Insuficiencia Adrenal Aguda en Niños con Choque Séptico en Unidades de Cuidados Intensivos del Hospital Escuela e IHSS de Tegucigalpa.

Acute Adrenal Insufficiency in Children With Septic Shock to the Intensive Care Units of Hospital Escuela e IHSS of Tegucigalpa.

Edwin Cantillano*, Carlos Sánchez \ Cesar Zavala[tt], Mana Rivera[tn]

Objetivo: Caracterizar la insuficiencia suprarrenal aguda en pacientes con choque séptico ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Escuela y Hospital de Especialidades del Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) de Tegucigalpa del mes de Julio del año 2007 a Septiembre del año 2008.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo transversal observacional en 36 niños admitidos en unidad de cuidados intensivos pediátrico con choque séptico refractario a catecolaminas. Se aplicó un instrumento de recolección de datos tipo cuestionario, se tomaron niveles de cortisol basal y a las 48 hrs. de instaurado el choque séptico.

Resultados: Insuficiencia adrenal aguda se definió como un nivel de cortisol basal < 20 ug/ di, fue observada en 50% de niños (18/36), (Cl 95%, 37.1-62.9%), todos con choque séptico resistente a catecolamina. La edad media fue 41.3 ± 57.4 meses, distribución por sexo 56% femenino y 44% masculino (Cl 95%, 38.1-72.1%). La puntuación media de PIM 2 fue 29.9 ± 30.3. Los niveles promedio de cortisol basal fueron 29.3 ug/dl (rango 1.23-63 ug/dl). Las características clínicas predominantes fueron hipotensión refractaria e inestabilidad hemodinámica en ambos grupos sin diferencia significativas (p=0.5). Se encontró hipoglucemia solo en los pacientes con insuficiencia suprarrenal (50%). La mortalidad que fue 22.3% (8/36) y de los pacientes con insuficiencia suprarrenal aguda (4/18), murió el 22.2% al igual que en el grupo con respuesta normal, no existiendo diferencia significativa entre estos grupos (p=0.65). La respuesta al tratamiento con esteroides fue menor en niños con insuficiencia suprarrenal (33.3% comparado con 68%) Los pacientes que fallecieron y tenían insuficiencia suprarrenal mostraron mayor escores de PIM 2 (39) comparados con los pacientes de respuesta normal (32) (p=0.6).

Conclusión: La insuficiencia adrenal aguda es común y puede contribuir al desarrollo de choque séptico resistente a catecolaminas en niños y por lo tanto incremento en requerimiento de apoyo vasopresor. El uso de la terapia de reemplazo con dosis bajas de esteroides en niños con choque séptico resistente a catecolaminas, es una conducta terapéutica empleada.

Palabras clave: choque séptico; insuficiencia adrenal; cortisol.

Objective: To characterize the acute adrenal insufficiency in patients with septic shock entered in the Unit of Pediatric Intensive Care of the Hospital Escuela and Hospital of specialities of Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) of Tegucigalpa of the month of Julio of year 2007 to September of year 2008.

Materials and methods: Descríptive study cross-sectional observational in 36 children admitted in unit of intensive care paediatric with refractory septic shock to catecholamine. Applied to an instrument of data collection type questionnaire, leves were taken from basal cortisol and to 48 hrs. of restored the septic shock.

Results: Acute adrenal insufficiency defined as a basal cortisol level < 20 ug/dl, was observed in 50% of children (18/36), (Cl 95%, 37.1-62.9%), all with resistant septic shock to catecholamine. The average age was 41,3 ± 57,4 months, distribution

* Médico Residente Cuidados Intensivos Pediátricos,
t Médico Intensivista Pediatra, Hospital Escuela,
tí Médico Intensivista Pediatra, IHSS.
[ttf] Médico Epidemiólogo y Metodólogo, UNAH.

by femenine sex 56% and masculine 44% (CI 95%, 38.1-72.1%). The average score of PIM 2 was 29,9 ± 30.3. Basal Cortisol levels half of 29,3 mg/dl (rang 1,23-63 ug/dl). Predominant clinical characteristics were refractory hypotension and significant instability haemodynamics without difference (p=0.5). Only was hypoglycaemia in the patients with adrenal insufficiency (50%). Mortality was 22,3% (8/36) and of the patients with acute adrenal insufficiency (4/18), it died the 22,2% like in the group with normal answer (p=0.65). The answer to the treatment with steroids was smaller in children with adrenal insufficiency (33,3% compared with 68%) the patients who passed away and had adrenal insufficiency showed major you list of PIM 2 (39) compared with the patients of normal answer (32) (pp.0.6).

Conclusion: Acute adrenal insufficiency is common and can contribute to the development of resistant septic shock to catecholamine in children and therefore increase in vasopresor requirement. The use of the therapy with low doses of steroids in children with resistant septic shock to catecholamine is a therapeutic conduct used.

Key words; septic shock; adrenal insufficiency; Cortisol.

Introduccion.

Choque séptico es una causa importante de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos pediátricos. Un porcentaje (63%) con sepsis desarrollan choque septico refractario a liquidos y catecolaminas, en los cuales la insuficiencia suprarrenal es un factor contribuyente a este fenomeno.[1]>[2]

Una disminución en la producción suprarrenal de corticosteroides durante la enfermedad critica, en particular choque septico, se ha denominado insuficiencia suprarrenal aguda, en la que niveles sericos de Cortisol son insuficiente para la grado de estrés, tal como se manifiesta por una deficiente respuesta a estímulos adicionales.[1-4]

La incidencia de la insuficiencia suprarrenal en pacientes críticamente enfermos es variable y se aproxima al 30 a 40%, pero puede variar de 0 a 77% dependiendo de la población de pacientes estudiados y el criterio diagnostico utilizado.[5] Según datos obtenidos en adultos, se detecta en el 16% de los pacientes con sepsis y aumenta al 23% en los que presentan choque septico y hasta 50-60% en choque septico pediatrico.[3]

Hatherill et al[5] informo un 52% la incidencia de insuficiencia suprarrenal en 33 niños con choque septico, mientras que Menon y Clarson informo un 31% incidencia de insuficiencia suprarrenal en 13 niños críticamente enfermos.[6]

En el paciente con choque septico la insuficiencia suprarrenal esta asociada con pobre respuesta a las catecolaminas. Existe la necesidad de evaluar la prevalencia de insuficiencia suprarrenal en niños con choque septico a fin de definir la necesidad de terapia de reemplazo de esteroides.[7]

Al respecto, el papel de la terapia corticosteroidea en el manejo del choque septico ha sido ampliamente debatido durante muchos años. Recientemente, los investigadores han informado de los beneficios hemodinamicos y de supervivencia asociados con el uso de terapia de reemplazo fisiológico de esteroides en pacientes adultos con insuficiencia suprarrenal aguda y choque septico dependiente de vasopresores. [9,10] Se condujo un estudio para caracterizar la insuficiencia suprarrenal aguda en pacientes pediátricos con choque septico en nuestro medio.

Material y metodos.

Se trata de un estudio descriptivo transversal observacional en la unidad de Cuidados Intensivos Pediátrico, Departamento de Pediatría, Hospital Escuela y Hospital de Especialidades del Instituto Hondureño de Seguridad Social, Tegucigalpa, Honduras, en el periodo comprendido de Julio del año 2007 a septiembre del año 2008.

Se incluyeron tomamos niños críticamente enfermos con choque septico refractario

a catecolaminas, según los criterios de las guías internacionales del Colegio Americano de Medicina en Cuidado Critico para soporte hemodinámico de niños y neonatos con choque séptico.[7]

Pacientes que reciben esteroides o quienes recibieron esteroides en los últimos 6 meses, los que padecen insuficiencia adrenal primaria, niños con enfermedad crónica, infección por HIV, disfunción hipotalamica-pituitaria, edad menor de un mes y que reciben fenitoina, fenobarbital o rifampicina fueron excluidos. [1,3] Se aplicó el instrumento de recolección de datos y el consentimiento informado para cada paciente.

Información demográfica incluyo edad, género, procedencia, categoría de ingreso, sistema orgánico afectado y Paediatric Index of Mortality (PIM 2). Datos clínicos incluyeron inestabilidad hemodinámica, nauseas, vómitos, fiebre, uso de drogas vasoactivas y niveles séricos de glucosa, electrolitos, neutrofilos y eosinofilos.
La función adrenal se evaluó de acuerdo al nivel de cortisol sérico en la primera hora después del diagnostico y manejo de choque séptico refractario a catecolaminas, se tomo 2 ml de sangre y luego un control 48 hrs después del diagnostico, el manejo se dio de acuerdo a protocolos estandarizados (Hidrocortisona 50 mg/m2/d dividido en 4 dosis). (7,8) El valor de cortisol considerado para diagnostico fue < 20 mg/dl y determinado por radioinmunoanalisis (RÍA). [5,11]

Los datos fueron analizados usando Epi-info (versión 6.0), Excel 2003 y las variables cuantitativas descritas como medias, frecuencias, proporciones y desviaciones estándar. Las variables cualitativas fueron analizadas con Chi-cuadrado o método exacto de Fisher.

Resultados.

Se estudió el estado adrenal en 36 niños con choque séptico refractario a catecolaminas. La edad media de los niños en estudio fue 41.3 ± 57.4 meses y su distribución por sexo fue 56% femenino y 44% masculino (Cl 95%, 38.1-72.1%). La puntuación media de PIM 2 fue 29.9 ± 30.3. (Tabla 1)

El 64%de los pacientes estudiados ingresaron por causa médica, 22% por causa traumática y 14% quirúrgica. El sitio de infección mas frecuente fue pulmón (50%), seguido por abdomen (19%) y Sistema Nervioso central (16%).

Diez y ocho de los sujetos en estudio con choque séptico refractario a catecolaminas presentaron insuficiencia suprarrenal aguda usando la definición ya mencionada, lo que constituye una incidencia del 50% (1.8/36), *(CL95%, 37.1-62.9%)*

Tabla 1.
Características por grupos según función adrenal.

	Insuficiencia Adrenal (n= 18)	Respuesta Adrenal Normal (n= 18)	*p*
Edad, meses, media, (DE)	52.05 ± 66.14	30.5 ± 46.5	0.26
Sexo, masculino/femenino	1:1.6	1:1	0.36
Escor PIM 2, media, (DE)	34.07 ± 33.9	25.8 ± 26.4	0.42
Hipoglicemia (%)	4 (22.2%)	0	0.05
Hiponatremia, mg/dl, media, (DE)	131.5 ± 1.29	127.7± 7.3	0.34
Hipercalemia, mg/dl, media, (DE)	5.7 ± 0.33	7.73 ± 3.1	0.42
Neutropenia, mg/dl, media, (DE)	1266± 230.9	170 ± 0.0	0.05
Cortisol basal, mg/dl, media, (DE)	12.77 ± 6.04	45.0 ± 13	0.00
Cortisol pico, mg/dl, media, (DE)	24.6 ± 16.2	40.2± 20.3	0.01
Mortalidad (%)	4 (22)	4 (22)	0.65

DE, desviación estándar; PIM, Paediatric Index of Mortality

Se encontró niveles de cortisol basal medio de 29.3 mg/dl (rango 1.23-63 mg/dl). El valor medio para niños con insuficiencia suprarrenal fue 12.7 ± 6, comparado con 45 ± 13 mg/dl, lo que es estadísticamente significativo (p=0.00).

Las características clínicas predominantes fueron hipotensión refractaria e Inestabilidad hemodinámica en la totalidad de los casos y en ambos grupos de pacientes sin diferencia significativas (p=0.5). Se encontró hipoglucemia solo en los pacientes con insuficiencia suprarrenal (50%), siendo significativa la diferencia con los niños de adecuada respuesta suprarrenal (p=0.05), (Tabla 2) :

No existió diferencia significativa con presencia de hiponatremia, hipercalemia, hipocalcemia, neutropenia y eosinofilia como se muestra en tabla 1.

Solamente seis (33.3%) niños con Insuficiencia suprarrenal aguda presentaron respuesta adrenal adecuada (cortisol basal aumento >9 ug/dl) posterior al inicio de esteroides comparado con 68% de niños con respuesta normal.

La mortalidad fue 22.3% (8/36) y de los pacientes con insuficiencia suprarrenal aguda (4/18), murió el 22.2% al igual que en el grupo con respuesta normal, no existiendo diferencia significativa entre estos grupos (p=0.65) (Fig. 1). Los pacientes que fallecieron y tenían Insuficiencia suprarrenal mostraron mayor escores de PIM 2 (39) comparados con los pacientes de respuesta Normal (32) (p=0.6).

Tabla 2. Comparación de variables entre los pacientes con choque séptico.

	Insuficiencia Adrenal Aguda				P
	Presente		Ausente		
	N°.	%	N°.	%	
Sexo					
Masculino	7	38.9	9	50	0.36
Femenino	11	61.1	9	50	
Total	18	100	18	100	
Categoría de ingreso					
Quirúrgico	3	16.7	5	27.8	0.3
Medico	11	61.1	12	66.7	
Traumático	4	22.2	1	5.6	
Total	18	100	18	100	
Sitio de infección					
Pulmón	11	61.1	7	38.9	0.25
SNC	3	16.7	3	16.7	
Piel	0	0	1	5.6	
Abdomen	2	11.1	5	27.8	
Sistémlco	2	11.1	2	11.1	
Total	18	100	18	100	
Inestabilidad Hemodinámica					
Si	18	100	18	100	0.6
No	0	0	0	0	
Condición vida					
Sobrevivió	14	77.8	14	77 8	0.65
No sobrevivió	4	22.2	4	22.2	
Total	18	100	18	100	

Discusión.

La insuficiencia suprarrenal aguda es una condición ampliamente relacionada en el paciente con choque séptico refractario a catecolaminas. Estos eventos son explicables por la incapacidad de aumentar la respuesta del cortisol sérico a más de 9 ug/dl con dosis fisiológicas de esteroides [5,6]. En el presente estudio, se diagnosticó en un 50% la asociación de choque séptico refractario e insuficiencia suprarrenal.

Reportes publican altas variaciones en la incidencia de insuficiencia adrenal en niños críticamente enfermos. Menon y Clarson reportaron 31 % de incidencia de insuficiencia adrenal en 13 niños con choque séptico resistente a catecolaminas.[6] En un reciente estudio publicado, Pizarra et al, reporto un 26% incidencia de insuficiencia adrenal en 57 niños con choque séptico. [12] Hatherill et al, reporto un 52% incidencia de insuficiencia adrenal en 33 niños con choque séptico, igual incidencia reporto Annane et al en pacientes adultos. [5] Esta alta incidencia de los últimos dos estudios fue observada en nuestro estudio.

Los valores de cortisol medio son inferiores en pacientes con insuficiencia adrenal comparado con quienes tenían adecuada respuesta de las suprarrenales, lo que sugiere que las suprarrenales no pueden sostener una producción de cortisol en presencia de choque persistente. Así como se observo respuesta del cortisol inversa a severidad de la enfermedad.[13]

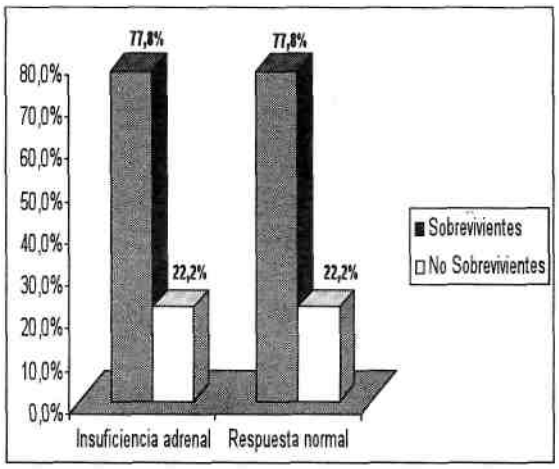
Las guías del Colegio Americano de Medicina en Cuidado Critico y otros autores [7-9,14], recomiendan que terapia con hidrocortisona sea reservada para uso en niños con resistencia a catecolaminas y sospecha de insuficiencia adrenal. La hidrocortisona se administró a todos los pacientes con choque resistente a catecolaminas y si el nivel sérico de cortisol preliminar mostraba una respuesta adecuada se suspendía en el curso de la enfermedad. De los diez y ocho niños quienes tenían choque séptico resistente mas Insuficiencia adrenal y recibieron esteroides, 77% sobrevivieron lo que no fue estadísticamente significativo comparado con los que tuvieron respuesta normal ya que sobrevivió también el 77%, pero podemos mencionar que hay buenos resultados (sobrevida) en niños con choque séptico resistente e insuficiencia adrenal al utilizar esteroide a dosis fisiológica recomendada, como se demostró por De Jong et al, Annane et al y Sprung et al.[15-17]

Además no se observó asociación de insuficiencia adrenal con mortalidad, hallazgo reportado también por Hatherill et al y Pizarra et al.[5-12] Esto sugiere que pueden existir otros factores que determinan la mortalidad, tal como el número de órganos disfuncionantes en el contexto del choque séptico. [18,19]

Conclusión.

La insuficiencia adrenal aguda es común y puede contribuir al desarrollo de choque séptico resistente a catecolaminas en niños y por lo tanto incremento en requerimiento de apoyo vasopresor. La terapia de reemplazo con dosis bajas de esteroides en niños con choque séptico resistente a catecolaminas, es una conducta que ha contribuido eficazmente ha disminuir su incidencia y complicaciones.

Figura 1.
Resultado de mortalidad según respuesta de las suprarrenales.



Bibliografia.

1. Paul E.Marik P, Zaloga P Adrenal Insufficiency in the critically III: A new look an old problem. Chest 2002; 122: 1784-96.

2. Cooper M, Stewart R Corticosteroid Insufficiency in Acutely III Patients: Current Concepts. N Engl J Med 2003; 348: 727-34.

3. Raghavan M, Marik P Stress Hyperglycemia and Adrenal Insufficiency in the Critically III. Seminar Respir Crit Care Med 2006; 27: 274-285.

4. Langer M, Modi B, Agus M. Adrenal Insufficiency in the critically III neonate and child. Current Opinion Pediatr 2006;18: 448-453.

5. Hatherill M, Tibby S, et al. Adrenal Insufficiency in septic shock. Arch Dis Child 1999;80:51-55.

6. Menon K, Clarson M. Identification of adrenal insufficiency in pediatric critical illness. Pediatr Crit Care Med 2007; 8(3); 1-3.

7. Dellinger RR Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008; 36(1): 296-327.

8. Hoist J, Soldin S, Tractenberg R, et al. Use of steroid profiles in determining the cause of adrenal insufficiency. STEROIDS 2007; 72: 71-84.

9. Sessler C. Steroids For Septic Shock: Back From The Dead? (Con). Chest 2003; 123: 482-489.

10. Balk R. Steroids for Septic Shock: Back From the Dead? (Pro). Chest 2003; 123: 490-499.

11. Friedman DL, Sprung CL, et al. Adrenal function in sepsis: The retrospective Corticus cohort study. Crit Care Med 2007: 35(4): 1012-1018.

12. Pizarro C, Troster E, Carcillo J, et al. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. Crit Care Med 2005; 33 (4): 855-8.

13. Sam S, Corbridge T Cornelias A, Molitch M. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. Clinical Endocrinology 2004; 60: 29-35.

14. Keb D, Goodman S, Sprung C. Corticosteroid Therapy in patients with Severe Sepsis and Septic Shock. Seminars in respiratory and Critical Care Medicine 2004; 25(6): 713-719.

15. De Jong MFC, Beishuizan A, Spijkstra J J. Relative adrenal insufficiency as a predictor of disease severity, mortality and beneficial effects of corticosteroids treatment in septic shock. Crit Care Med 2007; 35(8): 1896-2004.

16. Annane D. Corticosteroids For septic Shock. Crit Care Med 2001; 29(7): s117-s120.

17. Annane D, Bellisant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D and Kupfer Y. Corticosteroids for sepsis severe and septic shock: a systematic review and meta-analysis. BMJ 2004; 329: 480-490.

18. Sarthi M, Lodha R, et al. Adrenal status in children with septic shock using low dose stimulation test. Pediatr Crit Care Med 2007; 8(1): 1-6.

19. Van Schaik S. Do pediatric patients with septic shock benefit from steroid therapy? A critical appraisal" by Oppert et al. Pediatr Crit Care Med 2007; 8(2): 174-18.