

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA
CORTICOSTEROIDE RELACIONADA CON LA ENFERMEDAD
CRÍTICA DE PACIENTES ADULTOS CON CHOQUE SÉPTICO
EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO**

**HENRY MAURICIO ARENAS QUINTERO
CODIGO 597514**

**TRABAJO DE GRADO PRESENTADO PARA OPTAR AL
TITULO DE ENDOCRINOLOGO**

**Director
DR JUAN MANUEL ARTEAGA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
DIVISIÓN DE ENDOCRINOLOGÍA
BOGOTA 2010**

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CORTICOSTEROIDE RELACIONADA CON LA ENFERMEDAD CRÍTICA DE PACIENTES ADULTOS CON CHOQUE SÉPTICO EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO

1. Índice

1. Índice	Pag 2
2. Declaración de intencionalidad	Pag 5
3. Derechos de autor	Pag 5
4. Adaptación de la guía	Pag 5
5. Composición del grupo desarrollador y agradecimientos	Pag 5
a. Temático	
b. Metodológico	
c. Administradores del proyecto del Hospital Universitario	
d. Consumidores trabajadores de la salud	
e. Pacientes	
f. Asesores externos	
g. Revisores pares	
h. Dirección del proyecto	
6. Abreviaciones	Pag 6
7. Glosario de términos	Pag 6
8. Propósito	Pag 9

9. Introducción	Pag 9
a. Justificación	Pag 9
b. Qué es una guía de práctica clínica	Pag 11
c. Acerca de la guía	Pag 12
d. Alcance de la Guía	Pag 19
10. Metodología	Pag 19
a. Composición del grupo	Pag 19
b. Priorización de las preguntas	Pag 19
b.1. Determinación de Dominios y criterios para priorización.	Pag 19
b.2. Desarrollo y aplicación de instrumento para priorización.	Pag 20
b.3. Diligenciamiento del formato de priorización para cada tema propuesto	Pag 21
c. Desarrollo de las preguntas	Pag 21
d. Identificación de los Desenlaces	Pag 21
e. Tipos de estudio y jerarquía de la evidencia	Pag 22
f. Diagrama del manejo de la evidencia	Pag 23
g. Búsqueda de la Literatura	Pag 24
h. Identificación de los estudios	Pag 26
i. Evaluación de la calidad	Pag 26
j. Incorporación de la evidencia de los consumidores	Pag 26
k. Incorporación de la perspectiva de los pacientes	Pag 27
l. Incorporación de costo-efectividad	Pag 27
m. Incorporación de consideraciones de Política contexto normativo	Pag 33
n. Incorporación de consideraciones de equidad	Pag 41
o. Análisis	Pag 42
p. Desarrollo de las recomendaciones	Pag 42
q. Grados de recomendación	Pag 42
r. Priorización en la implementación de las recomendaciones	Pag 42
RESULTADOS:	
11. Factores de Riesgo	Pag 42
a. Introducción	Pag 42
b. Preguntas	Pag 43
c. Punto de vista de los pacientes	Pag 43
d. Recomendaciones para la investigación	Pag 43
12. Diagnóstico	Pag 44
a. Introducción	Pag 44

b. Preguntas	Pag 44
c. Evidencia clínica de cada prueba	Pag 45
d. Punto de vista de los pacientes	Pag 46
e. Recomendaciones para la investigación	Pag 46
13. Tratamiento	Pag 46
a. Introducción	Pag 46
b. Preguntas	Pag 47
c. Perspectiva de los pacientes	Pag 50
d. Recomendaciones para la investigación	Pag 50
14. Información para los pacientes y de divulgación	Pag 51
15. Evaluación de la viabilidad financiera (suficiencia de la unidad de pago por capitación para cubrir acciones que se propone si no están incluidas en el POS)	
a. Métodos	Pag 51
b. Resultados	Pag 51
c. Recomendaciones	Pag 51
16. Evaluación de la viabilidad jurídica (suficiencia de la unidad de pago por capitación para cubrir acciones que se propone si no están incluidas en el POS)	
a. Métodos	Pag 51
b. Resultados	Pag 51
c. Recomendaciones	Pag 51
17. Tabla de artículos incluidos en cada pregunta con su calificación en niveles de evidencia y grados de recomendación	Pag 51
18. Listado total de recomendaciones con su calificación en niveles de evidencia y grados de recomendación	Pag 94
19. Tabla de recomendaciones para la investigación	Pag 95
20. Claves en la implementación	Pag 96
21. Referencias	Pag 96
22. Apéndices	Pag 103

2. Declaración de intencionalidad

3. Derechos de autor

4. Adaptación de la guía

5. Composición del Grupo desarrollador y agradecimientos

- a. Temático:
 - Dr Roberto Franco Vega. Experto temático No 1
 - Dr Juan Manuel Arteaga. Experto temático No 2
 - Dr Mauricio Arenas Q. Monitor
- b. Metodológico
 - Dr. Jefferson Buendía
 - Dra Paola Mosquera
- c. Administradores del proyecto del Hospital Universitario
- d. Consumidores trabajadores de la salud
- e. Pacientes
- f. Asesores externos
- g. Revisores pares
- h. Dirección del proyecto

6. Abreviaciones

ACTH:	Hormona adrenocorticotropica, corticotropina.
ADN:	Ácido desoxirribonucleico.
AVP:	Arginina Vasopresina. Hormona antidiurética.
BID:	En la farmacopea se refiere a dos veces al día o cada 12 horas
CRH:	Hormona liberadora de ACTH.
GC:	Glucocorticoides.
GFC:	Globulina fijadora de cortisol.
GPC:	Guías para la practica clínica.
HDL:	Lipoproteínas de alta densidad.
HHA:	Hipotálamo-hipófisis-adrenal.
HSP:	Proteína de choque térmico.
IC:	Intervalo de confianza.
ICREC:	Insuficiencia corticosteroide relacionada con la enfermedad critica.
IkB:	Proteínas inhibitorias del NFkB.
IL:	Interleuquina.
IV:	Intravenoso.
LDL:	Lipoproteínas de baja densidad.
LIF:	Factor inhibitorio de leucemia.
NF κ B:	Factor nuclear kappa b.
PICOT:	pacientes, intervención, comparadores, desenlaces principales, tiempo.
POS-C:	Plan obligatorio de salud del régimen contributivo
POS-S:	Plan obligatorio de salud del régimen subsidiado
QD:	En la farmacopea se refiere a 1 dosis al día o cada 24 horas.
QID:	En la farmacopea se refiere a 4 dosis al día o cada 6 horas.
RR:	Riesgo relativo.
SDRA:	Síndrome de dificultad respiratoria aguda.
SGSSS:	Sistema general de seguridad social en salud.
UCI:	Unidad de cuidado intensivo.
VIH:	Virus de inmunodeficiencia humana.

7. Glosario de Términos

ACTH: Hormona adrenocorticotropa, péptido de 39 a.a, producida en la adenohipófisis, estimula la liberación de glucocorticoides por parte de la zona fascicular y andrógenos por parte de la zona reticular de la corteza de la glándula suprarrenal.

ADN: Ácido desoxirribonucleico. Bases nitrogenadas unidas a un grupo fosfato y al azúcar desoxirribosa. Macromolécula que contiene la información genética usada en el desarrollo y el funcionamiento de los organismos vivos conocidos y de algunos virus, siendo el responsable de su transmisión hereditaria.

ADRENAL: Glándula productora de adrenalina, noradrenalina, esteroides sexuales, glucocorticoides, mineralocorticoides, ubicada en el polo superior de cada riñón.

ADRENALINA: Es una monoamina catecolamina, simpaticomimética derivada de los aminoácidos fenilalanina y tirosina, producida en las glándulas suprarrenales.

ALBÚMINA: Proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre y a su vez la más abundante en el ser humano. Es sintetizada en el hígado. La concentración normal en la sangre humana oscila entre 3,5 y 5,0 gramos por decilitro y supone un 54,31% de la proteína plasmática. El resto de proteínas presentes en el plasma se llaman en conjunto globulinas. La albúmina es fundamental para el mantenimiento de la presión oncótica, necesaria para la distribución correcta de los líquidos corporales entre el compartimento intravascular y el extravascular, localizado entre los tejidos.

ALOSTASIS: Capacidad para lograr una estabilidad a través de los cambios.

ARGININA VASOPRESINA: Hormona antidiurética, péptido de nueve aminoácidos, producida en el núcleo paraventricular del hipotálamo, cuya acción principal es la retención de agua en el túbulo colector cortical renal. También posee acción vasoconstrictora.

CORTISOL: Principal glucocorticoide segregado por la corteza suprarrenal humana y el esteroide más abundante en la sangre periférica.

EOSINOFILIA: Es la presencia de una cantidad anormalmente alta de eosinófilos en la sangre. > 450/ μ l.

FACTOR INHIBITORIO DE LEUCEMIA: El Factor Inhibidor de la Leucemia (LIF), es un mediador de comunicación celular con un amplio rango de actividades biológicas que incluyen diferenciación celular, crecimiento y proliferación celular, trofismo celular y efecto anti-apoptótico protección celular de diferentes tipos de células y tejidos, regulación del metabolismo energético y óseo, desarrollo neural, embriogénesis, reparación y remodelación tisular, modulación de la inflamación. Debido a sus actividades pleiotropicas, es central en los eventos patológicos, relacionados a muchos desordenes.

FACTOR NUCLEAR KAPPA B: (Factor nuclear kappa aumentador de la actividad de células B) es un complejo proteico que actúa como un factor de transcripción. Se

encuentra en todos los tipos celulares y esta involucrado en las respuestas celulares a estímulos como el estrés, citoquinas, radicales libres, radiación ultravioleta, LDL oxidadas, y antígenos bacterianos o virales. Juega un papel clave en la regulación de la respuesta inmune a la infección

GLOBULINA FIJADORA DE CORTISOL: La transcortina o globulina fijadora de corticoesteroides, es una alfa-globulina de la superfamilia de las serpinas de estructura muy similar a la de la α -1 antitripsina. La CBG se une y transporta a varias hormonas esteroides, entre ellas:

- Cortisol, aproximadamente 75% del cortisol en circulante en la sangre está unida a esta proteína plasmática, el resto está unida a la albúmina.
- Aldosterona, un 60% de la aldosterona sanguínea está unida a proteínas sanguíneas: 20% a la CBG y 40% a otras proteínas como la albúmina.
- Progesterona.

GLUCAGON: Hormona peptídica de 29 aminoácidos que actúa en el metabolismo de los hidratos de carbono. Tiene un peso molecular de 3.485 daltons y fue descubierto en 1923 por Kimball y Murlin. Esta hormona es sintetizada por las células α del Páncreas. Eleva los niveles de glucosa en sangre, movilizando las reservas de glucógeno del hígado.

HIPERKALEMIA: Nivel de potasio en sangre mayor a 5 meq/l ó mmol/l.

HIPERNATREMIA: Nivel de sodio en sangre mayor a 145 meq/l ó mmol/l.

HIPOKALEMIA: Disminución de los niveles de potasio en sangre por debajo de 3.5 meq/l ó mmol/l.

HIPONATREMIA: Disminución de la concentración de sodio en sangre por debajo de 135 meq/l ó mmol/l.

HOMEOSTASIS: (Del griego *homeo* que significa "similar", y *estasis*, en griego στάσις, "posición", "estabilidad") es la característica de un sistema abierto o de un sistema cerrado, especialmente en un organismo vivo, mediante la cual se regula el ambiente interno para mantener una condición estable y constante. Los múltiples ajustes dinámicos del equilibrio y los mecanismos de autorregulación hacen la homeostasis posible. El concepto fue creado por Claude Bernard, considerado a menudo como el padre de la fisiología, y publicado en 1865.

INSUFICIENCIA CORTICOSTEROIDE RELACIONADA CON LA ENFERMEDAD CRÍTICA: se define como la actividad corticosteroidea celular inadecuada para la severidad de la

enfermedad del paciente (3). Se manifiesta con la insuficiente regulación a la baja de factores de transcripción proinflamatorios mediados por la interacción del glucocorticoide con su receptor, llevando a una elevación persistente de mediadores proinflamatorios en el tiempo

INTERLEUQUINAS: Las interleuquinas del griego λευκός -leukós (blanco) y κινή, -kiné (movimiento), son un conjunto de citocinas (proteínas que actúan como mensajeros químicos a corta distancia) que son sintetizadas principalmente por los leucocitos, aunque en algún caso también pueden intervenir células endoteliales o del estroma del timo o de la médula ósea. Su principal función es regular los eventos que atañen a las funciones de estas poblaciones de células del sistema inmune, como la activación, diferenciación o proliferación, la secreción de anticuerpos, la quimiotaxis, regulación de otras citocinas y factores, entre otras.

LEPTINA: (Del griego *leptos* delgado), también conocida como proteína *OB*, es una hormona producida en su mayoría por los adipocitos (células grasas) aunque también se expresa en el hipotálamo, el ovario y la placenta. actúa como un lipostato: cuando la cantidad de grasa almacenada en los adipocitos aumenta, se libera leptina en el flujo sanguíneo, lo que constituye una *señal* (retroalimentación negativa) que informa al hipotálamo que el cuerpo tiene bastante comida y que debe inhibir el apetito.

LIPOLITICA: Se refiere a la acción de la ruptura de un lípido.

8. Propósito

El propósito principal de esta guía, es permitir al clínico intensivista, identificar, diagnosticar y tratar a los pacientes con choque séptico e ICREC, de la mejor manera posible, disponible hasta el momento actual.

9. Introducción

a. Justificación

Hace algo más de 25 años, cuando la comunidad médica empezó a sentir controversia en sus decisiones especialmente acerca del tratamiento de las distintas patologías, surge entonces una nueva modalidad de toma de decisiones basadas en la evidencia.

Al conjunto de la integración de la mejor evidencia disponible con la experiencia medica, conocimiento fisiopatológico y las preferencias del paciente para hacer una decisión del cuidado de la salud se le conoce como medicina basada en la evidencia. (1,2).

La práctica de la medicina basada en la evidencia requiere varias habilidades, comenzando con la capacidad para definir la pregunta adecuada de interés para la definición, diagnóstico, manejo o pronóstico de una determinada patología. (1,2).

El practicante de la medicina basada en la evidencia debe ser capaz de localizar la información relevante de la literatura médica y evaluarla críticamente.

Obviamente hay demasiadas preguntas aun sin respuesta, y es por esto que se hace imperioso ir aumentando y publicando estos hallazgos realizados por todos los profesionales de la salud en todos los lugares del planeta.

Actualmente hasta Junio de 2008, aun no había un consenso sobre el diagnóstico, manejo y aun menos definiciones correctas sobre la insuficiencia suprarrenal aguda de los pacientes en unidad de cuidados intensivos.

La incidencia reportada de insuficiencia suprarrenal aguda de pacientes en unidades de cuidados intensivos, en múltiples estudios varia entre 10 a 70%, haciendo por lo tanto relevante la profundización de esta entidad tanto en su definición, diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

Durante la revisión sistemática de la literatura el grupo metodológico se ha encontrado con múltiples obstáculos, ya que la insuficiencia suprarrenal aguda es una consecuencia de una patología subyacente y no una causa aislada, por lo cual influyen demasiadas variables tanto para el diagnóstico, el manejo y el pronóstico, se evidencio un reto adicional, la definición de insuficiencia corticosteroide relacionada con enfermedad critica establecida en Junio de 2008.

En el consenso de Junio de 2008 publicado en el volumen 36 número 6 de *Critical Care Medicine*, utilizando metodología Delphi, entre un gran número de expertos en Norteamérica y Europa, cerca de un 70% de las recomendaciones eran 2B, esto quiere decir que los beneficios de la intervención no superaban el riesgo o muerte; que se derivan de estudios clínicos controlados con importantes limitaciones o evidencia derivada de estudios observacionales (3). Resumiendo, esto traduce que son recomendaciones débiles y que las mejores acciones pueden diferir dependiendo de las circunstancias de los pacientes.

Esta guía ha sido propuesta tomando en consideración que los estudios de oferta demanda y la consecuente elaboración de un portafolio de servicios para el Hospital Universitario de la Universidad Nacional de Colombia, apuntan hacia un perfil muy orientado a la medicina crítica. Esta circunstancia sumada a la potencialmente enorme prevalencia de la sepsis y sus complicaciones y su asociación con insuficiencia corticosteroide relacionada a la enfermedad crítica (ICREC), hacen necesario la elaboración de una guía para su abordaje diagnóstico y tratamiento.

Estas razones son las que justifican, el desarrollo de una guía para la práctica clínica acerca de este tema y más aun el desarrollo de un consenso de expertos en nuestro medio, con el fin único y último del mejor pronóstico para nuestra razón de ser “el paciente”.

Cabe anotar como punto adicional que los reportes de los reportes de ensayos clínicos controlados son pobres y en el área de endocrinología son subóptimos (4). En la unidad de cuidados intensivos es aún más complicado de establecer por la gran cantidad de variables a tener en cuenta.

b. ¿Qué es una guía de práctica clínica?

Una guía para la práctica clínica (GPC) es un conjunto de recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para asistir a los profesionales de la salud y a los pacientes en la toma de decisiones respecto al cuidado de la salud más apropiado, en circunstancias clínicas específicas.

Representan la síntesis de grandes volúmenes de conocimiento en un formato apto para ser usado por quienes participan en la toma de decisiones sobre la salud. Esto incluye a médicos y hacedores de políticas, actores de sistemas de aseguramiento, pacientes y sus familias. Cuando las GPC se desarrollan siguiendo métodos rigurosos son consideradas como una forma de investigación original integrativa. (5,6,7,8).

Las GPC pueden servir para mejorar los resultados de salud en los pacientes promoviendo intervenciones adecuadas y desaconsejando aquellas ineficaces o riesgosas, disminuyendo la variabilidad en la escogencia de tratamientos o procedimientos, ofreciendo al personal en salud directrices basadas en los mejores resultados de la investigación biomédica y permitiendo tener puntos de comparación acerca de sus propias actuaciones. Permiten así mismo a los planificadores y gestores sanitarios mejorar la eficiencia de los recursos y controlar los costos (9,10).

El éxito de una GPC, va a depender de la conjunción de muchos factores, entre los que se destacan el contexto clínico, social y sanitario, protagonistas en la elaboración difusión e implementación de las GPC.

La elaboración de GPC cumple con un objetivo educativo, que permite la actualización de quienes participan en el proceso y les proporciona una base científica de conocimientos altamente sólida.

Las GPC pueden servir de instrumento para disminuir la variabilidad en la atención, como componente de los procesos de mejoría de calidad de la gestión clínica y maximización de la asignación de recursos.

Una GPC se alimenta de la mejor información disponible en tópicos específicos para responder preguntas puntuales en los procesos de diagnóstico, tratamiento o rehabilitación, así como en procesos de promoción y prevención en salud.

La GPC adiciona y asigna un valor a la experiencia como complemento a la evidencia y tienen en cuenta los valores de la equidad y la cultura en sus versiones finales (11,12).

Las GPC responden preguntas específicas y consultan los valores de los usuarios antes de formular sus recomendaciones finales. Son evaluadas en su aspecto económico, administrativo y práctico y exigen una revisión por pares.

Así el resultado final es un producto de una secuencia de procesos metodológicos rigurosos en los que intervienen diferentes actores con competencias complementarias.

Su elaboración exige la conformación de grupos de expertos, asesores metodológicos, actores del escenario con participación multidisciplinaria, ligas o grupos de usuarios, actores del sistema de aseguramiento, consultores económicos y administrativos en la etapa de armonización

Se debe contar con revisores externos al proceso y árbitros locales e internacionales que den opinión de su calidad y pertinencia. El modelo debe ser aplicable en diferentes escenarios y ante demandas similares y puede aplicarse a diferentes preguntas y tópicos.

c. Acerca de la guía

Esta guía es el resultado de un proceso que se inicio en el año de 2004, cuando el Instituto de Investigaciones Clínicas de la facultad de medicina de la universidad Nacional, propuso el desarrollo de guías de práctica clínica como parte del proyecto de Hospital Universitario.

Cada uno de los miembros del equipo metodológico y del equipo temático, recibió una capacitación amplia y adecuada antes de proceder con el desarrollo de la pregunta y de la resolución de esta.

Se siguió un cronograma dictaminado por el equipo líder y seguido por los miembros del equipo temático, para el inicio, desarrollo y conclusión de cada uno de los componentes involucrados en las guías.

Esta guía tiene como objetivo fundamental, ser una herramienta sencilla, pero a la vez completa para los profesionales de la salud involucrados con el cuidado de pacientes

con insuficiencia suprarrenal aguda en unidades de cuidado intensivo, en el aspecto diagnóstico y de manejo principalmente.

Se describe a continuación las generalidades fisiopatológicas del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal para entender un poco mejor los cambios en el paciente crítico. El término adrenal y suprarrenal serán sinónimos y libremente intercambiables.

El mantenimiento de la vida depende de la capacidad del organismo para sostener su equilibrio por medio de la alostasis, es decir la capacidad para lograr una estabilidad a través de los cambios. La alostasis es necesaria para sobrevivir en las situaciones de estrés. Debe haber un adecuado funcionamiento e interrelación entre el sistema nervioso central, el sistema endocrino y el sistema inmune para que esto se pueda lograr.

La activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) con la liberación de cortisol es la piedra angular de la respuesta al estrés (13,14).

Cuando un sujeto se somete a estrés, se efectúan una serie de respuestas estresantes en el organismo para permitir la sobrevida, estas incluyen adaptaciones rápidas y lentas, que dependen en gran parte de la activación del eje HHA (15). Figura 1.

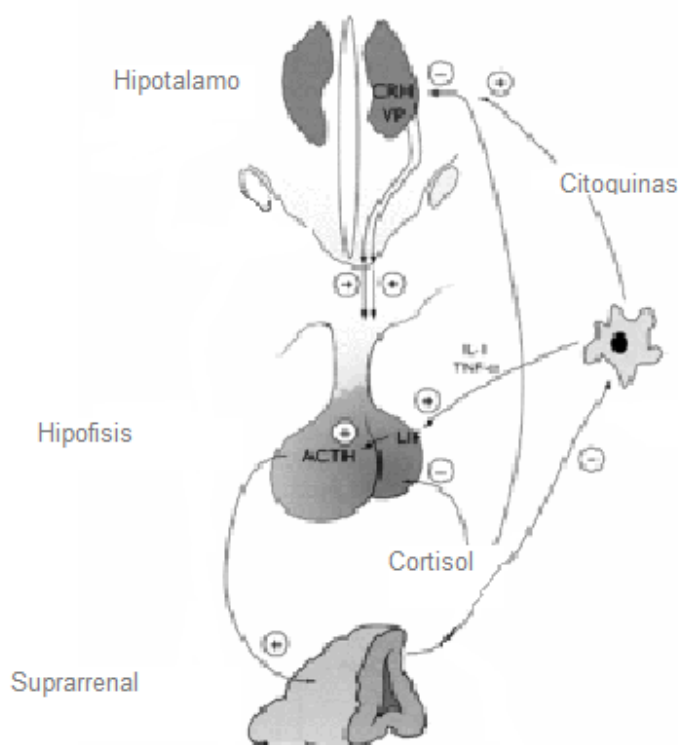


Figura 1. Eje HHA.

El eje HHA y el sistema simpatoadrenal al activarse liberan adrenalina y noradrenalina de la médula adrenal, llevando a la producción de IL inflamatorias, principalmente de IL-6 (16,17). Al activarse el eje HHA se aumenta la secreción de corticotropina (CRH) y de arginina vasopresina (AVP). La CRH es la integradora de la respuesta al estrés.

Al liberarse la CRH, se estimula en la hipófisis anterior la liberación de ACTH, la cual a su vez causa aumento de la producción de cortisol en la zona fascicular de la suprarrenal.

La AVP es un secretagogo débil de la ACTH, y a su vez es un vasopresor que actúa al tiempo con la CRH para aumentar la secreción de ACTH (18).

Al liberarse el cortisol, se producen múltiples efectos a nivel metabólico, cardiovascular e inmunológico con el fin de lograr la alostasis y la homeostasis.

Control, síntesis y acción de los glucocorticoides.

La suprarrenal produce en promedio 5 a 7,5 mg/m²/día, contrario a los datos de producción que se habían reportado previamente de 10 mg/m²/día (18). Mas del 90% del cortisol que se produce, circula en la sangre unido a la globulina fijadora de cortisol (GFC) y una muy pequeña fracción también circula unido a la albúmina, dejando solo un 10% libre de fracción activa que ejerce la función biológica (19).

En el paciente crítico, especialmente en sepsis, la GFC disminuye hasta en un 50%, resultando en un aumento del cortisol libre. Esto sin embargo no es concordante con el grado de ICREC presentado en estos pacientes (20).

La vida media del cortisol circulante varía de 70 a 120 minutos. Debido a que la suprarrenal no tiene la capacidad de almacenar cortisol, el aumento de la síntesis depende de la ACTH.

El sustrato para la producción del cortisol es el ciclopentanoperhidrofenantreno, que se convierte mediante una serie de pasos enzimáticos. En la zona fascicular no se encuentra la enzima 18 oxidasa, razón por la cual no se produce aldosterona, pero sí cortisol. (21).

En la figura 2, se observan los principales sustratos y pasos para la conversión del colesterol a cortisol.

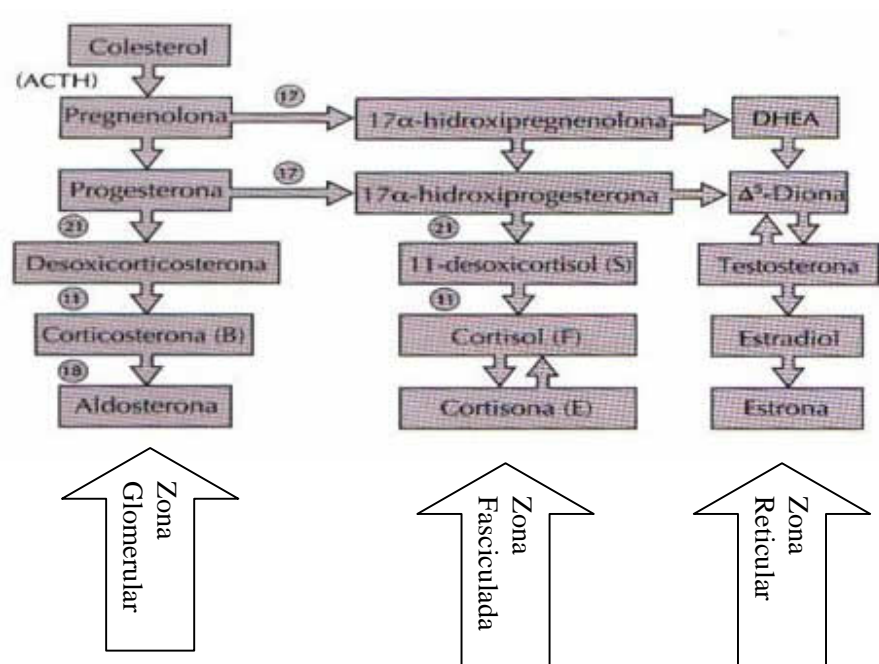


Figura 2. Producción de hormonas de la suprarrenal.

Durante el reposo y en el estrés el 80% del cortisol se forma por captación del colesterol plasmático y un 20% es sintetizado *in situ* a partir del acetilCoA.

El colesterol se capta principalmente de las lipoproteínas de baja densidad LDL, pero se ha evidenciado un receptor para HDL (Cla-1) el cual media esta captación en la suprarrenal, aunque también se encuentran en hígado, ovarios y testículos (22).

Para que el cortisol actúe, se requiere de un receptor, perteneciente a la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas acoplados a factores de transcripción, que como característica principal poseen un dominio de unión a ligando C-terminal, un dominio central de unión a ADN, el cual interactúa con secuencias específicas en el gen, y un dominio N terminal hipervariable (23).

La unión del glucocorticoide (GC) a su receptor, provoca la disociación de la HSP 90 y 70 y de la proteína de unión FK-506. En el compartimento intracelular el complejo cortisol-receptor se mueve al núcleo y se une a los elementos de respuesta a glucocorticoides en el ADN, con lo que se puede activar o reprimir la transcripción de genes asociados (23).

Sin embargo los glucocorticoides también poseen efectos inmediatos no genómicos, ya que pueden afectar la función de otros factores de transcripción, principalmente el factor nuclear kapa b (NFκB) y la proteína activadora 1. El NFκB se trasloca al núcleo y se une a regiones promotoras de genes para iniciar la transcripción de múltiples

citoquinas. Al inhibir al NFκB por aumento de las proteínas inhibidoras del NFκB (IκB) se explica una de las principales acciones antiinflamatorias de los GC.

Los GC tienen una gran variedad de acciones sobre la función de la regulación metabólica, función cardiovascular e inmune. Los efectos metabólicos incluyen inducción de actividad de enzimas que participan en la gluconeogénesis hepática, inhibición de la captación de glucosa en músculo esquelético, traduciéndose esto en hiperglucemia; en el tejido adiposo, induce las enzimas lipolíticas, permitiendo la liberación de ácidos grasos libres a la circulación. También tiene efectos sobre el aumento de catecolaminas y glucagón.

A nivel cardiovascular, el cortisol aumenta la sensibilidad a las catecolaminas y a la angiotensina II, por inducción de la expresión de receptores para estas hormonas.

Los GC también pueden aumentar la sintetasa de óxido nítrico endotelial, colaborando al mantenimiento de la perfusión microvascular (24).

Las acciones antiinflamatorias potentes, incluyen la reducción tanto en la función como en el número de linfocitos T, linfocitos B, monocitos, neutrófilos y eosinófilos en los sitios de inflamación; los GC disminuyen la producción de citoquinas, quemoquinas y derivados del ácido araquidónico y a su vez aumentan la producción del factor inhibitorio de migración de macrófagos (21,25).

Comportamiento del eje HHA durante la enfermedad aguda.

El eje HHA y el sistema simpatoadrenal, se activan durante la enfermedad aguda, aumentando la liberación de cortisol, aumentando el porcentaje de cortisol libre y aumentando la translocación del complejo GC-receptor hacia el núcleo, sin embargo esta última acción se ha visto alterada en pacientes con enfermedad crítica (26).

Los mecanismos que llevan a disfunción del eje HHA, no están muy claros aun, dentro de las hipótesis por comprobar se encuentra la disminución en la producción de CRH, ACTH y cortisol y la disfunción de sus receptores. Se conoce un poco mejor la etiología y la fisiopatología cuando hay un evento desencadenante como hemorragia de la suprarrenal, procesos infecciosos directamente en la glándula, o algunos con daño estructural.

La insuficiencia suprarrenal se ha encontrado asociada con el trauma abdominal cerrado (27, 28), luego de cirugía mayor (29), en coagulación intravascular diseminada asociada con sepsis, en quemados (30), en trombocitopenia inducida por heparina, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (31), infecciones fúngicas diseminadas y tuberculosis; los pacientes que han sido tratados crónicamente con GC y los suspenden abruptamente pueden desarrollar insuficiencia suprarrenal secundaria.

En los pacientes con sepsis, choque séptico y especialmente aquellos con hemocultivos positivos para Gram negativos, es común observar una disminución en la producción de cortisol y de ACTH (32).

Algunos datos sugieren que la falla de mejoría en sepsis o en el síndrome de dificultad respiratoria aguda, se asocia con la falla del complejo GC-receptor para realizar una regulación a la baja de la transcripción de citoquinas inflamatorias, a pesar de los elevados niveles de cortisol circulante. Esta condición se ha descrito como resistencia a los GC asociada a la inflamación. (25, 33).

La resistencia del tejido a los GC se ha descrito muy bien y se observa en las enfermedades inflamatorias crónicas (34).

En pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) fatal, la traslocación reducida del complejo GC- receptor, se presenta a pesar de niveles citoplasmáticos y séricos adecuados de cortisol; esto sugiere que hay múltiples mecanismos causados por la inflamación sistémica que causan resistencia a los GC, entre estos se incluyen el aumento de la expresión de la isoforma beta del receptor de GC, incapaz de fijar al ligando, tasa alterada de proteínas chaperonas (HSP y FK), afinidad reducida del receptor por el ligando, coactivadores del receptor nuclear alterados, reducción de la unión al ADN, disminución de la acetilación de histonas, aumento de actividad de la bomba transportadora glicoproteína P y un aumento en la conversión de cortisol a cortisona. (35, 36).

La leptina y el factor inhibidor de leucemia (LIF) se han visto aumentados en episodios de estrés agudo y enfermedad crítica, estos tienen papel inhibitorio sobre la ACTH. (19)

Hasta la fecha, lo que se tiene de evidencia sugiere, que los mediadores liberados en pacientes críticamente enfermos, pueden estimular o alterar la síntesis y acción del cortisol sobre el eje HHA y el sistema de señalización del receptor de GC.

ICREC se define como la actividad corticosteroidea celular inadecuada para la severidad de la enfermedad del paciente (3). Se manifiesta con la insuficiente regulación a la baja de factores de transcripción proinflamatorios mediados por la interacción del glucocorticoide con su receptor, llevando a una elevación persistente de mediadores proinflamatorios en el tiempo (3).

Estos cambios se han descritos principalmente en sepsis y SDRA, pero en cualquier proceso crítico agudo se podría esperar una respuesta similar, hipótesis a desarrollar.

La sepsis severa y el choque séptico son problemas mayores del sistema de salud, afecta a millones de individuos alrededor del mundo cada año (59,60), con una

mortalidad del 25% y más en algunos centros. Su incidencia esta aumentando, 250 a 300 casos por 100.000 habitantes (13).

Angus y colaboradores en un estudio observacional de cohorte proporcionó estimaciones nacionales de 751.000 casos de sepsis severa, es decir, 3 casos cada 1000 habitantes y 2,26 casos cada 100 altas hospitalarias. La mortalidad general en el hospital fue del 28,6% y la sepsis severa fue responsable del 9,3% del total de las muertes ocurridas en los EE.UU (61). Annane en Francia, describe que alrededor del 10% de los ingresos en unidades de cuidados intensivos se deben al choque séptico (62). La mortalidad a los 28 días de choque séptico continúa estando entre el 50% y el 60% y es frecuente que las personas mueran por hipotensión o de insuficiencia orgánica múltiple progresiva.

Al igual que el trauma severo, el infarto de miocardio y el ataque cerebrovascular, la terapia apropiada y rápida en las horas iniciales influyen fuertemente el desenlace.

Definición de términos de sepsis y sus complicaciones. (58-60)

Sepsis: Infección documentada definida como cultivo positivo o tinción de Gram de sangre, esputo, orina o fluido corporal normalmente estéril positivo para un microorganismo patógeno o foco de infección identificado por inspección visual (p.ej. ruptura de intestino con presencia de aire libre o contenido intestinal en el abdomen encontrados al momento de la cirugía, herida con drenaje purulento), mas dos o mas manifestaciones sistémicas de infección *.

Sepsis severa: sepsis mas disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular.

Hipotensión inducida por sepsis: presión arterial sistólica < 90 mmHg o presión arterial media < 70 mmHg ó una disminución de 40 mmHg ó 2 desviaciones estándar por debajo del rango normal para la edad, en ausencia de otras causas de hipotensión.

Choque séptico: Hipotensión inducida por sepsis, que persiste a pesar de la adecuada resucitación. La hipoperfusión tisular inducida por sepsis es definida también como choque séptico con lactato elevado u oliguria.

*Temperatura mayor de 38°C o menor de 36°C.

Frecuencia cardiaca mayor de 90 por minuto.

Frecuencia respiratoria mayor de 20 por minuto ó PCO₂ menor de 28 mmHg.

Leucocitosis > 12.000/ml ó leucopenia < 4.000/ml, o mas del 10% de neutrofilos en banda inmaduros.

d. Alcance de la Guía

Se espera que al ser una GPC, desarrollada con un modelo estandarizado, reproducible y auditable, las recomendaciones en ella incluidas puedan ser aplicables a todas las instituciones que tengan el servicio de unidad de cuidado intensivo y a los profesionales de la salud que laboran en ellas, para el diagnóstico y manejo de los pacientes con ICREC y choque séptico.

10. Metodología

a. Composición de los grupos.

El grupo temático esta compuesto por dos expertos temáticos, el Dr Roberto Franco Vega y el Dr Juan Manuel Arteaga, por un monitor estudiante de posgrado Dr Mauricio Arenas Quintero, acompañados por los asesores metodológicos del equipo líder, el Dr Jefferson Buendía y la Dra Paola Mosquera.

b. Priorización de las preguntas

A cada grupo temático, se le solicito algún tópico que quisiera desarrollar, propuesto por cada uno de los expertos temáticos, el resultado fue el tópico de insuficiencia suprarrenal aguda del paciente en unidad de cuidado intensivo, luego de ser analizado por el equipo temático, equipo líder y las directivas del hospital universitario (37).

Para la realización del proceso de priorización se siguieron los siguientes pasos:

1. Determinación de Dominios y criterios para priorización (Revisión sistemática de la literatura)
2. Desarrollo y aplicación de instrumento para priorización
3. Diligenciamiento del formato de priorización para cada tema propuesto (Generación de un peso para cada criterio)

b.1. Determinación de Dominios y criterios para priorización.

Debido a la selección del tema, dado que no se conoce la prevalencia y relevancia real del problema, el costo del manejo ni la variabilidad en la practica clínica, el grupo de asesores metodológicos realizo una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de identificar y resumir las técnicas y estrategias descritas en el proceso de priorización de temas para el desarrollo, implementación y evaluación de la guía de practica clínica.

Se estructuró la siguiente búsqueda en MEDLINE accesado por PUBMED que fue adaptada de acuerdo a los requerimientos de cada base de datos:

("Guideline "[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline "[Publication Type] OR clinical practice guideline*[tw] OR public health guideline*[tw]) AND (Health Priorities[mh] OR Health Priorities[tw] OR priority setting[tw] OR setting priorities[tw] OR (prioritization method*[tw]) OR (prioritizing method*[tw])).

Así mismo se identificaron referencias secundarias.

b.2.Desarrollo y aplicación de instrumento para priorización.

Partiendo de la premisa de que el establecimiento de prioridades en el desarrollo de GPC debe ser una acción sistemática, transparente, participativa, documentada y abierta al seguimiento de los implicados, y teniendo en cuenta que la elección apropiada del tema de una GPC, determina su adecuada construcción y el impacto que las recomendaciones tendrán en el sistema de salud, se construyó un instrumento de priorización cuyos objetivos principales eran identificar la importancia que los participantes en el proceso de priorización asignan a cada dominio, determinar el peso asignado a estos dominios e identificar la fuente de información de la que se alimentaba la decisión de calificar.

Se buscaba explícitamente que el proceso de priorización fuese realizado tanto para los criterios en los que se tenía información como para aquellos en los que no había. De esta manera el instrumento, como valor agregado, permitía identificar debilidades y fortalezas en el proceso de priorización de temas por parte de los grupos temáticos.

Basados en la revisión sistemática de la literatura, se identificaron 10 dominios conformados por 41 criterios en total. Se desarrolló un instrumento en Excel que incluía los siguientes componentes:

Dominios (41 Sub-Dominios o criterios)

Carga de la enfermedad

Contexto y necesidad de información en el sector salud

Efectividad

Eventos adversos

Factibilidad en el desarrollo y la implementación de las GPC

Impacto económico en el sistema de salud

Otros efectos sociales:

o Equidad

o Posibilidad de promoción y prevención

o Preferencias de los usuarios

o Variación de la práctica clínica

Puntaje de 0 a 100 asignado por parte de cada participante a cada dominio de acuerdo a la importancia que este considerase

Calificación de la calidad y fuente de la información que utilizó el participante para cada uno de los 41 criterios.

La aplicación de estos elementos de juicio, dependió en gran medida del grupo involucrado en el desarrollo del proceso, razón por la cual era pertinente que para la ejecución de esta fase cada grupo encontrara en su especialidad o subespecialidad al menos tres temas de interés para ponderar su importancia de acuerdo a los dominios sugeridos por la revisión de la literatura.

La ponderación de cada tema fue analizada estadísticamente y se generó una jerarquía entre los temas de cada grupo usando distribución por percentiles.

b.3. Diligenciamiento del formato de priorización para cada tema propuesto

El diligenciamiento del formato de priorización fue realizado por los equipos temáticos, en compañía de los asesores metodológicos, la profesional de enlace y la gerencia del proyecto quienes se encargaron de orientar la búsqueda de información relacionada con cada tema a priorizar. Como producto del diligenciamiento del instrumento de priorización se obtuvieron los pesos para cada criterio en cada uno de los temas.

c. Desarrollo de las preguntas

Se procedió a llenar un formato de formulación y extracción de preguntas, primero una serie de preguntas genéricas en cuanto a factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Una vez formado este esqueleto, se derivaron una serie de preguntas específicas, de cuyas posibles respuestas se estableció la factibilidad y volumen de evidencia.

Cada pregunta escogida se sometió a un formato PICOT (pacientes, intervención, comparadores, desenlaces principales, tiempo). Esta estructura permite elaborar la pregunta clínica de manera que sea abordable y facilite la búsqueda electrónica de la literatura, además de garantizar la obtención de artículos relevantes en la generación de recomendaciones.

d. Identificación de los desenlaces

El equipo temático al estructurar las preguntas en formato PICOT había identificado los desenlaces relevantes para cada pregunta aprobada.

Posteriormente los asesores realizaron una revisión no sistemática de la literatura e identificaron diferentes tipos de estudio y desenlaces de las preguntas formuladas. Con base en la información obtenida se construyeron tablas de balances de riesgos y beneficios para cada pregunta, y posteriormente los expertos temáticos la evaluaron.

A estas tablas el equipo temático le otorgo un puntaje de 1 a 9 a los desenlaces identificados, esto de acuerdo a la relevancia, recomendaciones de priorización y la calidad general de la información encontrada. Solo se tuvieron en cuenta los desenlaces a los que el grupo temático califico sobre 7.

e. Tipos de estudio y jerarquía de la evidencia.

Al iniciar la búsqueda de la literatura, realmente desde el comienzo se encontró una gran carencia de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Por lo tanto se decide entrar a considerar la mayoría de estudios observacionales, cohortes y reportes de caso, dado que son estos los estudios que aportan el nivel de evidencia disponible a la fecha.

Se clasifican las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible así:

Ia: La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados

Ib: La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado

Ila: La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar.

Ilb: La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado.

III: La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles.

IV: La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

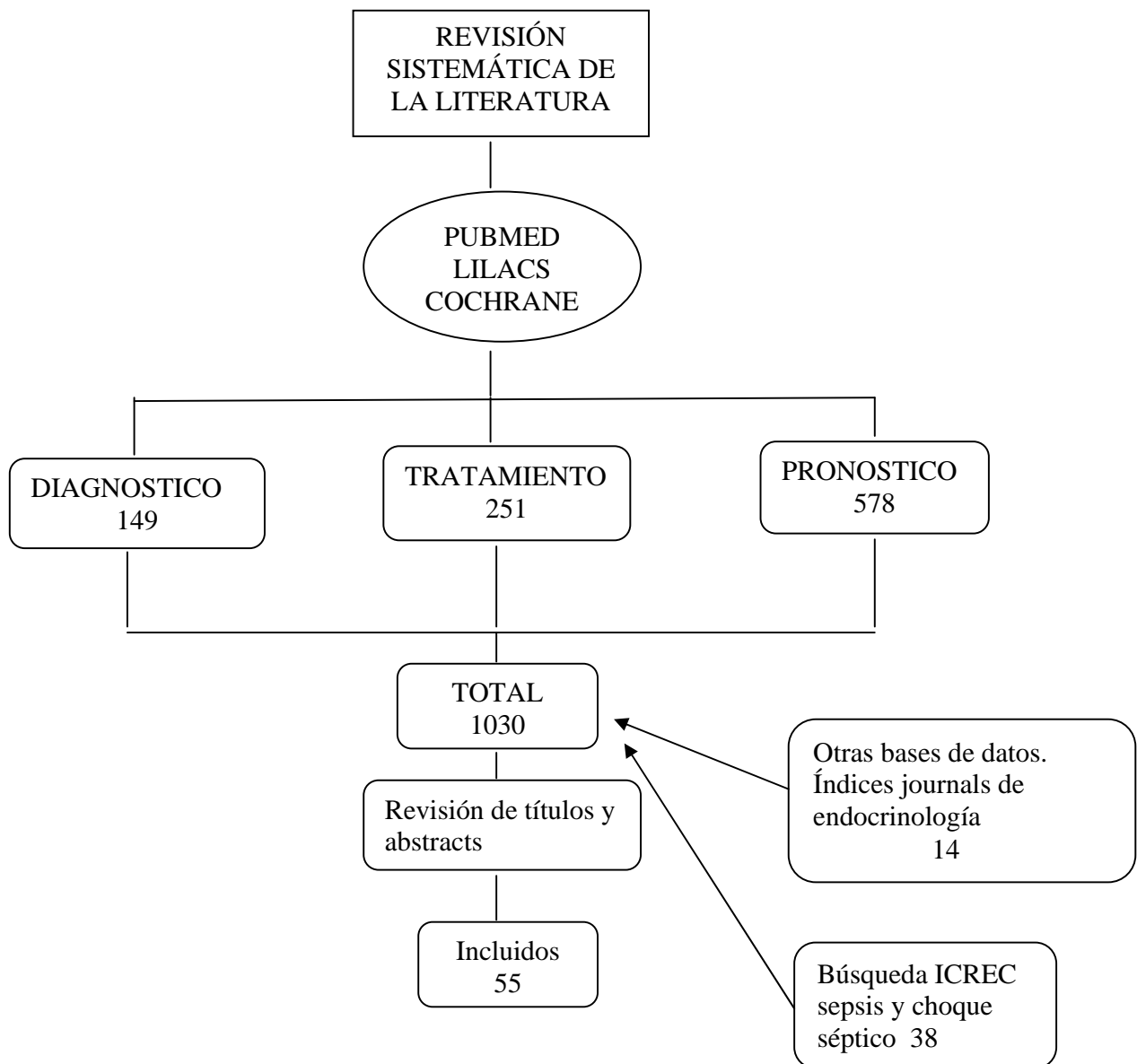
Recomendaciones

A: Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib.

B: Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III

C: Recoge el nivel de evidencia IV

f. Diagrama del manejo de la evidencia



g. Búsqueda de la literatura

Para la revisión sistemática de la literatura se realizó búsqueda en PUBMED, Lilacs, colaboración Cochrane y en índices de revistas de endocrinología y cuidado intensivo.

Se utilizaron los siguientes términos para la búsqueda en PUBMED.

((meta-analysis [pt] OR meta-analysis [tw] OR metanalysis [tw]) OR ((review [pt] OR guideline [pt] OR consensus [ti] OR guideline* [ti] OR literature [ti] OR overview [ti] OR review [ti]) AND ((Cochrane [tw] OR Medline [tw] OR CINAHL [tw] OR (National [tw] AND Library [tw]))) OR (handsearch* [tw] OR search* [tw] OR searching [tw]) AND (hand [tw] OR manual [tw] OR electronic [tw] OR bibliographi* [tw] OR database* OR (Cochrane [tw] OR Medline [tw] OR CINAHL [tw] OR (National [tw] AND Library [tw]))))) OR ((synthesis [ti] OR overview [ti] OR review [ti] OR survey [ti]) AND (systematic [ti] OR critical [ti] OR methodologic [ti] OR quantitative [ti] OR qualitative [ti] OR literature [ti] OR evidence [ti] OR evidence-based [ti]))) BUT NOT (case* [ti] OR report [ti] OR editorial [pt] OR comment [pt] OR letter [pt])

AND

"Adrenal Insufficiency"[Mesh] OR "Hypoaldosteronism"[Mesh] OR "Adrenal Insufficiencies"[tw] OR "Hypoadrenalism"[tw] OR "Adrenal Gland Hypofunction"[tw]

Obteniendo 715 resultados.

Se realizó una estrategia para encontrar guías de práctica clínica así:

("Adrenal Insufficiency"[Mesh] OR "Hypoaldosteronism"[Mesh] OR "Adrenal Insufficiencies"[tw] OR "Hypoadrenalism"[tw] OR "Adrenal Gland Hypofunction"[tw]) AND ("sensitivity and specificity"[mh] OR sensitivity[tiab] OR specificity[tiab] OR likelihood ratio* OR practice guideline[pt] OR likelihood functions[mh])

Encontrando 213 resultados y sólo una publicación que constituye recomendación de consenso. No se encontraron guías para la práctica clínica.

Estrategia para ensayos clínicos:

("Adrenal Insufficiency"[Mesh] OR "Hypoaldosteronism"[Mesh] OR "Adrenal Insufficiencies"[tw] OR "Hypoadrenalism"[tw] OR "Adrenal Gland Hypofunction"[tw]) AND (comparative study [mh] OR placebos [mh] OR clinical trial [pt] OR random* [tiab] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trial [pt] OR double blind method [mh])

Encontrando 255 resultados.

Sin embargo, se quiso luego hacer énfasis en cuanto a diagnóstico, tratamiento y pronóstico, para lo cual se desarrollo una estrategia de búsqueda para cada uno dando como resultado lo siguiente:

Diagnóstico:

("Adrenal Insufficiency"[Mesh] OR "Hypoaldosteronism"[Mesh] OR "Adrenal Insufficiencies"[tw] OR "Hypoadrenalism"[tw] OR "Adrenal Gland Hypofunction"[tw]) AND ("sensitivity and specificity"[mh] OR sensitivity[tiab] OR specificity[tiab] OR likelihood ratio* OR practice guideline[pt] OR likelihood functions [mh])

149 resultados

Tratamiento:

("Adrenal Insufficiency"[Mesh] OR "Hypoaldosteronism"[Mesh] OR "Adrenal Insufficiencies"[tw] OR "Adrenal Gland Hypofunction"[tw]) AND (comparative study [mh] OR placebos [mh] OR clinical trial [pt] OR random* [tiab] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trial [pt] OR double blind method [mh])

251 resultados

Pronóstico:

("Adrenal Insufficiency"[Mesh] OR "Hypoaldosteronism"[Mesh] OR "Adrenal Insufficiencies"[tw] OR "Hypoadrenalism"[tw] OR "Adrenal Gland Hypofunction"[tw]) AND (cohort studies[mh] OR prognosis[mh] OR disease progression[mh])

578 resultados

Dando como total 978 resultados.

Luego de analizar títulos y abstracts se obtuvieron solamente 71 artículos relevantes para análisis.

14 más se encontraron en las otras bases de datos y búsquedas de índices de revistas de endocrinología y cuidado crítico.

Luego se depuraron aun más y se incluyeron en la guía 51.

Durante el desarrollo de la guía, se observo que la mayor evidencia de literatura era la del uso de corticosteroides en choque séptico, por esta razón se incluyo también la siguiente búsqueda en MEDLINE.

"septic shock" "sepsis" "steroids" "corticosteroids" "adrenal cortex hormones" "glucocorticoids"

Obteniendo 40 resultados.

Con la siguiente búsqueda

(septic shock) AND (corticoids) AND (randomized controlled trial[Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract]) AND (controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])

se obtuvieron 38 resultados.

La estrategia para obtención de los textos completos, inició por la búsqueda de referencias con acceso gratuito por parte de los asesores metodológicos, posteriormente el grupo de asesores temáticos realizó la búsqueda en bases de datos y recursos de la biblioteca de la Universidad Nacional de Colombia. Para aquellos textos que no estaban disponibles de manera gratuita, el equipo líder diseñó una base de datos centralizada para gestionar el proceso de compra de estos.

h. Identificación de los estudios

El grupo de asesores metodológicos, basado en los formatos y experiencia disponible de otros grupos desarrolladores de guías (<http://www.nice.org.uk>, <http://www.sign.ac.uk>, colaboración Cochrane entre otros), desarrollaron un conjunto de formatos en español para calificar la evidencia de diversos tipos de diseños de estudios incluyendo revisiones sistemáticas ensayos clínicos, estudios de cohorte, estudios de casos y controles, estudios diagnósticos, estudios económicos.

Cada estudio fue sometido a evaluación con estos formatos, para evaluar su aplicabilidad a la guía.

i. Evaluación de la calidad

La calidad de los estudios fue evaluada con los formatos desarrollados por el equipo líder para cada tipo de estudio, con el cual se establecía si se adoptaba para la guía o si era irrelevante para el desarrollo de esta.

Cada formato fue desarrollado por un experto temático y por el monitor.

j. Incorporación de la evidencia de los consumidores

Se contactó de manera personal, vía telefónica y correo electrónico, a intensivistas de diversas instituciones de la ciudad de Bogotá, con la intención de aplicar metodología Delphi para la creación de unas recomendaciones de consenso a nivel nacional.

A cada participante se le envió por correo electrónico un formato para la evaluación de las preguntas y así ir estableciendo consenso para la resolución de estas por parte del equipo temático.

k. Incorporación de la evidencia de los pacientes

Dado que la ICREC es una condición asociada a una patología de base, a un estado postraumático o postquirúrgico, el diagnóstico definitivo de egreso de los pacientes no es este como tal, por lo cual esta guía no incorpora la experiencia de los pacientes.

l. Incorporación de costo-efectividad

Evaluación de costo-efectividad del uso de hidrocortisona en pacientes con choque séptico y signos de insuficiencia suprarrenal.

La sepsis severa es la mayor causa de mortalidad y morbilidad en el mundo. El choque séptico, es su más severa manifestación y ocurre en el 2 al 20% de los pacientes (68). Del 33 al 61% de los pacientes con esta condición morirán por esta causa (68-69). La sepsis severa fue responsable del 9,3% del total de las muertes ocurridas en los EE.UU. En Francia, alrededor del 10% de los ingresos en unidades de cuidados intensivos se deben al choque séptico (68-69).

La mortalidad a los 28 días de choque séptico continúa estando entre el 50% y el 60% y es frecuente que las personas mueran por hipotensión o de insuficiencia orgánica múltiple progresiva (68).

El uso de corticoides como terapia en choque séptico ha sido controversial por décadas. Los estudios con cursos cortos y dosis altas de corticoides, no mostraron beneficio en la supervivencia y sugieren un incremento de la superinfección y la mortalidad (68-69). Sin embargo, estudios que usaron ciclos prolongados y bajas dosis de hidrocortisona (200 a 300 mg por día), han reportando reversión temprana del choque y mejoría en la supervivencia (68). En el estudio CORTICUS, no encontró diferencias significativas en la supervivencia en la tasa de reversión del choque (68). Actualmente Guías, revisiones y meta-análisis la recomiendan (68).

El costo de la hidrocortisona es bajo, sin embargo, existen otros costos que están asociados a este tratamiento: los días de hospitalización, el manejo de los efectos adversos, entre otros. Estos costos pueden ser altos y afectar el presupuesto del sistema de salud.

Dada la incertidumbre clínica y económica con el uso de los corticoides en pacientes con choque séptico, se trazo como objetivo evaluar el costo-efectividad del uso de hidrocortisona en pacientes con choque séptico y signos de insuficiencia suprarrenal.

Metodología

Para evaluar el costo-efectividad del uso de hidrocortisona en pacientes con choque séptico y signos de insuficiencia suprarrenal, se construyo un modelo de Markov en el cual se evaluaron las siguientes estrategias: 1) Hidrocortisona y 2) Placebo. Como medida de efectividad se uso la disminución en la mortalidad a los 28 días. No se aplico tasa de descuento por el horizonte temporal corto.

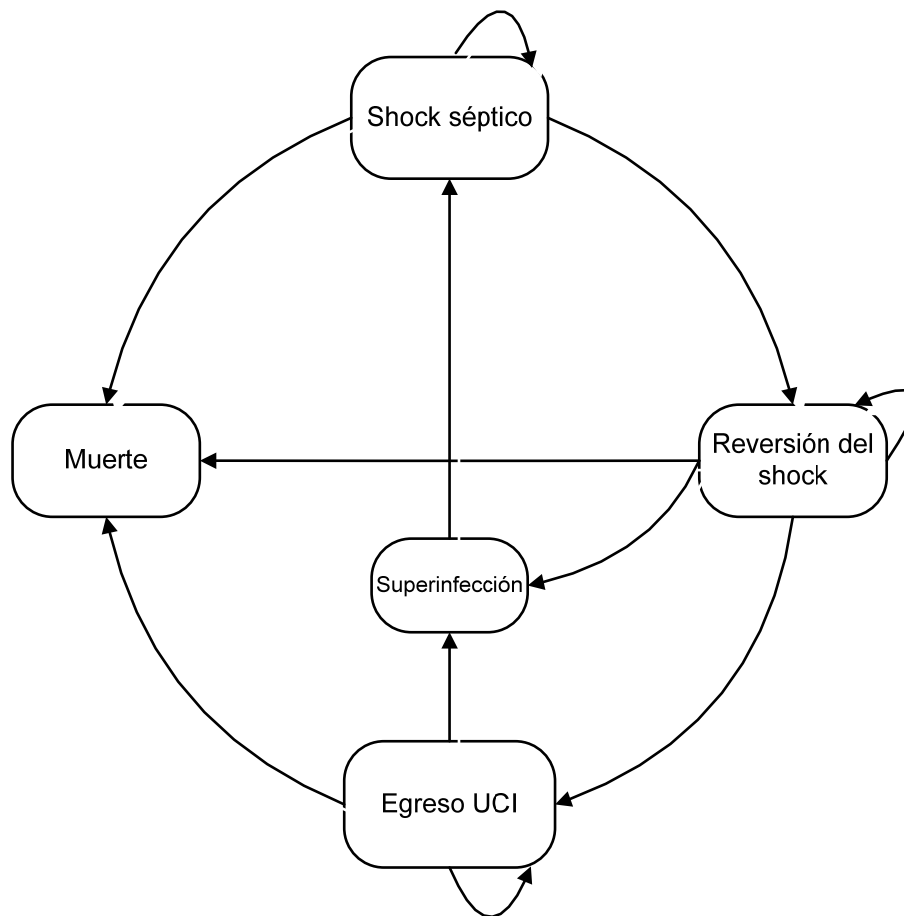
Modelo de Markov

Se construyo un modelo de Markov de la historia natural del choque séptico, el cuál está compuesto por estados entre los cuales los pacientes pueden moverse en periodos de tiempo especificos (un día) (Figura 3). Los pacientes inician el modelo en el estado choque séptico y son tratados con alguna de las estrategias en evaluación, después del tratamiento inicial éstos pueden moverse a los siguientes estados: reversión del choque, egreso de UCI y muerte.

Para la construcción del modelo se realizaron los siguientes supuestos:

- 1) Se simula hasta el día 28, ya que la mortalidad a los 28 días es la medida de efectividad usada en la mayoría de los estudios.
- 2) Los eventos adversos asociados al tratamiento con hidrocortisona incluidos en el modelo fueron: sangrado del tracto digestivo y nueva infección.
- 3) Después de una nueva infección el paciente no recibe más hidrocortisona, ingresa nuevamente a la UCI si presenta nuevo choque séptico.
- 4) El egreso de la UCI solo es posible después de la reversión del choque.

Figura 3. Modelo de Markov



Las flechas indican las posibles transiciones entre los diferentes estados

Datos clínicos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de la cual se extrajeron los datos de la efectividad y del riesgo de complicaciones con el tratamiento con hidrocortisona (53, 54, 56, 58, 70). Se calcularon las probabilidades para el grupo sin corticoide siguiendo las recomendaciones de Miller (71). Las probabilidades para el grupo con corticoide se estimaron multiplicando las calculadas para el grupo sin corticoide por los RR reportados en la literatura. En la tabla 1 se muestran los datos usados en el modelo con los rangos para los análisis de sensibilidad.

Tabla 1. Datos usados en el análisis

	Base	Determinístico*		Probabilístico**		Fuente
		Rango		Distribución	Parámetros	
Probabilidad diaria de muerte con placebo	0,029	0,025	0,034	β	$\alpha=1,72; \beta=57,46$	9,10,12-13
Probabilidad diaria de reversión del shock con placebo				β	$\alpha=0,2; \beta=1,91$	9,10,12-13
1 a 7 día	0,052	0,030	0,074			
8 a 28 día	0,009	0,007	0,011			
Probabilidad diaria de sangrado con placebo	0,002	0,001	0,004	β	$\alpha=1,66; \beta=664,84$	9,10,12-13
Probabilidad diaria de superinfección con placebo	0,005	0,004	0,006	β	$\alpha=6,37; \beta=1276,9$	9,10,12-13
Probabilidad diaria de reversión del shock con hidrocortisona						9,10,12-13
1 a 7 día	0,083	0,066	0,105			
8 a 28 día	0,011	0,009	0,014			
RR de muerte con hidrocortisona	0,80	0,67	0,95	Normal	$\mu=0,8; \sigma=0,75$	9,10,12-13
RR de sangrado con hidrocortisona	1,16	0,82	1,65	Normal	$\mu=1,16; \sigma=0,245$	9,10,12-13
RR de superinfección con hidrocortisona	0,93	0,73	1,18	Normal	$\mu=0,93; \sigma=0,125$	9,10,12-13
Probabilidad de egreso UCI	0,034	0,023	0,046	Normal	$\mu=0,034; \sigma=0,0057$	9, 14

* Rangos usados en los análisis de sensibilidad determinísticos

**Distribuciones usadas en los análisis de sensibilidad probabilísticos

Datos de costos

El estudio tuvo la perspectiva del pagador, solo se incluyeron costos directos relacionados con los tratamientos, el costo de hospitalización (UCI y pisos) y el manejo de las complicaciones (Tabla 2). Los costos se calcularon de acuerdo a las tarifas SOAT.

Tabla 2. Costos usados en el análisis

	Base	Rango	
Costo día UCI	\$ 794.026,25	\$ 595.519,68	\$ 992.532,81
Costo día de hospitalización	\$ 175.179,09	\$ 131.384,32	\$ 218.973,86
Costo sangrado	\$ 320.425,92	\$ 240.319,44	\$ 400.532,40
Costo superinfección*	\$ 2.040.532,00	\$ 519.277,00	\$ 3.561.788,00
Costo Hidrocortisona	\$ 6.000,00	\$ 4.500,00	\$ 7.500,00

Los esquemas de antibióticos se costearon para 14 días de tratamiento. Éstos son: Imipenem 0,5g IV c/6h o Meropenem 1g IV c/8h o Piperacilina/Tazobactam 4,5g IV c/8h + Ciprofloxacina 400mg c/12h o Cefepime 1g c/6h más Clindamicina 600mg c/8h.

Análisis

Se calcularon razones de costo-efectividad incremental definidas como el cociente entre la diferencia de costos sobre la diferencia de efectos. Se construyeron curvas de eficiencia y se realizaron análisis de sensibilidad univariados para los costos, efectos y supuestos del modelo. Se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos, se construyeron regiones de confianza y curvas de aceptabilidad.

Resultados

Comparada con placebo la hidrocortisona fue la estrategia más costosa y efectiva, produciendo una reducción absoluta del riesgo de muerte del 11%. El costo por muerte

evitada fue de \$11.576.935 (Tabla 3). Si el umbral de costo-efectividad fuera el PIB per cápita (\$7.600.000) la estrategia con hidrocortisona no sería costo-efectiva.

Tabla 3. Costos, riesgo de muerte, razones de costo-efectividad y costo-efectividad incremental para la hidrocortisona en shock séptico

Estrategia	Costo	Costo incremental	Efectividad (% de muertes)*	Efectividad incremental	C/E	RCEI
Placebo	\$ 13.172.954,80		57%		\$ 23.181.899	
Hidrocortisona	\$ 14.385.571,50	\$ 1.212.616,80	46%	11%	\$ 31.036.903	\$ 11.576.935

Razones de costo-efectividad (C/E)

Razones de costo-efectividad incremental (RCEI)

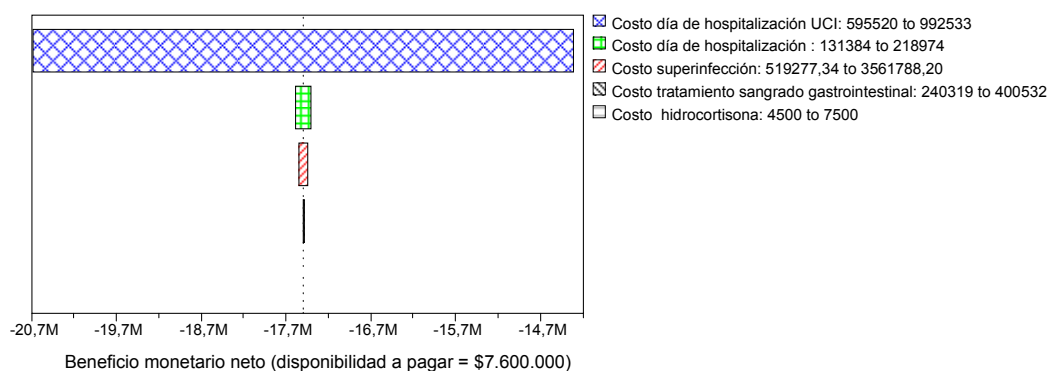
*Como medida de efectividad se uso la disminución en el riesgo de muerte a los 28 días

Análisis de sensibilidad univariados

Los resultados no fueron sensibles al cambio en las probabilidades de muerte, superinfección y sangrado. En la figura 4 se muestra el diagrama de tornado para los costos donde se observa que el costo de hospitalización en UCI es la principal variable que afecta los resultados. Para costos por día de hospitalización menores a \$480.000 pesos, la razón de costo efectividad incremental de la hidrocortisona es menor a \$7.600.000.

En este estudio no se valoro en términos de costos la muerte, ya que no se han realizado en el país estudios que valoren cuanto le vale una muerte a la sociedad. Sin embargo, cuando se le asignan valores a la muerte se observa que para costos por muerte de \$4.000.000 la razón de costo efectividad incremental de la hidrocortisona es menor que \$7.600.000 y para costo por muerte superiores a \$11.000.000 la estrategia con hidrocortisona domina a la estrategia con placebo.

Figura 4. Diagrama de tornado para los costos
Insuficiencia suprarrenal

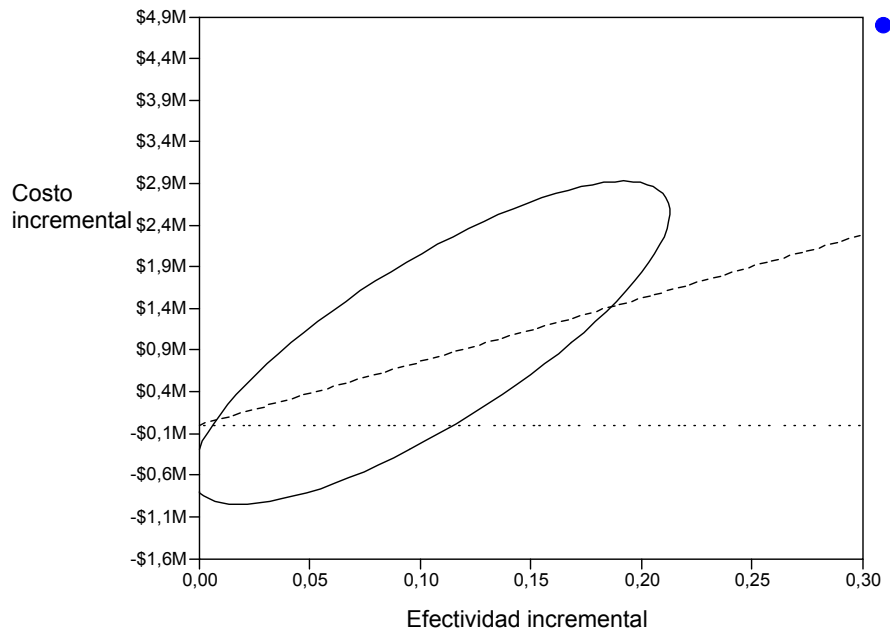


Análisis de sensibilidad probabilísticos

En la figura 5, se muestra la región de confianza sobre el plano de costo-efectividad. El área por debajo de la diagonal indica el porcentaje de veces que la estrategia con

hidrocortisona es costo-efectiva. Para un umbral de disponibilidad a pagar por muerte evitada de \$7.600.000, la estrategia con hidrocortisona es costo-efectiva en el 40%.

**Figura 5. Región de confianza sobre el plano de efectividad
Hidrocortisona vs. Placebo**



La diagonal representa la disponibilidad a pagar por unidad adicional de efectividad (\$7.600.000)

La figura 6, muestra la curva de aceptabilidad. Se observa que para disponibilidades a pagar por muerte evitada superiores a \$8.900.000 la estrategia con hidrocortisona es la más costo-efectiva.

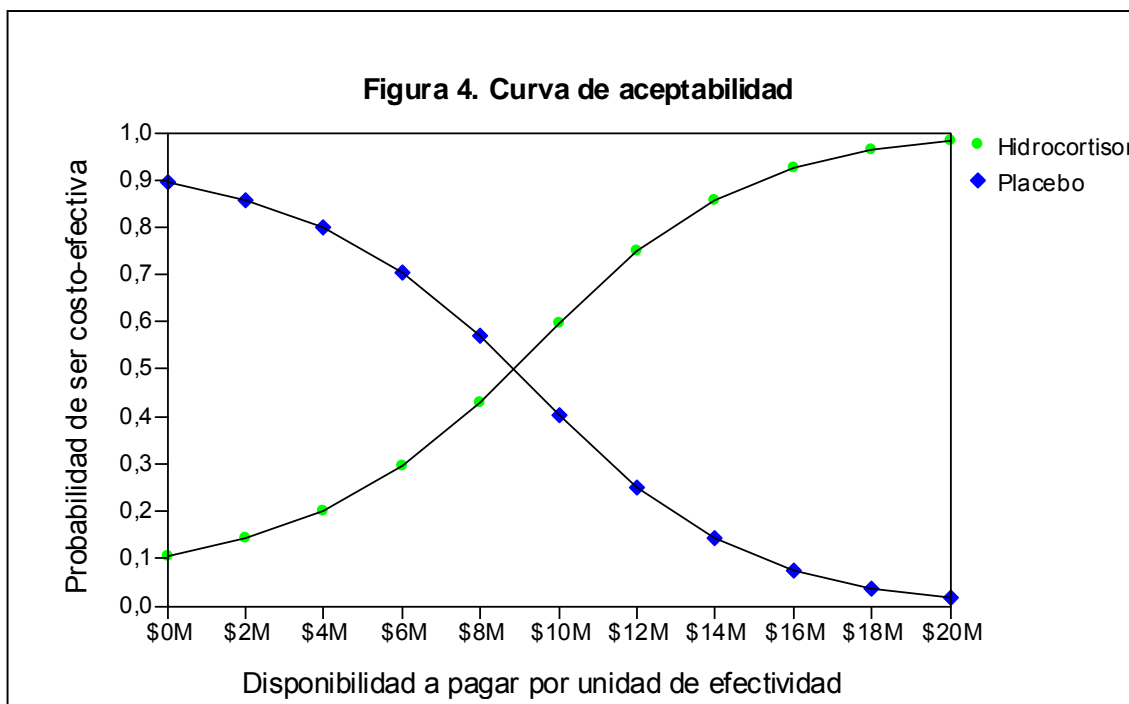


Figura 6.

Conclusiones

El tratamiento con hidrocortisona no es costoso (\$6.000 pesos diarios), sin embargo, los costos secundarios a éste (hospitalización y manejo de complicaciones) son altos. Este estudio encontró que la terapia con hidrocortisona es costo-efectiva si el presupuesto por paciente es superior a \$14.500.000 o la disponibilidad a pagar por muerte evitada es mayor a \$8.900.000. La razón de costo efectividad incremental para la hidrocortisona es alta, por que al ocurrir muertes más rápidamente en el grupo sin hidrocortisona, no se incurren en costos de hospitalización. Cuando se le da un valor monetario a la muerte se observa que para costos por muerte superiores a \$11.000.000 la estrategia con hidrocortisona domina a la estrategia sin este medicamento. Desafortunadamente no existen estudios en el país que valoren el costo para la sociedad de una muerte.

m. Incorporación de consideraciones de Política – contexto normativo

Las GPC se constituyen en herramientas relevantes para los sistemas de garantía de calidad en salud, al estar dirigidas a fomentar la estandarización de la atención médica e integrar los mejores desarrollos en conocimientos y tecnología médica, con criterios de calidad, eficiencia y recientemente consideraciones de equidad en la atención.

Al promover las GPC la estandarización de las intervenciones para un evento particular de salud tendrían la potencialidad de fomentar una atención basada fundamentalmente en la necesidad de la población y deberían contribuir a evitar las inequidades, entendidas estas como las diferencias en la cantidad y calidad en la atención en salud innecesarias, evitables o injustas entre grupos sociales definidos económicamente, demográficamente o geográficamente (72). Así, aunque se reconoce la relevancia de las GPC basadas en la evidencia existen elementos que pueden constituirse en barreras y problemáticas que impiden su aplicación equitativa, por consiguiente, para garantizar su implementación con equidad, los posibles limitantes en el proceso de aplicación de las GPC deben anticiparse a su publicación y difusión (73,74). Lo anterior implica analizar los diversos factores políticos, legales, socioculturales y las características del entorno general y del entorno organizacional específico en el que se desarrollan las GPC, incluidas las características funcionales del sistema de atención en salud (75).

Particularmente en Colombia un reto para la equidad en el marco del actual Sistema General de Seguridad Social en salud, es la segmentación de poblaciones en regímenes de afiliación por capacidad de pago con fragmentación de la atención en planes de beneficios diferenciales POS-C y el correspondiente para el POS-S más restringido que el anterior, con diversos intermediarios para la atención en salud (EPS para asegurados, Entidades territoriales de salud para no afiliados o vinculados al SGSSS y Empresas de medicina prepagada), y además un vasto volumen de normatividad que torna compleja la provisión de servicios de salud.

Todo esto conduce a la necesidad de reflexionar sobre la aplicabilidad de las GPC con criterios de equidad y la necesidad de generar procesos de armonización con la normatividad vigente y también analizar la adecuación y transferibilidad organizacional o administrativa que eviten las disparidades injustas en la atención en salud.

Metodología.

Teniendo en cuenta que la GPC deberá acogerse a los condicionantes y características específicas del complejo SGSSS de Colombia, es necesario generar procesos de adaptabilidad, transferencia y aplicabilidad de las GPC para garantizar la aceptabilidad, adherencia y aplicabilidad real con criterios de equidad de las recomendaciones, para lo cual se distinguen los siguientes conceptos:

- **Aplicabilidad real:** considerar si existen restricciones para las recomendaciones de las GPC relacionadas con la normatividad vigente que impliquen diferencias asociadas a capacidad de pago por los regímenes de afiliación de la población al SGSSS: régimen contributivo y régimen subsidiado.

- **Transferibilidad o armonización organizacional:** se relaciona con el análisis de los procesos administrativos y de atención que favorecerían la aplicación equitativa de las GPC en el caso específico que nos ocupa del contexto de un hospital universitario de alto nivel de complejidad. Esto implica la revisión de los procesos administrativos en los que las GPC debe ser involucrados, identificando los “momentos de verdad” de interacción con los usuarios y las correspondientes rutas de atención para favorecer la aplicación de las recomendaciones basados exclusivamente en la necesidad, sin disparidades evitables o injustas.

En consecuencia, para la presente guía el análisis inicial de aplicabilidad real se realizó mediante una revisión documental de la normatividad vigente sobre los planes de beneficios y las posibles implicaciones del reciente acuerdo 03 de la Comisión de Regulación en Salud, el cual comienza ser aplicado a partir de 2010 (76). Esa compilación de normatividad se confrontó con la aplicabilidad de las recomendaciones de la GPC.



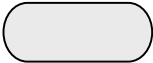
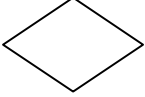

Ese proceso implicó listar las principales intervenciones, procedimientos de apoyo diagnóstico y medicamentos que se incluyen en las recomendaciones de la GPC diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia corticosteroide relacionada con la enfermedad crítica de pacientes adultos con choque séptico en la unidad de cuidados intensivos y a continuación validar ese listado con los expertos temáticos del equipo del área de Endocrinología. Posteriormente se realizó una revisión documental extensa del marco normativo en las condiciones antes expuestas que define las intervenciones, procedimientos y medicamentos de los planes de beneficios definidos para el actual SGSSS en Colombia, identificando aquellas que no están incluidas en los planes de beneficios y por lo tanto presentan limitantes en su aplicación en los diversos segmentos de población por régimen de afiliación (ver tablas anexas de la compilación normativa).

A continuación se realizó un análisis de transferibilidad o armonización organizacional para la cual se revisaron las normas que establecen los mecanismos para la autorización y pago de los servicios no incluidos en el POS para las instituciones hospitalarias, los cuales garantizarían una atención sin disparidades para la población. Estos mecanismos incluyen la conformación y funcionalidad de los comités técnico-científicos y los procedimientos correspondientes para los recobros al Fondo de Solidaridad y Garantía por los gastos incurridos por servicios no POS. Con los resultados del análisis se diseñaron diagramas de flujos de los procesos administrativos requeridos por lo tanto para la aplicación equitativa de las GPC en la atención de los todos los pacientes con los eventos de salud específicos de la guía clínica, independiente de su condición de afiliación al SGSSS.

Para la elaboración de los diagramas de flujo se identificaron los actores y funciones de las instituciones hospitalarias, asociadas a la normatividad vigente y se desarrollo una representación grafica que permite identificar de manera clara las interrelaciones de los

actores institucionales inmersos en la entrega de los servicios, intervenciones y procedimientos contemplados en la GPC y su relación con la inclusión o no en los planes de beneficios vigentes. El diagrama de flujo utilizó la siguiente simbología:

Tabla 4. Simbología Utilizada en los diagramas de los procesos administrativos.

Elemento	Descripción	Simbología
Flujo de información	Representa el flujo de información de un origen (proceso, actividad o persona) hacia un destino en forma de documentos, actas etc..	
Proceso/Actividad	Representa el proceso, procedimiento o actividad que transforma un insumo (entrada) en un producto (salida)	
Origen /Destino	También se utiliza el término cliente/proveedor. Representa los orígenes o destinos externos de datos los cuales pueden ser procesos, personas, entidades que interactúan con el sistema pero se encuentran fuera de sus límites	
Decisión	Representa los puntos de derivación o decisión durante el proceso cuando se encuentra más de un opción mutuamente excluyentes	
Conector	Se utiliza como su nombre lo indica para conectar actividades que no se pueden diagramar en una misma página	

Resultados.

Para la presente guía se consideró el manejo de la Insuficiencia suprarrenal aguda de pacientes adultos en la unidad de cuidados intensivos derivados del servicio de medicina interna-endocrinología, en el cual se identifican como recomendaciones las siguientes pruebas de laboratorio: la medición de cortisol basal y cortisol post estimulación. Al confrontar esas pruebas con la revisión de normatividad vigente, se observa que este

último no está explícitamente mencionado y la prueba de cortisol se incluye en general, sin especificaciones para ambos regímenes; sin embargo, con la entrada en vigencia del acuerdo 03 el cortisol post estimulación sería incluido de forma explícita para el régimen contributivo. (ver tabla 5)

Tabla 5. Análisis normativo de la inclusión en Planes de Beneficios para Medicina interna-endocrinología: ICREC de pacientes adultos con choque séptico en la unidad de cuidados intensivos

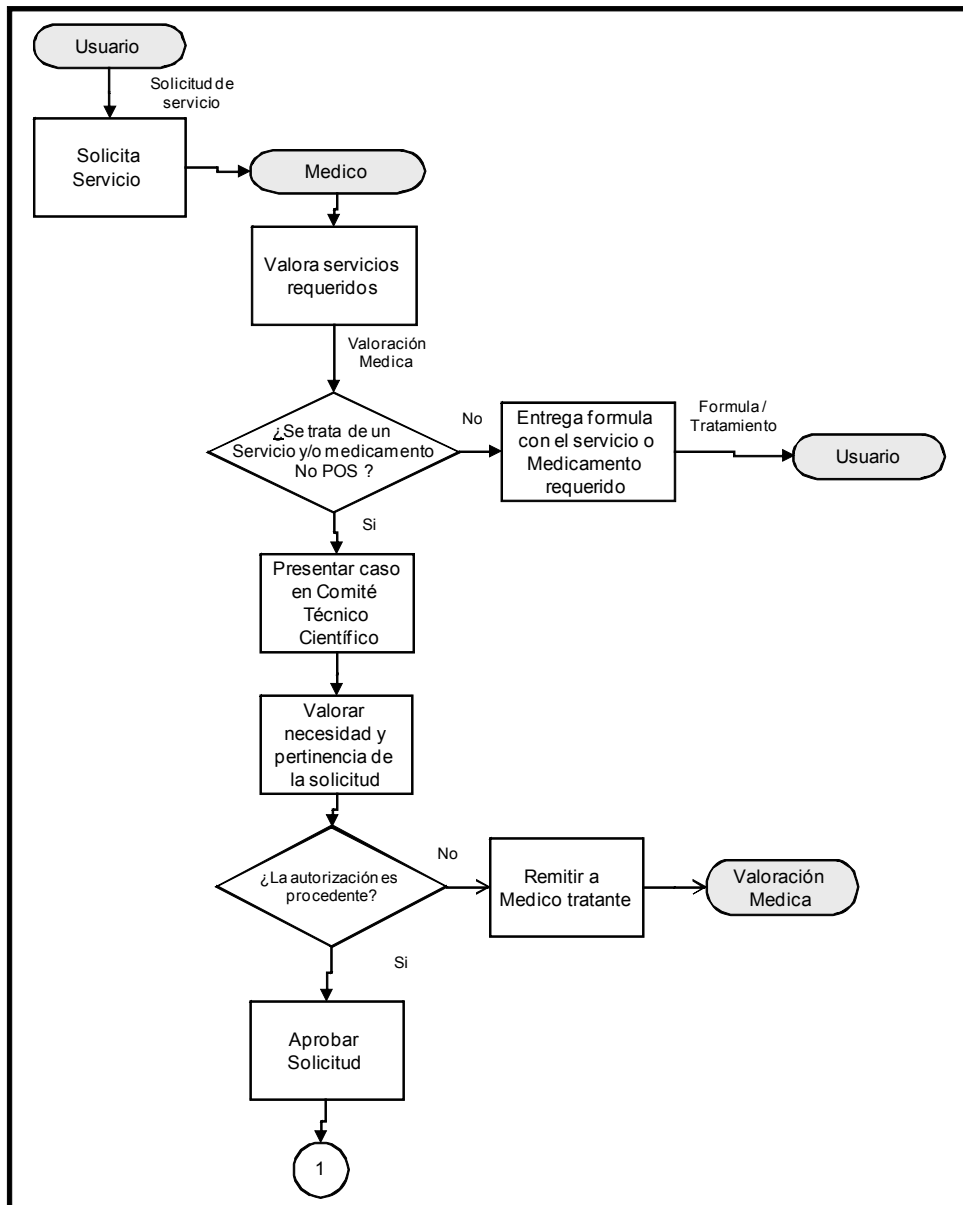
TIPO	ITEM	Normatividad Actual (Vigente hasta diciembre de 2009)		Observaciones al Acuerdo 03 (Vigencia a partir de 2010)
		Régimen Contributivo	Régimen Subsidiado	
Prueba de laboratorio	Cortisol	Resolución 5261	Acuerdo 306	Se aclara su inclusión para el nivel 2 del régimen contributivo. No es explícita su inclusión específica en el régimen subsidiado.
	Cortisol post estimulación	No incluido explícitamente en la Resolución 5261.	No incluido explícitamente en la normatividad	Se aclara su inclusión para el nivel 2 del régimen contributivo. No es explícita su inclusión específica en el régimen subsidiado.
Medicamento	Hidrocortisona	Acuerdo 228	Acuerdo 306	Se mantiene su inclusión para ambos regímenes.

Por otro, lado el medicamento recomendado se encuentra incluido para ambos regímenes de afiliación al SGSSS.

En consecuencia, cuando se requiera la atención de un paciente con las intervenciones, procedimientos y medicamentos de la GPC no incluidos en los planes de beneficios definidos para el actual SGSSS en Colombia, como los ya mencionados anteriormente en la atención de la ICREC en choque séptico de pacientes adultos en la unidad de cuidados intensivos, es necesario seguir una serie de actividades que conforman los procesos administrativos para la autorización y el posterior cobro de los gastos incurridos. Así, en términos de equidad este proceso permitiría garantizar una atención basada en la necesidad y las mejores opciones terapéuticas, evitando diferencias asociadas al tipo de aseguramiento en salud y la capacidad de pago del paciente.

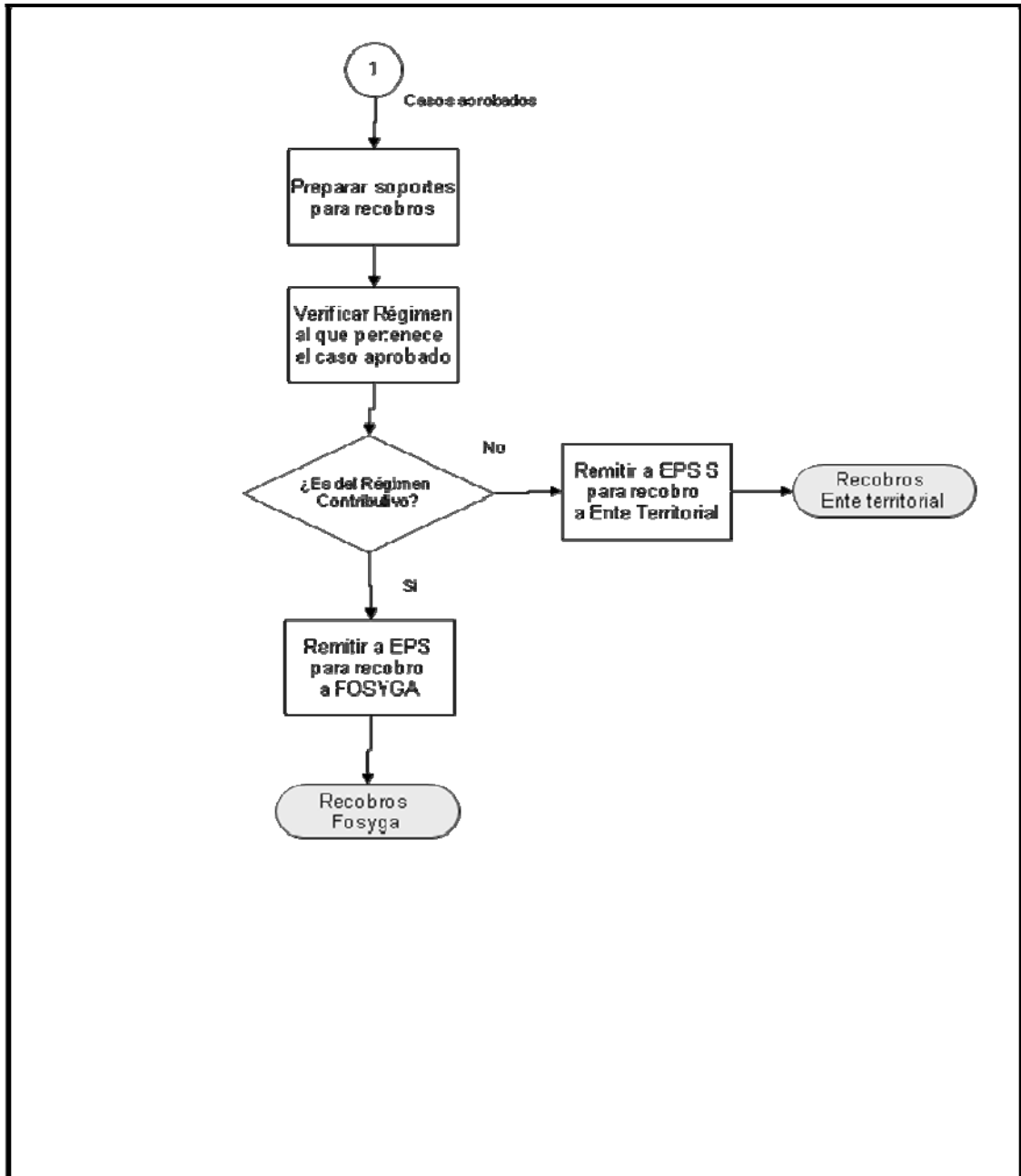
A continuación se presentan el diagrama general de flujo que ilustra de manera genérica el proceso administrativo para la autorización y cobro de servicios No POS, el cual tiene como punto de partida la valoración médica del paciente.

**Figura 7. Diagrama de Flujo Proceso de Autorización y Cobro de Servicios No POS.
Primera parte.**



Hospital Universitario UNAL	Proceso: Autorización y Cobro de Servicios No POS	Fecha:
Elaborado por:		Página: 1 de 2

Figura 8. Diagrama de Flujo Proceso de Autorización y Cobro de Servicios No POS. Segunda Parte



Hospital Universitario UNAL	Proceso: Autorización y Cobro de Servicios No POS	Fecha:
Elaborador:		Página: 2 de 2

n. Incorporación de consideraciones de equidad

Acorde con las recomendaciones de diversos autores, para fomentar la equidad en las GPC es necesario considerar y vigilar en la implementación de las GPC la igualdad en su aplicación entre los diversos grupos de pacientes (77). Debido a que las GPC consisten en protocolos estrictos y explícitos basados en las necesidades de los pacientes, y no determinados por características como la raza, el origen étnico o el estatus socioeconómico, las variaciones en la implementación de la GPC se constituyen en un excelente método de detección y vigilancia de las disparidades evitables por factores económicos, raciales o étnicos (78,79), y esto también implica tener en cuenta los subgrupos vulnerables para en el seguimiento y la evaluación posterior de la aplicación de las GPC (80,81,82).

Para el caso específico del SGSSS en Colombia hay que tener presente en la aplicación de esta GPC ICREC en choque séptico de pacientes adultos en la unidad de cuidados intensivos, existen estructuralmente inequidades en la operación del sistema por la definición de planes de beneficios diferenciales que determinan disparidades en la atención por el régimen de aseguramiento, acorde con la capacidad de pago. Por lo tanto, para evitar barreras financieras en la implementación de las recomendaciones de la GPC se requiere el seguimiento de las exclusiones en los planes de beneficios mediante revisión normativa y diseñar estrategias organizacionales para enfrentarlas como las alternativas para su autorización y recobro por parte de las instituciones de salud, como se ha presentado anteriormente.

A su vez, las recomendaciones generales para la fase de implementación de la GPC para ICREC en choque séptico de pacientes adultos en UCI, acorde con las propuestas de otros investigadores en el tema de equidad, incluyen desarrollar mecanismos administrativos que favorezcan la adherencia a las guías para la atención de las poblaciones vulnerables, así como definir planes de aplicación y transferibilidad que fomenten la aceptabilidad social con estrategias facilitadoras como el entrenamiento y socialización entre el personal de salud y los usuarios, además de su incorporación en sistemas clínicos automatizados que fomenten la aplicación de las recomendaciones (83). Por otro lado, en el seguimiento y la evaluación de la implementación pueden emplearse mecanismos como las auditorías clínicas o estudios específicos de adherencia, acceso o la utilización de servicios que permitan identificar disparidades en la atención en salud de la ICREC en choque séptico de pacientes adultos en UCI entre subgrupos poblacionales vulnerables.

o. Análisis

p. Desarrollo de las recomendaciones

Para este punto de la guía, luego de la evaluación de los artículos pertinentes y útiles para cada pregunta, se inició el desarrollo de las recomendaciones para cada una de ellas. Con el modelo de recomendaciones para el nivel de evidencia, se dictaminó cada una de ellas.

q. Grados de recomendación

Los grados de recomendación fueron basados en los dictaminados por el centro de evidencia de la universidad de Oxford así:

A: Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib.

B: Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III

C: Recoge el nivel de evidencia IV

r. Priorización en la implementación de las recomendaciones

La priorización fue llevada a cabo, principalmente teniendo en cuenta las aplicaciones en nuestro medio, debido a que la mayor parte de la literatura no es nacional y por esto se dificultó un poco el proceso. Dependiendo de cada pregunta, se tomaba el tópico, se buscaban los artículos más relevantes y se extractaba la recomendación principal aplicable en nuestro medio.

RESULTADOS

11. Factores de Riesgo

a. Introducción

La insuficiencia suprarrenal aguda, que no es consecuencia de enfermedad de Addison, ni de retiro abrupto de administración de glucocorticoides, ni destrucción autoinmune, ni de origen infeccioso, o por déficit enzimático, es una complicación muy frecuentemente observada en los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos, por una patología crítica (3).

En la literatura, se encuentran variaciones muy importantes en la incidencia de esta, y la mayor evidencia está establecida para pacientes con sepsis, choque séptico y síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto.

b. Preguntas

¿Tienen los pacientes con sepsis severa o en choque séptico en UCI mayor riesgo de desarrollar ICREC que los pacientes en UCI sin sepsis?

Este tópico siempre ha tenido discusión entre los intensivistas a nivel mundial y hasta la fecha se han esclarecido algunos datos importantes.

Las limitaciones vistas en los estudios, son las diferentes pruebas de estimulación utilizadas, los diferentes puntos de corte y las diferentes metodologías y tiempos de aplicación de estas. Las recomendaciones del task Force del colegio americano de Medicina crítica, describen cifras de incidencia que varían entre un 10 a 60%, dependiendo de la patología (3).

Annane y colaboradores, encontraron una prevalencia del 60% de ICREC en pacientes con sepsis al aplicarles el test de metirapona (32).

En la revisión sistemática de Keh y Sprung, describen que la insuficiencia suprarrenal absoluta es rara presentándose solo hasta un 3% en pacientes críticos, mientras que la insuficiencia suprarrenal relativa puede presentarse desde 0 a 77% de los pacientes críticos (66).

Sin embargo el término de insuficiencia suprarrenal relativa ya no es aceptado por consenso (3).

Los pacientes con choque séptico tienen mayor riesgo de desarrollar ICREC que los pacientes sin choque séptico, el porcentaje varia según la serie estudiada. (3,32,49,54,56,58,59,62).

c. Punto de vista de los pacientes

No se describe ya que los pacientes no tuvieron este desenlace aislado.

d. Recomendaciones para la investigación

Dada la pobre evidencia en cuanto a factores de riesgo para el desarrollo de ICREC, se hace necesario, desarrollar estudios de seguimiento a esta población, para establecer mejor sus características desde el ingreso al servicio de urgencias hasta su egreso hospitalario.

Se hace necesario que en los diagnósticos de egreso se consigne la ICREC, como una condición identificable y objeto de tratamiento.

12. Diagnóstico

a. Introducción

La ICREC, es un reto diagnóstico tanto para el clínico, como para el investigador que desea hacer un estudio sobre esta.

A lo largo de la historia se han utilizado diversos métodos diagnósticos, sin llegar al consenso ni a la aceptación general por parte de los profesionales de la salud que se encargan del cuidado del paciente crítico.

Las recomendaciones de consenso (3), adoptaron la prueba de estimulación con ACTH 250 µg, como el mejor método diagnóstico de los pacientes en UCI a pesar de que la prueba de estimulación con 1 µg tiene también una evidencia significativa (39,41,43).

b. Preguntas

¿Cuál es la mejor prueba (Cortisol basal, cortisol post ACTH 1 y 250 µg, cortisol pos test de hipoglucemia inducida por insulina, cortisol pos test de metirapona) para realizar el diagnóstico de ICREC en pacientes con choque séptico en UCI?

Se han establecido distintas pruebas para evaluar el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, dentro de las que cabe mencionar el test con metirapona, test con ACTH de 1 µg y 250 µg, el delta de cortisol postACTH, el test de hipoglucemia inducida por insulina (en el momento el gold estándar), cortisol libre en suero y en orina, por nombrar solo algunos (32, 38-46, 64).

A la fecha, luego de la revisión de la literatura, se recomienda que ante la sospecha de ICREC, dada por hipotensión sostenida, uso de vasopresores de forma prolongada, hipoglucemias refractarias, hiponatremia con hiperkalemia, eosinofilia, acidosis metabólica persistente, cambios en la esfera mental, queda a juicio del medico tratante la realización de un test confirmatorio para el diagnóstico de la ICREC.

En la actualidad el test diagnóstico con mayor evidencia por su sencillez y reproducibilidad para el diagnóstico de ICREC es el test con 250 µg de ACTH, basal y a los 60 minutos de aplicado. (3)

El diagnóstico de ICREC se realiza con el resultado de un cortisol total <10 µg/dl o un delta (Δ) de cortisol < 9 µg/dl. (3)

¿Es necesario realizar una prueba diagnóstica para ICREC en pacientes con choque séptico en UCI?

Debido a que la prevalencia reportada de ICREC en pacientes con choque séptico en algunos estudios alcanza el 60% (32), y en otros hasta 75% (65), el consenso del colegio americano de medicina de cuidado crítico, no recomienda la realización de pruebas diagnósticas en estos pacientes (3).

Igual conclusión se describió en las recomendaciones de las guías internacionales para sepsis y choque séptico (59), los ensayos realizados en la población total, parecen beneficiar a la población a pesar de su resultado post administración de ACTH. Igualmente se ha demostrado que no existe diferencia entre los respondedores y los no respondedores a la prueba de ACRH (56).

c. Evidencia clínica de cada prueba

A la fecha la prueba con mayor evidencia y adoptada por consenso es la realizada con cortisol basal y 60 minutos después de la administración de 250 µg IV de ACTH. (3)

Recomendaciones

El diagnóstico de ICREC se realiza al obtener niveles de cortisol basal total menores o iguales a 10 µg/dl o una elevación menor de 9 µg/dl a los 60 minutos posterior a la administración de 250 µg de ACTH

Nivel Ia Grado de recomendación A

A la fecha el cortisol libre no se recomienda como prueba de rutina.

Nivel IIa Grado de recomendación B

El test de ACTH no debe ser usado para identificar aquellos pacientes con choque séptico que deben recibir corticoides.

Nivel IIa Grado de recomendación B

El diagnóstico de la ICREC, ha tenido variación en las últimas décadas, debido a que en los múltiples estudios se han utilizado diversos test de estimulación y de supresión.

Una complicación adicional, es la medición de cortisol libre y de cortisol total en estados de hipoalbuminemia, especialmente cuando esta es menor de 2,5 g/dl (45).

En los estados de estrés agudo, la proteína fijadora de cortisol disminuye, por lo cual la fracción libre (que ejerce la acción fisiológica) aumenta. Esta es una de las razones por la cual la medición del cortisol total no refleja el nivel de cortisol libre ni su acción (64).

En nuestro medio no esta disponible ampliamente el ensayo para detección de cortisol libre y los ensayos para medición de cortisol total varían de una institución a otra, por lo cual se dificulta un poco mas el diagnóstico acertado de la ICREC. Datos del grupo temático.

El Δ de cortisol, es una medida de la capacidad de respuesta de la glándula suprarrenal, pero no del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, y no es reproducible adecuadamente en los pacientes con choque séptico, sin embargo fue aceptado por el consenso, ya que cuando se comparo con el test de metirapona, Annane y colaboradores encontraron que un Δ de cortisol $< 9 \mu\text{g/dl}$ y un cortisol basal $< 10 \mu\text{g/dl}$ fueron los mejores predictores de insuficiencia suprarrenal en pacientes con choque séptico (32).

No se recomienda a la fecha la utilización del test con 1 μg de ACTH

Nivel IIb Grado de recomendación B

d. Punto de vista de los pacientes

No tenido en cuenta ya que los pacientes no interfieren en la aplicación de la prueba diagnóstica.

e. Recomendaciones para la investigación

Debido a que a la fecha en nuestro país, la medición de cortisol libre no esta estandarizada y la disponibilidad de synacthen (ACTH) esta restringido en algunas UCI, se deben desarrollar protocolos de investigación en cuanto al método diagnóstico disponible, comparado con la prueba de 250 μg de ACTH aceptada como estándar.

13. Tratamiento

a. Introducción.

En este aparte surgió una de las dificultades mas grandes en la guía, debido a que en nuestro medio no se utiliza de manera rutinaria el test de ACTH para el diagnóstico de ICREC, aunque cabe anotar que de acuerdo a las recomendaciones dadas anteriormente, los pacientes en sepsis severa o con choque séptico, no requieren este test y por ende deben recibir suplencia corticosteroidea sin confirmar la ICREC.

Dentro de la revisión de estudios, se encontraron tratamientos con hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona y adición de mineralocorticoides, sin embargo en los últimos estudios adecuadamente realizados, se trataron los pacientes del grupo de tratamiento con hidrocortisona, razón por la cual se recomienda tratar al paciente con ICREC y choque séptico a la fecha solo con hidrocortisona.

b. Preguntas

¿Debe tratarse con suplencia corticosteroide a todo paciente con choque séptico?

Es bien conocido que los corticosteroides poseen efectos hemodinámicos y antiinflamatorios, según este precepto se daría por sobreentendido que todos los pacientes con procesos infecciosos e inflamatorios se beneficiarían de la administración de estos.

Luego de la revisión de la literatura, de los dos metaanálisis realizados por Djillali Annane y colaboradores (54,58) y de los principales consensos (3,59), solo se debe tratar a los pacientes con choque séptico que no respondan a la terapia con cristaloides y vasopresores, ya que no se ha observado mayor beneficio de administrar hidrocortisona en los pacientes con choque séptico que responden a líquidos y vasopresores.

Se recomienda no tratar con corticoides a los pacientes con choque séptico que responden a cristaloides y vasopresores (59).

Hay 6 ensayos clínicos, en donde se evaluó el uso de hidrocortisona en pacientes con choque séptico y un meta-análisis de estos seis estudios, en donde se demostró que al utilizar dosis de hidrocortisona de 200 a 300 mg/día se obtenía una reversibilidad del choque mayor a los 7 días, comparado con los pacientes que no recibían hidrocortisona (49-57).

Los pacientes con choque séptico y en especial los que han tenido pobre respuesta a reemplazo de volumen y/o requieren dosis elevadas o prolongadas de vasopresores, deben ser considerados para recibir hidrocortisona.(3)

Nivel la Grado de recomendación A

¿Los pacientes con ICREC y choque séptico tratados con hidrocortisona en UCI tienen una mayor sobrevida o menor mortalidad que aquellos tratados con terapia de soporte usual?

La evidencia de un posible efecto benéfico de los corticosteroides, se basa en estudios *in vitro*, donde los monocitos destruían las bacterias intracelulares más eficientemente en la presencia de corticosteroides (66).

En pacientes con choque séptico, ocurre una disminución de marcadores proinflamatorios y antiinflamatorios (IL-6, IL-8, IL-10, TNF α), mientras que otros marcadores proinflamatorios aumentan (IL-12). Las dosis bajas de hidrocortisona no alteran la respuesta inmune, así al atenuar la respuesta inflamatoria, sin producir inmunosupresión es un tratamiento que va más allá de la sola estabilización hemodinámica (66).

Si se evalúa el uso de hidrocortisona en el manejo del choque séptico, el meta-análisis dirigido por Djillali Annane (58), arroja como resultado de 15 estudios analizados, las siguientes conclusiones:

Los corticosteroides no modificaron la mortalidad por todas las causas a los 28 días (15 ensayos, n = 2022, riesgo relativo (RR) 0,92; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,75 a 1,14; modelo de efectos aleatorios) ni la mortalidad en el hospital (13 ensayos, n = 1418, RR 0,89, IC del 95%: 0,71 a 1,11; modelo de efectos aleatorios); sin embargo, hubo una heterogeneidad estadísticamente significativa, con pruebas de que ésta estuvo relacionada con la estrategia de dosificación. Los corticosteroides disminuyeron los niveles de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos (4 ensayos, n = 425, RR 0,83, IC del 95%: 0,70 a 0,97), aumentaron la proporción de reversión del choque en el día siete (6 ensayos, n = 728, RR 1,22, IC del 95%: 1,06 a 1,40) y en el día 28 (4 ensayos, n = 425, RR 1,26, IC del 95%: 1,04 a 1,52), sin aumentar la tasa de hemorragia gastroduodenal (10 ensayos, n = 1321, RR 1,16, IC del 95%: 0,82 a 1,65), de sobreinfección (12 ensayos, n = 1705, RR 0,93, IC del 95%: 0,73 a 1,18) y de hiperglicemia (6 ensayos, n = 608, RR 1,22, IC del 95%: 0,84 a 1,78).

En el Segundo meta-análisis (54) realizado sobre esta pregunta, 1 año después, la evaluación de 16 estudios dio como resultado lo siguiente:

Los corticosteroides no cambian la mortalidad a 28 días (15 estudios, n=2022; RR 0,92, IC 95% 0.75-1.14) o mortalidad hospitalaria (13 estudios n=1418; RR 0,89, IC 95% 0.71-1.11). Con heterogeneidad significativa. En el análisis de subgrupos de tratamientos prolongados, definidos como mayores de 5 días con dosis bajas de (< 300 mg al día de hidrocortisona o equivalentes) de corticoides no mostro heterogeneidad significativa. El RR para mortalidad fue de 0,80 a 28 días (5 estudios, n= 465; IC 95% 0.67-0.95), y el RR para egreso hospitalario fue de 0,83 (5 estudios n=465, IC: 0.71-0.97).

El uso de corticoides redujo la mortalidad en unidades de cuidado intensivo (4 estudios, n= 425, RR 0,83, IC:0,70-0,97), aumento la reversibilidad del choque a 7 días (4 estudios, n=425, RR 1,60, IC 95% 1,27-2,03) y a los 28 días (4 estudios, n= 425, RR 1,26, IC 95% 1,04-1,52) sin inducir efectos adversos.

En el último estudio multicéntrico (52 centros), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo CORTICUS, se evaluaron 500 pacientes entre marzo de 2002 y noviembre de 2005. Se incluyeron pacientes con choque séptico con evidencia de disfunción orgánica que no respondía a cristaloides ni a vasopresores. Se aleatorizaron los pacientes a recibir hidrocortisona 50 mg IV QID por cinco días, luego 50 mg IV BID por tres días y luego 50 mg IV QD por tres días. 35% de la cohorte tenía origen de la infección en cavidad abdominal. No hubo diferencia en la mortalidad a 28 días por todas las causas entre aquellos que recibieron hidrocortisona y los que recibieron placebo. Tampoco se observó diferencia en la mortalidad entre los que respondieron al test de estimulación con ACTH, comparados con los que no respondieron. Sin embargo si se observó una diferencia no estadísticamente significativa de nuevos episodios de infección y choque séptico de rebote en el grupo de hidrocortisona (56).

¿Cuánto tiempo debe prolongarse la suplencia con hidrocortisona parenteral en el manejo de la ICREC en el paciente con choque séptico?

Esta pregunta, es difícil de responder acertadamente, ya que los estudios han utilizado esquemas de tratamiento, que varían en la posología, tiempo, vía de administración y resultados.

La duración óptima del tratamiento con glucocorticoides no está aclarada aun. Se debe tratar con hidrocortisona a los pacientes con choque séptico que no responden a líquidos ni vasopresores por 7 días o más antes de empezar la disminución gradual (3).

Un meta-análisis que incluyó 6 estudios (49,50,51,52,53,56) demostró mayor reversibilidad del choque al día 7, sin beneficios en la mortalidad, aunque con una tendencia positiva en los ensayos que se utilizaron dosis bajas y mayores a 7 días.

El tratamiento debe ser vigilado, teniendo en cuenta la respuesta hemodinámica y clínica del paciente, por lo que la prolongación del tratamiento dependerá de la respuesta de este.

La duración óptima del tratamiento con hidrocortisona debe ser de 7 días mínimo, antes de iniciar el retiro gradual de hidrocortisona.(3,55)

Nivel I Grado de Recomendación A.

¿Cuál es la dosis apropiada de hidrocortisona en pacientes con choque séptico e ICREC?

Los estudios realizados antes de 1992, mostraban datos positivos sobre el tratamiento de metilprednisolona 30 mg/kg o su equivalente de hidrocortisona o dexametasona. Sin

embargo 2 meta-análisis demostraron que las dosis altas de corticosteroides en pacientes con choque séptico no eran efectivas, e incluso podían producir daño.(66)

Las dosis mayores de 300 mg/día de hidrocortisona, aumentan el riesgo de miopatía y riesgo de infección (3).

En el contexto de terapia corticosteride en choque séptico dosis altas se refieren a 30 mg/kg de metilprednisolona o equivalentes, administrados cuatro veces al día en 1 ó 2 días. Los ensayos clínicos recientes utilizaron dosis de 200 a 300 mg/día de hidrocortisona por 5 a 7 días ó mas (49,50,52,53,56).

La dosis de hidrocortisona en pacientes con choque séptico debe ser de 200 mg/día divididos en cuatro dosis, o como bolo de 100 mg, seguidos de una infusión continua de 10 mg/h.

Nivel IIa Grado de recomendación B

El tratamiento debe ser retirado de manera titulada y no abruptamente. Disminuir gradualmente cada 2 a 3 días, evaluando la respuesta clínica del paciente.

Nivel IIa Grado de recomendación B

Los glucocorticoides producen una regulación a la baja de los receptores de sus receptores en la mayoría de las células, potenciando el fenómeno de rebote con su suspensión abrupta (35).

No se recomienda tratar a los pacientes con choque séptico e ICREC con dosis altas de hidrocortisona.

Nivel Ib Grado de recomendación A.

c. Punto de vista de los pacientes

No tenido en cuenta ya que los pacientes no tuvieron este desenlace aislado.

d. Recomendaciones para la investigación

Faltan estudios para el control de la sepsis severa con dosis bajas de glucocorticoides.

Faltan estudios de países en vías de desarrollo para definir el tratamiento de la ICREC en choque séptico.

Faltan estudios para encontrar el momento adecuado de inicio de la suplencia de glucocorticoides en choque séptico.

No se ha evaluado claramente el papel adicional de la adición de mineralocorticoides en el manejo del choque séptico.

14. Información para los pacientes y de divulgación

15. Evaluación de la viabilidad financiera (suficiencia de la unidad de pago por capitación para cubrir acciones que se propone si no están incluidas en el POS)

- a. Métodos
- b. Resultados
- c. Recomendaciones

16. Evaluación de la viabilidad jurídica (suficiencia de la unidad de pago por capitación para cubrir acciones que se propone si no están incluidas en el POS)

- d. Métodos
- e. Resultados
- f. Recomendaciones

17. Tabla de artículos incluidos en cada pregunta con su calificación en niveles de evidencia y grados de recomendación.

Pregunta (o subpregunta): ¿Tienen los pacientes con sepsis severa o en choque séptico en UCI mayor riesgo de de

Referencia	Diseño	Calidad ¶	Numero de pacientes	Tipo de pacientes
<p>Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, Tsagarakis S, Singer M, Chrousos GP, Zaloga G, Bokhari F, Vogeser M; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2008 Jun;36(6):1937-49</p>	<p>Consenso</p>	<p>+</p>	<p>No aplica</p>	<p>No aplica</p>

<p>Annane D, Maxime V, Ibrahim F, et al: Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1319-1326.</p>	<p>Estudio de cohorte</p>	<p>+</p>	<p>101</p>	<p>Septicos, no septicos en UCI y sanos</p>
--	---------------------------	----------	------------	---

--	--	--	--	--

<p>Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign:</p>	<p>Consenso</p>	<p>+</p>	<p>No aplica</p>	<p>Septicos</p>
--	-----------------	----------	------------------	-----------------

<p>international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008 Jan;36(1):296-327</p>				
<p>Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B; CUB-Rea Network. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2003;168(2):165-72.</p>	<p>Creación de una base de datos en red. Revisión</p>	<p>-</p>	<p>100,554</p>	<p>Pacientes que ingresaban a UCI</p>

Keh D, Sprung C. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: An evidence-based review. Crit Care Med 2004; 32[Suppl.]:S527–S533	Revisión sistemática. Consenso metodología Delphi	++	No aplica	Septicos y en choque séptico
---	---	----	-----------	------------------------------

¶ Calidad del estudio corresponde a la calificación asignada en la plantilla de calificación, se califica en la escala (++, +, -). Para series de caso la

£ Consistencia se refiere a la similitud de efecto o recomendaciones entre diferentes estudios

§ Aplicabilidad en mis pacientes (del inglés "Directness") hace referencia al grado en el cual la población, las intervenciones y los resultados p

¥ En otros factores se pueden incluir notas sobre: imprecisión de los datos (intervalos de confianza), fuerza de la asociación (medida en OR, RR viceversa), Plausibilidad del efecto (a la luz del conocimiento general que tan creíble es la explicación), confusión (existencia de un tercer factor)

Adaptado de: Goldsmith MR, Bankhead CR, Austoker J. Synthesising quantitative and qualitative research in evidence-based patient information. J Epidemiol Community Health. 2007

Pregunta (o subpregunta): ¿Cuál es la mejor prueba (Cortisol basal, cortisol post ACTH 1 y 250 mg, cortisol pos test)

Referencia	Diseño	Calidad ¶	Numero de pacientes	Tipo de pacientes
------------	--------	-----------	---------------------	-------------------

<p>Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, Tsagarakis S, Singer M, Chrousos GP, Zaloga G, Bokhari F, Vogeser M; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2008 Jun;36(6):1937-49</p>	<p>Consenso</p>	<p>+</p>	<p>No aplica</p>	<p>No aplica</p>
--	-----------------	----------	------------------	------------------

<p>Annane D, Maxime V, Ibrahim F, et al: Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1319-1326.</p>	<p>Estudio de cohorte</p>	<p>+</p>	<p>101</p>	<p>Septicos, no septicos en UCI y sanos</p>
--	---------------------------	----------	------------	---

<p>. González-González JG, De la Garza-Hernández NE, Mancillas-Adame LG, Montes-Villarreal J, Villarreal-Pérez JZ. A high-sensitivity test in the assessment of adrenocortical insufficiency: 10 microg vs 250 microg cosyntropin dose assessment of adrenocortical insufficiency. J Endocrinol. 1998 ;159:275-80.</p>	<p>Estudio de pruebas diagnósticas</p>	<p>++</p>	<p>46</p>	<p>Sanos; y con patologías como Addison, Síndrome de Sheehan, adenoma hipofisiario, uso de corticoides recientes</p>

<p>Siraux V, De Backer D, Yalavatti G, Mélot C, Gervy C, Mockel J, Vincent JL. Relative adrenal insufficiency in patients with septic shock: comparison of low-dose and conventional corticotropin tests. Crit Care Med. 2005 Nov;33(11):2479-86.</p>	<p>Estudio de pruebas diagnósticas</p>	<p>++</p>	<p>46</p>	<p>Pacientes con choque séptico</p>
<p>Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. Ann Intern Med. 2003 5;139:194-204.</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>++</p>	<p>No precisa</p>	<p>Sanos, insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria</p>

<p>Giordano R, Picu A, Bonelli L, Balbo M, Berardelli R, Marinazzo E, Corneli G, Ghigo E, Arvat E. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis evaluation in patients with hypothalamo-pituitary disorders: comparison of different provocative tests. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 68:935-41.</p>	<p>Estudio de pruebas diagnósticas</p>	<p>++</p>	<p>31</p>	<p>Pacientes neuroquirurgicos intervención general y en hipófisis.</p>
--	--	-----------	-----------	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

Loisa P, Uusaro A, Ruokonen E. A single adrenocorticotrophic hormone stimulation test does not reveal adrenal insufficiency in septic shock. Anesth Analg. 2005 Dec;101(6):1792-8	Estudio de cohorte prospectivo	+	60	20 paciente sépticos 20 pacientes con choque sépticos. 20 pacientes sin sepsis en UCI
Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, Greenman Y, Limor R, Stern N. Low-dose (1 mcg) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 mcg) test. Clinical Endocrinology (2000) 52, 633-640.	Estudio de cohorte comparativo	+	89	27 controles sanos, 43 pacientes con enfermedad hipofisiaria y función del eje normal, 19 pacientes con enfermedad hipofisiaria y alteración del eje.
Contreras LN, Arregger AL, Persi GG, Gonzalez NS, Cardoso EM A new less-invasive and more informative low-dose ACTH test: salivary steroids in response to intramuscular corticotrophin. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 Dec;61(6):675-82.	Estudio de pruebas diagnósticas	+	41	22 sanos, 19 con insuficiencia suprarrenal

Arafah B: Hypothalamic-pituitary-adrenal function during critical illness: Limitations of current assessment methods. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3725-3745.	Revisión crítica	+	No aplica	Pacientes críticamente enfermos
Salgado DR, Verdeal JC, Rocco JR. Adrenal function testing in patients with septic shock. Crit Care. 2006;10(5):R149	Estudio no intervencional prospectivo	++	102	Pacientes con choque séptico
Bendel S, Karlsson S, Pettilä V, Loisa P, Varpula M, Ruokonen E; Finn, sepsis Study Group. Free cortisol in sepsis and septic shock. Anesth Analg. 2008 Jun;106:1813-9	Estudio prospectivo	+	125	62 con sepsis severa y 63 con choque séptico

¶ Calidad del estudio corresponde a la calificación asignada en la plantilla de calificación, se califica en la escala (++, +, -). Para series de caso la

£ Consistencia se refiere a la similitud de efecto o recomendaciones entre diferentes estudios

§ Aplicabilidad en mis pacientes (del inglés "Directness") hace referencia al grado en el cual la población, las intervenciones y los resultados p

¥ En otros factores se pueden incluir notas sobre: imprecisión de los datos (intervalos de confianza), fuerza de la asociación (medida en OR, RR viceversa), Plausibilidad del efecto (a la luz del conocimiento general que tan creíble es la explicación), confusión (existencia de un tercer factor

Adaptado de: Goldsmith MR, Bankhead CR, Austoker J. Synthesising quantitative and qualitative research in evidence-based patient information. J Epidemiol Community Health. 2007

Pregunta (o subpregunta): ¿Es necesario realizar una prueba diagnóstica para ICREC en pacientes con choque séptico?

Referencia	Diseño	Calidad ¶	Numero de pacientes	Tipo de pacientes
------------	--------	-----------	---------------------	-------------------

<p>Annane D, Maxime V, Ibrahim F, et al: Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1319-1326.</p>	<p>Estudio de cohorte</p>	<p>+</p>	<p>101</p>	<p>Septicos, no septicos en UCI y sanos</p>
--	---------------------------	----------	------------	---

--	--	--	--	--

<p>Annane D, Sébille V, Troché G, Raphaël J, Gajdos P, Bellissant E. A 3-Level Prognostic Classification in Septic Shock Based on Cortisol Levels and Cortisol Response to Corticotropin. JAMA, Feb 2000; 283: 1038 - 1045.</p>	<p>Cohorte prospectivo</p>	<p>++</p>	<p>189</p>	<p>Pacientes con choque séptico</p>
---	----------------------------	-----------	------------	-------------------------------------

<p>Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign:</p>	<p>Consenso. Guías Internacionales</p>	<p>++</p>	<p>No aplica</p>	<p>Pacientes con sepsis y choque séptico</p>
--	--	-----------	------------------	--

international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008 Jan;36(1):296-327				
--	--	--	--	--

<p>Briegel J, Forst H, Haller M, et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. Crit Care Med 1999; 27:723–732.</p>	<p>Unicentrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego</p>	<p>++</p>	<p>40</p>	<p>Pacientes con choque séptico ó que requiriera soporte vasopresor, sin haber recibido inotropicos.</p>
<p>Sprung CL, Annane D, Keh D, et al: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 2008; 358:111–124.</p>	<p>Multicéntrico, aleatorizado, placebo controlado, doble ciego</p>	<p>++</p>	<p>499</p>	<p>Pacientes con choque séptico</p>

¶ Calidad del estudio corresponde a la calificación asignada en la plantilla de calificación, se califica en la escala (++, +, -). Para series de caso la

£ Consistencia se refiere a la similitud de efecto o recomendaciones entre diferentes estudios

§ Aplicabilidad en mis pacientes (del inglés "Directness") hace referencia al grado en el cual la población, las intervenciones y los resultados p

¥ En otros factores se pueden incluir notas sobre: imprecisión de los datos (intervalos de confianza), fuerza de la asociación (medida en OR, RR viceversa), Plausibilidad del efecto (a la luz del conocimiento general que tan creible es la explicación), confusión (existencia de un tercer factor

Adaptado de: Goldsmith MR, Bankhead CR, Austoker J. Synthesising quantitative and qualitative research in evidence-based patient information. J Epidemiol Community Health. 2007

Pregunta (o subpregunta): ¿Debe tratarse con suplementación corticosteroide a todo paciente con choque séptico? 6 ref

Referencia	Diseño	Calidad ¶	Numero de pacientes	Tipo de pacientes
<p>Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, Tsagarakis S, Singer M, Chrousos GP, Zaloga G, Bokhari F, Vogeser M; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2008 Jun;36(6):1937-49</p>	<p>Consenso</p>	<p>+</p>	<p>No aplica</p>	<p>No aplica</p>

<p>Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign:</p>	<p>Consenso. Guías Internacionales</p>	<p>++</p>	<p>No aplica</p>	<p>Pacientes con sepsis y choque séptico</p>
--	--	-----------	------------------	--

international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008 Jan;36(1):296-327				
--	--	--	--	--

<p>Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al: Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: A systematic review and metaanalysis. BMJ 2004; 329:480–489 .</p>	<p>Revisión sistemática. Meta-análisis</p>	<p>++</p>	<p>2063</p>	<p>Sepsis severa y en choque séptico</p>
--	--	-----------	-------------	--

<p>Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroides para el tratamiento de la sepsis severa y el shock séptico (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).</p>	<p>Revisión sistemática. Meta-análisis</p>	<p>++</p>	<p>2023</p>	<p>Pacientes con sepsis severa y choque séptico</p>
---	--	-----------	-------------	---

--

--	--	--

<p>Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002; 288:862–871.</p>	<p>Estudio con grupo paralelo, placebo controlado, aleatorizado</p>	<p>++</p>	<p>300</p>	<p>Pacientes con choque séptico</p>
--	---	-----------	------------	-------------------------------------

Chawla K, Kupfer Y, Tessler S: Hydrocortisone reverses refractory septic shock. Crit Care Med 1999; 27(Suppl):A33.	Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego.	++	44	Pacientes con choque séptico
--	---	----	----	------------------------------

¶ Calidad del estudio corresponde a la calificación asignada en la plantilla de calificación, se califica en la escala (++, +, -). Para series de caso la
£ Consistencia se refiere a la similitud de efecto o recomendaciones entre diferentes estudios
§ Aplicabilidad en mis pacientes (del inglés "Directness") hace referencia al grado en el cual la población, las intervenciones y los resultados p
¥ En otros factores se pueden incluir notas sobre: imprecisión de los datos (intervalos de confianza), fuerza de la asociación (medida en OR, RR viceversa), Plausibilidad del efecto (a la luz del conocimiento general que tan creíble es la explicación), confusión (existencia de un tercer factor

Adaptado de: Goldsmith MR, Bankhead CR, Austoker J. Synthesising quantitative and qualitative research in evidence-based patient information. J Epidemiol Community Health. 2007

Pregunta (o subpregunta): ¿Los pacientes con ICREC y choque séptico tratados con hidrocortisona en UCI tienen u				
Referencia	Diseño	Calidad ¶	Numero de pacientes	Tipo de pacientes
Keh D, Sprung C. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: An evidence-based review. Crit Care Med 2004; 32[Suppl.]:S527–S533	Revisión sistemática. Consenso metodología Delphi	++	No aplica	Septicos y en choque séptico

<p>Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al: Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: A systematic review and metaanalysis. BMJ 2004; 329:480–489 .</p>	<p>Revisión sistemática. Meta-análisis</p>	<p>++</p>	<p>2063</p>	<p>Sepsis severa y en choque séptico</p>
--	--	-----------	-------------	--

<p>Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroides para el tratamiento de la sepsis severa y el shock séptico (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).</p>	<p>Revisión sistemática. Meta-análisis</p>	<p>++</p>	<p>2023</p>	<p>Pacientes con sepsis severa y choque séptico</p>
---	--	-----------	-------------	---

Sprung CL, Annane D, Keh D, et al: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 2008; 358:111–124.	Multicéntrico, aleatorizado, placebo controlado, doble ciego	++	499	Pacientes con choque séptico

¶ Calidad del estudio corresponde a la calificación asignada en la plantilla de calificación, se califica en la escala (++, +, -). Para series de caso la
£ Consistencia se refiere a la similitud de efecto o recomendaciones entre diferentes estudios
§ Aplicabilidad en mis pacientes (del inglés "Directness") hace referencia al grado en el cual la población, las intervenciones y los resultados p

¥ En otros factores se pueden incluir notas sobre: imprecisión de los datos (intervalos de confianza), fuerza de la asociación (medida en OR, RR, viceversa), Plausibilidad del efecto (a la luz del conocimiento general que tan creíble es la explicación), confusión (existencia de un tercer factor)

Adaptado de: Goldsmith MR, Bankhead CR, Austoker J. Synthesising quantitative and qualitative research in evidence-based patient information. J Epidemiol Community Health. 2007

Pregunta (o subpregunta): ¿Cuánto tiempo debe prolongarse la suplencia con hidrocortisona parenteral en el man

Referencia	Diseño	Calidad ¶¶	Numero de pacientes	Tipo de pacientes
<p>Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, Tsagarakis S, Singer M, Chrousos GP, Zaloga G, Bokhari F, Vogeser M; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2008 Jun;36(6):1937-49</p>	<p>Consenso</p>	<p>+</p>	<p>No aplica</p>	<p>No aplica</p>

<p>Minnecci PC, Deans KJ, Banks SM, et al: Meta-analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. Ann Intern Med 2004; 141:47-56.</p>	<p>Meta-análisis</p>	<p>++</p>	<p>No decritos</p>	<p>Pacientes sépticos</p>
---	----------------------	-----------	--------------------	---------------------------

¶ Calidad del estudio corresponde a la calificación asignada en la plantilla de calificación, se califica en la escala (++, +, -). Para series de caso la

£ Consistencia se refiere a la similitud de efecto o recomendaciones entre diferentes estudios

§ Aplicabilidad en mis pacientes (del inglés "Directness") hace referencia al grado en el cual la población, las intervenciones y los resultados p

¥ En otros factores se pueden incluir notas sobre: imprecisión de los datos (intervalos de confianza), fuerza de la asociación (medida en OR, RR, viceversa), Plausibilidad del efecto (a la luz del conocimiento general que tan creíble es la explicación), confusión (existencia de un tercer factor)

Adaptado de: Goldsmith MR, Bankhead CR, Austoker J. Synthesising quantitative and qualitative research in evidence-based patient information. J Epidemiol Community Health. 2007

Pregunta (o subpregunta): ¿Cuál es la dosis apropiada de hidrocortisona en pacientes con choque séptico e ICREC?

Referencia	Diseño	Calidad ¶	Numero de pacientes	Tipo de pacientes
------------	--------	-----------	---------------------	-------------------

<p>Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, Tsagarakis S, Singer M, Chrousos GP, Zaloga G, Bokhari F, Vogeser M; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2008 Jun;36(6):1937-49</p>	<p>Consenso</p>	<p>+</p>	<p>No aplica</p>	<p>No aplica</p>
--	-----------------	----------	------------------	------------------

<p>Minnecci PC, Deans KJ, Banks SM, et al: Meta-analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. Ann Intern Med 2004; 141:47-56.</p>	<p>Meta-análisis</p>	<p>++</p>	<p>No decritos</p>	<p>Pacientes sépticos</p>
---	----------------------	-----------	--------------------	---------------------------

Keh D, Sprung C. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: An evidence-based review. Crit Care Med 2004; 32[Suppl.]:S527–S533	Revisión sistemática. Consenso metodología Delphi	++	No aplica	Septicos y en choque séptico

<p>Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002; 288:862–871.</p>	<p>Estudio con grupo paralelo, placebo controlado, aleatorizado</p>	<p>++</p>	<p>300</p>	<p>Pacientes con choque séptico</p>
--	---	-----------	------------	-------------------------------------

<p>Chawla K, Kupfer Y, Tessler S: Hydrocortisone reverses refractory septic shock. Crit Care Med 1999; 27(Suppl):A33.</p>	<p>Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego.</p>	<p>++</p>	<p>44</p>	<p>Pacientes con choque séptico</p>
---	--	-----------	-----------	-------------------------------------

<p>Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med 1998; 26:645-650 .</p>	<p>Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego.</p>	<p>++</p>	<p>41</p>	<p>Pacientes con choque séptico que requerian catecolaminas por mas de 48 h.</p>
---	--	-----------	-----------	--

<p>Briegel J, Forst H, Haller M, et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. Crit Care Med 1999; 27:723–732.</p>	<p>Unicentrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego</p>	<p>++</p>	<p>40</p>	<p>Pacientes con choque séptico ó que requiriera soporte vasopresor, sin haber recibido inotropicos.</p>
<p>Sprung CL, Annane D, Keh D, et al: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 2008; 358:111–124.</p>	<p>Multicéntrico, aleatorizado, placebo controlado, doble ciego</p>	<p>++</p>	<p>499</p>	<p>Pacientes con choque séptico</p>

¶ Calidad del estudio corresponde a la calificación asignada en la plantilla de calificación, se califica en la escala (++, +, -). Para series de caso la

£ Consistencia se refiere a la similitud de efecto o recomendaciones entre diferentes estudios

§ Aplicabilidad en mis pacientes (del inglés "Directness") hace referencia al grado en el cual la población, las intervenciones y los resultados p

¥ En otros factores se pueden incluir notas sobre: imprecisión de los datos (intervalos de confianza), fuerza de la asociación (medida en OR, RR viceversa), Plausibilidad del efecto (a la luz del conocimiento general que tan creible es la explicación), confusión (existencia de un tercer factor

Adaptado de: Goldsmith MR, Bankhead CR, Austoker J. Synthesising quantitative and qualitative research in evidence-based patient information. J Epidemiol Community Health. 2007

18. Listado total de recomendaciones con su calificación en niveles de evidencia y grados de recomendación

El diagnóstico de ICREC se realiza al obtener niveles de cortisol basal total menores o iguales a 10 µg/dl o una elevación menor de 9 µg/dl a los 60 minutos posterior a la administración de 250 µg de ACTH. Nivel Ib Grado de recomendación A

A la fecha el cortisol libre no se recomienda como prueba de rutina. Nivel IIa Grado de recomendación B

El test de ACTH no debe ser usado para identificar aquellos pacientes con choque séptico que deben recibir corticoides. Nivel IIa Grado de recomendación B

No se recomienda a la fecha la utilización del test con 1 µg de ACTH. Nivel IIb Grado de recomendación B

Los pacientes con choque séptico y en especial los que han tenido pobre respuesta a reemplazo de volumen y/o requieren dosis elevadas o prolongadas de vasopresores, deben ser considerados para recibir hidrocortisona. Nivel Ib Grado de recomendación A

La duración óptima del tratamiento con hidrocortisona debe ser de 7 días mínimo, antes de iniciar el retiro gradual de hidrocortisona. Nivel Ib Grado de recomendación A.

La dosis de hidrocortisona en pacientes con choque séptico debe ser de 200 mg/día divididos en cuatro dosis, o como bolo de 100 mg, seguidos de una infusión continua de 10 mg/h. Nivel IIa Grado de recomendación B

El tratamiento debe ser retirado de manera titulada y no abruptamente. Disminuir gradualmente cada 2 a 3 días, evaluando la respuesta clínica del paciente. Nivel IIa grado de recomendación B

No se recomienda tratar a los pacientes con choque séptico e ICREC con dosis altas de hidrocortisona. Nivel Ib Grado de recomendación A.

19. Tabla de recomendaciones para la investigación

Preguntas	Recomendaciones para la investigación
<p>¿Tienen los pacientes con sepsis severa o en choque séptico en UCI mayor riesgo de desarrollar ICREC que los pacientes en UCI sin sepsis?</p>	<p>Desarrollar estudios de seguimiento a la población con choque séptico, para establecer mejor sus características desde el ingreso al servicio de urgencias hasta su egreso hospitalario.</p>
<p>¿Cuál es la mejor prueba Cortisol basal, cortisol post ACTH 1 y 250 mcg, cortisol pos test de hipoglucemia inducida por insulina, cortisol pos test de metirapona para realizar el diagnóstico de ICREC en pacientes con choque séptico en UCI?</p>	<p>Desarrollar protocolos de investigación en cuanto al método diagnóstico disponible, comparado con la prueba de 250 µg de ACTH aceptada como estándar.</p>
<p>¿Debe tratarse con suplencia corticosteroide a todo paciente con choque séptico?</p> <p>¿Cuánto tiempo debe prolongarse la suplencia con hidrocortisona parenteral en el manejo de la ICREC en el paciente con choque séptico?</p> <p>¿Cuál es la dosis apropiada de hidrocortisona en pacientes con choque séptico e ICREC?</p> <p>¿Los pacientes con ICREC y choque séptico tratados con hidrocortisona en UCI tienen una mayor sobrevida o menor mortalidad que aquellos tratados con terapia de soporte usual?</p>	<p>Faltan estudios para el control de la sepsis severa con dosis bajas de glucocorticoides. Faltan estudios de países en vías de desarrollo para definir el tratamiento de la ICREC en choque séptico.</p> <p>Faltan estudios para encontrar el momento adecuado de inicio de la suplencia de glucocorticoides en choque séptico.</p> <p>No se ha evaluado claramente el papel adicional de la adición de mineralocorticoides en el manejo del choque séptico.</p> <p>Faltan estudios para determinar la mortalidad por choque séptico en nuestro país.</p>

20. Claves en la implementación

La implementación de las guías, debe ser realizada de manera institucional y debe ser evaluada por cada lector, para que según las disponibilidad de sus medios diagnósticos, sus medios de tratamiento y recursos propios, pueda aplicarla de la mejor manera posible a los pacientes con ICREC en choque séptico en la unidad de cuidado intensivo.

21. Referencias

1. Ruiz A, Morillo L. Epidemiología Clínica, Investigación clínica aplicada, Editorial médica panamericana. 2004: 525-537.
2. Knottneurs J, The evidence base of clinical diagnosis. BMJ books, 2002 1-18. http://www.mbeonline.com.ar/que_es_mbe.php.
3. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, Tsagarakis S, Singer M, Chrousos GP, Zaloga G, Bokhari F, Vogeser M; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2008 Jun;36(6):1937-49.
4. Rios L, Odueyungbo A, Moitri M, Rahman M, Thabane L. Quality of reporting of randomized controlled trials in general endocrinology literature. J Clin. Endocrinol. Metab., Rapid Electronic Publication first published on Jun 26, 2008 as doi:doi:10.1210/jc.2008-0817.
5. Institute of medicine, in field, M.J and Lohr, K.N (Eds), Clinical practice Guidelines: Directions for a new program, National Academy press, 1990.
6. Washington, D.C. Hayward RSA. User's Guides to the Medical Literature: VIII. How to use Clinical Practice Guidelines. Are the recommendations valid? JAMA 1995; 274:570-74
7. Lozano JM, Cuervo LG. Desarrollo de guías de práctica clínica. En: Ruiz A, Morillo L (Eds). Epidemiología Clínica. Investigación clínica Aplicada. Bogotá: Editorial Médica Panamericana, 2004: 373:394.
8. Oxman AD, Sackett DL, guyatt GH, for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's Guides to the Medical Literature. I. How to Get Started. JAMA 1993; 270:2093-5.

9. Hayward RSA. User's Guides to the Medical Literature: VIII. How to use Clinical Practice Guidelines. Are the recommendations valid? *JAMA* 1995; 274:570-74
10. Tan KB. Clinical Practice Guidelines: a critical review. *International Journal Of Health Care Quality Assurance*. Vol 19 No 2, 2006:195-220.
11. Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: Guidelines for guidelines. *Health Res Policy Syst*. 2006 Nov 21;4:13.
12. AGREE: Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) Collaboration. <http://www.agreecollaboration.org>.
13. Hall J, Schmidt G, Wood L. Acute Adrenal Insufficiency, Principles of critical care medicine 3rd Ed, 2005: 1219-1230.
14. Gannon T, Britt R, Weireter L, Cole F, Collins J, Britt L, Adrenal Insufficiency in the Critically Ill Trauma Population. *The American Surgeon* 2006;72:373-376.
15. Miller DB, O'Callaghan JP, Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metab Clin Exp* 2002;51:1-10.
16. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351-1362.
17. Papanicolaou DA, Tsigos C, Oldfield EH, Chrousos GP. Acute glucocorticoid deficiency is associated with plasma elevations of interleukin-6: does the latter participate in the symptomatology of the steroid withdrawal syndrome and adrenal insufficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jun;81(6):2303-6.
18. Johnson KL, Renn C. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Critical Illness. *AACN Clinical Issues* 2006;17: 39-49.
19. Knapp PE, Arum S, Melby: Relative adrenal insufficiency in critical illness: a review of the evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2004 11:147-152.
20. Ho JT, Al Musalhi H, Chapman MJ, et al. Septic shock and sepsis: A comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 91: 105-114.
21. Arlt W, Stewart PM: Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 293-313.

22. Liu J, Heikkila P, Meng QH et al: Expression of low and high density lipoprotein receptor genes in human adrenals. *Eur J endocrinol* 2000;142:677-682.
23. Rhen T ., Cidlowski J. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-23.
24. Hafezi-Moghadam A, Simoncini T, Yang Z, et al: Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by nontranscriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med* 2002; 8:473–479.
25. Gonzalez Hélène, Nardi O, Annane D. Relative Adrenal Failure in the ICU: An Identifiable Problem Requiring Treatment. *Crit Care Clin* 2006; 22: 105– 118.
26. Widmer IE, Puder JJ, Konig C et al: Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4579-4586.
27. Reeman B, VeverkaT, Lambert P, Boysen D, Relative Adrenal Insufficiency Among Trauma Patients in a Community Hospital. *Curr Surg* 2005, 62:633-637.
28. Offner PJ, Moore EE, Ciesla D. The adrenal response after severe trauma *Am J Surg.* 2002 Dec;184(6):649-53.
29. Rivers EP, Gaspari M, Saad GA, Mlynarek M, Fath J, Horst HM, Wortsman J. Adrenal insufficiency in high-risk surgical ICU patients. *Chest.* 2001 Mar;119(3):889-96.
30. Reiff DA, Harkins CL, McGwin G Jr, Cross JM, Rue LW 3rd: Risk factors associated with adrenal insufficiency in severely injured burn patients. *J Burn Care Res.* 2007 Nov-Dec;28(6):854-8.
31. Hoshino Y, Yamashita N, Nakamura T, Iwamoto A: Prospective examination of adrenocortical function in advance AIDS patients. *Endocrine Journal* 2002;46:641-647.
32. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, et al: Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1319-1326.
33. Meduri GU, Yates CR: Systemic inflammation associated glucocorticoid resistance and outcome of ARDS. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1024:24-53.
34. Chikanza IC, Kozaci D, Chernajovsky Y: The molecular and celular basis of corticosteroid resistance. *J Endocrinol* 2003; 179:301-310.

35. Schaaf MJ, Cidlowski JA: Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;83:37-48.
36. Lewis J, Cidlowski JA: The Physiology of Human Glucocorticoid Receptor (hGR) and Glucocorticoid Resistance *Ann N Y acad Sci* 2006;20:2414-2416.
37. Group composition. *Health Res Policy Syst* 2006.
38. González-González JG, De la Garza-Hernández NE, Mancillas-Adame LG, Montes-Villarreal J, Villarreal-Pérez JZ. A high-sensitivity test in the assessment of adrenocortical insufficiency: 10 microg vs 250 microg cosyntropin dose assessment of adrenocortical insufficiency. *J Endocrinol.* 1998 ;159:275-80.
39. Siraux V, De Backer D, Yalavatti G, Mélot C, Gervy C, Mockel J, Vincent JL. Relative adrenal insufficiency in patients with septic shock: comparison of low-dose and conventional corticotropin tests. *Crit Care Med.* 2005 Nov;33(11):2479-86.
40. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003 5;139:194-204.
41. Giordano R, Picu A, Bonelli L, Balbo M, Berardelli R, Marinazzo E, Corneli G, Ghigo E, Arvat E. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis evaluation in patients with hypothalamo-pituitary disorders: comparison of different provocative tests. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68:935-41.
42. Loisa P, Uusaro A, Ruokonen E. A single adrenocorticotrophic hormone stimulation test does not reveal adrenal insufficiency in septic shock. *Anesth Analg.* 2005 Dec;101(6):1792-8
43. Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, Greenman Y, Limor R, Stern N. Low-dose (1 mg) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 mg) test. *Clinical Endocrinology* (2000) 52, 633-640.
44. Contreras LN, Arregger AL, Persi GG, Gonzalez NS, Cardoso EM A new less-invasive and more informative low-dose ACTH test: salivary steroids in response to intramuscular corticotrophin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Dec;61(6):675-82.
45. Arafah B: Hypotalamic-pituitary-adrenal function during critical illness: Limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3725-3745.

46. Salgado DR, Verdeal JC, Rocco JR. Adrenal function testing in patients with septic shock. *Crit Care*. 2006;10(5):R149
47. Journey TH, Cockrell JL Jr, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. *Chest*. 1987 Aug;92(2):292-5
48. Reincke M, Allolio B, Wurth G, Winkelmann W. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Critical Illness: Response to Dexamethasone and Corticotropin-Releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 151-156.
49. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862–871.
50. Chawla K, Kupfer Y, Tessler S: Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27(Suppl):A33. Abstract.
51. Opper M, Schindler R, Husuang C, et al: Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:2457–2464.
52. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645–650 .
53. Briegel J, Forst H, Haller M, et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723–732.
54. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al: Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: A systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2004; 329:480–489 .
55. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, et al: Meta-analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 2004; 141:47–56.
56. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. The CORTICUS study. *N Engl J Med* 2008; 358:111–124.
57. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Güven M, Kelestimur F, Tutus A. Physiological-dose steroid therapy in sepsis. *Critical Care* 2002, 6:251-258

58. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroides para el tratamiento de la sepsis severa y el shock séptico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
59. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008 Jan;36(1):296-327
60. ACCP/SCCM American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine* 1992;20(6):864-74.
61. Angus D, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine* 2001;29(7):1303-10.
62. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B; CUB-Rea Network. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003;168(2):165-72.
63. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:1471-7.
64. Bendel S, Karlsson S, Pettilä V, Loisa P, Varpula M, Ruokonen E; Finn, sepsis Study Group. Free cortisol in sepsis and septic shock. *Anesth Analg*. 2008 Jun;106:1813-9
65. Annane D, Sébille V, Troché G, Raphaël J, Gajdos P, Bellissant E. A 3-Level Prognostic Classification in Septic Shock Based on Cortisol Levels and Cortisol Response to Corticotropin. *JAMA*, Feb 2000; 283: 1038 - 1045.

66. Keh D, Sprung C. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32[Suppl.]:S527–S533
67. Hamraniah AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurement of free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350:1629-1638.
68. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27:Suppl 1: S3-S9.
69. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med.* 2003; 31:946-55
70. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA.* 2009;301(22):2362-75.
71. Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14:52-58.
72. Leighton C, Maceira D. Guía básica de política: toma de decisiones para la equidad en la reforma del sector salud. Washington DC: LACRSS; 1999. Pp. 8-10.
73. Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 13. Applicability, transferability and adaptation. *Health Research Policy and Systems* 2006, 4:25 doi:10.1186/1478-4505-4-25.
74. Gomez-Doblas JJ. Implementación de guías clínicas. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59 Suppl 3:29-35.
75. Oxman AD, Schünemann HJ, Fretheim A. Improving the Use of Research Evidence in Guideline Development: 12. Incorporating considerations of equity. *Health Res Policy Syst* 2006; 4: 24.
76. Comisión de regulación de salud. Acuerdo 3 del 2009. Por el cual se aclara y se actualizan integralmente los Planes Obligatorios de Salud de los Regímenes Contributivo y Subsidiado.
77. Cabana MD, Flores G. The role of clinical practice guidelines in enhancing quality and reducing racial/ethnic disparities in paediatrics. *Paediatric respiratory reviews* 2002, 3 (1): 52-58.
78. Mensah GA. Eliminating disparities in cardiovascular health: six strategic imperatives and a framework for action. *Circulation.* 2005 Mar 15;111(10):1332-6.

79. Smith WR, Betancourt JR, Wynia MK, Bussey-Jones J, Stone VE, Phillips CO, Fernandez A, Jacobs E, Bowles J. Recommendations for teaching about racial and ethnic disparities in health and health care. *Ann Intern Med.* 2007 Nov 6;147(9):654-65.
80. Stotland, N. / Gunderson, E. / Bryant, A. / Cheng, Y. / Caughey, A. Pregnancy weight gain outside iom guidelines - Disparities by maternal race/ethnicity, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008, 199 (6), p.S101-S101.
81. Sheikh, Kazim / Bullock, Claudia M / Jiang, Yanming / Ketner, Stephen D. Adherence to guidelines for and disparities in diabetes care utilization in Medicaid children. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* 2008; 21 (4): 349-358.
82. James, Tamarra M / Greiner, K Allen / Ellerbeck, Edward F / Feng, Changyong / Ahluwalia, Jasjit S. Disparities in colorectal cancer screening: a guideline-based analysis of adherence. *Ethnicity & disease* 2006; 16 (1): 228-233.
83. Bailie RS, Togni SJ, Si D, Robinson G, d'Abbs PH. Preventive medical care in remote Aboriginal communities in the Northern Territory: a follow-up study of the impact of clinical guidelines, computerized recall and reminder systems, and audit and feedback. *BMC Health Serv Res.* 2003; 3(1):15.

22. Apéndices