

11224



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

10

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO  
SEPULVEDA GUTIERREZ"  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS  
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA  
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

BUSQUEDA DE RESISTENCIA PERIFERICA  
A ESTEROIDES EN PACIENTES CON  
CHOQUE SEPTICO

**TESIS DE POSGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL**  
**ENFERMO ADULTO EN ESTADO CRITICO**  
P R E S E N T A  
**DR. JOSE ARTURO FUENTES GONZALEZ**

ASESOR DE TESIS: DR. LUIS JAVIER CASANOVA CARDIEL.



MEXICO, D.F.

291630

FEBRERO 2001



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.

*Castañón*

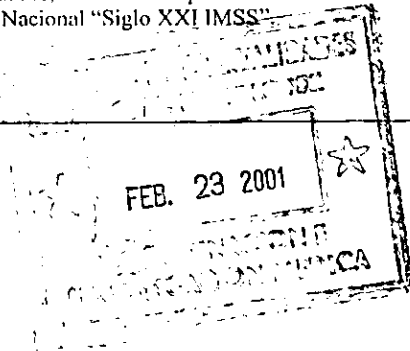
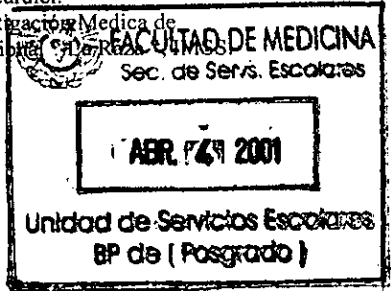
Doctor Jorge Alberto Castañón González  
Jefe de Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos y Medicina Crítica  
Del Hospital de Especialidades, "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez".  
Centro Medico Nacional "Siglo XXI" IMSS.

*Casanova*

Doctor Luis Javier Casanova Cardiel.  
Investigador Asociado B. Unidad de Investigación Médica de  
Inmunología e Infectología, Centro Medico Nacional "Siglo XXI" IMSS.

*Wacher*

Doctor Niels Wacher Rodarte  
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica  
Del Hospital de Especialidades, "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez".  
Centro Medico Nacional "Siglo XXI" IMSS.





A mi Familia, por su Apoyo Incondicional Hoy y Siempre...

Ale ¡Gracias!



Mi Sincero Agradecimiento al Doctor Jorge A. Castañon González por brindarme la oportunidad de continuar mi formación académica en un gran Centro Hospitalario y a todo el equipo médico participante del curso, por compartir sus conocimientos y experiencia. De manera especial al Doctor Marco A. León Gutiérrez profesor y amigo.

# INDICE

## PAGINA

ANTECEDENTES.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
JUSTIFICACION.....	7
OBJETIVOS.....	8
PACIENTES Y METODOS.....	9
RESULTADOS.....	12
DISCUSION.....	20
BIBLIOGRAFIA.....	25

## ANTECEDENTES

Las hormonas esteroideas juegan un papel fundamental en el sistema de comunicación intercelular, lo cual es necesario para mantener la llamada homeostasis en los organismos superiores. En especial, los glucocorticoides regulan un gran número de funciones conductuales, metabólicas, cardiovasculares e inmunes; estos son producidos por la corteza suprarrenal bajo la influencia regulatoria de la Hormona Adrenocorticotrópica (ACTH), hormona producida por la hipófisis anterior, regulada a su vez por la Hormona liberadora de Corticotropina (CRH) hipotalámica y por arginina-vasopresina.

El eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HHA) es mantenido en balance a través de la retroalimentación negativa (feedback) que ejerce el cortisol sobre la secreción de ACTH, CRH y en menor extensión sobre vasopresina. En condiciones de reposo, estas sustancias se secretan en forma pulsátil y circadiana; en este estado basal, la principal función del cortisol es mantener la normoglucemia y prevenir hipotensión arterial.

No se conoce bien si el efecto inmunosupresivo del cortisol está presente en estas condiciones de reposo. La activación del eje (HHA) durante episodios de estrés (infeccioso, quirúrgico o emocional) provoca que el cortisol aumente, lo que probablemente sea requerido para que se active el sistema nervioso central, aumente la concentración de glucosa y se eleve la presión arterial (Figura 1). La elevación puede también frenar respuestas inflamatorias e inmunes, que de otra forma podrían ser deletéreas por el daño tisular tan importante que producen estas respuestas. (1,2)

Los efectos de los esteroides en la célula son mediados por una proteína intracelular de aproximadamente 94-kDa, el llamado receptor de glucocorticoides (RG), que a su vez pertenece a una superfamilia (conservada filogenéticamente) de receptores nucleares para hormonas (mineralocorticoides, andrógenos, progestinas, estrógenos, vitamina D, hormonas tiroideas, ácido retinoico y otros receptores llamados huérfanos para los cuales no se han descrito aún ligandos). La acción final de los esteroides será estimular la transcripción de algunos genes (POMC) e inhibir la de otros (IL-2, colagenasa, etc.) Se han descrito cuadros de resistencia periférica a esteroides, en ocasiones familiar por mutaciones en el (GR), en casos de SIDA sin saberse por qué, en asma resistente a esteroides, etc. (3,4).

En SIDA, por ejemplo, los pacientes tienen niveles elevados de cortisol y tienen cuadro clínico de insuficiencia suprarrenal; en esta entidad se ha demostrado poca afinidad de los receptores por esteroides y poca capacidad de los esteroides para inhibir la incorporación de timidina tritiada. Estos ensayos requieren el utilizar radio-isótopos.

Ningún tratamiento farmacológico para modificar la sepsis se ha estudiado tan ampliamente como los glucocorticoides; datos obtenidos a partir de sepsis experimental en animales han proporcionado datos promisorios, especialmente cuando éstos se administran antes del reto séptico. Sin embargo, ningún estudio realizado en humanos sépticos ha demostrado beneficio de este tratamiento. Hasta la fecha se han realizado nueve estudios aleatorios controlados, los cuales a través de metanálisis muestran tendencia a aumentar la mortalidad en pacientes tratados con esteroides (5).



Recientemente Annane y cols., han demostrado que pacientes con sepsis grave y mayor mortalidad tienen niveles elevados de cortisol y respuesta alterada a estimulación con ACTH (6).

Este estudio tuvo como objetivos determinar la incidencia de insuficiencia suprarrenal oculta en sepsis y evaluar las variables asociadas a mortalidad, incluidas entre éstas los niveles de cortisol y la respuesta a estimulación con ACTH sintética.

Los criterios de inclusión para este estudio fueron: 1) que el paciente tuviera menos de 7 días con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el cual incluye dos o más de los siguientes datos: temperatura mayor de 38.5°C o menor de 35°C frecuencia cardiaca mayor de 90, frecuencia respiratoria mayor de 20, o PaCO<sub>2</sub> menor de 32 mmHg, o necesidad de ventilación mecánica, leucocitos de más de 12,000 o menores de 4,000 o más de 10% de bandas; 2) evidencia de foco infeccioso; 3) menos de 24 horas con presión arterial sistólica menor de 90 mmHg (cuando menos una hora) a pesar de un adecuado aporte de líquidos y 5 µg/kg/min de dopamina o dobutamina; 4) cuando menos dos signos de anormalidad en perfusión, como acidosis láctica, oliguria y/o evidencia de alteración en sistema nervioso central.

Estos autores claramente distinguieron tres tipos de pacientes: 1) aquellos con pronóstico bueno, cuando el nivel de cortisol sérico al tiempo 0 fue menor o igual a 34 µg/dL y una respuesta de más de 9µg/dL post-estimulación con (ACTH); 2) pacientes con pronóstico intermedio, cuyos valores de cortisol al tiempo 0 fueron de 34µg/dL y tuvieron una respuesta menor o igual que 9 µg/dL pos-estimulación o aquellos sujetos con cortisol mayor de 34 µg/dL en el tiempo 0 y una respuesta de más de 9µg/dL post-estimulación. 3) pacientes con

pobre pronóstico tuvieron un cortisol mayor de  $34\mu\text{g/dL}$  al tiempo 0 y respuesta post-estimulación con (ACTH) menor o igual a  $9\mu\text{g/dL}$ . Las tasas de mortalidad para estos grupos fueron de 26%, 67% y 82%, respectivamente.

Por lo anterior, surge la siguiente pregunta: ¿por qué la mortalidad es mayor en los pacientes con niveles elevados de cortisol?, ¿tendrán necrosis de suprarrenales o falta de sensibilidad a esteroides?

De inicio, es necesario demostrar esta misma asociación en los pacientes con choque séptico atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del CMN Siglo XXI, usando dosis menores a la convencional de ACTH sintética, lo cual ya ha sido validado por diversos autores (2, 7-9). Usando estas dosis menores para detectar insuficiencia suprarrenal (ISR) en pacientes con SIDA, hemos encontrado una frecuencia del 29% en un grupo de 48 sujetos (datos en vía de publicación).

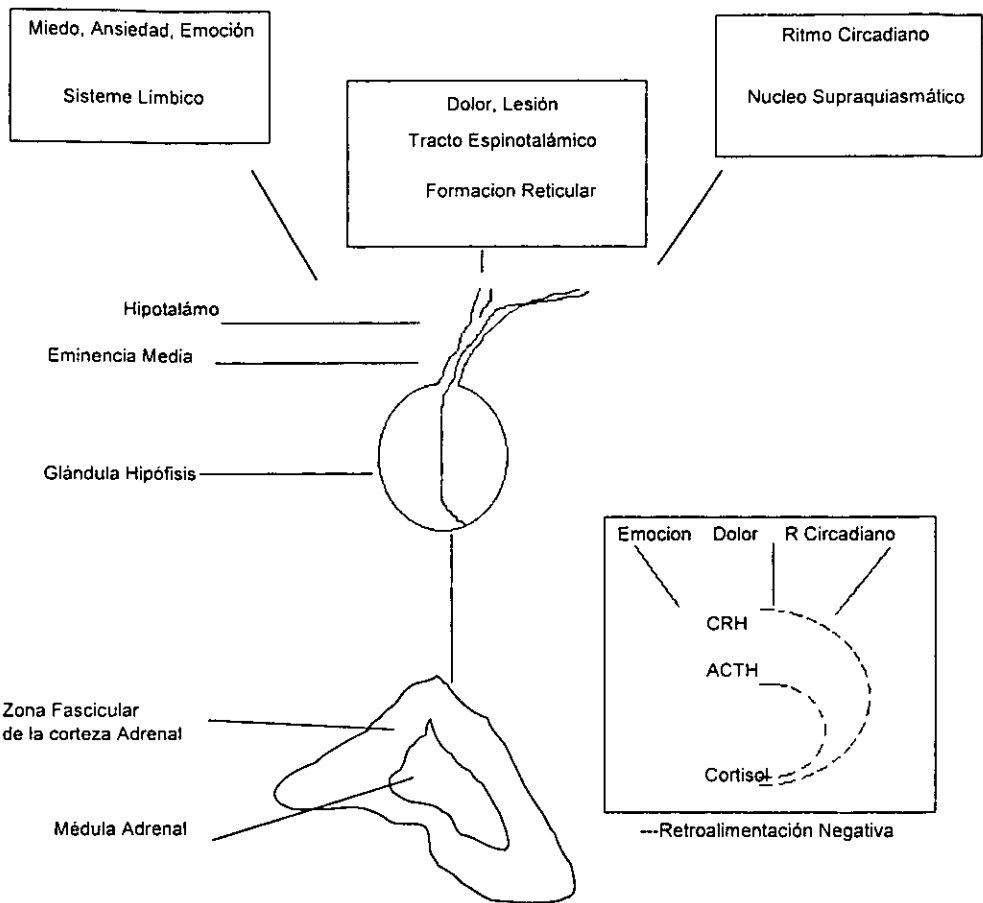


Figura 1 Regulación de la secreción Adrenal. Secreción e interacciones entre el Hipotálamo, Hipófisis y la Glándula Adrenal

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe resistencia periférica a esteroides en pacientes con choque séptico, clasificado éste como de buen, intermedio y mal pronóstico de acuerdo a cortisol basal y respuesta post-estimulación con (ACTH) sintética?

## **JUSTIFICACION**

Ya ha sido demostrado que los pacientes con choque séptico tienen diferente mortalidad la cual parece estar en relación con el nivel de cortisol basal y el tipo de respuesta a estimulación con ACTH sintética. Las causas por las cuales un paciente con cortisol elevado tiene mayor mortalidad se desconoce. Consideramos pertinente descartar la posibilidad de que en algún grupo de estos pacientes se incluya la resistencia periférica a esteroides como causal o asociada a esta diferente tasa de mortalidad.

## **Hipótesis**

La resistencia periférica a esteroides se asocia a mortalidad elevada en pacientes con choque séptico.

## OBJETIVOS

### *General:*

Demostrar que aquellos pacientes con resistencia periférica a esteroides tienen una mortalidad mayor con respecto a pacientes con sensibilidad normal.

### *Específicos:*

1. Clasificación de los pacientes con choque séptico de acuerdo a la determinación de cortisol basal y respuesta a la prueba de estimulación con ACTH.
2. Determinar la presencia de resistencia periférica a esteroides en pacientes con choque séptico.
3. Determinar diferencias (disminución) en el número de receptores a esteroides en células mononucleares de pacientes con choque séptico comparadas con aquellas de sujetos sanos.
4. Asociar mortalidad con sensibilidad a esteroides.

## **PACIENTES Y METODOS**

Grupo piloto de 10 pacientes mayores de 15 años ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda G." Del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS. México, D.F. que cumplan los criterios de choque séptico (11).

No se ingresaron al estudio pacientes con el antecedente de alguna condición previa conocida que pueda alterar el eje (HHA).

El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación,

### **Recolección de Datos**

Evaluación clínica. A la aparición del Choque Séptico se registraron las siguientes variables:

(1) características generales incluyendo edad, género, diagnóstico de ingreso y (2) la gravedad de la enfermedad mediante registro de la escala de APACHE II (12), y signos vitales.(3) El resto de las intervenciones médicas acorde al juicio clínico del médico responsable, así como, las medidas complementarias de soporte de vida avanzado, incluyendo administración de líquidos, vasopresores, antibióticos, tratamiento ventilatorio, colocación de catéter de Swan-Ganz y su monitoreo.

### **Datos de Laboratorio**

Al inicio del Choque Séptico se realizaron hemocultivos, así como del sitio específico del foco infeccioso, hemograma, química sanguínea, y determinación de gases sanguíneos. La prueba corta de estimulación con (ACTH) se realizó administrando de manera intravenosa 10 µg (Cosyntropin).

A todos los pacientes se les realizará la prueba de estimulación con ACTH (Cosyntropin test).

Procedimiento:

Toma basal para cortisol, y ACTH. al entrar al estudio.

Inyectar 10 $\mu$ g de Cosyntropin iv, diluido en 1 mL de solución salina isotónica y pasar en 2 minutos

Obtener muestra para cortisol a los 60 minutos después de administrar ACTH

Se consideró respuesta normal suprarrenal un aumento en cuando menos 9  $\mu$ g/dL sobre el valor basal de cortisol.

### **Seguimiento**

El seguimiento de los pacientes continuó hasta 28 días después del ingreso al estudio; atribuyendo la sobrevida o no al estudio durante este periodo, de manera independiente al tiempo de egreso de la (UCI).

### **Análisis Estadístico**

Se realiza un análisis descriptivo de las variables. Con las mismas se realizaron tablas de 2X2 para determinar si existió diferencia entre estas variables y el desenlace, en este caso únicamente mortalidad, ya que no hemos determinado aún resistencia periférica a esteroides. El análisis incluye la utilización de  $X^2$  para determinar significancia estadística ( $p>0.5$ ), así como la determinación de razón de momios (Odds Ratio).



## Definición Operacional de Variables

1. Resistencia periférica a esteroides: Determinación de cortisol basal incrementado y disminución en el número de receptores a esteroides.

2. Clasificación de pronóstico:

<i>Pronóstico</i>	<i>Cortisol basal (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</i>	<i>Respuesta a estimulación con ACTH (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</i>
Bueno	Menor o igual a 34	Mayor de 9
Intermedio	Menor o igual a 34 Mayor a 34	Menor o igual a 9 Mayor a 9
Malo	Mayor a 34	Menor o igual a 9

3. Sepsis grave: sepsis asociada con disfunción orgánica o hipotensión arterial, la cual responde a una o dos cargas rápidas de líquidos. Los datos de hipoperfusión pueden incluir acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental, pero dichos datos no se limitan a los mencionados.

4. Choque séptico: similar a la sepsis grave, pero la hipotensión arterial no reacciona a las cargas de líquidos.

## RESULTADOS

Del mes de junio al mes octubre de 2000 se incluyeron 10 pacientes que ingresaron a la UCI con criterios para el diagnóstico de choque séptico con menos de 24 horas de evolución. Del total de pacientes, seis fueron hombres (60%) y 4 fueron mujeres (40%), con una edad media de 51.2 años y con promedio de puntaje en la escala de APACHE II de 19 puntos. Observamos en nuestra serie mortalidad del 80% (8 pacientes); dos pacientes sobrevivieron. La Tabla 1 muestra las variables demográficas y de laboratorio, comparando entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron.

En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos de los hemocultivos tomados a los pacientes al momento del ingreso, con los gérmenes aislados y el sitio primario de infección, comparando si existió diferencia entre aquellos pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron. Como podrá observarse, las infecciones abdominales y respiratorias fueron las más frecuentes como foco infeccioso inicial, con un 40% de los casos cada uno. Se logró aislar algún germen en 4 (40%) de los casos.

Todos los pacientes se encontraban con monitoreo invasivo: incluyo línea arterial, catéter central y catéter de Swan-Ganz; al analizar cada una de las variables hemodinámicas en ambos grupos no se encontró alguna diferencia en relación con mortalidad. Predominó el estado hiperdinámico, y el tratamiento de vasopresores se individualizó acorde a la condición clínica de cada paciente (Tabla 3).

El valor medio de cortisol al tiempo cero fue de 25.7  $\mu\text{g/dl}$ ; el cambio obtenido en esta hormona después de la estimulación con (ACTH) fue de 8.58  $\mu\text{g/dl}$ . Al realizar una t pareada

entre la media de las muestras al tiempo 0 y la media de las muestras a los 60 minutos, encontramos una diferencia estadísticamente significativa ( $P=0.19$ ), lo que nos indica que la prueba de estimulación corta con dosis baja de ACTH tuvo el efecto deseado.

En cuanto al valor basal de ACTH, se obtuvo una media de  $13.79 \mu\text{g/dL}$ . En ninguno de los casos encontramos ACTH alta, que sería lo esperado para sugerir resistencia periférica a esteroides. En la discusión ampliaremos las implicaciones de ACTH normal en eventos agudos como es la sepsis.

En la tabla 5 incluimos a nuestros pacientes en la clasificación descrita por Annane, en la discusión abordaremos las implicaciones pertinentes a nuestra muestra.

En la Tabla 6 se encuentra el reporte de cortisol a tiempo 0 y posterior a la prueba de estimulación con (ACTH) en cada paciente y permite comparar los pacientes sobrevivientes de los que no sobrevivieron.

Al determinar Odds Ratio en las distintas variables estudiadas respecto a la mortalidad de los pacientes, no se encontró ninguna asociación.

tabla 1. Datos Clínicos y de Laboratorio en pacientes con Choque Séptico

VARIABLE	TOTAL	SOBREVIVIENTES	NO SOBREVIVIENTES	*p=
PACIENTES	(N = 10)	(N = 2)	(N = 8)	
EDAD	51.2	52.2	47	0.35
GENERO				0.19
Masculino	6	2	4	
Femenino	4	0	4	
APACHE II	19	15	20	0.23
TEMPERATURA ° C	36.5	36.9	36.3	0.55
FRECUENCIA CARDIACA l/min	101	99	102	0.35
LEUCOCITOS 103/mm3	17.3	12.4	18.5	0.35
EOSINOFILOS >3%	0	0	0	** 0
ALBUMINA mg/dL	1.6	1.7	1.6	0.23
SODIO mEq/L	140	137	141	0.18
POTASIO mEq/L	4.2	3.9	4.4	0.18
GLUCOSA mg/dL	168	214	156	0.35
pH	7.35	7.4	7.31	0.55
PaO2/FiO2	146	165	141	0.26

valores en medias

\*  $\chi^2$  significativa ( $p < 0.05$ )

\*\* su ausencia es una constante

**tabla 2. Características Bacteriológicas de los pacientes**

VARIABLE	TOTAL	SOBREVIVIENTES	NO SOBREVIVIENTES
<b>PACIENTES</b>	<b>(N = 10) * (%)</b>	<b>(N = 2)</b>	<b>(N = 8)</b>
<b>SITIO DE INFECCION</b>			
Abdominal	4 (40%)	2	2
Respiratorio	4 (40%)	0	4
Tejidos Blandos	2 (20%)	0	2
<b>HEMOCULTIVOS</b>			
Positivos (+)	4 (40%)	0	4
Negativos (-)	6 (60%)	2	4
<b>MICROORGANISMO AISLADO</b>			
Staf aureus	2 (20%)	0	2
Candida albicans	2 (20%)	0	2

**tabla 3. Monitoreo Hemodinámico de los pacientes con Choque Séptico**

VARIABLE	TOTAL	S	No S	*p=
PACIENTES	(N = 10)	(N = 2)	(N = 8)	
PRESION ARTERIAL MEDIA mmHg	87.9	80.5	89.7	0.35
POAP mmHg	12	12	12	0.12
INDICE CARDIACO L/min/m2	4.1	4.7	4	0.35
D02 mL/min/m2	718.5	923	667	0.35
VO2 mL/min/m2	176.3	164.6	179.3	0.35
%EO2	0.25	0.165	0.275	0.26
DOPAMINA µg/Kg/min	5	6.5	4.5	0.30
DOBUTAMINA µg/Kg/min	2	3	1.7	0.18
NOREPINEFRINA µg/Kg/min	12	4	14	0.23

valores en medias

\*  $\chi^2$  significativa ( $p \leq 0.5$ )

S = Sobrevivientes

No S = No Sobrevivientes

**tabla 4. Cortisol Basal y respuesta a estimulación con (ACTH)**

VARIABLE	TOTAL	SOBREVIVIENTES	NO SOBREVIVIENTES	*p=
PACIENTES	(N = 10)	(N = 2)	(N = 8)	
CORTISOL (0) µg/dL	25.7	19.3	27.2	0.5
CORTISOL (60') µg/dL	34.2	27.7	35.9	0.3
DELTA µg/dL	8.5	8.3	8.6	0.3
ACTH µg/dL	13.7	11.6	14.3	0.4

valores en medias

\* X<sup>2</sup> significativa (p≤0.5)

tabla 5. GRUPOS PRONOSTICOS DE Annane\* (6)

	SOBREVIVIENTES	NO SOBREVIVIENTES
1. CORTISOL (0) < $\delta$ = 34 - DELTA < 9 ( $\mu\text{g/dL}$ )	1	3
2. CORTISOL = 34 - DELTA < 9 ( $\mu\text{g/dL}$ )	1	4
CORTISOL >34 - DELTA > 9 ( $\mu\text{g/dL}$ )		
3. CORTISOL >34 - DELTA < $\delta$ = 9 ( $\mu\text{g/dL}$ )	0	1

\* %MORTALIDAD A 28 DIAS: GRUPO 1 (26%), GRUPO 2 (67%), GRUPO 3 (82%)



**tabla 6** Valor de cortisol a tiempo 0 y después de la prueba de estimulación con ACTH

No paciente	Cortisol 0'	Cortisol 60'	$\Delta$ Cortisol **
1	20.4	41.9	21.5
2	21.9	25.3	3.4
3	30.8	39.8	9
4	25.6	30.1	4.5
5*	25.6	35.7	10.1
6	20.1	33.6	13.5
7	30.4	31.5	1.1
8*	13.1	19.7	6.6
9	45.2	47.9	2.7
10	23.9	37.3	13.4

\* Sobrevivientes

\*\* Diferencial de cortisol

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## DISCUSION.

La insuficiencia adrenal fue descrita por primera vez por Thomas Addison en 1855 (12) quien resalto que la función adreno-cortical es necesaria para la vida. Hans Selye en 1936 (13) determino que las glándulas adrenales son importantes en la respuesta fisiológica al stress; evidencia más reciente de su papel crítico ante el stress, viene de la observación de que el agente anestésico etomidato (inhibidor selectivo de 11-B-hydroxilasa), el cual bloquea la síntesis de cortisol, se asoció temporalmente con un incremento en la mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos en pacientes con trauma de 25% a 44% de 1979-80 al 1981-82. Este incremento de la mortalidad revirtió con la discontinuación del etomidato (14). Este efecto inhibitor del etomidato sobre la función adrenal en el paciente críticamente enfermo fue confirmado en un estudio aleatorio con tiopental y etomidato (15). Estas observaciones enfatizan la integridad funcional del eje hipotalamo-hipofisario-adrenal como esenciales para sobrevivir ante una enfermedad.

La respuesta endocrina temprana al stress fisiológico agudo es relativamente bien caracterizado y de fácil estudio. Los niveles de cortisol se encuentran en el rango de 5 a 15  $\mu\text{g}/\text{dl}$  en el paciente sano, este se eleva en el paciente con Choque séptico (dentro de 1 a 30 horas), los niveles de cortisol son mayores en un 100% y más de 25  $\mu\text{g}/\text{dL}$  en un 90% de un total de 37 pacientes estudiados (16).

En el paciente grave es rara la insuficiencia adrenal *de "novo"* (17,18). Sin embargo, el uso de ventiladores modernos, terapia de reemplazo renal, y avanzadas técnicas anestésicas en los distintos centros hospitalarios y en las Unidades de Cuidados Intensivos han

incrementado la sobrevida a enfermedades anteriormente consideradas como letales, lo que predispone a otras entidades para las cuales no hay una ruta crítica diagnóstica definida.

El mecanismo por el cual se manifiesta deficiencia de glucocorticoides en el paciente crítico es aun incierta. Algunos investigadores creen que la deficiencia adrenal no es un fenómeno absoluto, es cualitativa más que cuantitativa (19).

Los glucocorticoides median la respuesta biológica esencial del huésped y tiene un efecto permisivo sobre varias reacciones metabólicas, inducen la enzima que cataliza la conversión de norepinefrina a epinefrina, que es la catecolamina secretada más abundante por los humanos (20), también inducen el efecto vasopresor mediado por catecolaminas. En estudios de animales con insuficiencia adrenal el musculo liso vascular, no responde al estímulo de norepinefrina o epinefrina (20,21).

La prueba de estimulación con (ACTH 250 µg) y el cambio obtenido en el nivel de cortisol a los 30 o 60 minutos posteriores a su administración se ha validado como prueba de la función adrenal en el paciente no grave. Su papel en el paciente en estado crítico aun no se ha dilucidado, en la (UCI) la estimulación con (ACTH) a dosis menores es más sensible para valorar la función adrenal que la dosis habitual (22).

En este estudio piloto incluimos diez pacientes con choque séptico, los cuales cumplieron el criterio internacional para definición de caso, para valorar la función adrenal mediante el uso de la prueba corta de dosis baja de (ACTH) y su relación con la sobrevida como parte de la búsqueda de resistencia periférica a esteroides en choque séptico. En esta última entidad no ha sido descrita o cuando menos descartada; suponemos que existe, ya que algunos

pacientes con choque séptico y cortisol alto fallecen, lo que hace surgir la pregunta de si los esteroides llegan a su blanco de acción o no pueden, por alguna razón, hacerlo. En una segunda parte del estudio se incluirán estudios cualitativos y cuantitativos del (RG) para este fin.

Es pertinente aclarar que esta entidad (resistencia periférica a esteroides), se ha descrito únicamente en padecimientos crónicos, tales como asma, sida, mutaciones del GR familiar, etc. Es posible, sin embargo, que no exista tal resistencia a esteroides en sepsis, que es un clásico evento agudo. La alternativa para el cortisol elevado en pacientes que fallecen es que éste represente liberación secundaria a necrosis adrenal o adrenalitis (frecuente en choque séptico), y el encontrar cortisol elevado sea un tipo de “enzima de escape” por este daño. Esto podría estar sucediendo en nuestro paciente número 9, que al tiempo cero tuvo 45.2  $\mu\text{g/dL}$  y a los 60 minutos (post-ACTH) mostró 47.9  $\mu\text{g/dL}$ ; el valor elevado de cortisol se asoció a nula respuesta de la glándula suprarrenal por posible adrenalitis o necrosis suprarrenal como parte del proceso inflamatorio sistémico agudo.

La mortalidad atribuible al choque séptico ha variado de 8 a 90%, lo cual está en relación con los diferentes criterios de definición usados; con los criterios aceptados actualmente por la comunidad internacional se encuentra una mortalidad de alrededor del 35%. (23). Este porcentaje de mortalidad se incrementa por la gravedad de la enfermedad y la condición clínica predisponente; así, se han encontrado distintas variables (p. ej. Número de disfunciones orgánicas relacionadas a sepsis, acidosis láctica, hipotermia) que juegan un papel importante en el pronóstico de los pacientes con choque séptico, sin embargo, el de la función adrenal está por esclarecerse. Se le ha dado mucha publicidad en los últimos

años, sin embargo consideramos que no tiene ni mayor ni menor peso que alguna de las otras fallas orgánicas presentes en el paciente con sepsis, es una más de ellas.

Los clínicos deben ver la insuficiencia adrenal como parte del síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple más que una entidad de diagnóstico bioquímico (24,25). Hasta el momento se presenta como un diagnóstico de exclusión, y parece que pacientes mayores a 55 años, varias intervenciones quirúrgicas y una estancia en la (UCI) mayor a 10 días son factores predisponentes.

El cuadro clínico usual es el caso de un paciente anciano admitido en la (UCI) con cirugía mayor de urgencia y que ha sufrido múltiples complicaciones en varios días o semanas. El paciente paulatinamente incrementa su dependencia a vasopresores, sin embargo en nuestro estudio se encontró una edad media de 51.2 años, el de mayor edad fue con 80 años y al analizar de manera independiente cada uno de las variables recolectadas, no se encontró relación con la mortalidad.

La insuficiencia adrenal se asocia a hiponatremia e hiperkalemia, pero en este tipo de pacientes que reciben grandes cantidades de cristaloides como parte de su reanimación, los electrolitos no tienen un valor predictivo. El síndrome puede asociarse con hipoglicemia y eosinofilia. La eosinofilia (>3% de la cuenta total leucocitaria) es un dato de cuidado, que sugiere insuficiencia adrenal (26). En los pacientes estudiados en ninguno se reportó eosinofilia su ausencia fue una constante.

Se ha sugerido un patrón en particular de respuesta adrenal relacionado al tipo de germen condicionante del cuadro séptico (27). En nuestro estudio no existió esta relación, ni con la mortalidad en general seguramente por el número reducido de pacientes.

Recientemente se describió la alteración hemodinámica de la insuficiencia adrenal primaria y sin respuesta a la estimulación con (ACTH). En dos casos de crisis Adisoniana secundario a hemorragia adrenal, se documentó un estado de gasto cardíaco alto, resistencia vascular sistémica disminuída, y presión de oclusión de la arteria pulmonar normal. Estos dos pacientes respondieron prontamente a la sustitución fisiológica de hormonas esteroideas (27). Estos datos corresponden a un estado de hiperdinamia, el mismo que predominó en nuestros pacientes, sin embargo, no se relacionó con un patrón de respuesta adrenal específico ni con la mortalidad por el tamaño de la población.

El cambio en el paradigma de la disfunción adrenocortical en el paciente en estado crítico puede ser una metáfora que genere cambios en los conceptos de la (UCI). Los glucocorticoides han basado su beneficio en la hipótesis de que la supresión no selectiva de la inflamación debe mejorar la evolución clínica, sin embargo, los ensayos clínicos no han logrado demostrarlo.

## REFERENCIAS

1. Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP. Molecular Determinants of Glucocorticoid Receptor Function and Tissue Sensitivity to Glucocorticoids. *Endocrine Rev.* 1996; 17:245-61
2. Oelkers W. Adrenal insufficiency, *N Engl J Med*, 1996;335: 1206-12
3. Chrousos GP, Detera-Wadleigh S, Karl M. Syndromes of Glucocorticoid Resistance. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1113-24
4. Norbiato G, Bevilacqua M, Vago T, et al. Cortisol Resistance in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:608-13
5. Cronin L, Cook D, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and metanalysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23: 1430-9
6. Annane D, Sébille V, Troché G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-Level Prognostic Classification in Septic Shock Based on Cortisol Levels and Cortisol Response to Corticotropin. *Jama* 2000;23: 1038-45
7. González-González JG, De la Garza-Hernández NE, Mancillas-Adame LG, Montes-Villarreal J, Villarreal-Pérez JZ. A high-sensitivity test in the assessment of adrenocortical insufficiency: 10ug vs 250 ug cosyntropin dose assessment of adrenocortical insufficiency. *J Endocrinol* 1998; 159:275-80
8. Crowley S, Hindmarsh PC, Holownia P, Honour JW, Brook CG. The use of low dose of ACHT in the investigation of adrenal function in man. *J Endocrinol* 1991;130:475-9
9. Dickstein G, Schechner C, Nicholson WE, et al. Adrcorticotropin Stimulation Test: Effects of Basal Cortisol Level, Time of Day, and Suggested New Sensitive Low Dose Test. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:773-8

10. Bronnegard M, Werner S, Gustafsson J-A Primary cortisol resistance associated with a thermolabile glucocorticoid receptor in a patient with fatigue as the only symptom. *J Clin Invest.* 1986; 78:1270-8.
11. Muckart D, Bhagwanjee S. American College of Chest Physician /Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997;25:17898-95.
12. Addison T. On the constitutional and local effects of diseases of the supra-adrenal capsules. Oratory: Royal College of Physicians, London, Samuel Highley 1855.
13. Selye H. A Syndrome produced by diverser noxious agents . *Nature* 1936,138:32.
14. Asalom A, Pledge D, Kong A. Adrenocortical function in critically ill patients 24 h after single dose of etomidate. *Anaesthesia* 1999;54:861-67.
15. Lambert S, Bruining H, De Jong F. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-92.
16. Oelkers W. Adrenal Insuficiency. *N Engl J Med* 1996;335:1207-12.
17. Drucker D, McLaughlin J. Adrenocortical dysfunction in acute medical illness. *Crit Care Med* 1986;14:789-91.
18. Journey T, Cocckrell J, Lindberg J, et al. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients – correlation with degree of illness and mortality. *Chest* 1987;92:292-5.
19. Van den Breghe G, De Zegher F, Bouillon R. Clinical reviews 95: acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrin Metab* 1998;83:1827-34.
20. Ganong W. Adrenal Medulla and Adrenal Cortex. In: Ganong W (ed) *Review of Medical Physiology*, 13<sup>th</sup> edition, Appleton & Lange, Norwalk:297-320.



21. Walker B, Connacher A, Webb D, et al. Glucocorticoids and blood pressure: role for the cortisol/cortisone shuttle in the control of vascular control in man. *Clin Sci* 1992;83:171-81.
22. Sprung C, Caralis P, Marcial EH, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock, a prospective controlled trial. *N Eng J Med* 1984;311:1137-43.
23. Balk R, Cassey L. Severe Sepsis and Septic Shock: Definitions, Epidemiology, and Clinical Manifestations. *Critical Care Clinics* 2000;16,2:179-92.
24. Lucas C, Ledgerwood A. The cardiopulmonar response to massive doses of steroid in patients with septic shock. *Arch Surg* 1984;119:537-41.
25. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987;317:659-65.
26. Beizhuizen A, Vermes I, Hylkema B, et al. Relative eosinophilia and functional adrenal insufficiency in critical ill patients. *Lancet* 1999;353:1675-6.
27. Schein R, Charles L, Sprung M, et al. Plasma cortisol levels with septic shock. *Critical Care Medicine* 1990;18:259-63.
28. Cronin L, Cook D, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430-39.