

Revista de la Asociación Mexicana de  
**Medicina Crítica y Terapia Intensiva**

Volumen  
Volume **19**

Número  
Number **5-6**

Septiembre-Diciembre  
September-December **2005**




*Artículo:*

Disfunción adrenal en pacientes con  
choque séptico.




¿Son útiles los esteroides?

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



**medigraphic.com**

## Disfunción adrenal en pacientes con choque séptico. ¿Son útiles los esteroides?

Dr. Jesús Duarte Mote,\* Dr. Salvador Díaz Meza,<sup>†</sup> Dra. R. Berenice Vargas Gómez,<sup>‡</sup>  
Dr. Jorge Rubio Gutiérrez,<sup>§</sup> Dr. Víctor Enrique Lee Eng Castro<sup>||</sup>

### RESUMEN

A pesar de los espectaculares avances en la tecnología de soporte vital, el manejo de pacientes con sepsis severa continúa siendo muy costoso debido a su elevada morbi-mortalidad. La sepsis severa se asocia a falla multiorgánica, siendo la causa principal de muerte en las unidades de terapia intensiva. En el síndrome de sepsis grave se activan diversas vías que provocan una inflamación sistémica. Hace aproximadamente 60 años se utilizaron dosis altas de esteroides con la esperanza de resolver este problema, sin embargo su empleo declinó debido a su poca utilidad y a sus efectos colaterales. Recientemente se están utilizando de nuevo a dosis más bajas en el tratamiento de la disfunción suprarrenal y del choque séptico.

**Palabras clave:** Choque séptico, insuficiencia suprarrenal, esteroides, mortalidad.

### SUMMARY

*Despite spectacular advances in life-support technology, the management of patients with severe sepsis continues to be a significant cost because morbidity and mortality are high. Severe sepsis associated with multiple organ dysfunction (MOD) is the leading cause of death in the intensive care units. Severe sepsis is characterized by the activation of multiple cascades leading to systemic inflammation. Approximately 60 years ago was used high doses of steroids with the hope to solve this problem, however their use declined when such drugs not have demonstrated any benefit and an increase of complications associated to it was observed. Recently the steroids have been used again to lower dose for the treatment of adrenal dysfunction and septic shock.*

**Key words:** Septic shock, adrenal insufficiency, steroids, mortality.

\* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM, Toluca, Estado de México. Médico Internista Adscrito al Departamento de Medicina Interna del Hospital General de Zona número 220 General Vicente Villada, IMSS, Toluca, Estado de México. Miembro del Colegio Mexicano de Medicina Interna A.C. Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna (SOLAMI). Miembro de la Asociación de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

<sup>†</sup> Jefe de la División de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Nicolás San Juan". ISEM, Toluca Estado de México. Miembro del Colegio de Medicina Interna de México A.C.

<sup>‡</sup> Médico adscrito al Instituto de Investigaciones en Ciencias Médicas de la Universidad Autónoma del Estado de México.

<sup>§</sup> Jefe del Servicio de Urgencias del Hospital General "Dr. Nicolás San Juan", ISEM, Toluca Estado de México. Miembro del Colegio de Medicina Interna de México A.C.

<sup>||</sup> Médico Residente de 2º. año de la Especialidad de Medicina Interna. Hospital General "Dr. Nicolás San Juan", ISEM, Toluca Estado de México.

El 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 problema, termina en una lesión irreversible.<sup>1</sup>

La sepsis se presenta cuando un sitio de infección desencadena una respuesta inflamatoria sistémica. El shock séptico a su vez inicia cuando se combina sepsis y una disminución en la presión arterial sistémica, que no responde a la administración de líquidos endovenosos. Un síndrome intermedio es la sepsis severa, cuando aún es posible restablecer la presión arterial mediante volumen (*cuadro I*).

En EUA la sepsis severa tiene una incidencia ajustada a edad y género de 3 casos por 1,000 habitantes y la mortalidad intrahospitalaria es del orden

de 28.6%. Actualmente conforma la causa número 13 del total de muertes ocurridas en la Unión Americana. Los pacientes habitualmente mueren por hipotensión refractaria y falla multiorgánica progresiva.

La sepsis severa y el choque séptico son comunes, y se asocian a una mortalidad importante; además de que implican un gran consumo de recursos económicos. El costo anual estimado por este problema es de aproximadamente 16.7 millones de dólares en EUA.<sup>2,3</sup>

La insuficiencia adrenal es una condición clínicamente caracterizada por taquicardia e hipotensión, que es resistente a la administración de volumen y la terapia con vasopresores, de no tratarse rápido con grandes dosis de reemplazo de esteroides puede ser fatal. Sin embargo, la hipotensión y taquicardia son hallazgos presentes en muchas otras patologías en pacientes de terapia intensiva, por lo que el diagnóstico es muy difícil, recientemente se ha demostrado una disfunción suprarrenal relativa en pacientes con sepsis y choque séptico como resultado de hipoperfusión, hemorragia o infarto. En un estudio en niños con choque séptico, la disfunción adrenal se demostró en 50% aproximadamente.

La disfunción endocrina es un hallazgo que se observa de forma constante y puede incluir disfunción suprarrenal y deficiencia de vasopresina. La insuficiencia suprarrenal puede ser causa de falla circulatoria y muerte relacionada al choque séptico. La incidencia depende en gran medida de la prueba diagnóstica y criterios usados. Esto explica las frecuencias impares reportadas en la literatura.<sup>2-8</sup>

Está claro que no existe una cifra absoluta de concentración de cortisol que distinga una respuesta adrenal adecuada de una alterada, sin embargo en múltiples estudios se ha propuesto una cifra de cohorte de cortisol de 25 µg/dL en un paciente gravemente enfermo para un umbral diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal.<sup>4,9-11</sup>

El uso de los corticosteroides fue propuesto para tratamiento de la sepsis grave desde comienzos de 1940, pero después de un gran entusiasmo su uso declinó al existir serias dudas sobre su utilidad, luego de que grandes estudios multicéntricos realizados, concluyeron que se debía abandonar esta práctica en el manejo de infecciones graves al no demostrar su beneficio.<sup>12-14</sup>

### Cuadro I. Definiciones.

#### Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)

La respuesta inflamatoria sistémica es una variedad amplia de insultos clínicos severos manifestado por 2 o más de los siguientes:

1. Temperatura > 38 °C ó < 36 °C
2. Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto
3. Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min o PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg.
4. Leucocitos > 12,000/mm<sup>3</sup>, < 4,000/mm<sup>3</sup>, ó > 10% formas inmaduras (bandas)

#### Sepsis

La respuesta inflamatoria sistémica asociada a la infección tiene las mismas manifestaciones que definen al SRIS. Se debe determinar si es una respuesta directa a la presencia del proceso infeccioso y representa una alteración aguda en ausencia de otras causas. Las manifestaciones clínicas deben incluir 2 o más de las siguientes condiciones como resultado de una infección documentada:

1. Temperatura > 38 °C ó < 36 °C
2. Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min.
3. Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min o PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg
4. Leucocitos > 12,000/mm<sup>3</sup>, < 4,000/mm<sup>3</sup>, ó > 10% formas inmaduras (bandas)

#### Sepsis severa/SRIS

Sepsis (SRIS) asociada con disfunción orgánica o hipoperfusión. La hipoperfusión y las anomalías de la perfusión pueden incluir pero no limitarse a acidosis láctica, oliguria o bien alteraciones en el estado mental

#### Sepsis (SRIS) -con hipotensión arterial

Una presión arterial de < 90 mmHg o una reducción ≥ 40 mmHg de las cifras basales en ausencia de otras causas de hipotensión

#### Choque séptico/SRIS-shock

Un subtipo de sepsis severa (SRIS) y una sepsis definida (SRIS) – con inducción de hipotensión a pesar de una adecuada carga de líquidos con anomalías 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 anomalía de hipoperfusión o bien disfunción orgánica, aun deben ser considerados que tienen un choque séptico (SRIS)

#### Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM)

Presencia de función orgánica alterada en un paciente agudamente enfermo en los cuales no se puede mantener sin intervención

Existen 3 mecanismos propuestos para explicar el efecto benéfico de los esteroides en la sepsis. 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 exógenos. Segundo, los corticosteroides pueden restaurar la sensibilidad de los receptores a catecolaminas, que se ha observado que se desensibilizan o bien sufren del fenómeno de Down-regulation durante el choque séptico prolongado. Tercero, los esteroides disminuyen la respuesta inflamatoria y restauran el balance entre la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria que se encuentra alterado en la sepsis. 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-kappaB (NF-kappaB).<sup>15-17</sup>

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. La mejor respuesta vasomotora de la norepinefrina con el uso de esteroides, ha sugerido que la insuficiencia suprarrenal juega un papel importante en la disminución de la sensibilidad vascular a la norepinefrina durante la sepsis severa y choque séptico.<sup>15,16</sup>

Muchas citoquinas como la interleucina 2 y 4 (IL2 e IL4) inducen una sobre-expresión del factor

nuclear kappaB (NF-kappaB) que altera la función del receptor celular de esteroides. Existe entonces una disminución de la afinidad del receptor como se ha demostrado en monocitos periféricos en pacientes con sepsis y choque séptico. La administración temprana de hidrocortisona en pacientes expuestos al lipopolisacárido, disminuyó la respuesta inflamatoria. Durante el choque séptico se ha demostrado que la suspensión de la administración de hidrocortisona se acompaña de una amplificación de la respuesta inflamatoria y la necesidad de reiniciar vasopresores para mantener la estabilidad hemodinámica.<sup>15,16</sup>

En el *cuadro 2* se resumen los principales efectos antiinflamatorios y cardiovasculares observados en humanos.

Es conocido que el cortisol contribuye a la regulación de la presión sanguínea y la hipotensión es un hallazgo común de la insuficiencia suprarrenal. El cortisol es un determinante de la tolerancia cardiovascular a la endotoxina, y la insensibilidad vascular a las catecolaminas es más marcada en pacientes sépticos con una insuficiencia suprarrenal oculta.<sup>15,16</sup>

En pacientes quienes tienen choque séptico e insuficiencia suprarrenal oculta, la respuesta presora a la norepinefrina está muy disminuida. Algunos estudios aleatorizados y controlados con placebo, han mostrado que pacientes con choque séptico dependiente de catecolaminas; luego de administrarse un tratamiento prolongado (3 o más días) con dosis bajas de hidrocortisona (alrededor de 300 mg al día) rápidamente incrementan la resistencia vascular sistémica y la presión arterial media sin afectar el gasto cardíaco. Simultáneamente, al compararse con placebo, en el grupo de

**Cuadro II. Resumen de efectos antiinflamatorios y cardiovasculares de dosis bajas de esteroides en humanos.**

#### Efectos antiinflamatorios

En voluntarios sanos que reciben endotoxina

Previene la fiebre, taquicardia, el aumento de los niveles plasmáticos de epinefrina, de proteína C reactiva, de TNF-alpha, promueve la liberación de IL-1ra, sTNF-R y la IL 10, suprimiendo la administración de hidrocortisona provoca un rebote en la liberación de mediadores de la inflamación

#### En pacientes con choque séptico

Disminuye la temperatura central y frecuencia cardíaca, disminuye los niveles de fosfolipasa A2, proteína C reactiva, TNF-alpha, IL-1beta, IL-6, nitrito/nitrato y moléculas solubles de adhesión, suprimir la administración de hidrocortisona provoca rebote en la síntesis de factores de la inflamación

#### Efectos cardiovasculares

Previene la insensibilidad venosa inducida por la endotoxina a la norepinefrina, independiente de las vías 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 choque, suspensión de la hidrocortisona induce recaída del estado de choque

hidrocortisona el tiempo medio de suspensión de vasopresores dramáticamente disminuyó a 4 días contra 13 del grupo placebo en un estudio y de 3 a 7 días en otro.<sup>18,19</sup>

La activación del eje hipotálamo-hipófisis- suprarrenales (**H-H-SR**) se lleva a cabo bajo muchos estímulos que desencadenan estrés, tal es el caso del dolor, fiebre o hipotensión. Es tal la importancia de esta activación, que pacientes con problemas en la integridad de dicho eje pueden morir ante estímulos estresantes.

La activación del eje y la liberación final de cortisol es un proceso importante de protección ante situaciones de emergencia.<sup>19,20</sup>

## DIFERENTES ACCIONES DE LOS GLUCOCORTICOIDES

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 ligandos. Una vez unidos a estos ligandos entonces ejercen su acción activando o reprimiendo la función de los genes asociados a la respuesta.

### ACCIONES

#### PROPIEDADES METABÓLICAS

Los glucocorticoides incrementan la glicemia mediante el incremento de la gluconeogénesis hepática y al disminuir el ingreso de glucosa al tejido adiposo. También favorece la liberación de ácidos grasos libres y de aminoácidos.

La finalidad de estos efectos es proveer de energía a las células y brindar elementos para la reparación de las lesiones.<sup>20-23</sup>

#### SISTEMA CARDIOVASCULAR

Los glucocorticoides ejercen una 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. Función que se logra al favorecer los esteroides la transcripción y expresión de los receptores involucrados, además son parcialmente responsables de la acción misma de la epinefrina y norepinefrina en el sistema cardiovascular, y de la síntesis de tales hormonas, final-

mente los glucocorticoides disminuyen la síntesis de óxido nítrico.

La efectividad de la hidrocortisona puede no estar relacionada con la insuficiencia adrenal, pero puede resultar de una interacción entre catecolaminas, adrenorreceptores y glucocorticoides. El rol clave de los glucocorticoides endógenos es la modulación del tono vascular, como está bien establecido. Los esteroides aumentan tanto la contractilidad cardíaca como la respuesta vascular, ambas mediadas por las catecolaminas. 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, reacoplan la sensibilidad y acción de los receptores adrenérgicos desensibilizados y pueden incluso incrementar la densidad de estos receptores en los tejidos humanos.

Las concentraciones de cortisol coincidieron con la máxima estabilidad hemodinámica en un estudio sobre choque séptico, aunque en otro no se logró demostrar relación entre las concentraciones de cortisol y las variables circulatorias. Se encontró que las concentraciones de cortisol fueron más altas en aquellos pacientes que recibieron vasopresores de los que no los recibieron. Recientemente existen publicaciones donde el tratamiento de los pacientes con un choque séptico refractario o tardío con hidrocortisona (100 mg IV cada 8 h o bien 100 mg en bolo seguido de infusión de 10 mg-h), ha demostrado mejoría en la hemodinamia con incremento de la presión arterial y discontinuación de la terapia vasopresora.<sup>21,22</sup>

Estos hallazgos sugieren que la función adrenal deteriorada explica, al menos en parte; la disminución de la respuesta vascular a la norepinefrina en la sepsis severa.<sup>20,22,23</sup>

#### ACCIONES ANTIINFLAMATORIAS E INMUNOSUPRESORAS

Los esteroides 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. La dehidroepiandrosterona (**DHEA**) tiene propiedades activadoras inmunes, induce la liberación de inter-

leucina 2; una de las principales citoquinas de la respuesta inmune tipo Th-1, incrementa las funciones de los monocitos y sus metabolitos periféricos inducen la activación de las células T.<sup>2,24</sup>

La sepsis también deteriora las acciones celulares del cortisol. Reduce la actividad de las enzimas gluconeogénicas, se ha observado que la endotoxina causa una rápida disminución en la capacidad de unión de los glucocorticoides en el hígado. Otros han mostrado que la infusión de endotoxina disminuye la capacidad de unión al receptor de glucocorticoides. Las citoquinas también causan resistencia a los glucocorticoides al disminuir la afinidad para sus receptores.<sup>25</sup>

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.

En la sepsis, el eje **HHS** es activado por vías tanto sistémicas como neurales. Las citoquinas cir-

culantes, el factor de necrosis tumoral alfa, algunas interleucinas (IL-1, IL-6) activan el eje independientemente y cuando se combinan tienen efecto sinérgico.

La IL-6 es el mayor determinante de la variación en la activación del eje en respuesta al lipopolisacárido, activando las aferentes vagales a nivel del tallo cerebral. La segunda ruta usa vías neurales de comunicación entre el sitio de inflamación y el cerebro. En suma, el bloqueo del vago ha mostrado que limita también la respuesta del eje y la fiebre, como respuesta a la administración endovenosa del lipopolisacárido, factor de necrosis tumoral alfa o la IL 1 beta, aunque existan niveles circulantes elevados de citoquinas.<sup>1,9,18,26</sup>

En el *cuadro III* se resumen las acciones inmunológicas observadas de los glucocorticoides.

## REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE CORTISOL

La presencia de diversos estímulos como son el dolor, las citoquinas, lesión tisular, hipotensión, hipoglucemia o hipoxemia son captados por el siste-

**Cuadro III.** Acciones inmunológicas de los esteroides.

Acción	Células	Citoquinas	Efectos
Efectos inmunosupresores	linfocitos, células asesinas naturales, monocitos, macrófagos, eosinófilos, mastocitos, y basófilos	IL 1, 2, 3, 6 interferón gamma, FNT alfa, algunas quimiocinas, eicosanoides, disminuyen la activación del complemento y otros mediadores de la inflamación como son bradiquinina, histamina factor inhibidor de la migración de macrófagos	<p>Los glucocorticoides controlan la producción del mediador predominantemente a través de la inhibición de los factores de transcripción nuclear como es el factor-<math>\kappa</math>B.</p> <p>Esta inhibición es mediada por la inducción de la proteína inhibidora I<math>\kappa</math>B<math>\alpha</math>. Los glucocorticoides producen efectos antiinflamatorios al aumentar la liberación de los factores antiinflamatorios, tales como el antagonista de los receptores de la IL-1, el antagonista del receptor soluble del factor de necrosis tumoral y la IL-10.</p> <p>También bloquean la transcripción del RNA mensajero para la síntesis de enzimas requeridas de algunos mediadores (por ejemplo la sintetasa inducible del óxido nítrico y la ciclooxigenasa 2)</p> <p>Finalmente por estimulación de la síntesis de lipocortina-1, el cortisol inhibe la fosfolipasa A2 (otra enzima importante en la respuesta inflamatoria)</p>

ma nervioso central (**SNC**) y transmitidos posteriormente al hipotálamo, que estimula a su vez el eje **HHSR** liberándose la ACTH que actúa a nivel de la glándula suprarrenal liberando no sólo cortisol sino también hormonas sexuales y aldosterona, aunque la acción no es tan importante sobre estas 2 últimas hormonas.<sup>8,9</sup>

El cortisol ya sea endógeno o exógeno ejerce una retroalimentación negativa sobre el eje, inhibiendo la liberación posterior de cortisol. De esta forma la secreción de cortisol se encuentra en límites estrechos, aumentándose de forma importante ante los estímulos antes mencionados. La circulación de cortisol se hace de una forma libre y otra unida a proteínas. Noventa por ciento del cortisol viaja unido a proteínas (globulina fijadora de cortisol).<sup>24-26</sup>

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 proteínas.<sup>27</sup> El eje también está controlado con un asa de retroalimentación negativa ejercido por las citoquinas. Éstas estimulan el eje y provocan la liberación de cortisol que a su vez limitará la producción de citocinas.<sup>24-26</sup>

Por otro lado, las mismas citoquinas inhiben la acción del eje y disminuyen la expresión de los receptores proteicos de glucocorticoides, la producción crónica de IL6 bloquea la liberación de ACTH y del FNT alfa, además deteriora la liberación de ACTH mediada por el factor liberador pituitario. La liberación de cortisol bajo ciertos estímulos, se incrementa al activarse el eje, aun en la actualidad existe controversia en cuanto a los niveles de cortisol que se pueden considerar como una respuesta al estrés.

En muchos estudios se ha fijado una cifra de entre 18 y 20 µg-dL, no obstante; esta cifra es resultado de estudios realizados, como respuesta a la administración de 250 µg de ACTH o bien a la respuesta hipoglucémica inducida por insulina en pacientes no críticos. El estímulo del eje ejercido por diferentes estímulos como son: el dolor, fiebre hipovolemia, hipotensión y daño celular, resulta en una liberación sostenida perdiéndose la variación circadiana de estas hormonas. El nivel de cortisol correlaciona de forma directamente proporcional con la gravedad de la enfermedad y el porcentaje de mortalidad, los niveles de cortisol del orden de más de 25 µg-dL se consideran como una respuesta adecuada. Las cifras más altas pueden ser explicadas por resistencia a la acción periférica de la hormona.<sup>22-25</sup>

Según el estudio de Rivers et al, se encontró que los pacientes con niveles de cortisol de 20 µg-dL fueron retirados exitosamente del apoyo con aminas y de 49 µg-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 gravedad.<sup>39</sup>

No está claro si el beneficio potencial de los esteroides en el paciente críticamente enfermo se relaciona con una insuficiencia suprarrenal, con alteraciones en el receptor o bien a resistencia periférica de los glucocorticoides. Las cifras altas de cortisol sérico asociadas a alta mortalidad pueden explicarse por afección de sensibilidad del receptor.

La sensibilidad de los órganos blanco a las hormonas esteroideas se determina por muchos factores, que incluyen características funcionales de los receptores de glucocorticoides como concentración, afinidad y termolabilidad; además de su unión al DNA, el acceso de la hormona a su receptor y la conversión de cortisol en metabolitos menos activos. La infusión de endotoxina disminuye la capacidad de unión de los receptores de glucocorticoides a su ligando.<sup>21</sup>

Es evidente que no existe una cifra umbral concreta para diferenciar una respuesta normal corticosuprarrenal de una inadecuada, sin embargo, existe bastante evidencia para sostener que una cifra umbral de 25 µg-dL es útil para determinar la posibilidad del uso suplementario de esteroides en el paciente críticamente enfermo. Por lo tanto es importante resaltar que los valores de cortisol deben ser analizados a la luz de la respuesta del paciente con la terapia a base de esteroides.<sup>29,30</sup>

Existen serias dificultades en el adecuado diagnóstico de una insuficiencia suprarrenal, el uso de la prueba de ACTH se ideó originalmente para determinar el grado de reserva suprarrenal en pacientes con destrucción de la glándula y se basan principalmente en la respuesta de sujetos no estresados y sanos. La prueba con dosis alta de ACTH (250 µg) es supra-fisiológica y se ha visto que algunos pacientes con una respuesta normal a esta prueba no resisten las situaciones de estrés. La prueba con dosis bajas de ACTH (1 µg-dL) ha demostrado una sensibilidad y especificidad mejor que la prueba con dosis altas.<sup>9</sup> En un estudio, se comparó la sensibilidad de la prueba con dosis bajas y altas de ACTH en la detección de disfunción suprarrenal. Se tomó como estándar de oro la posibilidad de suspender exitosamente el apoyo con vasopresores en los pa-

cientes con choque séptico. Se tomó como cifra umbral una concentración de cortisol menor a 25 µg-dL luego de las 2 pruebas, evaluándose posteriormente la respuesta. Se encontró en este aspecto que la prueba con dosis baja tenía una sensibilidad de 69% y la prueba con dosis alta fue de sólo 42% para identificar a los pacientes que responderían adecuadamente al uso con esteroides.<sup>31,32</sup>

Se ha usado también el grado de incremento de cortisol con la administración de ACTH sin que halla mostrado tener mejor sensibilidad, explicado esto por la baja reserva de cortisol que tienen los pacientes estresados, esto es; pueden secretar una cantidad máxima de cortisol, siendo incapaces de incrementar aún más este nivel de secreción.

Se puede concluir que la cifra absoluta de cortisol es más importante que el grado de incremento observado con estas pruebas.<sup>29-33</sup>

Finalmente, la administración de ACTH exógena actúa directamente en la glándula suprarrenal, saltando en sí el eje conformado por el sistema nervioso central-hipotálamo-hipófisis (**SNC-H-H**), por lo que el hecho de encontrar una cifra umbral baja de cortisol al azar habla de problemas en el eje y baja función o disfunción de la glándula suprarrenal, por lo que es importante evaluar la totalidad del eje y no sólo la glándula suprarrenal. Por lo que la realización de una cuantificación al azar del cortisol establece una evaluación más integral del eje. Finalmente en pacientes con un proceso de estrés no tan importante, el uso de la prueba con dosis bajas de ACTH ayuda en sí a evaluar la reserva suprarrenal.

La respuesta del cortisol a una prueba corta de ACTH (60 min) no es adecuada para evaluar la respuesta al estrés crónico. Aún no se ha determinado la utilidad de la prueba de estímulo mediante la administración del factor liberador hipotalámico en pacientes críticamente enfermos. Diferentes estudios concluyen que la cifra de cortisol en pacientes gravemente enfermos debe ser mayor de 25 mg-dL. La medición del cortisol en pacientes críticos puede hacerse en cualquier momento, ya que el ciclo circadiano de producción de cortisol se pierde con la presencia de una enfermedad grave.<sup>31</sup>

En pacientes sépticos hipotensos con niveles de cortisol de menos de 25 µg-dL, el uso de las pruebas con dosis bajas y altas de ACTH y la administración exógena de ACTH pueden distinguir entre falla adrenal primaria, falla del eje HHSR y resistencia a la ACTH.<sup>31</sup> Como se muestra en el *cuadro IV*.

Por otro lado, es importante recordar que pacientes no hipotensos pero con niveles de cortisol me-

**Cuadro IV. Posibilidades diagnósticas mediante el uso de dosis altas y bajas ACTH.**

Situación	Cortisol umbral de 25 µg-dL
Insuficiencia suprarrenal primaria	Cortisol bajo con: DBC, DAC
Insuficiencia suprarrenal por falla del eje	Nivel basal bajo de cortisol Incrementa con DBC y DAC
Resistencia a la ACTH	Niveles bajos de cortisol No incrementa con DBC Incrementa con DAC

DBC Dosis baja de cosintropina, DAC dosis alta de cosintropina.

nores de 20 µg-dL que presenten fiebre, vómitos persistentes, eosinofilia o cambios en el estado mental, requieren de una prueba terapéutica con reemplazo de esteroides.

#### INCIDENCIA DE FALLA SUPRARRENAL

La incidencia de falla suprarrenal es muy variable y depende en gran medida de la gravedad de la enfermedad subyacente. La variabilidad de la población estudiada y los diferentes criterios diagnósticos explican en parte la variación de los reportes encontrados en la literatura (0-77%), sin embargo en términos generales podemos cifrar la presencia de falla suprarrenal en pacientes graves en 30%, que aumenta hasta 60% en pacientes sépticos.<sup>26,34-36</sup>

En los pacientes graves los hallazgos clínicos de la insuficiencia suprarrenal son en gran medida la presencia de hipotensión que no responde a volumen y que requiere de vasopresores, presentan habitualmente una circulación hiperdinámica que se confunde con el perfil hiperdinámico de los pacientes sépticos, sin embargo los parámetros encontrados en la medición de la presión en cuña, las resistencias periféricas y gasto cardíaco variables, se explican por la combinación tanto de la enfermedad subyacente y la insuficiencia suprarrenal. Es importante considerar este diagnóstico en todo paciente críticamente enfermo, hipotenso, que requiera de vasopresores. Otros hallazgos que incrementan la sospecha son las alteraciones mentales (aunque explicables en muchas ocasiones por la patología de base) la presencia de eosinofilia, hiponatremia, hiperkalemia e hipoglicemia.

Muchos estudios reportados en la literatura, indican que la disfunción suprarrenal es común durante el choque séptico. En un estudio se encontró que 61% de los pacientes con choque séptico y 75% de



los pacientes críticamente enfermos con infección del virus de inmunodeficiencia humana (**VIH**) completaban los criterios para insuficiencia suprarrenal.<sup>26</sup> Aunque no es ideal, la suspensión de los vasopresores representa el único punto fisiológico para evaluar la actividad glucocorticoide a nivel celular. Las diferentes pruebas saltan componentes críticos de la estimulación del eje, pues directamente estimulan la glándula suprarrenal, los pacientes con defectos en los componentes del eje pueden responder normalmente a la prueba con ACTH pero no al estrés (hipoglicemia, hipotensión arterial).

Todo se complica más si consideramos que la fracción libre del cortisol es la metabólicamente activa.<sup>34-36</sup>

### CAUSAS DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Se define la insuficiencia suprarrenal como la incapacidad de las glándulas para secretar más cantidad de cortisol ante situaciones de estrés, éstas pueden tener diferentes etiologías como procesos destructivos de la glándula (insuficiencia primaria) o el uso de esteroides exógenos (insuficiencia secundaria), sin embargo la causa más frecuente de falla suprarrenal es la sepsis y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En el *cuadro V* se observan las causas de insuficiencia suprarrenal.

(Más recientemente 25 µg-dL como nivel sérico mínimo ha sido avocado como una respuesta adecuada de cortisol al estrés). En pacientes críticamente enfermos, los niveles extremos de cortisol se han asociado con un incremento en severidad de la enfermedad e incremento en la mortalidad. Presumiblemente los niveles de cortisol bajos indican una insuficiencia suprarrenal, mientras que niveles altos se asocian con incremento en la severidad de la enfermedad. Las dosis fisiológicas de esteroides mejoran la sobrevivencia de pacientes con disfunción suprarrenal.<sup>26,34,37</sup>

### FALLA SUPRARRENAL POR SEPSIS Y SRIS

Existe cada vez más evidencia de disfunción del eje en pacientes con sepsis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), que puede ser ocasionada por factores supresores liberados durante el proceso inflamatorio sistémico (diferentes citoquinas).

Es importante el reconocimiento de estos pacientes, ya que es un problema mortal si no se trata adecuadamente y a tiempo. También se debe considerar la resistencia a la ACTH y a los esteroi-

### Cuadro V. Causas de insuficiencia adrenal.

---

Disfunción reversible del eje HHSR
Sepsis/síndrome de respuesta inflamatorio sistémico (insuficiencia primaria y secundaria)
Drogas
Corticosteroides (insuficiencia adrenal secundaria)
Ketoconazol (insuficiencia adrenal primaria)
Etomidato (insuficiencia adrenal primaria)
Megesterol acetato (insuficiencia adrenal secundaria)
Rifampicina (incrementa el metabolismo de cortisol)
Fenitoína (incrementa el metabolismo de cortisol)
Metirapona (insuficiencia adrenal primaria)
Mitotane (insuficiencia adrenal primaria)
Hipotermia (insuficiencia adrenal primaria)
Insuficiencia adrenal primaria
Adrenalitis autoinmune
HIV
Drogas
Infección por citomegalovirus
Síndrome antifosfolípido
Carcinoma metastásico
Cáncer de mama
Cáncer de riñón
Infecciones micóticas sistémicas
Histoplasmosis
Criptococosis
Blastomicosis
Tuberculosis
Hemorragia aguda
Coagulación intravascular diseminada
Meningococemia
Anticoagulación
Insuficiencia adrenal secundaria
Tumor pituitario primario o metastásico, trauma cráneo-encefálico
Cirugía pituitaria o radiación
Síndrome de la silla vacía
Craniofaringioma
Sarcoidosis, histiocitosis, VIH
Necrosis pituitaria postparto

---

des mismos en pacientes sépticos con infección del virus de inmunodeficiencia humana (**VIH**). Existe disminución en la expresión y funcionamiento de los receptores proteicos de los esteroides a nivel de diferentes poblaciones celulares.<sup>26</sup>

Las concentraciones normales de cortisol están entre 5 y 24 µg-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. La insuficiencia suprarrenal es infrecuente en los pacientes críticamente enfermos (0-3%), los pacientes críticamente enfermos tienen un amplio rango de concentraciones de esteroides

los cuales usualmente se encuentran incrementados, especialmente en aquéllos con sepsis y choque séptico 7.1–400 µg-L. No todos los pacientes sépticos tienen valores elevados de cortisol y más de 50% pueden tener concentraciones de menos de 20 µg-dL. Las concentraciones de cortisol normal o altas normales pueden actualmente representar una insuficiencia adrenal relativa o bien una falta de respuesta en pacientes con sepsis y choque séptico y una respuesta insuficiente al estrés.<sup>38</sup>

La incidencia de insuficiencia suprarrenal es más alta en la población de pacientes críticamente enfermos que en los de hospitalización general, y aún más alta en pacientes graves quirúrgicos. En un estudio la concentración de cortisol basal de menos de 25 µg-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-dL.<sup>36,37</sup>

### SÍNDROME DE LA SUPRARRENAL EXHAUSTA

Aunque hacen falta más estudios prospectivos, existen reportes de pacientes con función suprarrenal normal al ingreso a la UTI y que a lo largo de su estancia con una enfermedad grave desarrollan insuficiencia suprarrenal, como por ejemplo pacientes con sepsis y síndrome de distrés respiratorio que requieren ventilación mecánica asistida por largo tiempo, esta situación bien puede explicarse por el proceso inflamatorio sistémico crónico, con el cual cursan estos pacientes y ser debido a la influencia de diversas citocinas que actúan a nivel del eje y la propia glándula. Es importante evaluar esta situación de forma prospectiva siempre en todos los pacientes con estancia prolongada en la Unidad de Terapia Intensiva.<sup>9,12,15</sup>

### PRONÓSTICO

Existe una distribución bimodal de mortalidad de estos pacientes, por un lado están los pacientes con niveles bajos de cortisol (menos de 25 µg-dL) que no son tratados y por el otro los pacientes con niveles basales altos de cortisol (más de 45 µg-dL) que presentan una alta mortalidad. Aunque la literatura tiene resultados dispares y a veces contradictorios.

Las concentraciones de cortisol han sido un predictor independiente de evolución en pacientes críti-

camente enfermos, los no sobrevivientes tienen un nivel más alto de cortisol. Otros estudios sin embargo han fallado en demostrar una correlación entre las concentraciones de cortisol y mortalidad. De forma interesante, en un centro hospitalario, se demostró un alto rango de mortalidad en pacientes con concentraciones más bajas de cortisol. En este estudio todos los pacientes con concentraciones de menos de 12.7 µg-dL murieron.<sup>26,38,39</sup>

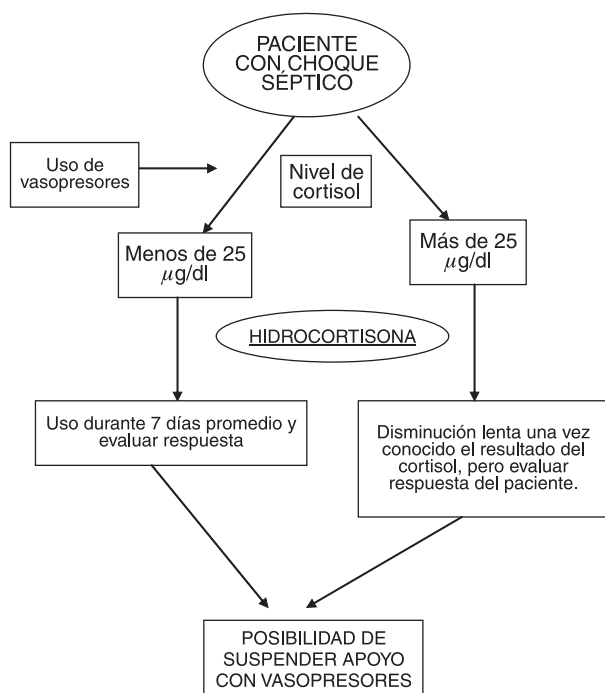
### TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN SUPRARRENAL EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO

El uso de esteroides a dosis fisiológicas en diferentes estudios ha probado su utilidad en pacientes críticamente enfermos con disfunción suprarrenal.

Las drogas que suprimen la función adrenocortical incrementan la mortalidad en el paciente críticamente enfermo. Por lo tanto, el cortisol aumentado puede ser protector en la respuesta homeostática y la función adrenal es importante para la sobrevivencia en los pacientes con sepsis.<sup>38</sup>

Existen diferentes pautas de dosificación del uso de esteroides en este aspecto. Sin embargo, es importante mencionar que no hay evidencia de que la dosis usada deba ser ajustada al nivel de cortisol basal encontrado en el paciente. No obstante, también es importante recordar 2 puntos, el primero que los pacientes con cortisol bajo menos de 25 µg-dL presentan una evolución mejor que los pacientes con cortisol de más de 25 µg-dL y por otro lado el uso de dosis fisiológicas para el estrés por algunos días (aún no establecido exactamente la duración pero en promedio pueden ser 7 días) demuestra utilidad clínica en contraste con el uso de esteroides a dosis suprafisiológicas por corto tiempo.

En resumen, recomendamos obtener un nivel de cortisol en todos los pacientes hipotensos con choque séptico. Estos pacientes deben recibir hidrocortisona (100 mg IV cada 8 h) mientras esperan los resultados del cortisol sérico. Si el resultado del cortisol es de menos de 25 µg-dL se recomienda continuar con el esteroide por algunos días e iniciar su disminución conforme el paciente mejore. Si el cortisol es mayor de 25 µg-dL se recomienda una disminución más rápida. Si existe una mejoría importante del paciente con la administración del esteroide se sugiere una disminución lenta, pero si existe un deterioro importante luego de disminuir la dosis de esteroide, entonces la disminución debe ser más lenta aún, hasta que el paciente mejore.<sup>28,30,31,34,35,40</sup>



**Figura 1.** Flujograma para el tratamiento de los pacientes con choque séptico.

Existe adecuada evidencia para sugerir una terapia con hidrocortisona en pacientes con choque séptico que no supere los 300 mg al día.

Es posible que algunos pacientes tengan una falla adrenal primaria, pero el aporte de mineralocorticoides no es necesaria, ya que la hidrocortisona tiene una actividad mineralocorticoide a dosis aproximadas de 200 mg al día, que son usadas en choque séptico, por otro lado la administración enteral de fludrocortisona tiene la desventaja que no es absorbida adecuadamente.<sup>31,35,40</sup>

Cuando un paciente desarrolla un episodio repetido de choque séptico, es importante realizar nuevamente la prueba de ACTH o bien la medición de cortisol antes de recomendar una nueva terapia con esteroides. Un evento de choque séptico con requerimientos de exteriores no necesariamente significa que éstos sean apropiados en un nuevo evento séptico, deberá existir un alto nivel de sospecha de una adrenal fatigada en todo paciente con una enfermedad severa prolongada.<sup>31,35,40</sup>

### ABORDAJE TERAPÉUTICO

Se debe cuantificar el cortisol sérico en todos los pacientes con estados de estrés importante como

son: pacientes hipotensos, con choque séptico, politraumatizados, pacientes bajo ventilación mecánica, etc.). Los pacientes hipotensos que tengan alto riesgo de sufrir de insuficiencia suprarrenal deben recibir dosis suplementaria de esteroides en cuanto se tengan los resultados del cortisol sérico basal. Si el cortisol sérico es mayor de 25 µg-dL pero el paciente ha respondido favorablemente, entonces es prudente continuar el manejo, a menos que exista alguna contraindicación, la dosis debe ajustarse para mantener en buen estado al paciente. Este régimen se puede aplicar a pacientes con falla primaria, falla del eje o bien con resistencia al ACTH.<sup>2,26,40</sup>

Se ha demostrado que los pacientes con choque séptico dependientes de vasopresores con una duración de mínimo 2 h y máximo 72 h mejoran con la administración continua de dosis fisiológicas de hidrocortisona (200-300 mg-día) durante 5-7 días, seguido de una reducción gradual durante 5-7 días. Evidentemente se necesitan más estudios para determinar la utilidad de los esteroides en pacientes sépticos que no desarrollan choque o bien aquéllos con choque pero que no requieren de vasopresores.<sup>2,26,40-44</sup>

### CONCLUSIÓN

En resumen, actualmente existe un sustento para recomendar obtener un nivel de cortisol en todos los pacientes con choque séptico. Los pacientes deben recibir de forma empírica hidrocortisona (100 mg IV cada 8 h) mientras esperan los resultados de la medición del cortisol sérico. Si el cortisol es menor de 25 µg-dL, se continúa la administración de hidrocortisona por algunos días y entonces se inicia la reducción si el paciente mejora. Si el cortisol es mayor de 25 mg-dL, se recomienda una suspensión más rápida. Si existe mejoría del paciente durante la administración de los esteroides se sugiere una disminución más lenta. Si el paciente sufre deterioro durante la suspensión de los esteroides deberá reiniciarse la administración y disminuir de forma más lenta la dosis.<sup>26</sup>

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bogolioubov A. Circulatory shock. *Crit Care Clin* 2001; 17(3):697-719.
2. Balk RA. Optimum treatment of severe sepsis and septic shock: evidence in support of the recommendations. *Dis Mon* 2004;50(4):168-213.
3. Butt W. Septic shock. *Pediatr Clin North Am* 2001;48(3): 601-25, viii.

4. Sharshar T. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31(6):1752-58.
5. Awad SS. State-of-the-art therapy for severe sepsis and multisystem organ dysfunction. *Am J Surg* 2003;186(5A):23S-30S; discussion 31S-34S.
6. Almog Y. Statins, inflammation, and sepsis: hypothesis. *Chest* 2003;124(2):740-3.
7. O'Brien JM Jr. New approaches to the treatment of sepsis. *Clinics in Chest Medicine* 2003;24(4).
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. *Chest* 1992;101:1644-55.
9. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill a new look at an old problem. *Chest* 2002;122:1784-1796.
10. Rivers E, Nguyen B. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
11. Holmes CL. The evaluation and management of shock. *Clin Chest Med* 2003;24(4):775-89.
12. Cronin L, Cook DJ. Corticosteroid treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Critical Care Medicine* 1995;23(8):1430-1439.
13. Lefering R. Steroid controversy in sepsis and septic shock: A meta-analysis. *Crit Care Med* 1995;23(7):1294-1303.
14. Minneci PC, Deans KJ. Meta-analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 2004;141:47-56.
15. Van Leeuwen HJ. Effect of corticosteroids on nuclear factor-kappa B activation and hemodynamics in late septic shock. *Critical Care Medicine* 2001;29(5).
16. Marik PE. Steroids and drotrecogin alfa (activated) for severe sepsis. *Chest* 2003;124(5):2033-34.
17. Steven WJ, Lamberts SWJ. Corticosteroid therapy in severe illness. *Crit Care Med* 1997;337(18):1285-1292.
18. Annane D. Corticosteroids for septic shock. *Crit Care Med* 2001;29(7 Suppl):S117-20.
19. Weinmann M. Stress-induced hormonal alterations. *Crit Care Clin* 2001;17(1):1-10.
20. Annane D. Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside? *Shock* 2003;20(3):197-207.
21. Walter S, Gorham A. Foundation corticosteroids in septic shock: Resurrection of the last rites? *Crit Care Med* 1998;26(4):627-630.
22. Burry LD. Role of corticosteroids in septic shock. *Ann Pharmacother* 2004;38(3):464-72.
23. Lamberts SWJ, Bruining HA. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-1292.
24. Marx C. Adrenocortical hormones in survivors and non-survivors of severe sepsis: diverse time course of dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone-sulfate, and cortisol. *Crit Care Med* 2003;31(5):1382-8.
25. Zaloga GP. Hypothalamic-pituitary- adrenal insufficiency. *Crit Care Clin* 2001;17(1):25-41.
26. Cooper MS, Stewart P. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patient. *N Engl J Med* 2003;348:727-734.
27. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350:1629-38.
28. Annane D. Corticosteroids for septic shock. *Crit Care Med* 2001;29(7 Suppl):S117-20.
29. Marik PE. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003;31(1):141-45.
30. Marik PE. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest* 2002;122(5):1784-96.
31. Bourne RS 1, Webber SJ 2, Hutchinson SP. Adrenal axis testing and corticosteroid replacement therapy in septic shock patients – local and national perspectives. *Anaesthesia* 2003;58:571-596.
32. Schroeder S. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: altered response to corticotropin-releasing hormone. *Crit Care Med* 2001; 29(2):310-6.
33. Bourne RS. Adrenal axis testing and corticosteroid replacement therapy in septic shock patients-local and national perspectives. *Anaesthesia* 2003; 58(6): 591-6.
34. Goldberg PA. Critical issues in endocrinology. *Clin Chest Med* 2003;24(4):583-606, vi.
35. Zaloga G. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003;31(8): 2252-3.
36. Kenyon N. Defining adrenal insufficiency in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31(1):321-3.
37. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003;31(3):946-55.
38. Walter S, Gorham A. Foundation corticosteroids in septic shock: Resurrection of the last rites? *Crit Care Med* 1998;26(4).
39. Rivers EP, Gaspari M. Adrenal insufficiency in high-risk surgical ICU patients. *Chest* 2001;119:889-896.
40. Dellinger RP, Carlet JM. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(3):858-873.
41. Minneci PC, Deans KJ. Meta-analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 2004;141:47-56.
42. Dellinger RP. Mediator modulation therapy of severe sepsis and septic shock: does it work? *Crit Care Med* 2004;32(1):282-6.
43. Gropper MA. Evidence-based management of critically ill patients: analysis and implementation. *Anesth Analg* 2004;99(2):566-72.
44. Bornstein SR, Briegel J. A new role for glucocorticoids in septic shock balancing the immune response. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:485-489.

Correspondencia:  
 Dr. Jesús Duarte Mote,  
 Avenida Venustiano Carranza 1607,  
 Colonia Federal, 50120,  
 Toluca Estado de México.  
 Teléfono: (01-722) 2-12-62-10  
 E-mail: jesusdm3@yahoo.com.mx  
 jesusdm3@hotmail.com