

Frecuencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con infección grave e hipoproteïnemia

Frequency of adrenal insufficiency in patients with severe infection and hypoproteinemia

Rosario Ruiz-Domínguez¹, Max Gonzales-Gallegos², Ximena Bernal-Sandoval³ y Mauricio Rojas-Valencia³

RESUMEN

OBJETIVO. Determinar la frecuencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con sepsis, choque séptico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), y su asociación con hipoproteïnemia. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se hizo un estudio transversal y descriptivo en 71 pacientes divididos en tres grupos: sin insuficiencia suprarrenal, con insuficiencia suprarrenal relativa y con insuficiencia suprarrenal absoluta. Todos fueron evaluados con el puntaje APACHE II y con el dosaje de proteínas séricas, albúmina sérica y cortisol sérico total. **RESULTADOS.** Se encontró una asociación significativa entre la insuficiencia suprarrenal relativa y la hipoproteïnemia en el grupo de pacientes con sepsis ($p < 0,01$) y entre la insuficiencia suprarrenal absoluta y la hipoproteïnemia en el grupo de pacientes con choque séptico ($p < 0,01$). **CONCLUSIÓN.** La hipoproteïnemia fue el factor más asociado con la insuficiencia suprarrenal y los pacientes sépticos con insuficiencia suprarrenal relativa podrían estar incorrectamente definidos como insuficientes suprarrenales y no requerirían tratamiento corticoide, mientras que los pacientes con insuficiencia adrenal absoluta deberían ser sometidos a más pruebas diagnósticas e, incluso, tratados con corticoides.

PALABRAS CLAVES: Insuficiencia suprarrenal, Sepsis, Choque séptico, Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, Cortisol sérico, Proteínas séricas, Albúmina sérica, APACHE II.

ABSTRACT

OBJECTIVE. To determine the frequency of adrenal insufficiency in patients with sepsis, septic shock and systemic inflammatory response syndrome (SIRS), and its association with hypoproteinemia. **MATERIAL AND METHODS.** It was done a transversal and descriptive study in 71 patients divided into three groups: without suprarenal insufficiency; with relative suprarenal insufficiency; and, with absolute suprarenal insufficiency. All were evaluated with de APACHE II score and the serum concentrations of proteins, albumin and baseline cortisol were measured. **RESULTS.** It was found a statistically significant association between relative suprarenal insufficiency and hypoproteinemia ($p < 0,01$) in patients with sepsis, and between relative suprarenal insufficiency and hypoproteinemia ($p < 0,01$) in patients

with septic shock. **CONCLUSION.** Hypoproteinemia was a factor more associated with suprarenal insufficiency and the relative suprarenal insufficiency might be incorrectly diagnosed as an absolute suprarenal insufficient in septic patients and, then, they would not require corticosteroids; and, patients with absolute suprarenal insufficiency should be submitted to more diagnostic tests and must be treated with corticosteroids.

KEY WORDS: Adrenal insufficiency, Sepsis, Septic shock, Systemic inflammatory response syndrome, Serum cortisol, Serum proteins, Serum albumin, APACHE II score.

INTRODUCCIÓN

El cortisol es el principal glucocorticoide secretado por la corteza suprarrenal humana y el esteroide más abundante en la sangre periférica; su secreción está determinada por el índice de secreción de la hormona adreno-corticotrópica (ACTH), por parte de la adenohipófisis, bajo la estimulación del factor liberador de corticotro-

Caja Nacional de Salud. La Paz, Bolivia.

1. Médico Internista del Hospital Obrero N° 1.

2. Médico Familiar.

3. Médico Residente de Medicina Interna, Hospital Obrero N° 1



pina (CRF) procedente del hipotálamo. En condiciones normales, las secreciones de ACTH y de cortisol se encuentran sincronizadas con el ritmo sueño-vigilia; los niveles más elevados están entre las 6 y las 9 de la mañana, para descender lentamente hasta alcanzar valores próximos a cero cerca de la medianoche.^(1,2)

En un sujeto normal, entre las 6 y 9 de la mañana, cerca del 90% del cortisol está ligado a proteínas (70% ligado a globulina y 20% a albúmina) y alrededor del 8 a 10% se encuentra libre (biológicamente activo). El cortisol se encarga de regular el metabolismo de la glucosa y la respuesta del cuerpo a la tensión.⁽³⁾

Estudios recientes han demostrado que en muchos pacientes sépticos se produce una insuficiencia suprarrenal relativa (oculta), muchas veces asociada a hipoalbuminemia secundaria; pues, la concentración de cortisol sérico total en personas con hipoproteinemia es subnormal y su concentración tras la estimulación con cosintropina es menor a 9 mg/dL.⁽⁴⁾

Este estudio se realizó con el fin de correlacionar la concentración de cortisol sérico total con las concentraciones de proteínas séricas en los pacientes con sepsis, choque séptico y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se reclutó a los pacientes con SIRS, sepsis, choque séptico internados en los departamentos de Urgencias, Unidad de Cuidados Intermedios de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Obrero N° 1 de la Caja Nacional de Salud, La Paz, Bolivia.

Los pacientes fueron divididos en tres grupos: el primero conformado por pacientes con concentraciones normales de cortisol sérico total; el segundo, por pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa; y, el tercero, por pacientes con insuficiencia suprarrenal absoluta. Se incluyó a los pacientes con los diagnósticos de sepsis, choque séptico y SIRS.

Se excluyeron a los pacientes con antecedente de medicación con glucocorticoides, estrógenos u otra medicación (ketoconazol) que pudiera interferir en la secreción de glucocorticoides, con historia de enfermedad hipotálamo-hipofisiaria o adrenal, y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Se realizó el test de *Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II.

Se tomó muestras sanguíneas en todos los pacientes una vez ingresados a sus correspondientes departamentos, antes de recibir cualquier tipo de medicación.

Se cuantificó en cada paciente el cortisol sérico total en suero humano por medio de técnicas de inmunofluorescencia (the DELFIA Cortisol Assay); el rango de referencia en la mañana (7-9 a.m.) fue de 201 a 681 nmol/L (7,29 a 24,7 µg/dL), con un intervalo de confianza del 90%. Se cuantificó la concentración de proteínas totales, globulina y albúmina mediante espectrofotometría; el rango de referencia para las proteínas totales fue de 6,0 a 8,0 g/dL y para la albúmina, de 3,0 a 5,0 g/dL.

Los electrolitos séricos fueron cuantificados mediante el método del ión selectivo. El rango de referencia para el sodio sérico fue de 135,0 a 153,0 nmol/L y para el potasio sérico, de 3,5 a 5,3 nmol/L. Tabla 1.

Todos los datos obtenidos fueron analizados con paquetes estadísticos SPSS 15.1 y EpiInfo 3.5; las frecuencias de asociación fueron analizadas en tablas de contingencia 2 x 2.

RESULTADOS

Siete pacientes fueron excluidos y se incluyeron en el estudio a 71 pacientes: 25 con sepsis, 10 con choque séptico y 36 con SIRS; 37 pacientes (52,1%) del sexo femenino y 34 (47,9%) del sexo masculino, con edades entre los 38 y 86 años de edad, con una media de 56,91 años.

La frecuencia de presentación de insuficiencia suprarrenal relativa fue del 39,43% (28 pacientes) y de insuficiencia suprarrenal absoluta fue del 30,98% (22 pacientes). Figura 1.

En el grupo de pacientes con sepsis se encontró asociación significativa entre la insuficiencia suprarrenal relativa y la hipoproteinemia ($p < 0,01$) y entre la insuficiencia suprarrenal relativa y la hipoalbuminemia ($p < 0,01$).

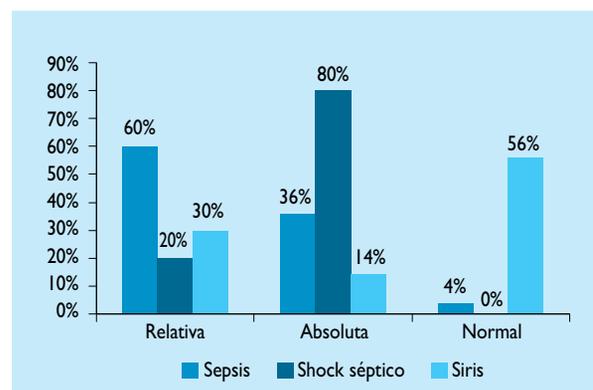


Figura 1. Frecuencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con SIRS, sepsis y choque séptico.

Tabla 1. Características de los pacientes

Características	Sepsis (N = 25)	Choque séptico (N = 10)	SIRS (N = 36)
• Edad media (años)	68,44	59,90	48,36
• APACHE primer nivel*	0	0	0
• APACHE segundo nivel*	2	1	0
• APACHE tercer nivel*	23	9	6
• Cortisol (nmol/L) x ± DE	413,08 ± 169,5	293,7 ± 109,69	408,44 ± 141,11
• Proteínas totales (g/dL) x ± DE	5,92 ± 1,01	6,28 ± 0,67	6,04 ± 0,73
• Albúmina (g/dL) x ± DE	3,15 ± 0,94	3,27 ± 0,62	4,58 ± 0,92
• Sodio (nmol/L) x ± DE	127,44 ± 7,39	134,4 ± 11,60	136,4 ± 7,93
• Potasio (nmol/L) x ± DE	4,9 ± 1,12	5,1 ± 1,1	4,64 ± 0,69
• ISR relativa	15 (60%)	2 (20%)	11 (30,6%)
• ISR absoluta	9 (36%)	8 (80%)	5 (13,9%)
• Cortisol normal	1 (4%)	0 (0%)	20 (55,5%)

DE = desviación estándar. *APACHE primer nivel (mortalidad < 50%), segundo nivel (mortalidad 25 a 50%), tercer nivel (mortalidad > 50%)

También hubo asociación significativa en el grupo de pacientes con choque séptico entre la insuficiencia suprarrenal absoluta y la hipoproteinemia ($p < 0,01$) y entre la insuficiencia suprarrenal absoluta y la hipoalbuminemia ($p < 0,01$). Tabla 2.

DISCUSIÓN

En la sepsis, el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal se encuentra activado a través de mecanismos neurales y sistémicos. La liberación masiva de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral, la interleucina-1 y la interleucina 6 pueden interferir directamente con la síntesis de cortisol e inducir resistencia periférica, lo que puede llevar a que la respuesta normal sea insuficiente.⁽⁵⁻⁸⁾ Muchos estudios han demostrado valores de cortisol basal subnormales (insuficiencia suprarrenal relativa u oculta), pero no existe consenso acerca de cómo

diagnosticar esta entidad en los pacientes críticamente enfermos. Se tiene claro que los niveles de cortisol para responder adecuadamente a situaciones de estrés deben ser más altos que los basales; incluso se dice que deben ser de 30 $\mu\text{g/dL}$ o más, y que, en caso de encontrar una cifra menor, se debe sospechar una insuficiencia suprarrenal.^(3,9-11) La prevalencia de la llamada insuficiencia suprarrenal relativa en la sepsis grave está estimada en un 50%, y esta disfunción adrenocortical contribuye a la disminución en la respuesta cardiovascular en los pacientes con choque séptico.^(11,12) Por otro lado, otros estudios han demostrado que las concentraciones bajas de cortisol sérico son secundarias a hipoproteinemia (entidad frecuente en pacientes críticos y crónicamente enfermos) o a factores que interfieren en la unión del cortisol a sus proteínas transportadoras, como una baja capacidad y alta afinidad de unión de la globulina por el cortisol. Por el contrario, una alta capacidad y baja afinidad de unión de la albúmina por el cortisol y ciertos tipos de estrés (infecciones bacterianas o fúngicas severas, quemaduras mayores, cirugías abdominales y torácicas recientes) podrían resultar en la incorrecta definición de disfunción suprarrenal y, peor aún, en la innecesaria terapia corticoidea.⁽¹³⁻¹⁸⁾

Hasta el momento, a pesar de los resultados de más de 40 estudios sobre moduladores de la respuesta inflamatoria en la sepsis, la terapéutica con esteroides sigue siendo controversial. En este ámbito se llevó a cabo el estudio europeo CORTICUS para el tratamiento del

Tabla 2. Concentración de proteínas en pacientes con insuficiencia suprarrenal

	Proteínas totales (g/dL) x ± DE	Albúmina (g/dL) x ± DE
• Relativa	6,08 ± 1,10	3,01 ± 0,64
• Absoluta	5,88 ± 0,71	3,18 ± 0,82

DE = desviación estándar



choque séptico con hidrocortisona, iniciado en 2002 y publicado en enero de 2008, cuyos resultados no apoyaron esta medida y demostraron la inutilidad de la prueba de ACTH para seleccionar los pacientes que se puedan beneficiar con esta terapia; sin embargo, el estudio sugirió que el tratamiento puede ser beneficioso en los pacientes con mayor riesgo de muerte, tales como los que permanecen hipotensos a pesar del tratamiento con fármacos vasoactivos o los que precisan dosis progresivamente mayores de estos.⁽¹⁹⁻²¹⁾

En el presente estudio se identificó una frecuencia de insuficiencia suprarrenal relativa (concentración de cortisol menor a 25 µg/dL o 681 nmol/L) del 39,4% y de insuficiencia suprarrenal absoluta (concentración de cortisol menor de 15 µg/dL o 500 nmol/L) del 30,9%, además de una asociación significativa entre ambas entidades y la hipoproteinemia, lo que sugiere que la hipoproteinemia es un factor más asociado a la insuficiencia suprarrenal y que los pacientes sépticos con insuficiencia suprarrenal relativa podrían estar incorrectamente definidos como insuficientes suprarrenales y no requerirían tratamiento corticoide, mientras que los pacientes con insuficiencia suprarrenal absoluta deberían ser sometidos a más pruebas diagnósticas e, incluso, ser tratados con corticoides; sin embargo, la decisión de utilizar glucocorticoides en los pacientes críticamente enfermos estará siempre definida por el médico tratante, ya que existen autores que incluso recomiendan iniciar la terapia independientemente de las cifras de cortisol sérico.⁽²¹⁾

El sesgo en nuestro estudio fue el no haber cuantificado las concentraciones de cortisol libre, técnica con la que lamentablemente no contamos en el medio.

Para concluir, nuestro estudio halló un porcentaje importante de casos de insuficiencia suprarrenal relativa y absoluta en los pacientes infectados y críticamente enfermos. Los primeros no requerirían corticoides mientras que los segundos deberían ser estudiados y recibir corticoides.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodwell WV, Mayes PA.-Bioquímica de Harper. 10ª. Ed., Editorial El Manual Moderno S.A. p. 563-574.
2. Van Holde M. Bioquímica. 2ª. Ed., Mac Graw Hill. p. 756-759.
3. Loriaux L. Glucocorticoid therapy in the intensive care unit. *NEJM* 2004; 350(16):1601-1603.
4. Barrero González L, Sánchez Miranda JM, Cruz Padrino JC. Uso de esteroides en el paciente crítico. *Rev Cub Méd Int Emerg* 2003;3(1):69-82.
5. Angus DC, Wax RX. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001;29(suppl):S109-S116.
6. Balk R. Sepsis and septic choque. *Crit Care Clinic* 2000;16(2).
7. Hotchkiss RS and Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *NEJM* 2003;348(2):138-149.
8. Ronco C, Agarwal PK, Netea MG, Hotchkiss RS et al. Sepsis-Theory and therapies. *NEJM* 2003;348(16):1600-1603.
9. Frutos VF. Corticoides en el shock séptico. *Medicina Intensiva* 2003;27(9):629-629.
10. Chamorro JC, Borrallo PJ, Pardo RC, Palencia HE. Insuficiencia suprarrenal relativa en los pacientes con choque séptico. *Med Int* 2004;28(9):480-481.
11. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *NEJM* 2003;348(8):727-735.
12. Russell JA. Management of sepsis. *NEJM* 2006;355(16):1699-1713.
13. Hamrahian AH, Oseni TS and Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *NEJM* 2004;350(16):1629-1638.
14. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic choque. *JAMA* 2002;288(7):862-871.
15. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Eficacia de los esteroides sobre la supervivencia de los pacientes con choque séptico. *Ann Intern Med* 2004;141:47-56.
16. Loza VA, León GC. Uso de los glucocorticoides en el tratamiento del paciente con sepsis grave: ¿otro ejemplo de la ley del péndulo?. *Emergencias* 2008;20:226-228.
17. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Kehand D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic choque: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004;329:480-492.
18. Yang Y, Liu L, Zhao B, Li MO, Wu B, et al. Relationship between adrenal function and prognosis in patients with severe sepsis. *Chin Med J* 2007; 120(18):1578-1582.
19. Sprung ChL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock (CORTICUS). *NEJM* 2008;358(2):111-124.
20. Finger S. Corticosteroids in septic choque. *NEJM* 2008; 358 (2): 188-190.
21. Llompart-Pou JA, Raurich JM, Ibáñez J, Riesco M, Ayestarán JI. Respuesta hemodinámica precoz a los corticoides en el choque séptico. *Med Intensiva* 2008;32(8):385-390.

Correspondencia a: Dra. Rosario Ruíz Domínguez
romarudo@yahoo.es