posteriores altibajas para terminar con un decremento hasta 166 mgs/dl. Comparando diariamente ambos grupos, en los distintos días no se presentaron diferencias significativas.

En el Cuadro 5, en cuanto a las concentraciones séricas de lípidos como colesterol y triglicéridos, prácticamente en los dos grupos de tratamiento no se observaron diferencias de manera significativa, comparando las cifras iniciales por un lado y las finales por el otro. En el colesterol no se presentaron cambios de su concentración sérica entre el inicio y el final, ambos grupos disminuyeron este indicador en alrededor de 5 mgs/dl. En el caso de los triglicéridos en el grupo de 50 mgs., los promedios prácticamente se mantuvieron del inicio al final y en el grupo de 100 mgs. el incremento fue de aproximadamente 50 mgs/dl, sin diferencia significativa, debido al gran tamaño de sus desviaciones estándar.

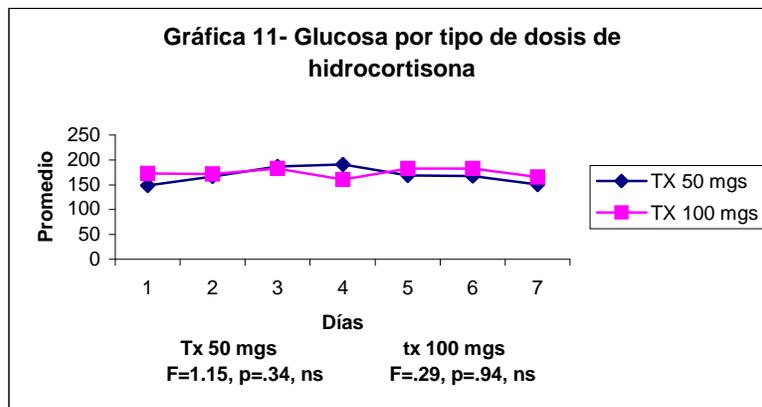
En cuanto a la determinación de sodio sérico de la misma manera que en los dos indicadores anteriores (lípidos), se compararon valores iniciales y posteriormente los finales, en ambos casos no se presentaron diferencias significativas, sin embargo, en la comparativa de inicio y final de cada grupo, se observó que el grupo de 50 mgs. aumentó significativamente su valor ($p < .005$) en aproximadamente en 5 mmol/l, mientras que el grupo de 100 mgs. prácticamente (incrementó dos mmol/l) y no presentó diferencia significativa. En los casos de potasio y cloro no se presentaron alteraciones entre inicio y final del estudio ni entre grupos, ni al interior de cada grupo.

Cuadro 4- Seguridad. GLUCOSA.

Indicadores	Hidro cortisona 50 mgs n=13	Hidro cortisona 100 mgs n=17	p*
GLUCOSA	Concentración (mgs/dl)	Concentración (mgs/dl)	
Día 1	(13) 148.7 ± 58.9	(16) 173.1 ± 72.1	t=-0.98, p=0.33, ns
Día 2	(13) 166.7 ± 48.5	(17) 171.4 ± 34.5	t=-0.31, p=0.76, ns
Día 3	(13) 186.7 ± 65	(17) 182.5 ± 58.7	t=0.18, p=0.86, ns
Día 4	(13) 190.6 ± 49.9	(17) 161.1 ± 52.8	t=1.55, p=0.13, ns
Día 5	(12) 168.8 ± 43.6	(16) 182.8 ± 62.6	t=-0.66, p=0.51, ns
Día 6	(11) 167.2 ± 54.2	(16) 183.2 ± 103.4	t=-0.47, p=0.64, ns
Día 7	(10) 150.3 ± 40.1	(16) 166 ± 65.5	t=-0.68, p=0.5, ns
Inicio –final (p)**	t=-0.44, p=0.67, ns	t=-0.27, p=0.79, ns	
Anova*	F=1.15, p=.34, ns	F=.29, p=.94, ns	

* Prueba t-student (t), Prueba de diferencia de proporciones (valor Z), análisis de varianza (F),

** Inicio – final (prueba pareadas), p=nivel de significancia.



Cuadro 5- Seguridad. lípidos, electrolitos séricos y cultivos.

Indicadores	Hidro cortisona 50 mgs n=13	Hidro cortisona 100 mgs n=17	P*
Colesterol	mgs/dl	mgs/dl	
Inicio	139.1 ± 52.2	146.5 ± 51.4	t= .38, p<.70, ns

Final	135.8 ± 55.2	141.0 ± 40.5	t= .30, p<.77, ns
p**	T= .41, p<.69,ns	t= .98, p<.34, ns	
Triglicéridos	mgs/dl	mgs/dl	
Inicio	287.6 ± 207.2	227.4 ± 214.5	t= .77, p<.45, ns
Final	289.9 ± 193.1	277.8 ± 305.4	t= .13, p<.90, ns
p	t= .14, p<.89,ns	t= 1.1, p<.29, ns	
Sodio	mmol/l	mmol/l	
Inicio	140.5 ± 5.4	140.2 ± 7.4	t= .09, p<.93, ns
Final	145.7 ± 6.2	142.5 ± 7.0	t=1.31, p<.20, ns
p	t= 3.45, p<.005	t= 1.2, p<.26, ns	
Potasio	mmol/l	mmol/l	
Inicio	4.1 ± 0.9	4.1 ± 1.1	t= .19, p<.85, ns
Final	4.1 ± .9	4.1 ± .8	t= .02, p<.99, ns
p	t= .38, p<.71,ns	t= .06, p<..95, ns	
Cloro	mmol/l	mmol/l	
Inicio	109.1 ± 5.0	109.5 ± 4.7	t= .25, p<.80, ns
Final	108.5 ± 6.7	111.0 ± 3.9	t= 1.31, p<.20, ns
p	t= .40, p<.70,ns	t= 1.0, p<.33, ns	

* Prueba t-student (t), ns= no significativa.

** Inicio – final (prueba pareadas), p=nivel de significancia.

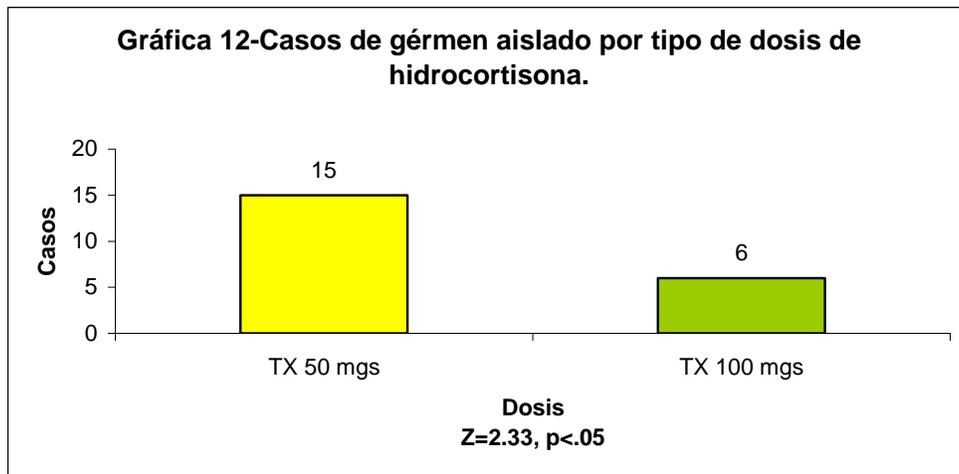
Por último, respecto a la presencia de infecciones, que en lo general fue baja (ver Cuadro 6), se observaron mayor número de casos en el grupo de 50 mgs que en el grupo de 100 mgs, lográndose aislar mayores casos de gérmenes patógenos en el primer grupo (71.4% de todos los casos, con relación al grupo de dosis de 100 mgs con el restante 28.6% del total, esta diferencia porcentual fue significativa (p<.05).

Cuadro 6- Infecciones por tipo de tratamiento.

Indicadores	Hidrocortisona 50 mgs n=13	Hidrocortisona 100 mgs n=17	P
Cultivo	Positivo	Positivo	
Inicio	1 (7.6)	2 (11.8)	Z=.38, p>.10, ns
Final	5 (38.5)	2 (11.8)	Z=1.72, p<.10
P	Z=1.87, p<.10	Z=0.0, p>.10,	

		ns	
Gérmes aislado (total) *	15 (71.4)	6 (28.6)	Z=2.33, p<.05
Estafilococo Aerus	3	4	
Escheritia Coli	5	1	
P.seudomona Fluorescente	2	0	
Pseudomona Aeruginosa	2	1	
Pseudomona putida	1	0	
Serratia Marsenses	2	0	

* Prueba de diferencia de proporciones (valor Z), ns = no significativa.



DISCUSIÓN

El uso de los corticoesteroides como parte del tratamiento en pacientes con sepsis grave o choque séptico ha sido controversial por décadas. En el pasado se llegó al consenso de que las dosis farmacológicas de esteroides no debían de ser utilizadas tanto en pacientes con sepsis como choque séptico, porque no incrementaban la supervivencia y aumentaban la morbi-mortalidad. Estudios actuales han mostrado resultados positivos, con evidencia de una reducción de la mortalidad en pacientes con sepsis o choque séptico.

Actualmente, existe indicación en el uso de dosis fisiológicas de esteroides en la sepsis grave, al haberse demostrado que estos pacientes cursan con insuficiencia suprarrenal oculta (disfunción suprarrenal) o bien, resistencia periférica a los esteroides.

Datos de Briegel, en Alemania en el año de 1999, estudiando a 40 pacientes, con choque séptico hiperdinámico y altas dosis de vasoconstrictores, luego de resucitación, señalan que se les administró dosis bajas de corticoides, casi dosis de sustitución, y que un número importante de pacientes con esteroides tuvieron reversibilidad del choque, menor tiempo de uso de ventilación mecánica y tendencia a una mejor resolución de la disfunción orgánica que presentaba. No había diferencias en la sobrevida, en este estudio tan pequeño, pero es un estudio que da a entender que los corticoides podrían ser útiles en el choque hiperdinámico tardío.

Oppert (Int Care Med 2000; 26:1747), en la literatura europea, señalan que los corticoides, administrados en bolo y luego en infusión, son útiles y comenzaron a señalar que quizá no son sólo los corticoides, sino que en sepsis podría haber una disfunción corticoadrenal y que se debe dar dosis más sustitutivas que farmacológicas.

En el 2000, Annane et al, establecen una clasificación pronóstica del choque séptico, basado en las concentraciones de cortisol y en respuesta a la

estimulación con corticotropina, acuñando el término insuficiencia suprarrenal relativa, con la necesidad de implementar un soporte esteroide, ya que durante la sepsis se reduce la actividad de las enzimas gluconeogénicas y la endotoxina causa una rápida disminución en la capacidad de unión de los glucocorticoides en el hígado.

Schroeder, en Alemania (Crit Care Med 2001;29:310), postuló lo mismo y demostró que podría haber una disfunción endocrinológica en la sepsis grave, y que más que tener un efecto farmacológico, los corticoides podrían tener un efecto más fisiológico, al reponer los corticoesteroides en dosis séricas y celulares adecuadas para inhibir la liberación de algunos mediadores. Annane propone el uso de corticoides en fases medias y tardías del choque séptico¹⁸.

Morel, en Alemania en el 2006 sugiere emplear los parámetros de respuesta hemodinámica en lugar de la prueba de ACTH como guía para el tratamiento, parece justificado (y así se recoge en las guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis) mantener el tratamiento en todos los pacientes que presenten respuesta hemodinámica al mismo, independientemente de los resultados de la prueba^{17, 25}.

En nuestro país no existe ningún estudio publicado que demuestre el beneficio de la utilización de esteroides en los pacientes que cursan con sepsis severa y choque séptico, sin embargo al cotejar con los estudios realizados en el extranjero se observan los mismos beneficios que en nuestro estudio aunque por el tamaño de la muestra no tenga significancia en nuestras unidades hospitalarias es utilizado en el momento en el que el choque es refractario al efecto de aminas presoras, así también no se cuenta de forma rutinaria con lo necesario para cuantificar cortisol y ACTH séricos, por lo que la respuesta a los parámetros hemodinámicos es la evidencia para el usar y continuar la terapia de dosis sustitutivas de esteroide, como lo menciona en su trabajo Morel (Int. Care Med, 2006, USA) en el presente trabajo comparamos la utilidad de dosis bajas (infrafisiológicas) contra las dosis convencionales o fisiológicas establecidas en las "Guías de sobreviviendo a la sepsis", observándose el mismo efecto a nivel de los parámetros hemodinámicos, pero con tendencia a

una mejor respuesta para el grupo de 50 mgs, sin embargo no hay respuesta al mejoramiento y desuso de la utilización de aminos presoras, de forma similar no se observa beneficios en el retiro o mejoramiento de parámetros durante la ventilación mecánica de los pacientes, ni tampoco se tiene la aseveración de que cause alteraciones electrolíticas, lipidicas y en la glucemia central

El tratamiento de la sepsis severa y el choque séptico involucra una gran variedad de aspectos a corregir que van desde los mecanismos moleculares de respuesta al invasor, la regulación de la respuesta inflamatoria, el control hemodinámico hasta la optimización de la oxigenación tisular. Recientemente las guías para el manejo de sepsis severa y choque séptico de la campaña sobreviviendo a la sepsis sugieren que las metas de la resucitación inicial deben ser: 1) Presión venosa central entre 8-12 mmHg (6-9 cc H₂O), 2) Presión arterial media mayor o igual a 65 mmHg, 3) Gasto urinario mayor o igual de 0.5 cc/kg/h, saturación de oxígeno en sangre venosa mixta o venosa central (vena cava superior) mayor de 70%, el uso de este protocolo brindo un beneficio significativo al mejorar la sobrevida en este grupo de pacientes en un 16% (p=0.009), estableciendo grados de recomendación para el uso de los siguientes puntos; a) Resucitación hídrica inicial, b) Antibioticoterapia y control del foco infeccioso, c) Vasopresores, d) Inotrópicos, e) Esteroides, f) Proteína C activada recombinante humana, g) Hemoderivados, h) Ventilación mecánica, i) Sedoanalgesia y relajación muscular, j) Control de la glucemia, k) reemplazo renal, m) terapia con bicarbonato, n) profilaxis para trombosis venosa profunda y úlceras de estrés. Estableciendo grado C de recomendación para el uso de hidrocortisona intravenosa 200-300 mgs/día, por siete días en tres o cuatro dosis o por infusión continua. Algunos expertos usan el test de estimulación con ACTH para identificar a los pacientes con insuficiencia suprarrenal aguda con grado de recomendación E.

Como observamos en las anteriores guías internacionales la administración del esteroide no tiene un nivel de evidencia adecuado para ser administrados de forma rutinaria, sin embargo creemos que el efecto sería beneficioso en los pacientes con fase temprana de sepsis severa y choque séptico sin importar la determinación de cortisol sérico para diagnosticar insuficiencia suprarrenal, si

no guiarnos de forma clínica con el mejoramiento de los parámetros hemodinámicos.

En resumen, las dosis bajas de hidrocortisona se asocian a la disminución de la FC y al aumento en los valores de la PAM y la PVC; no alteran la administración en infusión de dosis de dopamina, noradrenalina y dobutamina de forma significativa; no alteran las concentraciones séricas de glucosa, colesterol, triglicéridos, sodio, potasio y cloro, aunque presenta mayor probabilidad de cuadro infeccioso en el grupo de 50 mgs. que en el grupo de 100 mgs. No podemos demostrar significancia estadística en las variables estudiadas en los pacientes que presentan sepsis severa y choque séptico y esto lo podemos relacionar con el tamaño de la muestra, aunque estas tendencias nos orientan, a que el uso de esteroide mejoran los parámetros hemodinámicos y disminuyen el consumo de insumos utilizados dentro de la unidad de terapia intensiva. Probablemente el aumentar el tamaño de los grupos nos muestre significancia estadística, pero por el momento los resultados obtenidos nos hacen pensar que el uso de esteroide está vigente en este tipo de pacientes, por lo que proponemos agrupar un número mayor de pacientes y en tanto no se obtenga un mayor beneficio de la terapéutica convencional para el paciente con sepsis severa y choque séptico, seguir aplicando los pulsos de esteroides en los paciente que así lo requieran, dejando el camino para futuras investigaciones relacionadas al tema.

CONCLUSIONES

1. No se demuestra la eficacia ni la seguridad de la administración de dosis bajas de hidrocortisona en pacientes con sepsis severa y choque séptico.
2. No hubo disminución en el uso de vasopresores al administrar las dosis de hidrocortisona, sin embargo, si se observo tendencia a la estabilización de los parámetros hemodinamicos valorados en los pacientes, lo que nos permite la reversión parcial del estado de choque y menos predisposición a los efectos deletéreos del estado de hipoperfusión.
3. En cuanto al apoyo mecánico ventilatorio no se demostró significancia para el retiro de la misma en los pacientes que se administraron las dosis.
4. Sin significancia estadística para discernir que la hidrocortisona es la responsable de la aparición de infecciones nosocomiales sobreagregadas en estos pacientes, pero paradójicamente se observó mayor crecimiento en los pacientes que se administraron las dosis bajas que de dosis estándar, por lo mismo se logró aislar mayores casos de gérmenes patógenos en el grupo de dosis bajas que en el grupo de dosis altas.
5. Referente a la determinación de los niveles de glucemia central, colesterol, triglicéridos, sodio, potasio y cloro prácticamente no sufrieron variaciones significativas en ambos grupos de tratamiento entre sus valores iniciales y finales.

En resumen se obtuvieron 13 pacientes para el primer grupo y 17 para el segundo, en cuanto a la eficacia se valoraron parámetros hemodinámicos y las modificaciones que se presentaron en ellos, observándose aumento de la presión arterial media y presión venosa central así como disminución de la frecuencia cardiaca, sin modificar el uso de vasopresores, inotropicos y asistencia ventilatoria, a la seguridad de la administración de hidrocortisona no se observan cambios significativos en las variables estudiadas tras su uso, con

baja frecuencia de infecciones, pero con mayor desarrollo en el grupo de dosis baja. Por lo que concluimos que la administración de dosis bajas de hidrocortisona tiene el mismo efecto que las dosis convencionales, sin tener eficacia y seguridad comprobada en la administración de la misma ya que no hubo significancia estadística, pero si se observó tendencia a la estabilización de los parámetros hemodinámicos de ambos grupos y con mayor observación, en las dosis bajas de hidrocortisona.

PROPUESTA

De acuerdo con los resultados obtenidos de nuestro estudio no se demuestra la eficacia ni la seguridad de la administración de dosis bajas de hidrocortisona, debido a que muestra de pacientes recolectados fue muy pequeña para demostrar significancia estadística, sin embargo la tendencia observada en el estudio, nos orienta hacia una respuesta hemodinámica favorable para ambas dosis con mejor efecto para la dosis baja de 50 mgs de hidrocortisona cada 8 hrs., con la consiguiente mejora del estado de hipoperfusión tisular en estos pacientes, nuestra propuesta es seguir y darle continuidad al estudio para tener un mejor tamaño de la muestra y así realizar el análisis estadístico para mostrar o no, la significancia del efecto que tiene la hidrocortisona en estos pacientes, ya que la limitante en el estudio fue el tamaño de la muestra.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Angeles, Adrián Vélez, "Cultivo de punta de cateter peridural en pacientes sometidos a bloqueo regional lumbar peridural", tesis profesional en anestesiología, México, 2005, pp. 1.
2. "Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis", Andrew Lever and Iain Mackenzie, BMJ, Vol. 335, England, 2007, pp. 879-83.
3. "The pathophysiology and treatment of sepsis", Hotchkiss, Richard and Karl, Irene, The New England Journal of Medicine, 384 2, USA, 2003, pp. 138-50.
4. "Sepsis severa y shock Séptico" Francisco Bracho, Rev. de Med. Int. y Med. Crit. Vol. 1 No. 3, Venezuela, 2004, pp. 56-93.
5. "Esteroides en sepsis y choque séptico. Un encuentro con ritos del pasado", Blas M. Jorge, Rev. Asoc. Méx. Med. Crit. y Terapia Intensiva, Vol. 16, No. 2, Méx., 2002, pp. 58-62.
6. "Meta-analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose", Minneci Peter C., Deans Katherine J. And et. al., Annals Intern Medicine, Vol. 141, 2004 USA, pp. 47-56.
7. "Disfunción adrenal en pacientes con choque séptico. ¿Son útiles los esteroides?", Duarte M. Jesus and et. al., Rev. Asoc. Méx. de Med. Crit. y Terapia intensiva, Vol. 19, No. 5-6, Méx., 2005, pp. 172-82.
8. "Management of sepsis", Russell James A., N Engl J Med, Vol. 355, 2006, Canada, 1699-713.
9. "Immunologic and hemodynamic effects of 'low-dose' hydrocortisone in septic shock", Didier Keh, Thomas Boehnke and et. al., Am. Journal of Resp. and Crit. Care Med., Vol. 167, Germany, 2003, pp. 512-20.
10. "Cortisteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis", Annane Djillali, Bellisant Eric, and et. al., British medical Journal, Vol. 10, France, 2004, pp.1-9.

11. "Adrenal corticosteroid biosíntesis, metabolism and acción", Wiebke Arlt, and Paul M. Stewart, *Endocrinol Metab Clin N Am*, Vol. 34, United Kingdom, 2005, pp. 293-313.
12. "Uso de esteroides en el paciente critico", Barrero G., Leticia, Sánchez M. José and et. al., *Rev. Cúb. Med. Int. Emerg*, Vol. 3, No. 1, Cuba, 2004, pp. 69-82.
13. "Antiinflammatory action of glucocorticoids New Mechanisms for old drugs", Turk Rhen and John A. Cidlowski, *N Engl J Med* 2005;353, USA, 2005, 1711-23.
14. "Effect of corticosteroids on nuclear factor-kB activation and hemodynamics in late septic shock", Henk Van Leeuwen, Tjonne van der Bruggen and et.al., *Crit. Care Med.*, Vol. 29, Netherlands, 2001, pp. 1074-77.
15. "Mechanism of sepsis-induced cardiac dysfunction", Alain Rudiger and Mervyn Singer, *Crit Care Med*, Vol. 35, No. 6, United Kingdom, 2007, 1599-1608.
16. "Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock", Oppert Michael, Schindler Ralf and et.al., *Crit Care Med*, Vol. 33 , No. 11, 2005, Germany, pp. 2457-64.
17. "Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single center study", Briegel, Josef; Forst, Helmuth, and et. al., *Lippincott Williams and Wilkins*, Vol. 27 (4), 1999, Germany, pp. 723-32.
18. "Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study", Jean-Louis Vincent and et al., *Crit. Care Med.* , Vol. 34, No. 2, Belgium, 2006, pp. 344-53.
19. "Critical review: Corticotherapy in sepsis", Helene Prigent, Virginie Maxime and et.al., *Critical Care*, Vol. 8, France, 2004, pp. 122-29.
20. "Sepsis in the 21st century: recent definitions and therapeutics advances", *Am. J. Emerg. Med.*, Vol. 25, USA, 2007, pp. 564-71.

21. "Molecular interactions between glucocorticoid and catecholamine signaling pathways", Yi-Tang Tseng, Rajan Wadhawan, et.al., J Allergy Clin Immunol, Vol. 110, USA, 2002, pp.247-54.
22. "Glucocorticoid-induced hypertension and tetrahydrobiopterin (BH4), a common cofactor for the production of vasoactive molecules", Brett M. Mitchell and Clinton Webb, Current hipertensión reviews, Vol. 1, 2005, USA, pp: 1-6
23. "Sepsis, corazón e inotrópicos", Zetina Hugo, Rentería María and et.al., Rev. Asoc. Méx. de Med. Crit. y Terapia Intensiva, Vol. XIV, No. 3, 2000, México, pp. 102-10.
24. "Corticoidsteroid therapy in patients with severe sepsis and septic shock", Didier Keh, Serge Goodman and et.al. , Sem. Resp. and Crit. Care Med., Vol. 25, No. 6, 2004, Germany, pp. 713-19.
25. "Adrenal axis function does not appear to be associated with hemodynamic improvement in septic shock patients systemarecally receiving glucocorticoid therapy", Morel, J Venet, Donati Y and et.al., Intensive Care Med, 2006, Germany Vol. 32 pp. 1184-90.
26. "Campaña para sobrevivir a la sepsis: Guías para el manejo de sepsis severa y choque séptico", Dellinger, Phillip and et al, Critical Care Medicine, 2004, USA, 32: 858-72.