

Insuficiencia corticosuprarrenal en el paciente crítico

J. LÓPEZ-MARTÍNEZ Y J. SUÁREZ-SAIZ

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid). España.

En los últimos 40 años se han sucedido numerosas publicaciones científicas a favor y en contra de la utilidad terapéutica de los esteroides en la sepsis, el shock séptico y el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). El incremento de las concentraciones de cortisol tras la agresión y su importante función antiinflamatoria han constituido durante muchos años la base fisiopatológica sobre la que se sustentaron numerosos estudios que pretendían demostrar los beneficios del tratamiento con dosis altas de metilprednisolona o de dexametasona. La disparidad de resultados obtenidos por los diferentes autores propició en 1974 una revisión sistemática de estos tratamientos efectuada por Weitzman y Berger¹. Al no resultar concluyente ni a favor ni en contra, estos autores recomendaron efectuar nuevos estudios con un diseño adecuado para poder resolver esta controversia. En 1976, Schumer² publicó 2 series, una aleatorizada frente a placebo y otra retrospectiva, ambas con resultados muy favorables en lo que a la mortalidad del shock séptico se refiere, con dosis muy elevadas de esteroides. A partir de ese momento, y hasta mediados de los años 1980, las megadosis de 6 metilprednisolona fueron incluidas en el tratamiento habitual de los cuadros graves de etiología séptica. Sin embargo, los buenos resultados que aparecían en estudios retrospectivos o anecdóticos no encontraron un refrendo en los que estaban bien diseñados, eran prospectivos, con grupos aleatorizados y contrastados frente a placebo. En 1987, 2 ensayos clínicos, el de la Administración de Veteranos³ y el de Bone et al⁴, cuestionaron su utilidad, y en 1995, 2 metaanálisis, el de Cronin et al⁵ y el de Lefering y Neugebauer⁶, demostraron no sólo

la inutilidad, sino los efectos adversos de las altas dosis de esteroides en el tratamiento de estos procesos.

Cuando la controversia parecía resuelta en contra del tratamiento esteroideo, Bollaert et al⁷ demostraron en 1998 el efecto beneficioso de la administración de dosis bajas de hidrocortisona en la evolución hemodinámica del shock séptico. Los estudios de Meduri et al⁸ en 1998 y de Briegel et al⁹ en 1999 en los que se demostró el beneficio de las dosis bajas de esteroides en la evolución del SDRA y de la disfunción del shock séptico hacia la disfunción multiorgánica, respectivamente, han reabierto el debate^{10,11}. En el año 2000, Annane et al¹² establecen una clasificación pronóstica del shock séptico basada en las concentraciones de cortisol y en la respuesta a la estimulación con corticotropina. Acuñan el concepto de la “insuficiencia suprarrenal relativa del paciente crítico” y apuntan la necesidad de efectuar el pertinente soporte esteroideo. Desde ese momento se han publicado datos discrepantes en la cuantificación de los valores de cortisol basal y tras estimulación sobre los que se basa el diagnóstico, así como sobre las dosis necesarias para efectuar un adecuado soporte hormonal.

Recientemente se ha publicado en *New England Journal of Medicine*¹³ una revisión de la insuficiencia corticosuprarrenal en pacientes con enfermedad aguda grave. Los autores efectúan una revisión de los mecanismos, muchos de ellos secundarios a los tratamientos previos o concomitantes del paciente séptico, que inducen la insuficiencia corticosuprarrenal en el paciente crítico y señalan de forma esquemática los puntos en los cuales se modifica el funcionalismo del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Aunque el apoyo bibliográfico no siempre es acertado¹⁴, en un espacio muy reducido consiguen incluir la práctica totalidad de los agentes que pueden producir esta insuficiencia. Tras la revisión etiológica y fisiopatológica, definen la “insuficiencia corticosuprarrenal relativa” en contraposición

Correspondencia: Dr. J. López Martínez.
Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Severo Ochoa.
Avda. Orellana, s/n. 28911 Leganés (Madrid). España.
Correo electrónico: jlopezm.hsvo@salud.madrid.org

Manuscrito aceptado el 16-I-2004.

con la “insuficiencia suprarrenal crónica no diagnosticada”, en la cual pueden existir datos en la historia clínica y hallazgos bioquímicos que apoyen el diagnóstico. Frente al concepto de “insuficiencia suprarrenal funcional”, que indica que el déficit suprarrenal acaece sin deterioro estructural del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, y que resulta difícil de definir bioquímicamente, los autores prefieren, ante la frecuente imposibilidad de diagnosticar por datos clínicos y analíticos esta entidad en pacientes con sepsis grave o en shock séptico, el término de “insuficiencia corticosuprarrenal relativa”, basada en los valores de cortisol basal y tras estimulación con Synacthen. Con ello, los autores abordan, a nuestro entender, los 2 puntos fundamentales de la revisión, el diagnóstico y el tratamiento del síndrome, que apoyan con un diagrama de flujo en el que incluyen el SDRA (al que consideran subsidiario de tratamiento esteroideo) y la enfermedad crítica susceptible de desarrollar insuficiencia suprarrenal previa agudizada o relativa.

Para unificar los diferentes métodos publicados del diagnóstico de las disfunciones del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, los autores descartan el test de la tolerancia a la insulina por resultar impracticable en pacientes críticos, y basan el diagnóstico en los valores, basal y tras estimulación, del cortisol plasmático. Establecen, tras revisar los datos de la bibliografía, unos límites inferiores y superiores para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal en pacientes críticos. Por debajo de un nivel de cortisol basal de 15 g/dl (414 mmol/l) hay una insuficiencia suprarrenal incontestable y los pacientes deben recibir soporte hormonal, y por encima de un valor de cortisol de 34 g/dl (938 mmol/l) resulta improbable la presencia de una insuficiencia suprarrenal. Entre esos 2 límites deberá realizarse un test de estimulación con 250 g de Synacthen intramuscular o intravenoso y medir los valores de cortisol a los 0, 30 y opcionalmente a los 60 min de la inyección. Si a los 30 o 60 min el incremento de la tasa de cortisol es inferior a 9 g (250 mmol/l), se confirma la presencia de una insuficiencia suprarrenal relativa y la aplicación de un tratamiento esteroideo adecuado puede reducir el riesgo de muerte. En cuanto a la posología, basándose en los datos de la bibliografía recomiendan administrar durante 7 días una infusión intravenosa continua de 200 mg diarios de hidrocortisona (o 50 mg intravenosos cada 6 h), a la que se puede asociar opcionalmente una dosis de 50 g de fludrocortisona por sonda nasogástrica. Ante la imposibilidad de disponer de forma inmediata de los datos bioquímicos para el diagnóstico, recomiendan efectuar las determinaciones analíticas (cortisol basal y test de Synacthen), iniciar el tratamiento y mantenerlo o suspenderlo al disponer de los resultados analíticos.

Con el fin de sistematizar de forma global el tratamiento con esteroides en el paciente crítico, los autores sintetizan en otro diagrama de flujo los aumentos de las dosis de prednisolona y de actocortina que deben efectuarse en los pacientes que están reci-

biendo esteroides en el momento del traumatismo o del cuadro séptico grave, así como las pautas de reducción del tratamiento hormonal tras la resolución del proceso agudo.

En su conjunto, nos parece una revisión oportuna y muy interesante que intenta establecer unos estándares de diagnóstico y de tratamiento de la insuficiencia corticosuprarrenal relativa, para poder explicar y validar los diferentes resultados clínicos. Marca una línea nítida de actuación, que consiste en realizar, ante cualquier sepsis grave con inestabilidad hemodinámica, una determinación de cortisol basal y un test de Synacthen con 250 g, e iniciar el tratamiento con 200 mg diarios de hidrocortisona (y opcionalmente con 50 g diarios de fludrocortisona). Este tratamiento se mantiene durante 7 días, y se suspende antes si el cortisol basal resulta superior a 34 g/dl (938 mmol/l) o si el incremento de cortisol tras la estimulación es superior a 9 g (250 mmol/l).

Sin embargo, como toda norma genera discrepancias; algunos estudios cuestionan en parte o en su totalidad la idoneidad de este procedimiento. Una de las primeras discrepancias surge en la dosis de Synacthen que debe utilizarse para la estimulación. Frente a los 250 g habitualmente utilizados, Oelkers¹⁵ y Zaloga y Marik¹⁶ recomiendan efectuar un test con dosis bajas (1 g) de Synacthen, por considerarlo más sensible. Esta discrepancia ya ha sido señalada por los autores de esta revisión, que lo desaconsejan por no estar suficientemente validado. No todos los investigadores aceptan los valores de corte propuestos. Así, Manglick et al¹⁷ consideran que, en los pacientes críticos, valores de cortisol tras un bolo de 250 g de Synacthen inferiores a 20 g/dl (550 mmol/l) son diagnósticos de insuficiencia corticosuprarrenal. También hay discrepancias en cuanto a la dosis recomendada de hidrocortisona. Es una discrepancia menor, ya que la mayoría de los autores aportan entre 200 y 300 mg diarios de esta hormona. Un tercer aspecto es la duración del tratamiento. Se establece en 7 días en función del protocolo de un ensayo clínico con resultados favorables, pero no hay ninguna evidencia sobre cuál es su duración óptima ni sobre las determinaciones hormonales que aconsejan su finalización o su reanudación. Tampoco hay en la bibliografía alguna indicación sobre si la reducción debe o no ser progresiva. En recientes estudios se propugna aumentar a 11 días el tiempo de tratamiento.

Con todo, se trata de enmiendas menores a las recomendaciones que hacen los autores de esta revisión. Mucho más calado tienen las conclusiones y los interrogantes que plantean Marik y Zaloga¹⁸ en un reciente trabajo publicado en *Critical Care Medicine*. Estos autores estudian a una serie de 59 pacientes en shock séptico a los que realizan una determinación de cortisol basal y tras estimulación con 1 y 249 g de Synacthen. Establecen como límites inferiores de la normalidad 25 g/dl para el cortisol basal y 18 g/dl tras estimulación, y como objetivo primario la supresión de la medicación vasopresora en las pri-

meras 24 h. El 95% de los enfermos respondedores (con insuficiencia suprarrenal absoluta o relativa) fue detectado por los valores basales de cortisol inferiores a 25 g/dl, y cualquiera de los test de Synacthen fue notablemente menos sensible. Estudiando la curva ROC, fijan en 23,7 g/dl el valor límite del cortisol para discriminar entre normalidad e insuficiencia corticosuprarrenal, y desaconsejan la realización de los tests de estimulación. Concluyen que a todo paciente en shock séptico se le debe realizar una determinación basal de cortisol, iniciar el tratamiento con 100 mg de hidrocortisona cada 8 h y mantenerlo si el cortisol basal es inferior a 25 g/dl. También mantienen la administración de hidrocortisona en los pacientes que, a pesar de tener valores de cortisol basal elevados, hayan presentado una buena respuesta hemodinámica con el tratamiento. En nuestra opinión, este trabajo cuestiona la utilidad de la determinación del cortisol en estos enfermos y apoya la administración empírica de dosis bajas de esteroides a todos los pacientes en shock séptico. Este tratamiento supone muy poco riesgo adicional, ya que en los trabajos publicados no se ha comprobado, cuando se han comparado los grupos tratados y control, ningún aumento de efectos adversos con estas dosis de hidrocortisona administradas durante un período de 7 días. A pesar de estas discrepancias, la revisión de Cooper y Stewart establece una sistemática de diagnóstico y actitud terapéutica en los pacientes en shock séptico que no debe ser simplificada a la ligera. En un reciente estudio, los doctores Casares et al¹⁹ confirman la elevada incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes con shock séptico y su alta asociación con la mortalidad del cuadro. Para el diagnóstico realizan una determinación basal de cortisol y un test corto de estimulación con adrenocorticotropina (ACTH) sintética, y comprueban la falta de correlación entre el valor basal y la falta de respuesta al test de estimulación, confirmando la utilidad de dicho test, en contra de la simplificación que supone una única determinación basal. Ante estos hallazgos, Annane²⁰ considera que ha llegado el momento de establecer un consenso sobre la definición de la insuficiencia corticosuprarrenal en el paciente crítico.

En conclusión, esta revisión pudiera muy bien servir de esquema o borrador para establecer de forma consensuada una definición del síndrome y de las pruebas necesarias para su diagnóstico, estableciendo la necesidad o no de efectuar determinaciones hormonales y seleccionando las pruebas de estimulación. Es preciso unificar el rango de los valores normales para el paciente crítico y establecer cuáles deben ser los objetivos primarios (estabilidad hemodinámica frente a mortalidad) del tratamiento, para poder conocer su eficacia. También debería explicarse la conducta a seguir en los pacientes que expe-

rimentan una notable mejoría con este tratamiento, aunque no se haya podido confirmar la presencia de una insuficiencia suprarrenal.

BIBLIOGRAFÍA

- Weitzman S, Berger S. Clinical trial design in studies of corticosteroids for bacterial infections. *Ann Intern Med* 1974;81:36-42.
- Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976;184:333-41.
- Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis: the Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1987;317:659-65.
- Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317:653-8.
- Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430-9.
- Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995;23:1294-303.
- Bollaert PE, Charpentier C, Lewy B, Debouverie M, Audibert G, Larcen A. Reversal of septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-50.
- Meduri GU, Headley AS, Golden EM, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:159-65.
- Briegel J, Forst H, Haller M, Achelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-32.
- Sessler CN. Steroids for septic shock. Back from the dead? (Cont). *Chest* 2003;123(Suppl):S482-9.
- Balk RA. Steroids for septic shock. Back from the dead? (Pro). *Chest* 2003;123(Suppl):S490-9.
- Annane D, Sebille V, Troche 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;283:1038-45.
- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
- Riché F, Laisné MJ, Alvers A. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. To the editor. *N Engl J Med* 2003;348:2158-9.
- Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test. *Eur J Endocrinol* 1996;135:27-33.
- Zaloga GP, Marik P. Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency. *Crit Care Clin* 2001;17:25-41.
- Manglik S, Flores E, Lubarsky L, Fernández F, Chhibber VL, Tayek JA. Glucocorticoid insufficiency in patients who present to the hospital with severe sepsis: a prospective clinical trial. *Crit Care Med* 2003;31:1668-75.
- Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:141-5.
- Casares Vivas M, Raurich Puigdevall JM, Ayestarán Rota I, Llopart Santamaría E, Ibáñez Juvé J. Shock séptico e insuficiencia suprarrenal relativa. *Med Intensiva* 2003;27:525-30.
- Annane D. Time for a consensus definition of corticosteroid insufficiency in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:1868-9.