

# Oportunitatea administrării dozelor substitutive de cortizon la pacienții cu șoc septic

## *The opportunity of substitutive doses of cortisone to septic patients*

Asist. Univ. Dr. LILIANA MIREA<sup>1,2</sup>, Conf. Dr. IOANA GRINȚESCU<sup>1,2</sup>, Prof. Dr. CONSTANTIN DUMITRACHE<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

<sup>2</sup>Clinica ATI, Spitalul Clinic de Urgență București

<sup>3</sup>Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București

### REZUMAT

*Sepsisul sever – șocul septic reprezintă una din principalele cauze de morbiditate și mortalitate în terapie intensivă, cu dificultăți evidente de diagnostic, din cauza tabloului clinic nespecific și absenței unor biomarkeri cu putere discriminativă crescută. Insuficiența corticosuprarenaliană (ICS) relativă în șocul septic se definește ca o creștere suboptimală a nivelului de cortizol în raport cu severitatea stresului clinic, ce indică o epuizare tranzitorie a suprarenalei, în absența unor defecte structurale. Diagnosticul de ICS și indicația de tratament cu glucocorticoizi la pacientul septic sunt încă subiecte controversate. Ideal, doza de corticosteroid ar trebui să fie suficientă pentru a aplatiza hiperinflamația din sepsis, dar fără a induce imunosupresie sau a avea alte reacții adverse. Se va face tratament cu cortisteroizi în doze substitutive (200 mg/zi) doar în cazul eșecului resuscitării volemică și al tratamentului vasopresor, însă raportul risc/beneficiu trebuie analizat individual.*

**Cuvinte cheie:** pacient în stare critică, șoc septic, corticosteroizi

### ABSTRACT

*Severe sepsis and septic shock are currently among the most common causes of morbidity and mortality in intensive care, diagnosis may be problematic because of atypical or unspecific presentations, biomarkers are of little help at the start of treatment and are unspecific. Relative adrenal insufficiency in septic shock is defined as inadequate corticosteroid activity for the severity of the illness of a patient. The diagnosis of adrenal failure and the indications for corticosteroid therapy in critically ill patients are controversial. Ideally, the dose of corticosteroid should be sufficient to downregulate the proinflammatory response without causing excessive immune-paresis or other adverse effects. In critically ill patients with catecholamine refractory septic shock stress-dose corticosteroids (200 mg/day of hydrocortisone) should be considered, but the risk/benefit ratio of glucocorticoids should be determined in each patient.*

**Key words:** critically ill patient, septic shock, corticosteroids

### INTRODUCERE. DEFINIȚII

**Sepsisul** este o afecțiune sistemică determinată de răspunsul exagerat al gazdei la infec-

ție, ce duce în final la disfuncție multiplă de organ și la deces. Primele criterii de definiție ale sepsisului datează din 1992 (1), sepsisul fiind un răspuns inflamator sistemic indus de o infecție

Adresă de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Liliana Mirea, Spitalul Clinic de Urgență, Calea Floreasca nr. 8, București  
e-mail: llmirea@yahoo.com

dovedită sau bănuită, caracterizat prin cel puțin două din următoarele patru criterii: febră (peste 38°C) sau hipotermie (sub 36°C), tahicardie (frecvența cardiacă peste 90/minut), tahipnee (frecvența respiratorie peste 20/minut), leucocitoză peste 10.000 elemente/mm<sup>3</sup> sau leucopenie sub 4.000 elemente/mm<sup>3</sup>. Această definiție este destul de permisivă și lipsită de specificitate (2), criteriile actuale de diagnostic fiind mult mai numeroase. Astfel se pot lua în considerare (3-6):

1. *Variabile generale*: febră (> 38,3°C) sau hipotermia (< 36°C), tahicardia (frecvența cardiacă peste 90/min.), tahipneea (frecvență respiratorie mai mare cu mai mult de 2 deviații standard față de valoarea considerată normală în raport cu vârsta), alterarea statusului mental, edeme semnificative sau balanță hidrică pozitivă (> 20 mL/kgc/zi), hiperglicemia (glicemie plasmatică > 140 mg/dl), în absența diabetului.

2. *Variabile inflamatorii*: leucocitoză (leucocite > 12.000 elemente/mm<sup>3</sup>), leucopenie (sub 4.000 elemente/mm<sup>3</sup>), mai mult de 10% leucocite forme tinere, proteina C reactivă (PCR) – mai mult de 2 deviații standard față de valoarea considerată normală, procalcitonina (PCT) – mai mult de 2 deviații standard față de valoarea considerată normală.

3. *Variabile hemodinamice*: hipotensiune arterială definită ca tensiunea arterială sistolică (TAS) sub 90 mmHg sau tensiunea arterială medie (TAM/0 sub 70 mmHg sau o scădere a TAS cu mai mult de 40 mmHg la adult sau cu mai mult de 2 deviații standard față de valoarea considerată normală pentru vârstă.

4. *Variabile ce atestă disfuncția de organ*: hipoxemie arterială (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300), oliguria acută (diureză < 0,5 ml/kg/oră pentru cel puțin 2 ore consecutiv, în ciuda resuscitării volemică adecvate), creșterea creatininei cu > 0,5 mg/dl, modificări ale coagulării (INR > 1,5 sau APTT > 60 s), ileus dinamic (absența zgomotelor intestinale), trombocitopenie sub 100.000 elemente/mm<sup>3</sup>), hiperbilirubinemie (bilirubina > 4 mg/dl).

5. *Variabile ce țin de perfuzia tisulară*: lactat > 1 mmol/l, scăderea timpului de umplere capilară.

**Sepsisul sever** se definește ca sepsis însoțit de una sau mai multe disfuncții de organ sau de hipoperfuzie periferică. **Șocul septic** se definește ca hipotensiune arterială indusă de sepsis, în ciuda resuscitării volemică adecvate. Sepsisul este principala cauză de mortalitate și morbiditate în terapie intensivă (7). Incidența sepsisului și a sepsisului sever are o mare variabilitate în studiile observaționale (8-13), în funcție de

criteriile de diagnostic folosite. Astfel, incidența variază între 20 și 80%, iar mortalitatea între 20 și 50% (8-13). Șocul septic afectează 10 până la 30% (8, 10, 14-16) din pacienții admiși în terapie intensivă, dar incidența sa este în creștere (9). Mortalitatea prin șoc septic variază între 45% și 63% (10), cu tendința de scădere (10). Frecvența șocului septic a fost estimată la 8,2 cazuri la 100 de internări, iar mortalitatea a scăzut de la 62,1% în 1993 la 55,9% în 2000 (10). În anul 2013 au fost publicate rezultatele celui mai amplu studiu epidemiologic legat de sepsis, studiu observațional desfășurat în 14 secții de terapie intensivă din Franța (17); aproximativ 11.000 de pacienți au fost internați în perioada de studiu, incidența șocului septic fiind de 13,7%. Mortalitatea în terapie intensivă a fost de 39,5%, mortalitatea la 28 de zile 42%, iar mortalitatea intraspitalicească 48,7%. Agentul patogen rămâne neidentificat în 1/3 din cazurile de sepsis, în anumite studii procentul merge chiar până la 40%, în contextul utilizării extensive a antibioterapiei empirice (11). Procentul de hemoculturi pozitive crește proporțional cu severitatea sepsisului. Bacilii gram-negativi (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*) se evidențiază mai frecvent decât cocii gram-pozitivi (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, *Enterococcus spp.*), cu mențiunea că sepsisul cu gram pozitivi este în creștere în ultima decadă (18). Procentul infecțiilor polimicrobiene, ca și al germenilor multi-rezistenți (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, stafiloc metilino-rezistent) și al fungilor este în creștere netă (18).

Cu toate criteriile enunțate în definiții, diagnosticul de sepsis rămâne relativ dificil, mai ales din cauza suprapunerii tabloului clinic cu cel al altor cauze non-infecțioase de sd. inflamator sistemic: trauma multiplă, pancreatita acută, intervenții chirurgicale majore, arsurile severe etc. (1,19,20). De aici necesitatea utilizării unor parametri măsurabili care să se coreleze cu amplitudinea procesului fiziopatologic sau care să cuantifice răspunsul la tratament (21). Au fost propuse peste 170 de molecule distincte ca biomarkeri pentru sepsis, fără a se putea găsi însă un parametru sau o combinație de parametri cu valoare discriminativă absolută; probabil că acest lucru nici nu este posibil, având în vedere că sepsisul este o afecțiune sistemică cu patogenie complexă, ce implică cvasimajoritatea sistemelor imuno-inflamatorii. Markerul „ideal” în sepsis ar trebui să răspundă mai multor cerințe: să permită diferențierea pacienților cu sepsis de cei fără sepsis, să permită evaluarea

severității sepsisului în momentul diagnosticului și evoluția în timp, cu alte cuvinte să se coreleze cu prognosticul. La momentul actual diagnosticul sepsisului trebuie să se bazeze pe o combinație de diverși parametri asociați „tradițional” cu infecția: febră, leucocitoză sau leucopenie, tahicardie, tahipnee, dublați de unii parametri serologici.

**PCR** a fost descrisă inițial în anii '30 (22) și este probabil cel mai folosit marker serologic nespecific în inflamație (23,24). Majoritatea infecțiilor severe este însoțită de creșteri ale nivelului seric de PCR – infecții cu germeni Gram pozitivi sau Gram negativi, fungi, chiar și la pacienți cu imunopresie (25,26). Însă PCR poate să crească și în alte condiții cum ar fi: traume, boli inflamatorii sistemice, cancer în stadii avansate, AVC, efort fizic intens etc. Există numeroase studii care demonstrează existența unor niveluri crescute ale PCR la pacienții septici, niveluri crescute ale PCR și persistența acestora corelându-se cu un prognostic prost. **PCT** a fost intens studiată ca marker serologic utilizat pentru diagnosticul diferențial al sepsisului cu celelalte cauze de sindrom inflamator sistemic. Nivelurile de PCT cresc în special în infecțiile bacteriene, nu și în cele virale sau în inflamația non-infecțioasă (27). Funcția PCT în sepsis de origine bacteriană nu a fost elucidată, s-au evidențiat doar o parte din efectele PCT; deocamdată, detectarea acestui marker nu are decât valoare diagnostică (28-31). Până în prezent au fost publicate 4 metaanalize legate de utilitatea PCT în diagnosticul sepsisului, însă cu rezultate discordante. Două metaanalize descurajează utilizarea PCT de rutină pentru diagnosticul sepsisului (32,33), în timp alte două metaanalize, mai recente, recomandă acest test (34,35). Posibile explicații ar fi: absența unor criterii specifice de diagnostic, eterogenitatea pacienților, erori de interpretare în traumă, la arși sau în chirurgia majoră, utilizarea unor valori prag diferite, a unor metode de dozare diferite, diagnosticul retrospectiv al sepsisului. Astfel, utilitatea dozării PCT în sepsis rămâne controversată. La pacienții traumatici (36), arși, cu intervenții chirurgicale majore, valorile PCT, mai ales în cazul dozărilor semicantitative, trebuie interpretate individual.

#### Funcția adrenaliană la pacientul septic și conceptul de ICS relativă

Axul hipotalamo-hipofizo-suprarenalian (axul HHSR) are importanță deosebită în reacția adaptativă a organismului în condiții de stres, inclusiv în sepsisul sever/șocul septic, aspect

intuit încă de la începutul secolului trecut (37,38). CRH-ul (*Corticotropin Releasing Hormone*), eliberat din neuronii neurosecretori ai nucleului paraventricular talamic, este elementul cheie în controlul axului HHSR, deoarece se află în interrelație cu neuronii adrenergici din sistemul nervos simpatic. CRH-ul stimulează secreția de noradrenalină prin intermediul receptorilor specifici din hipotalamus, iar noradrenalina stimulează secreția de CRH prin receptorii  $\alpha 1$  adrenergici (39-43). Din punct de vedere funcțional, axul HHSR este legat de sistemul simpatoadrenergic responsabil, pe de o parte, de secreția endogenă de catecolamine, pe de altă parte de activarea citokinelor proinflamatorii. Dintre citokine, interleukinele IL-1, IL-2, IL-6, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) stimulează sinteza de ACTH (Adrenocorticotropic Hormone), dar și de CRH, iar transforming growth factor- $\beta$  o inhibă (42,43,45). Eliberarea de citokine proinflamatorii în circulație, în special TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 etc., așa cum se întâmplă în sepsis, duce la activarea axului HHSR concomitent cu activarea sistemului adrenergic central și periferic (44-60). Cortizolul este molecula efector a axului HHSR, dar în același timp își exercită și controlul asupra axului printr-un mecanism de *feed-back* negativ, inhibând atât producția de CRH, cât și de ACTH, funcționalitatea axului HHSR fiind astfel strict controlată.

Sepsisul sever/șocul septic duc la creșterea exponențială a secreției de cortizol, uneori până la de 6 ori valoarea normală (61-63), stimulul principal fiind citokinele circulante. În același timp se pierde și variația diurnă, fiziologică a secreției de cortizol, din cauza creșterii producției de CRH și ACTH, simultan cu pierderea mecanismului de *feed-back* negativ prin cortizolemie, se pierde supresibilitatea axului HHSR prin administrare de corticosteroizi exogeni (64,65), dar se păstrează însă reactivitate normală la testul cu ACTH exogen (64). Creșterea nivelului seric de cortizol liber la pacientul septic se poate explica și prin alte mecanisme: disfuncția renală, care duce la creșterea timpului de semiviață al cortizolului, disfuncția hepatică, ischemia hepatică, repleția volemică susținută, care, pe de o parte, duce la hemodiluție cu hipoalbuminemie relativă, pe de altă parte scade sinteza de vasopresină și implicit de CRH-ACTH. Citokinele proinflamatorii alterează metabolizarea cortizolului și cresc conversia periferică a precursorilor la cortizol (66,67). TNF- $\alpha$  alterează eliberarea de ACTH via CRH și inhibă acțiunea stimulatorie a ACTH la nivelul corticosuprarenalei, cu scăderea sintezei de cortizol (46). Elastaza din neutrofile

contribuie la desfacerea complexului cortizol – CBG, cu creșterea consecutivă a cortizolului liber (68). Citokinele proinflamatorii pot influența și numărul, expresia și funcționalitatea receptorilor glucocorticoizi (69,70). Apare o activare a sistemului enzimatic al  $11\beta$  – hidroxisteroid dehidrogenaza ( $11\beta$  DSH), în special a  $11\beta$  DSH-1. Este de fapt un ansamblu de enzime microzomale ce catalizează trecerea derivaților 11-hidroxisteroid (de exemplu cortizol) la derivatul 11-ketosteroid (de exemplu cortizon) și invers.  $11\beta$  DSH 1 este în primul rând o reductază (generează cortizol activ din cortizon), iar  $11\beta$  DSH 2 este doar o dehidrogenază, cu rol în inactivarea cortizolului. La nivel local, intracelular, aceste enzime reglează cantitatea de hormon disponibilă pentru legarea de receptorii glucocorticoizi. Astfel se explică de ce concentrația intracelulară poate fi diferită în diverse țesuturi și de ce nu este influențată doar de concentrația plasmatică de cortizol liber. Există numeroase studii care atestă influența factorilor proinflamatori asupra sistemului enzimatic al  $11\beta$  DSH. Astfel, TNF- $\alpha$  și IL  $1\beta$  cresc expresia de  $11\beta$  DSH-1 și inhibă expresia  $11\beta$  DSH-2 (71,72). Studiul lui Venkatesh (73) a arătat că la pacientul cu șoc septic apare o modificare a raportului cortizol/cortizon încă de la debut, dar cu creșterea atât a nivelului seric de cortizol, cât și de cortizon; acest lucru sugerează o modificare a activității sistemului enzimatic al  $11\beta$  DSH, în favoarea  $11\beta$  DSH-2. Cortizolul are efecte multiple în organism, ce pot fi grupate în acest context în cardiovasculare, metabolice și antiinflamatorii (25). Cortizolul este implicat în creșterea reactivității vasculare și cardiace la catecolamine, cu menținerea tonusului vascular. Efectul se explică prin creșterea sintezei și densității de receptori  $\alpha$ -adrenergici și prin prevenirea desensitivizării acestora (74-76). Mecanismul intim ce explică aceste fenomene nu este foarte bine cunoscut – se speculează că ar fi favorizate de creșterea transcripției și a expresiei receptorilor pentru glucocorticoizi (77). Deoarece inhibă oxid nitric sintetaza – forma inductibilă, cortizolul limitează consecutiv vasodilatația excesivă indusă de oxidul nitric (58, 78) și contribuie la menținerea permeabilității și integrității vasculare, reglarea distribuției apei între compartimentul intravascular, interstițial și intracelular. Cortizolul influențează toate liniile metabolice: glucidică, proteică și lipidică. Crește disponibilitatea diferitelor substraturi – glucoză (79,80), acizi grași liberi (81) și aminoacizi (82,83), prin mobilizarea de la nivelul diferitelor depozite endogene, stimulează gluconeogeneza hepatică

(din aminoacizi, glicerol, lactat sau propionat), favorizează glicogenoliza, atât în ficat, cât și în mușchi, facilitează activitatea celorlalți hormoni implicați în gluconeogeneză (glucagon și adrenalină), inhibă preluarea celulară a glucozei, deoarece induce rezistență periferică la insulină. Acțiunea sa de activare a glicogenfosforilazei este esențială pentru efectul gluconeogenetic al catecolaminelor. Consecința principală va fi creșterea concentrației serice de glucoză (84). Inhibă sinteza de proteine, cu activarea lizei proteice musculare, aminoacizii eliberați fiind folosiți ca substrat pentru gluconeogeneză, activează lipoliza și inhibă preluarea glucozei de către celulele adipoase.

Glucocorticoizii au efecte antiinflamatorii și imunomodulatorii specifice. Cortizolul influențează activitatea a peste 2.000 de gene ce codifică factori implicați în răspunsul inflamator. La nivel nuclear are loc inhibiția transcripției unor factori proinflamatori, cei mai importanți fiind: factorul nuclear KB (NF-KB) și activatorul proteinei 1. Cortizolul induce sinteza de I-KB (inhibitorul NF-KB) și previne activarea NF-KB, cu reducerea astfel a amplitudinii răspunsului inflamator sistemic indus de endotoxine, cu reducerea consecutivă a nivelurilor de PCR, fosfolipază  $A_2$  (implicată în generarea de derivați ai acidului arahidonic), atenuează producția de citokine proinflamatorii, limitează expresia de molecule de adeziune, responsabile de acumularea de celule inflamatorii tip neutrofile sau monocite la locul infecției, modulează sinteza de angiotensină.

Funcționalitatea axului HHSR nu poate fi definită ca „normală” pe baza criteriilor aplicabile populației generale, ci prin prisma fenomenelor fiziopatologice complexe ce caracterizează sepsisul sever/șocul septic. Nivelul seric de cortizol la pacientul critic se consideră a fi normal peste  $15\text{ }\mu\text{g/dl}$  (67), dar acest prag este valabil la cei cu nivel normal al proteinelor plasmatiche; pragul poate fi mult mai scăzut la cei cu hipoalbuminemie severă, situație în care se impune dozarea cortizolului liber. Cooper consideră că la valori ale cortizolului total de peste  $34\text{ }\mu\text{g/dl}$  ( $938\text{ nmol/l}$ ), diagnosticul de insuficiență corticosuprarenaliană (ICS) este improbabil, însă la valori de sub  $15\text{ }\mu\text{g/dl}$  diagnosticul trebuie luat în discuție (67).

Legat de cortizolul liber, Arafah (85) a propus un nivel minim de  $1,8\text{ }\mu\text{g/dl}$  ca nivel minim, sub care există risc de ICS relativă, valoare care trebuie să crească peste  $3,1\text{ }\mu\text{g/dl}$  după stimularea cu ACTH (sensibilitate 95%). Utilitatea practică a acestor valori este limitată, de vreme ce dozarea



cortizolului, mai ales a cortizolului liber, nu este fezabilă în majoritatea clinicilor de terapie intensivă. Metodele de estimare a cortizolului liber folosind indexul de cortizol sau formula Coolens au fost testate în numeroase studii, cu rezultate în mare măsură contradictorii (55,86-89). Valoarea cortizolului total trebuie interpretată în raport cu albuminemia, mai ales în cazul unei hipoalbuminemii severe, sub 2,5 g/dl (90). În această situație se poate lua în considerație o valoare normală bazală de cortizol total de minimum 9,5 µg/dl, cu o creștere la peste 15,5 µg/dl după testul cu ACTH (85). Totuși, există situații în care pacienții cu niveluri serice considerate normale sau chiar excesive au hipotensiune arterială persistentă sau alte simptome sugestive de ICS, ceea ce sugerează alte mecanisme decât sinteza hormonală insuficientă (56,67).

Noțiunea de ICR la pacientul septic se referă la situația în care stimularea axului HHSR este insuficientă în raport cu gradul de stres, iar concentrația serică de cortizol, deși crescută în valoare absolută, este de asemenea insuficientă pentru menținerea homeostaziei (67,91-94). Relativ recent a fost propus un alt termen pentru a descrie acest status – insuficiența corticosteroidiană a pacientului critic (93,95), respectiv *critical illness related corticosteroid insufficiency* (CIRCI). ICR este privită ca o „complicație” relativ frecventă în sepsisul sever/șocul septic (58,67, 96-98). O creștere suboptimală a nivelului de cortizol la diverși stimuli indică o epuizare tranzitorie a suprarenalei, în absența unor defecte structurale (51,58, 99). Mecanismul ICS relative în sepsisul sever este complex și multifactorial – apare o scădere a producției de CRH, ACTH și cortizol sau o disfuncție a receptorilor specifici, chiar dacă nivelurile serice hormonale „măsurate” sunt aparent normale. Prima referire la conceptul de insuficiență adrenală relativă a fost făcută de Rothwell și colaboratorii în anul 1991 (48); aceștia au arătat că pacienții septici cu răspuns inadecvat la testul cu ACTH au rată mai mare de deces decât cei cu răspuns normal la stimularea cu ACTH, considerându-se un important test de prognostic. Totuși, nu s-a studiat la momentul respectiv și efectul administrării exogene de cortizol. Studiile postmortem la cei decedați prin șoc septic au demonstrat necroza suprarenală bilaterală la aproximativ 30% din cazuri (51,100). Ulterior au fost raportate numeroase cazuri; astfel, în funcție de criteriile de diagnostic folosite, prevalența insuficienței adrenale relative se estimează că variază între 25 și 75% la pacienții septici și între 0 și 70% la

celelalte categorii de pacienți critici (47,50,53, 96,101-106).

Au fost propuse mai multe criterii de laborator pentru diagnosticul ICS relative: nivelul seric de cortizol (cortizol total sau cortizol liber, indicele de cortizol), testul cu ACTH, fiecare metodă cu limite evidente în contextul sepsisului sever/șocului septic, deoarece se modifică atât sinteza de cortizol, cât și metabolismul acestuia, interacțiunea cortizol-receptor specific, cortizol-proteină transportoare etc. Evaluarea în laborator a activității celulare a cortizolului este limitată doar la studii experimentale, iar semnificația clinică nu este încă elucidată (107).

**Testul de stimulare cu ACTH** este o metodă dinamică de evaluare a funcției adrenocorticale. Testul constă în măsurarea concentrației plasmatice de cortizol imediat înainte, apoi la 30-60 de minute după administrarea unei doze de 250 µg de 1-24 ACTH. Răspunsul normal la voluntarii sănătoși constă în creșterea nivelului seric de cortizol la peste 500-550 nmoli/l (108,109). O creștere la valori de sub 250 nmoli/l se consideră diagnostică pentru ICS relativă. În cazul unei ICS primare, ACTH-ul exogen nu poate stimula suplimentar producția de cortizol, deoarece cortexul adrenal este deja stimulat maximal de ACTH-ul endogen. Testul cu ACTH are o serie de limite la pacientul septic: poate apărea uneori o creștere spontană a nivelului seric de cortizol în dinamică, cu peste 9 µg/dL, în absența stimulării cu ACTH (110) (probabil că această valoare prag nu are utilitate clinică), stimularea cu ACTH duce la rezultate contradictorii dacă este repetată de mai multe ori la același pacient (99,111), testul este lipsit de reproductibilitate. Creșterea cortizolului seric ca urmare a stimulării secreției cu ACTH duce la creșterea fracțiunii legate de albumină, precum și a celei libere de cortizol. În condițiile scăderii nivelului seric de transcortină, element specific pacienților septici, va crește fracția de cortizol liber (90,101). Astfel, un răspuns redus la testul cu ACTH poate fi doar consecința scăderii nivelurilor serice de transcortină sau albumină. Pacienții hipoproteinemici pot fi astfel greșit diagnosticați cu ICS relativă (85). Doza de 250 µg ACTH duce la o stimulare suprafiziologică a glandei suprarenale, la voluntarii sănătoși constatându-se că o doză de 5-10 µg ACTH stimulează maximal cortexul adrenal (112,113). Astfel s-a sugerat utilizarea unor doze mult mai mici, de 1 µg ACTH sau 0,5 µg ACTH/m<sup>2</sup>, pentru diagnosticul ICS (93,114-116), fără a exista însă argumente nete în favoarea acestora. Deoarece diagnosticul clinic de paraclinic de ICS relativă este dificil și lipsit de specificitate, este

important din punct de vedere practic ca toți pacienții cu șoc septic să fie considerați la risc de ICS, iar oportunitatea administrării dozelor de corticosteroizi să fie analizată individual, în funcție de răspunsul hemodinamic la tratament. Utilizarea testului de stimulare cu ACTH **nu** se mai recomandă de rutină la pacienții cu șoc septic (117) nici pentru diagnosticul ICS relativă, nici pentru selecția pacienților ce vor fi tratați cu doze substitutive de corticosteroizi.

Utilizarea corticosteroizilor în tratamentul infecțiilor severe este un subiect în continuă dezbateră de mai bine de 50 de ani (118,119). Inițial s-a mers pe ideea administrării de doze mari cortizol sau chiar megadoze (metilprednisolon 15 mg/kgc), pe o perioadă scurtă de timp – 24-48h, pentru efectul imunosupresor hormonal (120,121). La sfârșitul anilor '80 au apărut două metanalize care au demonstrat creșterea mortalității, ceea ce a făcut ca ideea să fie abandonată și nu s-au mai făcut studii cu glucocorticoizi în sepsis pentru circa o decadă (122-125). La sfârșitul anilor '90, odată cu dezvoltarea unui nou concept, acela al insuficienței adrenale relative la pacientul septic, s-a mers pe ideea administrării de doze substitutive de cortizol (maximum 200 mg/zi), pe o durată mai lungă de timp (57,85,90,126-133). După studiul lui Annane publicat în 2002 în *JAMA* (56), se consideră oportună administrarea de cortizol în „doze de stres” la pacienții cu șoc septic, ce nu răspund adecvat la medicația vasopresoare și care sunt clasificați ca *non-responderi* după testul cu ACTH. Annane a demonstrat că există o scădere a mortalității în grupul care primește terapie cu cortizol față de grupul control. Pe baza acestui studiu, ghidul de tratament al sepsisului propus de grupul de lucru condus de Dellinger în anul 2004 (134) a stabilit un grad de recomandare A (cel mai puternic) pentru tratamentul cu doze substitutive de cortizol în șocul septic. S-a contestat decizia de a da un grad de recomandare maxim, luând în considerare un singur trial clinic. În anul 2008 s-au publicat rezultatele unui nou studiu clinic multicentric – CORTICUS (135). A fost un trial clinic randomizat, dublu-orb, placebo controlat, al cărui scop a fost testarea siguranței și eficienței administrării de corticosteroizi la pacienții cu sepsis sever/șoc septic. Nu s-au constatat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește mortalitatea în cele două grupuri. Perioada de reversibilitate a șocului a fost mai mică în grupul cu HHC, dar în același timp rata complicațiilor septice a fost mai mare. Rezultatele studiului au stârnit un val de controverse în epocă, fiind în

mare măsură dezamăgitoare, departe de a „rezolva” dilema utilizării corticosteroizilor în șocul septic.

Metaanalizele publicate ulterior anului 2008 au demonstrat că acești corticosteroizi au efect mai ales în formele severe de șoc septic, acolo unde resuscitarea volemică și suportul vasopresor nu sunt suficiente. O primă metaanaliză a fost publicată de Annane în 2009, în *JAMA* (136) și a arătat că tratamentul substitutiv cu corticosteroizi scade mortalitatea comparativ cu placebo de la 38 la 44%. S-a dovedit și o asociere semnificativă statistic între severitatea bolii și efectul corticosteroizilor pe mortalitate (137). A doua metaanaliză, publicată de Minneci tot în 2009 (138), a adus rezultate similare atât în ceea ce privește impactul pe mortalitate, cât și legat asocierea cu severitatea bolii (137). *Campania „Surviving sepsis”* a permis crearea unei baze de date extrem de voluminoase (139) și a dus la concluzia că mortalitatea a fost mai mare în grupul ce a primit steroizi, comparativ cu cei care nu au primit – 41% versus 35%. Din nou o concluzie potențial confuză, probabil că maniera de lucru observațională limitează valoarea acestor date. În anul 2012, Patel a publicat o nouă metaanaliză (140), în care a selecționat doar 6 studii clinice randomizate (56,123,135,140-142) cu design omogen, fără a găsi un impact pe mortalitate al terapiei cu corticosteroizi, dar confirmând rezultatele lui Sprung (135) de reversie mai rapidă a șocului septic.

Complicațiile citate ale administrării de corticosteroizi sunt: riscul de imunosupresie, scăderea numărului de limfocite, suprainfecția, hiperglicemia și dificultăți în controlul glicemiei, hipernatremia, acidoza metabolică hipopotasemică, apoptoza celulelor epiteliale intestinale și riscul de complicații gastrointestinale, alterarea vindecării plăgilor, psihoza acută, neuromiopatie cu dificultăți în desprinderea de ventilator (144). Complicațiile corticoterapiei depind de doza utilizată, de tipul de administrare și de durata administrării.

## ASPECTE PRACTICE PRIVIND CORTICOTERAPIA ÎN ȘOCUL SEPTIC

### 1. Selecția pacienților cu șoc septic pentru tratamentul cu corticosteroizi

Așa cum am menționat anterior, tratamentul cu corticosteroizi în șocul septic trebuie privit ca unul de ultimă linie, după eșecul resuscitării volemică și al tratamentului vasopresor. Se vor administra corticosteroizi dacă, în ciuda administrării de fluide și vasopresor (117): tensiunea arterială medie se

menține sub 65 mmHg, presiunea venoasă centrală se menține sub 8 mmHg, debitul urinar se menține sub 0,5 ml/kgc/h, saturația în sângele venos central se menține sub 70% sau în sângele venos mixt sub 65%, concentrația serică de lactat se menține peste 4 mmoli/l. Testul cu ACTH nu trebuie utilizat pentru identificarea pacienților cu șoc septic cu indicație de corticoterapie (117). Nivelul seric de cortizol (cortizol total sau cortizol liber) este foarte variabil la pacientul cu șoc septic (143) și nu pune indicația corticoterapiei (117).

## 2. Momentul inițierii terapiei cu corticosteroizi

Inițierea tratamentului cu corticosteroizi trebuie făcută precoce, de preferat în primele 6 ore de la instalarea hipotensiunii arteriale. Park (145) a arătat într-un studiu retrospectiv că administrarea precoce de hidrocortizon, în primele 6 ore, se asociază cu o reducere semnificativă a riscului de deces, comparativ cu administrarea tardivă, la mai mult de 6 ore (32% versus 51%,  $P = 0,0132$ ). Se poate face o analogie interesantă cu studiul lui Rivers (146), care arătat că terapia volemică agresivă, în primele 6 ore de la debutul șocului septic, reduce riscul de deces sau cu studiul lui Kumar (147), care a arătat ca inițierea precoce a antibioterapiei adecvate, în prima oră de la diagnosticul de șoc septic este asociată cu o rată de supraviețuire de 80%, iar întârzierea antibioterapiei crește mortalitatea cu aproximativ 7,5% pentru fiecare oră „pierdută” după primele 6 ore.

## 3. Tipul de hormon utilizat

Hidrocortizonul este forma farmacologică cea mai folosită în practică de corticosteroid la pacientul critic, cu afinitate crescută pentru corticotropină. Avantajele hidrocortizonului sunt: durata scurtă de acțiune, cu evitarea supresiei prelungite a axului HHSR (148,149) și posibila preservare a reactivității la ACTH, activitatea intrinsecă de mineralocorticoid, ceea ce face facultativă asocierea de fludrocortizon (150).

## 4. Dozele de corticosteroid

Ideal, doza de corticosteroid ar trebui să fie suficientă pentru a aplatiza hiperinflamația din sepsis, dar fără a induce imunosupresie sau a avea alte reacții adverse (151). Există un consens general legat de utilizarea dozelor așa-zis substitutive de cortizol, majoritatea studiilor folosind 200-300 mg de hidrocortizon. Utilizarea dozelor crescute este clar prohibită în șocul sepsis.

## 5. Modul de administrare: bolus versus continuu

Există puține studii care să compare influența modului de administrare al corticosteroizilor, pe de o parte, asupra parametrilor hemodinamici, pe de altă parte asupra tolerabilității tratamentului.

Studiul lui Keh din 2003 (57), în care s-a comparat administrarea de cortizol în doze mici în administrare continuă cu placebo, a arătat efectele benefice asupra parametrilor hemodinamici, dar și asupra mediatorilor proinflamatori. Studiul lui Loisa (152) a fost primul care a comparat administrarea continuă versus în bolus de cortizol din punctul de vedere al controlului glicemiei, dar și al remisiei șocului septic. Concluzia a fost că administrarea continuă reduce numărul de episoade de hiperglicemie și face mai ușor controlul acesteia cu insulină (sunt necesare doze mai mici de insulină, ajustări mai rare ale dozelor). Din punct de vedere hemodinamic nu au existat diferențe între cele două loturi. Însă administrarea continuă poate duce la o inhibiție persistentă a axului HHSR. Nu se poate face o recomandare fermă pe data datelor actuale, dar se preferă ca administrarea de cortizol să se facă continuu atunci când este posibil (117).

## 6. Durata tratamentului cu corticosteroizi

Nu există în prezent un consens legat de durata optimă a tratamentului cu corticosteroizi. Ideal, corticosteroizii ar trebui să fie administrați atâta timp cât persistă ICS relativă și răspunsul proinflamator. Pentru că acest lucru este greu de aplicat practics-a-propusunsurogatclinic-corticosteroidul trebuie menținut atâta timp cât persistă hipotensiunea arterială, cu alte cuvinte până la remisiunea șocului septic, dar nu mai mult de 7 zile ca durată totală.

## 7. Modul de întrerupere al tratamentului

Întreruperea bruscă a tratamentului cu hidrocortizon poate duce la un *rebound* al răspunsului proinflamator, cu recurența fenomenelor de șoc (57,153,154). În plus tratamentul cu cortizol induce fenomenul de *down regulation* al receptorilor pentru glucocorticoizi și reduce nivelul enzimei 11 hidroxisteroid1, ceea ce potențează fenomenele de *rebound* (155). Dozele trebuie scăzute progresiv, pe parcursul câtorva zile. Scăderea rapidă a dozelor a dus la creșterea mediatorilor proinflamatori, creșterea dozelor de vasopresor sau recăderi ale șocului (135,141, 153).

## CONCLUZII

- sepsisul sever este una din principalele cauze de admisie în terapie intensivă, grevată de mortalitate crescută; diagnosticul de sepsis sever se bazează pe elemente clinice, fără a se putea identifica markeri serologici cu specificitate crescută;
- nu există un consens în ceea ce privește criteriile de diagnostic ale ICS relative la pacientul septic, iar incidența este varia-

- bilă în funcție de criteriile de diagnostic folosite;
- testul de stimulare cu ACTH **nu** se recomandă de rutină la pacienții cu șoc septic, nici pentru diagnosticul ICS relative, nici pentru selecția pacienților ce vor fi tratați cu doze substitutive de corticosteroizi;
  - tratamentul cu corticosteroizi în șocul septic trebuie privit ca unul de ultimă linie, după eșecul resuscitării volemice și al tratamentului vasopresor;
  - există încă multe aspecte ce trebuie clarificate în legătură cu tratamentul corticosteroizilor în șocul septic:
    - pe ce criterii se face selecția pacienților cu șoc septic care pot beneficia de acest tratament?
    - care este fereastra terapeutică?
    - care este doza optimă?
    - care este durata optimă de administrare?
    - care sunt riscurile asociate cu administrarea de cortizon?

## BIBLIOGRAFIE

1. **Bone R., Balk R., Cerra F. et al.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101 (6): 1644-55
2. **Lever A., Mackenzie I.** Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ* 2007; 335: 879-83
3. **Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., et al.** SCCM/ESICM/ACCP/ATS/ SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256
4. **O'Brien J.M. Jr, Ali N.A., Aberegg S.K., Abraham E.** Sepsis. *Am J Med* 2007; 120: 1012-22
5. **Vincent J.L., Rello J., Marshall J., et al.** EPIC II Group of Investigators: International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302:2323-9
6. **Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L., et al.** Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-53
7. **Alberti C., Brun-Buisson C., Goodman S.V., et al.** Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:77-84
8. **Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., et al.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-1310
9. **Karlsson S., Varpula M., Ruokonen E., et al.** Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med* 2007; 33:435-443
10. **Annane D., Aegerter P., Jars-Guincestre M.C., Guidet B.** Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:165-172
11. **Girard T.D., Ely E.W.** Bacteremia and Sepsis in Older Adults. *Clin Geriatr Med* 2007; 23 (3): 633-647
12. **Finfer S., Bellomo R., Lipman J., et al.** Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30: 589-596
13. **Martin C.M., Priestap F., Fisher H., et al.** A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit Care Med* 2009; 37: 81-88
14. **Brun-Buisson C., Meshaka P., Pinton P., Vallet B.** EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30: 580-588
15. **Pittet D., Rangel-Frausto S., Li N., et al.** Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 1995; 21: 302-309
16. **Salvo I., de Cian W., Musicco M., et al.** The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 1995; 21 Suppl 2: S244-249
17. **Quenot J.P., Binquet C., Kara F. et al.** The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Critical Care* 2013; 17: R65
18. **Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S, Moss M.** The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546-54
19. **Brun-Buisson C.** The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26 (suppl 1): S64-74
20. **Marshall J.** Infection and the host septic response: implication for clinical trials of mediator antagonism. In: Vincent J.-L., ed. Yearbook of intensive care and emergency medicine. Berlin: Springer-Verlag, 1994: 3-13
21. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95
22. **Tillet W.S., Francis T.** Serological reactions in pneumonia with nonprotein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-571
23. **Pepys M.B.** C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981; i: 653-657
24. **Vigushin D.M., Pepys M.B., Hawkins P.N.** Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351-1357
25. **Young B., Gleeson M. Cripps A.W.** C-reactive protein: a critical review. *Pathology* 1991; 23: 118-124
26. **Ugarte H., Silva E. Mercan D., et al.** Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504
27. **Simon L., Gauvin, F., Amre D.K., et al.** Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 206-217
28. **Wei J.X., Verity A., Garle M., et al.** Examination of the effect of procalcitonin on human leukocytes and the porcine isolated coronary artery. *BJA* 2008; 100: 612-621
29. **Pincikova T., Bucova M., Slobodnikova L.** Influence of recombinant human procalcitonin on phagocytic and candidacidal ability of polymorphonuclear leukocytes and on killing mechanisms of serum and blood against bacteria, *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Vnitř Lek* 2005; 51: 1365-1370
30. **Liappis A., Gibbs K.W., Yoon B., et al.** Exogenous procalcitonin alters neutrophil chemotaxis, 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL, September 17-2, 2007
31. **Wiedermann F.J., Kaneider N., Egger P., et al.** Migration of human monocytes in



- response to procalcitonin. *Crit Care Med* 2002; 30: 1112-1117
32. **Tang B.M., Eslick G.D., Craig J.C., McLean A.S.** Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007 Mar; 7(3): 210-7
  33. **Uzzan B., Cohen R., Nicolas P., et al.** Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006; 34(7): 1996-2003
  34. **Pierrakos C., Vincent J.L.** Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010; 14(1): R15
  35. **Jones A.E., Fiechtl J.F., Brown M.D., Ballew J.J., Kline J.A.** Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Annals of emergency medicine*. 2007; 50(1): 34-41
  36. **Ungureanu R., Mirea L., Grecu I., et al.** Procalcitonin as marker for aspiration pneumonia in patients with severe head trauma. *Eur J of Anaesth* 2006; 23 (suppl 37): 200-201
  37. **Scott W.J.** The influence of the adrenal glands on resistance. The toxic effect of killed bacteria in adrenalectomized rats. *J Exp Med* 1924; 39: 457
  38. **Seyle H.** A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 1936; 138: 32
  39. **Habib K.E., Gold P.W., Chrousos G.P.** Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clinics* 2001; 30: 695-728
  40. **Miller D.B., O'Callaghan J.P.** Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism* 2002; 51: S5-10
  41. **Pacak K., Palkovits M.** Stressor specificity of central neuroendocrine responses: Implications for stress-related disorders. *Endocrine Reviews* 2001; 22: 502-548
  42. **Tsigos C., Chrousos G.P.** Hypothalamic-pituitary adrenal axis, neuro-endocrine factors and stress. *J Psychosomatic Research* 2002; 53: 865-871
  43. **Chrousos G.P.** The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351-1362
  44. **Vanhorebeek I., Van den Berghe G.** The Neuroendocrine Response to Critical Illness is a Dynamic Process. *Crit Care Clin*. 2006; 22: 1-15
  45. **Cavaillon J.M.** Action of glucocorticoids in the inflammatory cascade (in French). *Réanim Urgences* 2000; 9: 605-612
  46. **Ehrhart-Bornstein M., Hinson J.P., Bornstein S.R., et al.** Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev* 1998; 19: 101-143
  47. **Sibbald W.J., Short A., Cohen M.P., Wilson R.F.** Variation in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections. Unrecognized adrenal insufficiency in severe bacterial infections. *Annals of Surgery* 1977; 186: 29-33
  48. **Rothwell P.M., Udwardia Z.F., Lawler P.G.** Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991; 337: 582-583
  49. **Bouachour G., Tirot P., Gouello J.P., et al.** Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 1995; 21: 57-62
  50. **Aygen B., Inan M., Doganay M., Kelestimur F.** Adrenal function in patients with sepsis. *Experimental Clinical Endocrinology and Diabetes* 1997; 105: 182-186
  51. **Soni A., Pepper G.M., Wyrwinski P.M., et al.** Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995; 98: 266-271
  52. **Briegel J., Schelling G., Haller M.** A comparison of adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med* 1996; 22: 894-899
  53. **Riordan F.A.I., Thompson A.P.J., Ratcliffe J.M., et al.** Admission cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in children with meningococcal disease: evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med* 1999; 27: 2257-2261
  54. **Oppert M., Reinicke A., Graf K.J., et al.** Plasma cortisol levels before and during „low-dose“ hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26:1747-1755
  55. **Beishuzen A., Thijs L.G. Vermes I.** Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1584-1591
  56. **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
  57. **Keh D., Boehnke T., Weber-Carstens S., et al.** Immunologic and hemodynamic effects of „low dose“ hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized placebo controlled cross over study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 512-52
  58. **Marik P.E., Zaloga G.P.** Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:141145
  59. **Sam S., Corbridge T.C., Mokhesi B., et al.** Cortisol levels and mortality in severe sepsis. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 29-35
  60. **Annane D., Sebille V., Troche G., et al** A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283: 1038-1045
  61. **Barton R.N., Stoner H.B., Watson S.M.** Relationship among plasma cortisol adrenocorticotropin and severity of severity of injury in recently injured patients. *J Trauma* 1987; 27: 384-392
  62. **Esteban N.V., Loughlin T., Yergye A.L., et al.** Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 39-45
  63. **Chernow B., Alexander H.R., Smallridge R.C., et al.** Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1273-8
  64. **Perrot D., Bonneton A., Dechaud H., Motin J., Pugeat M.** Hypercortisolism in septic shock is not suppressible by dexamethasone infusion. *Crit Care Med* 1993; 21(3): 396-401
  65. **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
  66. **Beishuizen A., Thijs L.G.** Relative adrenal failure in intensive care: an identifiable problem requiring treatment? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 513-531
  67. **Cooper M.S., Stewart P.M.** Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 727-734
  68. **Hammond G.L., Smith C.L., Paterson N.A., Sibbald W.J.** A role for corticosteroid-binding globulin in delivery of cortisol to activated neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:34-9
  69. **Pariante C.M., Pearce B.D., Pisell T.L., Sanchez C.I., Po C., Su C., Miller A.H.** The proinflammatory cytokine, interleukin-1 $\alpha$ , reduces glucocorticoid receptor translocation and function. *Endocrinology* 1999; 140: 4359-4366
  70. **Sun X., Fischer D.R., Pritts T.A., Wray C.J., Hasselgren P.-O.** Expression and binding activity of the glucocorticoid receptor are upregulated in septic muscle. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2002; 282: R509-R518
  71. **Escher G., Galli I., Vishwanath B.S. et al.** Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta enhance the cortisone/ cortisol shuttle. *J Exp Med* 1997; 186: 189-198
  72. **Cooper M.S., Bujalska I., Rabbitt E., et al.** Modulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase isoenzymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: an autocrine switch from glucocorticoid inactivation to activation. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1037-1044
  73. **Venkatesh B., Cohen J. Hickman I. et al.** Evidence of altered cortisol metabolism in critically ill patients: a prospective study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1746-1753
  74. **Saito T., Takanashi M., Gallagher E., et al:** Corticosteroid effect on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: Hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay. *Intensive Care Med* 1995; 21: 204-210
  75. **Barnes P.J.** Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 838-860
  76. **Ullian M.E.** The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 55-64
  77. **Annane D., Bellissant E.** Impact of corticosteroids on the vascular response to catecholamines in septic shock. *Réanimation* 2002; 11:111-116
  78. **Orth D.N., Kovacs W.J., DeBold C.R.** The Adrenal Cortex. In Williams Textbook of Endocrinology. Edited by Wilson J.D., Foster D.W. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992: 489-531
  79. **Rizza R.A., Mandarino L.J., Gerich J.E.** Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 131-138
  80. **Dinneen S., Alzaid A., Miles J., Rizza R.** Metabolic effects of the nocturnal rise in cortisol on carbohydrate metabolism in normal humans. *J Clin Invest* 1993; 92: 2283-2290

81. **Djurhuus C.B., Gravholt C.H., Nielsen S., Mengel A., Christiansen J.S., Schmitz O.E., Møller N.** Effects of cortisol on lipolysis and regional interstitial glycerol levels in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E172-E177
82. **Horber F.F., Haymond M.W.** Human growth hormone prevents the protein catabolic side effects of prednisone in humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 265-272
83. **Berneis K., Ninnis R., Girard J., Frey B.M., Keller U.** Effects of insulin-like growth factor I combined with growth hormone on glucocorticoid-induced whole-body protein catabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2528-2534
84. **Pilkis S.J., Granner D.K.** Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Annu Rev Physiol* 1992; 54: 885-909
85. **Arafah B.M.** Hypothalamic-pituitary-adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3725-3745
86. **Coolens J., Baelen H.V. and Heyns W.** Clinical use of unbound plasma cortisol as calculated from total cortisol and corticosteroid-binding globulin. *J Steroid Biochem* 1987; 26:197-202
87. **Le Roux C.W., Chapman G.A., Kong W.M., et al.** Free cortisol index is better than serum total cortisol in determining hypothalamic-pituitary-adrenal status in patients undergoing surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2045-2048
88. **Bonte H.A., van den Hoven R.J., Vermes I.** The use of free cortisol index for laboratory assessment of pituitary-adrenal function. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(2): 127-132
89. **Le Roux C.W., Sivakumaran S., Saghband-Zadeh J., et al.** Free cortisol index as a surrogate marker for serum free cortisol. *Ann Clin Biochem* 2002; 39 (Pt 4): 406-408
90. **Hamrahian A.H., Oseni T.S., Arafah B.M.** Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004; 350: 1629-1638
91. **Dellinger R., Levy M., Carlet J., et al.** Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2008; 36: 296-327
92. **Annane D., Bellissant E., Boleart P., et al.** Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004; 329
93. **Marik P.E., Pastores S.M., Annane D., et al.** 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; 36: 1937
94. **Chrousos G.** Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews*. 2009; 374-81
95. **Marik P.E.** Mechanisms and clinical consequences of critical illness associated adrenal insufficiency. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 363-369
96. **Braams R., Koppeschaar H.P., van de Pavoordt H.D., van Vroonhoven T.J.** Adrenocortical function in patients with ruptured aneurysm of the abdominal aorta. *Intensive Care Med* 1998; 24: 124-127
97. **Rydvall A., Brandstrom A.K., Banga R., Asplund K., Backlund U., Stegmayr B.G.** Plasma cortisol is often decreased in patients treated in an intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000; 26: 545-551
98. **Hoen S., Asehounne K., Brailly-Tabard S., Mazoit J.X., Benhamou D., Moine P., Edouard A.R.** Cortisol response to corticotropin stimulation in trauma patients: influence of hemorrhagic shock. *Anesthesiology* 2002; 987: 807-813
99. **Bouachour G., Roy P.M., Guiraud M.P.** The repetitive short corticotropin stimulation test in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1995; 123: 962
100. **Lamberts S.W., Bruining H.A., de Jong F.H.** Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997; 337: 1285-1292
101. **Ho J.T., Al-Musalhi H., Chapman M.J., et al.** Septic shock and sepsis: A comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 105-114
102. **Jurney T.H., Cockrell J.L., Lindberg J.S., Lamiell J.M., Wade C.E.** Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. *Chest*. 1987; 92: 292-5
103. **Span LF, Hermus AR, Bartelink AK, et al.** Adrenocortical function: an indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients. *Intensive Care Med* 1992; 18: 93-6
104. **Beishuizen A., Vermes I., Hylkema B.S., Haanen C.** Relative eosinophilia and functional adrenal insufficiency in critically ill patients. *Lancet*, 1999; 15-353 (9165): 1675-6
105. **Rivers E.P., Gaspari M., Saad G.A., et al.** Adrenal insufficiency in high risk surgical ICU patients. *Chest* 2001; 119: 889-896
106. **Barquist E., Kirton O.** Adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit patient. *J of Trauma* 1997; 42: 27-31
107. **Peeters R.P., Hagendorf A., Vanhorebeek I., et al.** Tissue mRNA expression of the glucocorticoid receptor and its splice variants in fatal critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71:145
108. **May M.E., Vaughn E.D., Carey R.M.** Adrenocortical insufficiency – clinical aspects. In: Vaughan E.D. Jr, Carey R.M., eds. *Adrenal disorders*. New York: Thieme Medical, 1989:171-89
109. **Grinspoon S.K., Biller B.M.K.** Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 923-31
110. **Venkatesh B., Mortimer R.H., Couchman B., Hall J.** Evaluation of random plasma cortisol and the low dose corticotropin test as indicators of adrenal secretory capacity in critically ill patients: a prospective study. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 201
111. **Loisa P., Uusaro A., Ruokonen E.** A single adrenocorticotrophic hormone stimulation test does not reveal adrenal insufficiency in septic shock. *Anesth Analg* 2005; 101:1792
112. **Tordjman K., Jaffe A., Grazas N., et al.** The role of the low dose (1 mg) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1301-5
113. **Oelkers W., Boelke T., Bähr V.** Dose-response relationships between plasma adrenocorticotropin (ACTH), cortisol, aldosterone, and 18-hydroxycorticosterone after injection of ACTH-(1-39) or human corticotropin-releasing hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 181-6
114. **Kazlauskaitė R., Maghnie M.** Pitfalls in the diagnosis of central adrenal insufficiency in children. *Endocr Dev*. 2010; 96-107
115. **Menon K., Ward R., Lawson M., et al.** A Prospective Multicenter Study of Adrenal Function in Critically ill Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 246-51
116. **Tordman K., Jaffe A., Trostanetsky Y., et al.** Low-dose (1 microgram) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 microgram) test. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; 52: 633-40
117. **Dellinger R.P., Gerlach H., Douglas I. et al.** Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical Care Medicine* 2013; 41(2): 580-640, www.ccmjournal.org
118. **Schumer W.** Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976; 184: 333
119. **Shine K.I., Kuhn M., Young L.S., Tillisch J.H.** Aspects of the management of shock. *Ann Intern Med* 1980; 93: 723
120. **Hahn E.O., Houser H.B., Rammelkamp C.H.** Effect of cortisone on acute streptococcal infections and post-streptococcal complications. *J Clin Invest* 1951; 30: 274-81
121. **Selye H.** A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 1936; 138: 32
122. **Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study group.** Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317: 659-65 (abstract)
123. **Bollaert P.E., Charpentier C., Levy B., et al.** Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26: 645-50
124. **Carlet J.** From mega to more reasonable doses of corticosteroids: a decade to recreate hope. *Crit Care Med* 1999; 27: 672-4
125. **Bone R.C., Fisher C.J., Clemmer T.P. et al.** A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-8 (abstract)
126. **Williamson D.R., Lapointe M.** The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal and Low-Dose Glucocorticoids in the Treatment of Septic Shock. *Pharmacotherapy* 2003; 23(4): 514-525
127. **Prigent H., Maxime V., Annane D.** Clinical review: Corticotherapy in sepsis. *Crit Care* 2004; 8: 122-129
128. **Bloomfield R., Noble D.W.** Corticosteroids for septic shock – a standard of care? *BJA* 2004; 178-80
129. **Salgado D.R., Verdeal J.C.R., Rocco J.R.** Adrenal function testing in patients with septic shock. *Crit Care* 2006; 10: R149
130. **Mohammad Z., Afessa B., Finkielman J.D.** The incidence of relative adrenal insufficiency in patients with septic shock after the administration of etomidate. *Crit Care Med* 2006; 10: R105

131. **Cohen J., Ward G., Prins J. et al.** Variability of cortisol assays can confound the diagnosis of adrenal insufficiency in the critically ill population. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1901-5
132. **Zachariah T.** An Update on the Diagnosis of Adrenal Insufficiency and the Use of Corticotherapy in Critical Illness. *The Annals of Pharmacotherapy* 2007; 41(9): 1456-1465
133. **de Kruif D., Lemaire L.C., Giebelen I.A. et al:** Prednisolone Dose-Dependently Influences Inflammation and Coagulation during Human Endotoxemia. *J of Immunology* 2007; 178: 1845-1851 (abstract)
134. **Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al.** Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-873
135. **Sprung C.L., Annane D., Keh D., et al.** CORTICUS Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 111-124
136. **Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., et al.** Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 2009; 301: 2362
137. **Minnecci P.C., Deans K.J., Natanson C.** Corticosteroid therapy for severe sepsis and septic shock. *JAMA* 2009; 302: 1643; author reply 1644
138. **Minnecci P.C., Deans K.J., Eichacker P.Q., Natanson C.** The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 308
139. **Casserty B., Gerlach H., Phillips G.S., et al.** Low-dose steroids in adult septic shock: results of the Surviving Sepsis Campaign. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1946
140. **Patel G.P., Balk R.A.** Systemic steroids in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 133-139
141. **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
142. **Oppert M., Schindler R., Husung 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
143. **Briegel J., Sprung C.L., Annane D., et al;** CORTICUS Study Group: Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009; 35:2151-2156
144. **Russel J.A.** Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006; 355:1699-713
145. **Park H.Y., Suh G.Y., Song Ju et al.** Early initiation of low-dose corticosteroid therapy in the management of septic shock: a retrospective observational study. *Critical Care* 2012; 16:R3
146. **Rivers E., Nguyen B., Havstad S., et al;** Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377
147. **Kumar A., Roberts D., Wood K.E., et al:** Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-1596
148. **Duclos M., Guinot M., Colsy M., et al.** High risk of adrenal insufficiency after a single articular steroid injection in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1036-1043
149. **Mager D.E., Lin S.X., Blum R.A., et al.** Dose equivalency evaluation of major corticosteroids: pharmacokinetics and cell trafficking and cortisol dynamics. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:1216-1227
150. **Thomas J.P., el-Shaboury A.H.** Aldosterone secretion in steroid-treated patients with adrenal suppression. *Lancet* 1971; 1: 623-625
151. **Marik P.E.** Critical illness related corticosteroid insufficiency. *Chest* 2009, 135:181-193
152. **Loisa P., Parviainen I., Tenhunen J., Hovilehto S., Ruokonen E.** Effect of mode of hydrocortisone administration on glycemic control in patients with septic shock. A prospective randomized trial. *Crit Care* 2007, 11: R21
153. **The Acute Respiratory Distress Syndrome Network.** Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1671– 1684
154. **Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E., et al.** Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 2001; 166: 6952-63
155. **Schaaf M.J.M., Gidlowski J.A.** Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2003; 179: 1-12

Vizitați site-ul

**SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI**

**www.samf.ro**