

11227
204



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"**

**"CARACTERISTICAS CLINICAS, BIOQUIMICAS Y
MICROBIOLOGICAS ASOCIADAS AL DESARROLLO DE
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN PACIENTES
CON SEPSIS".**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A

DR. MARCO ANTONIO RUVALCABA PRIEGO

ASESOR DE TESIS:

**DR. ROGELIO ZACARIAS CASTILLO
JEFE DE LA DIVISION DE MEDICINA INTERNA**



MEXICO, D. F.

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

México D.F., Agosto del 2001.


AUTORIZACIONES:

**HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA**

[Signature]
**Dr. German Fajardo Dolci
Dirección de Enseñanza.**

**HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ
SUBDIRECCION
DE INVESTIGACION**

[Signature]
**Dra. Ana Flisser Steimbruch
Dirección de Investigación.**

**Hospital General
"Dr. Manuel Gea Gonzalez"
Subdirección de Enseñanza**

[Signature]
**Dr. Miguel Angel García García
Subdirección de Enseñanza.**

[Signature]
**Dr. Rogelio Zacarias Castillo.
Jefe de la División de Medicina Interna.**

[Signature]
**Dr. Luis Alberto Villanueva Egan.
Asesor metodológico.**


**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

DEDICATORIA:

*A Nora, mi amor y mi todo,
por enseñarme en la vida
el valor de caminar juntos.*

*A Cipatli, por la coincidencia
de cruzar nuestros genes,
y ser por siempre amigos y
hermanos.*

*A mis Padres con respeto,
y cariño. Gracias por toda
la experiencia transmitida*

*A la vida y a la libertad
de ser uno mismo,
de cumplir con
tus nuestros sueños,
de formar tu realidad.*

*Al Hospital " Gea González"
por ser mi segunda morada.*

ÍNDICE

Presentación.....	1 .
Dedicatorias.....	3.
Indice.....	4.
Antecedentes.....	5.
Definiciones operacionales.....	6.
Planteamiento del problema.....	14.
Diseño.....	14.
Material y métodos.....	15.
Análisis estadístico.....	17.
Resultados.....	17.
Discusion.....	28.
Conclusiones.....	30.
Referencias bibliográficas.....	32 .

ANTECEDENTES.

Thomas Addison fue el primer médico en reconocer el eslabón que une la enfermedad de un órgano endocrino, con un síndrome clínico bien definido, presentando en 1849 una serie de casos que presentaban anemia, palidez de tegumentos, debilidad generalizada y una disminución progresiva del estado de salud que evolucionó hasta la muerte y por necropsia se comprobó la presencia de enfermedad adrenal. Posteriormente en 1856 Armand Trousseau, observó la asociación de pigmentación oscura de la piel con enfermedad adrenal y la denominó "melasma suprarrenal" ⁽¹⁾.

FRECUENCIA:

Desde 1855, en que Addison describió los primeros casos de insuficiencia suprarrenal (IS) secundarios a infección por *mycobacterium tuberculosis*, esta asociación se ha incrementado en su frecuencia, tanto así que en 1930 ya se describía su relación hasta en un 85%, aunque en la actualidad esta asociación ha disminuido hasta el 30%. Se ha encontrado una relación con anormalidades subclínicas de IS en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) hasta en un 10% ⁽¹⁾. Xarli y Cols., refieren encontrar una frecuencia hasta del 9% de asociación entre IS y sepsis ⁽²⁾ y en general en el paciente en estado crítico la presentación puede incrementarse hasta un 3% ⁽³⁾. No se reporta un grupo de edad específico para el desarrollo de IS en pacientes con sepsis, pues se han reportado casos en edades que oscilan entre los 22 días ⁽⁴⁾ hasta mayores de 70 años ⁽⁵⁾.

ETIOLOGIA:

Las tres causas principales de IS se mencionan a continuación: 1. Adrenalitis autoinmune, 2. Infecciones e 3. infiltración por metástasis. Por el interés en nuestro trabajo sólo involucraremos en nuestro estudio a la segunda causa. Desde 1855 en que Addison describió la asociación entre IS y tuberculosis, la búsqueda intencionada de una causa infecciosa de IS nos ha conducido hasta encontrar aquellas relacionadas a origen micótico como: histoplasmosis, cryptococcosis y coccidioidomicosis, e incluso encontrándose asociada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), principalmente con el VIH tipo 1, y complicaciones del SIDA como son: infección por citomegalovirus (CMV), *Mycobacterium avium*, toxoplasma y sarcoma de Kaposi ⁽¹⁾.

Una de las entidades más importantes por su evolución y mal pronóstico en la IS es la septicemia fulminante ^(1, 2, 3), que traduce falla adrenal aguda dando complicaciones importantes como destrucción de la glándula y hemorragia suprarrenal que finalmente compromete la vida del paciente, esta entidad reconocida como síndrome de Waterhouse-Friderichsen, caracterizado por estado de choque y lesión vascular progresiva, fue originalmente descrito con asociación con *Neisseria meningitidis* ⁽⁶⁾, aunque también se ha asociado con endotoxemias por gram negativos, *Diplococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* tipo B, e infección por bacilos DF-2 (dysgonic fermenter) ⁽¹⁾.

Las definiciones operacionales aceptadas en este tema son las siguientes ^(7, 8, 9, 10).

Infección: es la respuesta inflamatoria en presencia de microorganismos, o la invasión de estos a los tejidos que normalmente son estériles.

Bacteriemia: Presencia de bacterias viables en la sangre.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): Es manifestada por dos o más de las siguientes condiciones: 1. temperatura $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $<$ de $36\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2. frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto, 3. frecuencia respiratoria > 20 por minuto, o una $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mmHg}$ y 4) leucocitosis $> 12,000\text{ mm}^3$ o $< 4000\text{ mm}^3$ o $> 10\%$ de formas inmaduras (bandas).

Sepsis: es el SRIS (con dos o más de las condiciones previamente señaladas), pero con presencia de un proceso infeccioso bien identificado.

Sepsis severa: es la presencia de sepsis, asociada con falla alguna orgánica, hipoperfusión e hipotensión. La hipoperfusión tisular pueden manifestarse por: acidosis láctica, oliguria y alteración del estado mental, pero no se encuentra limitada a éstas características.

Hipotensión inducida por sepsis: se refiere a la presencia de una presión sistólica menor de 90 mmHg una reducción igual o menor de 40 mmHg de la presión basal, en ausencia de otra causa de hipotensión.

Choque séptico: es la presencia de hipotensión inducida por sepsis, a pesar de adecuado aporte de líquidos acompañándose con la presencia de tales como acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental.

Falla orgánica múltiple (FOM): La presencia de alteraciones agudas de la función orgánica, que compromete la homeostasis en los pacientes graves.

1). Falla pulmonar: a) Presión positiva al final de la espiración > 5 cm H₂O por más de 24 horas. b) Necesidad de ventilación mecánica con FiO₂ $> 40\%$ persistente después de un evento quirúrgico. c) Que en la radiografía de tórax, existan datos de síndrome de distress respiratorio del adulto.

2). Falla renal: más de uno de los siguientes puntos: a). necesidad de diálisis peritoneal, b). Nitrógeno de la urea: > 75 mg/dl. c). Diuresis horaria de < 10 m/hr., o 150 ml en 8 hrs., y con presión venosa central > 18 mmHg, o presión en cuña > 20 mmHg. c). Sin respuesta a aplicación de 120 mg de furosemide.

3). Falla gastrointestinal: a) presencia de úlceras de estrés. b) datos de hemorragia de tubo digestivo alto.

4). Falla hepática: con presencia de más de dos de los siguientes criterios: a) Bilirrubina total mayor de 6 mg/dl. b) Fosfatasa alcalina más de dos veces lo normal. c) Elevación de: Aspartato aminotransferasa y Alanino aminotransferasa, dos veces el valor normal. c) Albúmina < 2.5 grs/dl. d) Amonio más de dos veces el valor normal.

5). Falla cardiovascular; con uno o más de los siguientes criterios: a) hipotensión, b) uso de inotrópicos (Dopamina > 4 ug/K/min. o Dobutamina > 4 ug/K/min. Adrenalina o Efedrina).

6). Falla en sistema de coagulación; dos o más de los siguientes criterios: a) plaquetas menor de 60,000. b) Tiempo de protrombina: > 18 segundos o que requiera más de 4 unidades de plasma fresco congelado. c) Fibrinógeno < 150 mg/dl. d) productos de degradación del fibrinógeno: > 16 diluciones.

7. Falla de sistema nervioso central: valoración con escala de Glasgow en 8 puntos, en ausencia de agente anestésico.

CUADRO CLINICO:

La instauración de la insuficiencia suprarrenal en presencia de sepsis suele variar desde un inicio paulatino y gradual hasta la instalación súbita, que característicamente inicia con nauseas, vómito, hipotensión importante, diarrea, hasta ocasionar grave deshidratación, estado confusional, con evolución al estado de choque, en el inicio agudo no hay hiperpigmentación. La instalación más lenta se caracteriza por síntomas inespecíficos como pérdida de peso, fatiga, debilidad generalizada,

hipotensión ortostática, dolor abdominal en flanco o dorso, pueden aparecer petequias y/o equimosis ^(1, 11), pudiéndose presentar, además, con periodos de hipoglucemia ⁽¹²⁾.

La presentación característica asociada con septicemia fulminante es: dolor abdominal en flanco y dorso, dolor en tórax, seguido de asociación con náusea, vómito, síntomas psiquiátricos, resistencia abdominal así como rebote positivo, fiebre, hipotensión, posteriormente cursando con estado de choque ⁽¹⁾. La instalación del cuadro puede variar desde 10 horas hasta 3 semanas ^(11, 5), y su evolución clínica sugiere la instalación de IS. A continuación se mencionan los síntomas generales y locales que sugieren afectación a ésta glándula ^(3, 13-15).

Características clínicas:

1. Síntomas generales:

Hipotensión / choque (colapso vascular).
 Inestabilidad circulatoria
 Fiebre.
 Debilidad generalizada.
 Náusea / vómito, anorexia.
 Deshidratación, hipovolemia.
 Desorientación, confusión y apatía.
 Somnolencia, coma.
 Pérdida de vello corporal en mujeres.
 Taquicardia, taquipnea.
 Cianosis, livedo reticularis.
 Leucocitosis, hiponatremia, hiperkaliemia, hipoglucemia.
 Ligera linfocitosis, anemia con neutropenia / eosinofilia.
 Coagulopatías.
 Evolución rápida hacia la muerte.

2. Síntomas locales:

Dolor abdominal en el dorso y/o flanco.
 Distensión abdominal.
 Resistencia abdominal y con presencia de rebote.
 Dolor en tórax bajo.
 En ocasiones se puede encontrar masa palpable.

La insuficiencia suprarrenal, secundaria a sepsis es frecuentemente subdiagnosticada ya que no se cuenta con criterios específicos, los signos y síntomas asemejan al padecimiento de base, aunado a que los informes de

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

laboratorio rutinario no ayudan al médico a dirigir la estrategia, a menudo se ignora como un diagnóstico diferencial.

HISTOPATOLOGIA:

En la mayoría de los pacientes con afectación de tipo infeccioso, puede encontrarse necrosis hasta del 50% de la corteza de la glándula suprarrenal. En los casos de afectación muy severa se encuentra un 70% ⁽¹⁾, de necrosis cortical y hasta un 100% de necrosis medular ^(1,2), y finalmente una destrucción total de la glándula suprarrenal ⁽²⁾.

DIAGNOSTICO:

El diagnóstico de IS se realiza con estimulación directa con ACTH sintética, también conocida como tetracosactrin, sinacthen y cortrosin. Considerada "standard de oro" para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal y se realiza de la siguiente manera: se administran de 250 ug de ACTH sintética por vía intramuscular o intravenosa (con la misma eficacia y seguridad), seguido de mediciones de cortisol sérico a los 0, 30 y 60 minutos. En un paciente que no esta sometido a estrés, la respuesta normal es un incremento en los niveles de cortisol sérico, desde 7 hasta 20 µg/dL . Cifras igual o inferior a 7 µg/dL , ó la ausencia de incremento en los niveles plasmáticos de cortisol a pesar de la estimulación con ACTH es considerada positiva para el diagnósticos de IS ^(1, 2, 14).

En pacientes que se encuentran bajo estrés (por ejemplo en padecimientos graves) y presentan niveles de cortisol sérico dentro de limites normales antes y después de estimulación con ACTH, se dice que existe una respuesta adrenal insuficiente ^(2, 14), la relación es referida por Matt Ridley, "si tienes mucho cortisol corriendo por las venas, por definición estás estresado. El cortisol y el estrés son prácticamente sinónimos" ⁽¹⁶⁾.

Una prueba alternativa, si no es posible realizar estimulación con ACTH, es la determinación de niveles séricos de Cortisol, y particularmente en aquellos con padecimientos graves, que se encuentran cursando con hipotensión, que es excelente para distinguir entre la IS y otras causas de choque ⁽²⁾. Debido a que el cortisol es secretado por pulsos y regido por un ciclo circadiano está sujeto a múltiples influencias,

incluyendo el estrés por enfermedades graves. Debido a que una determinación aislada no refleja la función adrenal, se considera que una determinación matutina con y sin estrés, refleja de una manera más aceptable la función de la glándula ⁽³⁾. Manttingly y Tyler desde 1965 demostraron que niveles séricos de cortisol bajo o incluso normal resultan inadecuado para pacientes en estado de choque y por lo tanto es suficiente para confirmar el diagnóstico de IS ⁽²⁾. En pacientes con enfermedades graves, se considera una respuesta adrenal adecuada a los valores igual o mayor de 18 µg/dL ^(3, 14). Como lo refirió Schein's en 1990, tomando un valor de cortisol sérico en pacientes con sepsis y falla suprarrenal menor ó igual a 15 µg/dL ⁽³⁾. Sin embargo en base a los estudios más recientes, los valores para determinar la presencia de falla suprarrenal en el paciente con sepsis se ha limitado a concentraciones plasmáticas igual o menor de 30 µg/ml ⁽¹⁷⁾.

Se puede realizar diagnóstico de afectación infecciosa en las glándulas suprarrenales, por medio de imagen, muchas veces ocurre en una búsqueda de rutina, por lo que son llamados Incidentalomas, de entre los más importantes tenemos: abscesos, histoplasmosis, coccidioidomicosis y la blastomicosis, tuberculosis, sarcoidosis, citomegalovirus o quistes y pseudoquistes de origen parasitario ⁽¹⁸⁾.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

Es importante realizar la distinción entre la IS y el choque séptico, ya que la primera cursa similar al choque hipovolémico y/o séptico, así mismo realizar la búsqueda intencionada de los datos clínicos que nos orientan a la presencia de ambas entidades en un mismo paciente, para ello nos ayudarán la identificación de síntomas locales y generales de la insuficiencia suprarrenal ⁽¹⁴⁾. Realizar el diagnóstico diferencial entre cada una de las causas infecciosas: Tuberculosis, histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis, criptococcosis, asociada a VIH y sus complicaciones, así como la fatal hemorragia adrenal que involucra a sus causas más frecuentes: presencia de anticoagulante lúpico, síndrome antifosfolípido, síndrome de Waterhouse-Friderichsen, por uso de anticoagulantes orales y/o heparina ⁽¹⁾. En caso de estado de choque es importante realizar TAC de glándulas suprarrenales, para detectar la presencia de hemorragia suprarrenal, que en el estado de choque es la causa primaria de crisis adrenal ⁽³⁾.

TRATAMIENTO:

Reemplazo esteroideo con Hidrocortisona 75 a 200 mg al día ⁽¹²⁾. Hasta la administración de 100 mg/IV/6 horas (calculándose a 12 -15 mg/m² superficie corporal por día). También se recomienda la administración de Dexametasona de 4 a 10 mg en dosis única con reposición de líquidos: soluciones mixtas normales. Seguido de Hidrocortisona 100 a 200 mg/IV/8 hrs ó 200 mg por la mañana y 100 por la tarde de Hidrocortisona ^(3, 13).

MARCO DE REFERENCIA:

Xarli y cols. (Baltimore City Hospitals), en 1978, describen una serie de 22 pacientes en quienes por medio de realización de autopsia se determino que desarrollaron hemorragia suprarrenal, de los cuales 16 (73%) presentaron asociación con algún foco infeccioso y en sólo 9 se comprobo la septicemia. Tres de ellos afectados exclusivamente por *Staphylococcus aureus*, dos pacientes por: *Klebsiella species*, dos más por *E. Coli* y el resto por *Proteus species o Herellea* ⁽¹²⁾. De los 9 pacientes sólo 2 desarrollaron IS relacionada con septicemia, y corresponde al 9% del total de pacientes ⁽¹²⁾.

Shapiro y cols, reporta 1984 una serie de 26 casos de IS, seleccionados de 2,700 autopsias, en un periodo de 14 años, en las cuales la causa del desarrollo de IS fue la presencia de hemorragia suprarrenal. 17 de ellos se debían a IS primaria, y seis presentaron asociación con sepsis. En tres pacientes que desarrollaron sepsis asociada a IS, presentaron fenómeno de Shwartzman; 5 pacientes con edad mayor de 58 años, y uno con seis meses de edad, reportándose una frecuencia de 23% de asociación. ⁽¹¹⁾

Christopher Bosworth, de St. Thomas Hospital, Nashville, Tenn, describe el caso de un paciente femenino de 13 años de edad que desarrolló IS secundaria a meningococia fulminante, iniciando el cuadro con presencia de fiebre, posteriormente instalación estado confusional agudo, y rápidamente instalación de púrpura en la piel, hipotensión, taquicardia hasta de 150 latidos por minuto, taquipnea, letargia progresiva, aumento del tamaño de las lesiones purpúricas. Por laboratorio característicamente leucocitosis, con 52% polimorfonucleares y 38% de bandas, observándose en sangre periférica la presencia de diplococos, plaquetas y tiempo de

TRATAMIENTO:

Reemplazo esteroideo con Hidrocortisona 75 a 200 mg al día ⁽¹²⁾. Hasta la administración de 100 mg/IV/6 horas (calculándose a 12 -15 mg/m² superficie corporal por día). También se recomienda la administración de Dexametasona de 4 a 10 mg en dosis única con reposición de líquidos: soluciones mixtas normales. Seguimiento de Hidrocortisona 100 a 200 mg/IV/8 hrs ó 200 mg por la mañana y 100 por la tarde de Hidrocortisona ^(3, 13).

MARCO DE REFERENCIA:

Xarli y cols. (Baltimore City Hospitals), en 1978, describen una serie de 22 pacientes en quienes por medio de realización de autopsia se determinó que desarrollaron hemorragia suprarrenal, de los cuales 16 (73%) presentaron asociación con algún foco infeccioso y en sólo 9 se comprobó la septicemia. Tres de ellos afectados exclusivamente por *Staphylococcus aureus*, dos pacientes por: *Klebsiella species*, dos más por *E. Coli* y el resto por *Proteus species* o *Herellea* ⁽¹²⁾. De los 9 pacientes sólo 2 desarrollaron IS relacionada con septicemia, y corresponde al 9% del total de pacientes ⁽¹²⁾.

Shapiro y cols, reporta 1984 una serie de 26 casos de IS, seleccionados de 2,700 autopsias, en un periodo de 14 años, en las cuales la causa del desarrollo de IS fue la presencia de hemorragia suprarrenal. 17 de ellos se debían a IS primaria, y seis presentaron asociación con sepsis. En tres pacientes que desarrollaron sepsis asociada a IS, presentaron fenómeno de Shwartzman; 5 pacientes con edad mayor de 58 años, y uno con seis meses de edad, reportándose una frecuencia de 23% de asociación. ⁽¹¹⁾

Christopher Bosworth, de St. Thomas Hospital, Nashville, Tenn, describe el caso de un paciente femenino de 13 años de edad que desarrolló IS secundaria a meningococia fulminante, iniciando el cuadro con presencia de fiebre, posteriormente instalación estado confusional agudo, y rápidamente instalación de púrpura en la piel, hipotensión, taquicardia hasta de 150 latidos por minuto, taquipnea, letargia progresiva, aumento del tamaño de las lesiones purpúricas. Por laboratorio característicamente leucocitosis, con 52% polimorfonucleares y 38% de bandas, observándose en sangre periférica la presencia de diplococos, plaquetas y tiempo de

protrombina normales, pero con tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) de 58.8 segundos (normal de 26.3 segundos). Por hemocultivo se aisló *Neisseria meningitidis*, en líquido cefalorraquídeo no hubo crecimiento de microorganismos. El cortisol plasmático matutino fue de 3 µg/dL, recibiendo primera dosis de dexametasona y 10 horas después 0.25mg de cosintropina, intramuscular, reportándose una hora después 0.2 µg/dL de cortisol sérico, manteniéndose con 8 mg de dexametasona al día y posteriormente cambio a Hidrocortisona, 2 semanas después la paciente se encontraba con corticotropina 40 unidades / intramuscular cada 8 horas, durante tres días aumentando el cortisol plasmático de 21.4 hasta 57.5 µg/dL en el tercer día. Después del tratamiento de la infección y el reemplazo de esteroides, la glándula adrenal recupero completamente la funcionalidad.⁽¹⁹⁾

Lizardo en 1990 (Hospital infantil de México: "Federico Gómez") describe el caso de un paciente recién nacido, masculino de 22 días, que desarrollo IS secundaria a un absceso adrenal derecho. El cultivo local desarrollo *Proteus mirabilis* administrándose tratamiento antibiótico específico contra el agente infeccioso, posteriormente el paciente fue egresado sin datos de falla suprarrenal.⁽⁴⁾

Marnejon, de St. Elizabeth Hospital Medical Center describe en 1991, el caso de una paciente de 70 años, refiriendo un cuadro clínico de 24 horas de evolución caracterizado por malestar en orofaringe, nauseas, vómito, y rápidamente progresando a letargia y confusión mental, dentro de las primeras horas de evolución presenta petequias y equimosis, hipotensión, taquicardia, taquipnea pero con temperatura menor de 35.5 °C, mayor compromiso respiratorio. Por laboratorio se encontraba con Leucocitosis (14, 700/mm³), el tiempo de protrombina normal pero con TTPa prolongado hasta de 118.7 segundos, anemia, trombocitopenia, fibrinógeno y productos de degradación del fibrinógeno elevados, el sodio dentro de límites normales pero con franca hipokaliemia, en hemocultivo: *Neisseria meningitidis* del grupo "Y". El paciente evolucionando con datos de sepsis, e instalación rápida de IS, por lo que se administra tratamiento con Ceftriaxona 2 gr./IV/ 12 horas así como 1 gramo de Prednisolona intravenosa, continuándose con 100 mg cada 4 horas. La paciente evoluciona a falla respiratoria aguda siendo necesario apoyo con ventilación mecánica y con aminas vasoactivas. Continua con pobre respuesta al manejo establecido y sucede el deceso a las 36 horas de haber ingresado. En la necropsia se encontró con necrosis hemorrágica de ambas glándulas adrenales, corroborándose los datos clínicos de falla suprarrenal aguda que se encontraban enmascarados por el evidente de choque séptico,

que aun lejos de facilitar el diagnóstico, dificulta la identificación de la IS, y a pesar del apoyo con antibióticos y esteroides no fue posible revertir el cuadro. Siendo un ejemplo característico de la asociación entre la IS y sepsis, que obliga a realizar una búsqueda intencionada de los síntomas y signos que sugieren la presencia de ésta en los pacientes con compromiso orgánico infeccioso⁽⁵⁾.

Mc Croskey describe en 1991, la presencia de IS secundaria a hemorragia suprarrenal en una serie de 7 casos de los cuales uno de ellos se encontraba con sepsis fungica asociada con coagulación intravascular diseminada, los datos clínicos referidos fueron: dolor abdominal, íleo, fiebre, hiponatremia e hiperkaliemia. Siendo diagnosticados de manera retrospectiva por estudio de necropsia⁽²⁰⁾.

Hinshaw, y colaboradores en 1987, publico un artículo donde se refiere la administración de Metilprednisolona dosis altas, de inicio 30 mg/kilogramo de peso, seguido de dosis en infusión durante 9 horas a 5 mg/kg. Con un intervalo de tiempo entre el diagnóstico de sepsis y la administración de esteroides de 2.8 horas. Sin observarse mejoría en el cuadro clínico después de la administración de éste. Los datos clínicos, con los criterios para sepsis, sin realizarse determinación de cortisol sérico y/o prueba de estimulación con corticotropina. Concluyendo que no hubo diferencia significativa entre los pacientes que recibieron esteroide y los que recibieron placebo⁽²¹⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas y microbiológicas asociadas a IS, en pacientes con sepsis?

JUSTIFICACION.

La insuficiencia suprarrenal es una entidad clinicopatológica que ha sido descrita en pacientes con sepsis y en el curso de enfermedades graves, su sintomatología es inespecífica y frecuentemente se confunde con la evolución natural de los problemas sépticos.

Si no es diagnosticada a tiempo puede culminar en la muerte del paciente, por lo que es muy importante identificar los factores de riesgo asociados a esta condición, lo que permitirá un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, así como disminución en la morbilidad asociada con sepsis.

OBJETIVOS

- 1) Identificar las características asociadas al desarrollo de IS en pacientes con sepsis, en nuestra población hospitalaria.
- 2) Identificar el perfil clínico, bioquímico y microbiológico de los pacientes que desarrollan IS en presencia de sepsis.

HIPÓTESIS.

Si la sepsis es un estado fisiopatológico que condiciona alteraciones en la perfusión tisular y se asocia a la liberación de mediadores químicos y de daño celular, entonces en la sepsis se encuentran factores de riesgo para el desarrollo de lesión e insuficiencia suprarrenal.

DISEÑO.

Serie de casos.
Descriptivo.
Abierto.
Observacional.
Prospectivo.
Longitudinal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas y microbiológicas asociadas a IS, en pacientes con sepsis?

JUSTIFICACION.

La insuficiencia suprarrenal es una entidad clinicopatológica que ha sido descrita en pacientes con sepsis y en el curso de enfermedades graves, su sintomatología es inespecífica y frecuentemente se confunde con la evolución natural de los problemas sépticos.

Si no es diagnosticada a tiempo puede culminar en la muerte del paciente, por lo que es muy importante identificar los factores de riesgo asociados a esta condición, lo que permitirá un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, así como disminución en la morbilidad asociada con sepsis.

OBJETIVOS

- 1) Identificar las características asociadas al desarrollo de IS en pacientes con sepsis, en nuestra población hospitalaria.
- 2) Identificar el perfil clínico, bioquímico y microbiológico de los pacientes que desarrollan IS en presencia de sepsis.

HIPÓTESIS.

Si la sepsis es un estado fisiopatológico que condiciona alteraciones en la perfusión tisular y se asocia a la liberación de mediadores químicos y de daño celular, entonces en la sepsis se encuentran factores de riesgo para el desarrollo de lesión e insuficiencia suprarrenal.

DISEÑO.

Serie de casos.
Descriptivo.
Abierto.
Observacional.
Prospectivo.
Longitudinal.

MATERIAL Y METODOS.

Los datos fueron obtenidos de expedientes médicos de pacientes que ingresaron al servicio de Urgencias, Medicina Interna, Cirugía General y Unidad de Terapia Intensiva, durante el año 2001. En los que se corroboró el diagnóstico de sepsis, sepsis severa, hipotensión inducida por sepsis, choque séptico y/o falla orgánica múltiple, se realizó la búsqueda intencionada de la asociación con insuficiencia suprarrenal por medio de la determinación plasmática de cortisol sérico. Considerando como Universo del estudio a la población del área de influencia del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

Por medio de una hoja de captación de la información, se anotaron cada una de los parámetros referentes al perfil clínico, bioquímico y microbiológico y que en la literatura se han asociado al pronóstico, así mismo como la clase diagnóstica del estado séptico del paciente.

En el procedimiento de captación de la información se consideró: I. Perfil general del paciente: edad, género, el diagnóstico principal de ingreso y los padecimientos asociados, la fecha de ingreso y el momento en el cual se realizó el diagnóstico del estado séptico. II. Perfil clínico: anotando la sintomatología referida por el paciente, sin importar el orden de presentación: obnubilación, fatiga, debilidad, náuseas, palidez, dolor torácico, de éste último describiéndose si lo presentó en hemitórax anterior o posterior, dolor abdominal anotándose la localización del mismo en base a la división de los seis cuadrantes clínicos ya conocidos, confusión, anorexia, vómito, cianosis o si se identificó el estado de choque. Además se anotaron las constantes vitales al momento de realizarse el diagnóstico de sepsis: frecuencia cardíaca, presión arterial diastólica, sistólica, frecuencia respiratoria y temperatura. Si al paciente se le realizó algún procedimiento quirúrgico, se anotaba el sitio anatómico del mismo. III. Perfil bioquímico: se incluyó glucosa, electrolitos, nitrógeno de la urea y creatinina sérica pruebas de funcionamiento hepático, citometría hemática y toma de cortisol sérico a las 08:00 hrs., de la mañana siguiente al momento de realizarse el diagnóstico del estado séptico. IV. Perfil del uso de antibióticos: Se anotó el tipo de antibiótico (s) utilizado (s) la dosis y el tiempo de duración del mismo. V. Perfil microbiológico: se anotó el germen aislado así mismo como el sitio de aislamiento, incluyéndose en este último: hemocultivo, urocultivo, cultivo de secreciones (bronquial, de herida abdominal, de drenajes de abscesos) cultivo de punta de catéter, así como de úlceras de la piel sobre todo en los pacientes con complejo vasculocutáneo del pie

diabético. Se anoto el y tiempo transcurrido entre el diagnóstico de sepsis y falla suprarrenal, así como el tiempo transcurrido entre el ingreso y la muerte del paciente. VI. Perfil diagnóstico del estado séptico del paciente: sepsis, sepsis severa, hipotensión inducida por sepsis, choque séptico y falla orgánica múltiple.

Tamaño de la muestra: Pacientes con sepsis, sepsis severa, hipotensión inducida por sepsis, choque séptico y/o falla orgánica múltiple, que ingresaron al departamento de Urgencias, Medicina Interna, Cirugía General y a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", durante el año de 2001, y en los que se corroboró el diagnóstico de cualquiera de los estados sépticos previamente descritos y que además se les realizó determinación de cortisol sérico matutino.

Un total de 58 pacientes con alguno de los estados sépticos ya descritos en los cuales se investigaron los factores asociados para el desarrollo de falla suprarrenal.

Variables:

Dependientes:

a) Insuficiencia suprarrenal. Se considerará su presencia en aquellos pacientes que cumplan con criterios diagnósticos de sepsis, sepsis severa, hipotensión inducida por sepsis, choque séptico y/o falla orgánica múltiple, en los cuales los niveles de cortisol sérico (matutino 08: A.m.) reportados sean iguales ó menores 30 µg/ml⁽²¹⁾.

Independientes.

- a) Edad.
- b) Sexo.
- c) Diagnóstico de ingreso.
- d) Padecimientos asociados.
- e) Localización de foco infeccioso.
- f) tiempo transcurrido entre el ingreso, el diagnóstico de sepsis y el desarrollo de insuficiencia suprarrenal.
- h) Sintomatología: obnubilación, confusión, debilidad y fatiga, anorexia, náuseas, vómito, dolor torácico y/o abdominal, palidez y/ó cianosis, frecuencia cardíaca, presión arterial, temperatura.
- i) Procedimientos quirúrgicos realizados.
- j) Datos de laboratorio: cortisol plasmático a las 08:00 a.m. Glucosa, sodio y potasio séricos, creatinina, nitrógeno de la urea, amilasa

sérica, deshidrogenasa láctica sérica, alanino y aminotransferasas séricas, hemoglobina y hematócrito.

k) Uso de antibióticos: tipo, dosis y duración.

l) Germen aislado.

m) Tiempo transcurrido entre el ingreso y la muerte del paciente.

n) Clase diagnóstica en la que se encontraba el paciente: sepsis, sepsis severa, hipotensión inducida por sepsis, choque séptico, y/o falla orgánica múltiple.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis de los resultados se emplearon pruebas de estadística descriptiva. En el caso de variables medidas en escala cuantitativa continua se expresaron en la forma de media y desviación estándar, para aquellas medidas en escala cualitativa se expresaron en la forma de proporciones. Para la identificación de asociación entre alguna de las variables estudiadas y la concentración de cortisol o el desarrollo de insuficiencia suprarrenal se utilizó un Análisis de Regresión Lineal Multivariado. Este análisis permite establecer predicciones en el comportamiento de la variable dependiente como resultado de cada una de las variables independientes.

Las diferencias entre las variables independientes con la dependiente se evaluó con el empleo de la prueba de t; considerando una asociación como estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS.

Se incluyeron en nuestro estudio 58 pacientes que cumplieron con los criterios de sepsis, sepsis severa, hipotensión inducida por sepsis, choque séptico y/o falla orgánica múltiple, en los que además a todos se les realizó una determinación matutina (08:00 A.m.) de cortisol sérico inmediato posterior al diagnóstico del cualquiera de los estados sépticos. De estos 58 pacientes, 29 correspondieron al sexo femenino y 29 al sexo masculino, con edades que oscilaron entre los 17 hasta los 99 años, con promedio de edad en 51.1 años de edad. No se identificó una asociación específica para el desarrollo de insuficiencia suprarrenal en relación con los factores: género, edad, diagnósticos de ingreso y padecimientos asociados, representados por una $p > 0.05$. El tiempo entre el ingreso y el diagnóstico de sepsis se midió en días, encontrándose un mínimo de 1 día y

sérica, deshidrogenasa láctica sérica, alanino y aminotransferasas séricas, hemoglobina y hematócrito.

k) Uso de antibióticos: tipo, dosis y duración.

l) Germen aislado.

m) Tiempo transcurrido entre el ingreso y la muerte del paciente.

n) Clase diagnóstica en la que se encontraba el paciente: sepsis, sepsis severa, hipotensión inducida por sepsis, choque séptico, y/o falla orgánica múltiple.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis de los resultados se emplearon pruebas de estadística descriptiva. En el caso de variables medidas en escala cuantitativa continua se expresaron en la forma de media y desviación estándar, para aquellas medidas en escala cualitativa se expresaron en la forma de proporciones. Para la identificación de asociación entre alguna de las variables estudiadas y la concentración de cortisol o el desarrollo de insuficiencia suprarrenal se utilizó un Análisis de Regresión Lineal Multivariado. Este análisis permite establecer predicciones en el comportamiento de la variable dependiente como resultado de cada una de las variables independientes.

Las diferencias entre las variables independientes con la dependiente se evaluó con el empleo de la prueba de t; considerando una asociación como estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS.

Se incluyeron en nuestro estudio 58 pacientes que cumplieron con los criterios de sepsis, sepsis severa, hipotensión inducida por sepsis, choque séptico y/o falla orgánica múltiple, en los que además a todos se les realizó una determinación matutina (08:00 A.m.) de cortisol sérico inmediato posterior al diagnóstico del cualquiera de los estados sépticos. De estos 58 pacientes, 29 correspondieron al sexo femenino y 29 al sexo masculino, con edades que oscilaron entre los 17 hasta los 99 años, con promedio de edad en 51.1 años de edad. No se identificó una asociación específica para el desarrollo de insuficiencia suprarrenal en relación con los factores: género, edad, diagnósticos de ingreso y padecimientos asociados, representados por una $p > 0.05$. El tiempo entre el ingreso y el diagnóstico de sepsis se midió en días, encontrándose un mínimo de 1 día y

sérica, deshidrogenasa láctica sérica, alanino y aminotransferasas séricas, hemoglobina y hematócrito.

k) Uso de antibióticos: tipo, dosis y duración.

l) Germen aislado.

m) Tiempo transcurrido entre el ingreso y la muerte del paciente.

n) Clase diagnóstica en la que se encontraba el paciente: sepsis, sepsis severa, hipotensión inducida por sepsis, choque séptico, y/o falla orgánica múltiple.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis de los resultados se emplearon pruebas de estadística descriptiva. En el caso de variables medidas en escala cuantitativa continua se expresaron en la forma de media y desviación estándar, para aquellas medidas en escala cualitativa se expresaron en la forma de proporciones. Para la identificación de asociación entre alguna de las variables estudiadas y la concentración de cortisol o el desarrollo de insuficiencia suprarrenal se utilizó un Análisis de Regresión Lineal Multivariado. Este análisis permite establecer predicciones en el comportamiento de la variable dependiente como resultado de cada una de las variables independientes.

Las diferencias entre las variables independientes con la dependiente se evaluó con el empleo de la prueba de t; considerando una asociación como estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS.

Se incluyeron en nuestro estudio 58 pacientes que cumplieron con los criterios de sepsis, sepsis severa, hipotensión inducida por sepsis, choque séptico y/o falla orgánica múltiple, en los que además a todos se les realizó una determinación matutina (08:00 A.m.) de cortisol sérico inmediato posterior al diagnóstico del cualquiera de los estados sépticos. De estos 58 pacientes, 29 correspondieron al sexo femenino y 29 al sexo masculino, con edades que oscilaron entre los 17 hasta los 99 años, con promedio de edad en 51.1 años de edad. No se identificó una asociación específica para el desarrollo de insuficiencia suprarrenal en relación con los factores: género, edad, diagnósticos de ingreso y padecimientos asociados, representados por una $p > 0.05$. El tiempo entre el ingreso y el diagnóstico de sepsis se midió en días, encontrándose un mínimo de 1 día y

un máximo de 22 días, con una media de 3.9 días de retraso en el diagnóstico de sepsis por paciente, sin tener un valor estadísticamente significativo, ya que represento una $p = 0.19$. Todos los valores obtenidos en cada factor estudiado se presentan con mayor detalle en la tabla I.

Tabla I. Características asociadas al pronóstico en pacientes con estado séptico y falla suprarrenal.

<i>Factor.</i>	<i>Prueba de t.</i>	<i>P</i>
Edad	0.31	0.78
Sexo	1.73	0.22
Dx. de ingreso.	1.06	0.39
Padecimientos asociados.	0.38	0.65
Tiempo de ingreso/sepsis.	1.91	0.19

El tiempo en el retraso en el diagnóstico se debió más en relación con el establecimiento del proceso infeccioso, ya que en ocasiones el paciente ingresaba al hospital con algún padecimiento y en el curso de la evolución del mismo presentaba como complicación la presencia de alguna de las variedades de los estados sépticos, es por eso que el tiempo entre el ingreso del paciente y el diagnóstico de sepsis se presenta tan prolongado.

Sin embargo es conveniente aclarar que en nuestra la población estudiada, el diagnóstico de ingreso que se determino con mayor frecuencia es el de neumonía, presentándose en un total de 17 pacientes, seguido de absceso residual abdominal en 5 pacientes, pielonefritis infecciosa en 5 pacientes, peritonitis en 4 pacientes, y pie diabético en 4 pacientes. Sin determinarse alguna predominancia estadística en relación a la presencia de neumonía y un grupo de edad específico, sin relación aparente con los niveles bajos de cortisol. Una representación más completa y detallada se encuentra en la tabla II.

Tabla II. Diagnóstico principal en pacientes con estado séptico, y su asociación para desarrollar insuficiencia suprarrenal.

<i>Diagnóstico.</i>	<i># de pacientes</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
1. Neumonía.	17	29.3
2. Absceso residual abdominal.	5	8.6
3. Pielonefritis infecciosa.	5	8.6
4. Peritonitis.	4	6.8
5. Pie diabético.	4	6.8
6. Oclusión intestinal.	3	5.1
7. Absceso hepático.	2	3.4
8. Absceso pulmonar.	2	3.4
9. Absceso perirrenal.	2	3.4
10. Absceso cerebral.	2	3.4
11. Pancreatitis y complicaciones.	2	3.4
1. Trombosis mesentérica.	2	3.4
2. Meningitis.	1	1.7
3. Tuberculosis suprarrenal.	1	1.7
4. Absceso de pared abdominal.	1	1.7
5. Neoplasia infectada	1	1.7
6. Pícolecisto.	1	1.7
7. Infección pélvica.	1	1.7
8. Cervicovaginitis.	1	1.7
9. Gangrena de Fournier.	1	1.7
TOTAL:	58	100

Las manifestaciones clínicas aunque inespecíficas en el paciente con sepsis, configuran un papel importante dentro de la evolución del mismo así pues se realizó el análisis de las siguientes: obnubilación, fatiga, debilidad, náuseas, palidez, confusión, estado de choque, anorexia, vómito, cianosis, dolor torácico, dolor abdominal y determinaciones de signos vitales. Ninguna de estas variables investigadas presentó un valor estadísticamente importante como factor asociado al desarrollo de insuficiencia suprarrenal en el paciente con estado séptico. Como puede observarse más detalladamente en la Tabla III.

Tabla III. Características clínicas de los pacientes con estado séptico y su asociación al desarrollar insuficiencia suprarrenal.

<i>Factor.</i>	<i>Prueba de t.</i>	<i>P.</i>
Obnubilación.	1.42	0.28
Fatiga.	1.42	0.29
Debilidad.	0.69	0.5
Nausea.	0.48	0.67
Palidez.	1.86	0.20
Confusión.	1.85	0.20
Estado de choque.	1.57	0.25
Anorexia.	0.31	0.78
Vómito.	0.79	0.51
Cianosis	0.72	0.54
Dolor torácico.	0.19	0.58
Dolor abdominal.	0.03	0.17
Frecuencia cardíaca.	0.52	0.65
Presión arterial diastólica.	0.29	0.79
Presión arterial sistólica.	0.48	0.67
Frecuencia respiratoria.	0.71	0.55
Temperatura.	0.35	0.75

De los 58 pacientes de nuestro estudio 19 fueron sometidos a intervención quirúrgica de diferente sitio anatómico, de donde además se encontró compromiso séptico a nivel local, no se logro establecer una asociación para el desarrollo de insuficiencia suprarrenal en estos factores, ya que el valor estadístico de p fue > 0.05 . Se observa mas detalladamente en la tabla IV.

Tabla IV. Intervención quirúrgica en pacientes con sepsis y su asociación con el desarrollo de falla suprarrenal.

<i>Factor</i>	<i># pacientes</i>	<i>Prueba de t</i>	<i>P</i>
Abdomen.	13		
Tórax.	1		
Extremidades inferiores.	1		
Pelvis.	2		
Cuello.	1		
Drenaje retroperitoneal.	1		
TOTAL:	19	1.43	0.28

En las determinaciones de laboratorio realizadas a todos los pacientes como fue citometría hemática completa, glucosa y electrolitos séricos, nitrógeno de la urea, creatinina, transaminasas, amilasa, deshidrogenasa láctica, no se determinó un factor de riesgo estadísticamente importante para el desarrollo de insuficiencia suprarrenal en los pacientes con sepsis.

Sin embargo la determinación de cortisol sérico fue igual o menor de 30 $\mu\text{g/ml}$ en 10 de los 58 pacientes del estudio, un número relativamente importante, que corresponde al 17.2 %. El porcentaje más alto reportado hasta el momento corresponde a Shapiro, donde refiere la asociación hasta en un 23 % ⁽³⁾, la diferencia entre los resultados con Shapiro y nuestro estudio radican en que éste autor realizó una búsqueda en estudios de necropsia de 2,700 pacientes, en un periodo de 14 años, en las cuales la causa del desarrollo de IS fue la presencia de hemorragia suprarrenal, determinado un total de 26 pacientes con IS, de los cuales 6 se encontraban en relación con la presencia de sepsis.

De nuestros pacientes que desarrollaron IS y algún estado séptico, 5 pacientes corresponden al género femenino y 5 al masculino, las edades oscilaron entre 21 años como mínima y 83 años como máxima, con una media de 56.6 años.

A continuación describimos el perfil clínico de aquellos pacientes que desarrollaron insuficiencia suprarrenal asociada con alguno de los estados sépticos. No existe un predominio en cuanto al sexo para la presentación de IS, ligeramente mayor para las mujeres (6 pacientes), Además sin un predominio para la edad, presentándose desde los 21 hasta los 83 años, sin embargo parece haber una tendencia en la presentación en aquellos pacientes mayores de 60 años. Observamos una gran diferencia entre los pacientes que desarrollan falla suprarrenal y aquellos que sólo presentan un estado séptico, pues el diagnóstico principalmente se refiere a aquellos del tipo quirúrgico, siendo presente en 7 de los 10 pacientes, el diagnóstico de neumonía fue el más frecuente en los 58 pacientes del

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla V. Características asociadas al desarrollo de falla suprarrenal en pacientes con estado séptico.

Paciente	Sexo	Edad	Dx* Ingreso	I. Qx†
1	F	21	Neumonía	NO
2	M	37	Absceso pared abdominal.	SI
3	F	40	Tuberculosis suprarrenal.	NO
4	M	60	Trombosis mesentérica.	SI
5	F	64	Neumonía	NO
6	M	70	Absceso residual abdominal.	SI
7	F	75	Absceso residual abdominal.	SI
8	F	74	Oclusión intestinal.	SI
9	F	21	Empiema	SI
10	M	69	Absceso residual abdominal	SI

* Diagnóstico.

† Intervención Quirúrgica

Como se puede observar en la tabla V, el paciente con enfermedad quirúrgica sobretodo abdominal tiene un papel importante en la evolución clínica del paciente con sepsis y desarrollo de insuficiencia suprarrenal, siendo tratado siempre como paciente crítico desde le momento de diagnóstico de sepsis.

Dentro de la evaluación en nuestro estudio se realizo el seguimiento de éstos pacientes y su relación con las enfermedades asociadas al cuadro séptico que se involucraban directamente con la evolución formando factores determinantes en el complejo clínico de sepsis e insuficiencia suprarrenal que a continuación presentamos.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla VI. Diagnósticos de ingreso y diagnósticos asociados como factores para el desarrollo falla suprarrenal en el paciente con estado séptico.

Paciente	Dx* Ingreso	Dxs asociados
1	Neumonía	Diabetes mellitus T1 + C.A.D.**
2	Absceso pared abdominal.	Diabetes mellitus T2.
3	Tuberculosis suprarrenal.	Desnutrición.
4	Trombosis mesentérica.	H.A.S.° + I.R.C.A [∞] + Peritonitis.
5	Neumonía	Diabetes mellitus T1 + C.A. D**
6	Absceso residual abdominal.	H.A.S.°
7	Absceso residual abdominal.	Desnutrición.
8	Oclusión intestinal.	Infección Vías urinarias + Neumonía.
9	Empiema	Diabetes mellitus T1 + Neumonía + I.V.U [⊕] .
10	Absceso residual abdominal	Hemorragia de tubo digestivo alto.

Diagnósticos.

† Intervención Quirúrgica.

** Cetoacidosis diabética.

° Hipertensión arterial sistémica.

[∞] Insuficiencia Renal Crónica Agudizada.

⊕ Infección de vías urinarias

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Como podemos apreciar no existe un factor determinante constante en nuestros pacientes que desarrollan falla suprarrenal y sepsis, sin embargo la presencia de diabetes mellitus en cuatro de los ocho pacientes, y de éstos tres corresponden a diabetes mellitus tipo 1, pone un punto de alerta ante la tendencia de asociación de las enfermedades metabólicas y las de tipo quirúrgico para el desarrollo de falla suprarrenal en el paciente con algún estado séptico. Y nos referimos a estados sépticos para aclarar la escala jerárquica en la evolución y agresividad de cada uno de los eslabones que pueden presentar los pacientes para el desarrollo de la insuficiencia suprarrenal. Ya que no todos los pacientes se presentaron en misma la subclase diagnóstica ni desarrollaron la falla suprarrenal a la misma magnitud, por lo que en la tabla VII exponemos con mayor detalle cada uno de éstos factores.

Tabla VII. Subclases diagnósticas de los estados sépticos y la asociación con insuficiencia suprarrenal.

Paciente	Estado séptico.	Cortisol plasmático $\mu\text{g/ml}$
1	Choque séptico	8.90
2	Sepsis severa	8.90
3	Hipotensión inducida por sepsis	25.0
4	Choque séptico	9.80
5	Choque séptico	2.00
6	Choque séptico	24.4
7	Sepsis severa	7.90
8	Choque séptico	6.70
9	Choque séptico	30.08
10	Choque séptico	30.09

Como puede observarse el estado séptico más relacionado con la presencia de falla suprarrenal es el choque séptico, presente en siete de los diez pacientes, sólo 2 desarrollaron falla suprarrenal en asociación con sepsis severa que es un dato muy importante dado que se considera una de los estados sépticos tempranos, sólo 1 paciente presentó asociación entre hipotensión inducida por sepsis y la falla suprarrenal.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

A continuación describiremos la presencia de los microorganismos que definieron la instauración de cada uno de los estado sépticos en los pacientes que desarrollaron la falla suprarrenal, la determinación matutina de cortisol sérico y la relación con la mortalidad.

De entre los microorganismos que se encontraron con mayor frecuencia relacionados con la falla suprarrenal y los estados sépticos destaca la presencia de *Pseudomona aeruginosa* y *Escherichia coli*.

La distribución fue de la siguiente manera: en cuatro pacientes se determinó la presencia de *Pseudomona aeruginosa*, y en otros cuatro la presencia de *Escherichia coli*, las asociaciones entre estos dos gérmenes estuvieron presentes en tres de los ocho pacientes. El tercer germen más frecuente fue *Enterobacter cloacae* presente en tres de los ocho pacientes. Llama la atención que dentro del grupo de pacientes con estado séptico por *Pseudomona aeruginosa*, uno de éstos, presentó la detección de el microorganismo en urocultivo, hemocultivo y cultivo de secreción abdominal. De entre los gérmenes que estuvieron relacionados con la mayor mortalidad en los pacientes con sepsis y falla suprarrenal destaca la participación de *Escherichia coli*, presente en tres pacientes y en dos se determinó una asociación entre *Pseudomona aeruginosa* y *Escherichia coli*. Finalmente el paciente que presentó el nivel sérico más bajo de cortisol se relaciono con la asociación de *Pseudomona aeruginosa* y *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae*.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VIII. Microorganismos presentes en los pacientes con estados sépticos y su asociación con el desarrollo de falla suprarrenal.

Paciente	Germen	Sitio	Cortisol sérico.	Defunción
1	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	S. bronquial	8.90 µg/ml	NO
	<i>Enterobacter cloacae</i>	S. bronquial		
	<i>Staphylococcus aureus</i>	S bronquial.		
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Urocultivo		
	<i>Staphylococcus aureus.</i>	Hemocultivo		
2.	<i>E. coli</i>	Ulcera sacra	8.90 µg/ml	SI
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	S. bronquial		
3	<i>Micobacterium tuberculosis</i>	Orina.	25.0 µg/ml	NO
4	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Hemocultivo	9.80 µg/ml	NO
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Urocultivo		
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	S. abdomen		
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	S. abdomen		
5	<i>Enterobacter cloacae</i>	S bronquial	2.00 µg/ml	SI
	<i>E. coli</i>	Urocultivo		
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	S. bronquial		
6	<i>E. coli</i>	Hemocultivo	24.4 µg/ml	SI
7	<i>E. coli</i>	Hemocultivo	7.90 µg/ml	SI
	<i>E. coli</i>	Urocultivo		
8	<i>Acinetobacter calcoaceticum</i>	S. bronquial	6.70 µg/ml	NO
9	<i>Candida Sp</i>	Urocultivo	30.09 µg/ml	NO
	<i>Enterobacter cloacae</i>	S. bronquial		
	<i>Enterobacter cloacae</i>	S. tórax		
10	<i>E. coli</i>	S. abdominal	30.08 µg/ml	SI
	<i>E. coli</i>	Urocultivo		
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	S. abdominal		

En nuestro estudio se incluyeron los 58 pacientes que presentaron alguna de las variedades de estado séptico, en total ocurrieron 13 defunciones 8 de éstas en pacientes en quienes no se corroboró el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal por presentar niveles de cortisol sérico por arriba del valor de corte (30 µg/ml). De aquellos en quienes se corroboró la asociación con insuficiencia suprarrenal y algún estado séptico, sólo en 5 pacientes el desenlace de la evolución culminó con la defunción.

Tabla IX. Defunción de los pacientes con estado séptico, y con factores asociados para desarrollar insuficiencia suprarrenal.

Paciente	Sexo	Cortisol µg/ml	Estado séptico.	Tiempo entre Diagnóstico y la defunción.
1	F	71.8	Choque séptico	72 días
2	M	127.7	Choque séptico	9 días
3	F	127.8	Hipotensión inducida /sepsis	9 días
4	M	289.1	Sepsis severa	31 días
5	F	2.0	Choque séptico	4 días
6	M	24.4	Choque séptico	29 días
7	M	129.5	Sepsis severa	8 días
8	M	89.0	Hipotensión inducida/sepsis	15 días
9	F	7.9	Hipotensión inducida/sepsis	2 días
10	M	30.08	Choque séptico	8 días
11	M	143.7	Sepsis severa	1 día
12	M	58.7	Sepsis severa	6 días
13	F	8.9	Sepsis severa	42 días

Es evidente que el estado séptico más grave es el choque séptico, sin embargo en nuestro grupo de pacientes estudiados la causa de muerte se encuentra dividida de manera equitativa tanto así que 50% del total de las defunciones ocurrieron en pacientes con sepsis severa, para una cifra similar en pacientes con choque séptico, resultados que sin duda sugieren al

clínico mayor vigilancia en cuanto al desarrollo y evolución de los diversos estados sépticos. sólo tres pacientes presentaron como causa de defunción hipotensión inducida por sepsis. La mayor frecuencia de muerte ocurrió en los pacientes del sexo masculino siendo ocho y cinco para el sexo femenino, de entre los trece pacientes que fallecieron sólo cinco desarrollaron insuficiencia suprarrenal, de los cuales tres pacientes fueron del sexo femenino y dos del masculino. El tiempo para establecerse alguno de los diversos estados sépticos y el desenlace en la defunción con o sin establecerse la falla suprarrenal osciló entre 1 hasta 72 días, con una media de 18.1 días por cada paciente, y siempre bajo el contexto de la evolución individual y de las características propias de cada enfermedad para cada uno de nuestros paciente.

DISCUSION

En nuestro estudio realizado a 58 pacientes que cursaron con alguno de los estados sépticos, se investigó la asociación entre estas entidades y la presentación de insuficiencia suprarrenal, arrojando los resultados ya comentados en cada una de las tablas expuestas. Sin observarse una diferencia estadísticamente significativa, para determinar alguna asociación específica para el desarrollo de insuficiencia suprarrenal en el paciente con algún estado séptico. Analizándose grupos de edad, sexo, diagnósticos de ingreso y padecimientos asociados; se determino en nuestro estudio una media de edad por paciente de 51.1 años de edad, en cuanto al sexo, fue 50% femenino y 50% masculino. Con lo que diferimos muy poco con lo reportado por la literatura en donde el sexo femenino representa hasta el 53% de los pacientes afectados ⁽¹²⁾. El diagnóstico más frecuente que propicio el estado séptico fue la neumonía en un total de 17 pacientes, seguido de la presencia absceso residual abdominal, en 5 de los 58 pacientes. En contraste los pacientes que desarrollaron insuficiencia suprarrenal en donde los padecimientos abdominales del tipo quirúrgico predominaron, como es el caso del absceso residual abdominal. Nuestros resultados contrastan con lo reportado por la literatura en que el estado séptico es desarrollado con mayor frecuencia por tracto gastrointestinal ^(11, 20), infecciones a sistema nervioso central ⁽¹⁹⁾, o del sistema respiratorio de manera inespecífica ⁽⁵⁾.

Otro de los datos relevantes obtenidos en nuestro estudio esta representado por una alta frecuencia de insuficiencia suprarrenal en

clínico mayor vigilancia en cuanto al desarrollo y evolución de los diversos estados sépticos. sólo tres pacientes presentaron como causa de defunción hipotensión inducida por sepsis. La mayor frecuencia de muerte ocurrió en los pacientes del sexo masculino siendo ocho y cinco para el sexo femenino, de entre los trece pacientes que fallecieron sólo cinco desarrollaron insuficiencia suprarrenal, de los cuales tres pacientes fueron del sexo femenino y dos del masculino. El tiempo para establecerse alguno de los diversos estados sépticos y el desenlace en la defunción con o sin establecerse la falla suprarrenal osciló entre 1 hasta 72 días, con una media de 18.1 días por cada paciente, y siempre bajo el contexto de la evolución individual y de las características propias de cada enfermedad para cada uno de nuestros paciente.

DISCUSION

En nuestro estudio realizado a 58 pacientes que cursaron con alguno de los estados sépticos, se investigó la asociación entre estas entidades y la presentación de insuficiencia suprarrenal, arrojando los resultados ya comentados en cada una de las tablas expuestas. Sin observarse una diferencia estadísticamente significativa, para determinar alguna asociación específica para el desarrollo de insuficiencia suprarrenal en el paciente con algún estado séptico. Analizándose grupos de edad, sexo, diagnósticos de ingreso y padecimientos asociados; se determino en nuestro estudio una media de edad por paciente de 51.1 años de edad, en cuanto al sexo, fue 50% femenino y 50% masculino. Con lo que diferimos muy poco con lo reportado por la literatura en donde el sexo femenino representa hasta el 53% de los pacientes afectados ⁽¹²⁾. El diagnóstico más frecuente que propicio el estado séptico fue la neumonía en un total de 17 pacientes, seguido de la presencia absceso residual abdominal, en 5 de los 58 pacientes. En contraste los pacientes que desarrollaron insuficiencia suprarrenal en donde los padecimientos abdominales del tipo quirúrgico predominaron, como es el caso del absceso residual abdominal. Nuestros resultados contrastan con lo reportado por la literatura en que el estado séptico es desarrollado con mayor frecuencia por tracto gastrointestinal ^(11, 20), infecciones a sistema nervioso central ⁽¹⁹⁾, o del sistema respiratorio de manera inespecífica ⁽⁵⁾.

Otro de los datos relevantes obtenidos en nuestro estudio esta representado por una alta frecuencia de insuficiencia suprarrenal en

pacientes con estado séptico en relación a lo reportados en la literatura (frecuencia de 17.2 %), superados únicamente por Shapiro y cols., que en 1984 reporta una frecuencia de 23% de asociación, entre insuficiencia suprarrenal y septicemia. Sólo que en su estudio la búsqueda se realizó por medio de reportes de autopsias, en un plazo de 14 años, revisándose 2 700 estudios de necropsias ⁽¹¹⁾, y finalmente Kovacs y Pater actualmente en el 2001 reportó una frecuencia de asociación del 11.3% ⁽²²⁾. Cifras que hasta el momento reflejan que la búsqueda intencionada de ésta asociación, ocasiona mayor índice de diagnóstico al momento de detectar al paciente con estado séptico crítico.

En cuanto a la sintomatología para determinar un factor de riesgo para desarrollar falla suprarrenal en el paciente con sepsis no se logro determinar para cada uno de los síntomas un valor estadísticamente significativo, concordando con lo reportado en la literatura, aunque la sintomatología sigue siendo un factor inespecífico, ya que puede superponerse indistintamente una a la otra.

Además otro de los factores que resultaron ser inespecíficos, son los datos de laboratorio, que dependen de la enfermedad de base, la evolución, y complicaciones del paciente, sin ser evidente la afectación a estos factores, incluidos, citometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático; siendo nuestros resultados similares a los reportados por otros autores, aun así controversiales con respecto a los niveles de glucosa y potasio sérico, donde nosotros no obtuvimos cambios significativos en estos valores determinados, en relación con niveles y bajo y alto respectivamente reportado por otros autores ^(5, 20, 21).

La búsqueda de agentes infecciosos en nuestro estudio tuvo la mayor importancia al determinar la presencia de *Pseudomona aeruginosa* y *Escherichia coli* asociados con mayor frecuencia con aquellos pacientes que desarrollaron falla suprarrenal, incluso en relación con la mortalidad y con el nivel más bajo de cortisol sérico reportado en los pacientes con insuficiencia suprarrenal y algún estado séptico. Con lo que diferimos con lo reportado en la literatura donde los microorganismos con mayor frecuencia asociados con la presencia de falla suprarrenal en el paciente con sepsis son: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella species*, *Proteus mirabilis* o *Herellea* ⁽¹²⁾ *Neisseria meningitidis* ⁽¹⁹⁾, *Diplococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B, e infección por bacilos DF-2 (dysgonic fermenter) ⁽¹⁾. Sin mencionar sí existe alguna relación entre el germen aislado, los niveles bajos de cortisol y la mortalidad. Ya que en nuestro estudio la mayor mortalidad se presentó con la asociación entre

Pseudomona aeruginosa y *Escherichia coli* en 3 pacientes lo dos restantes sólo con la presencia de *Escherichia coli*.

Nosotros pudimos determinar que el estado séptico que con mayor frecuencia se relaciono con la instauración de la falla suprarrenal es el estado crítico de mayor hipoperfusión tisular definido como choque séptico, presente en 7 de los 10 pacientes que desarrollan IS, siendo este estado donde se determinó el nivel sérico de cortisol más bajo reportado en nuestro estudio (2 µg/ml) así como el estado séptico que tiene el mayor índice de mortalidad en el paciente con IS. Sin embargo la diferencia con la mortalidad presentada por sepsis severa se limita exclusivamente a un

Recalcando siempre un punto alerta importante para el clínico: la presencia de la instauración de insuficiencia suprarrenal en fases tempranas de los estados sépticos como lo es la Sepsis severa, que presentaron dos de nuestros pacientes con falla suprarrenal, niveles de cortisol sérico que ya nos indican el estado crítico del paciente como un complejo clínico-patológico importante, cave aclara incluso que éstos niveles de cortisol sérico son reportados como más bajos en relación con un estado séptico más avanzado que es la hipotensión inducida por sepsis, aunque la línea divisoria entre estos dos estados sépticos realmente es muy delgada.

La importancia radica en que es uno de los estado séptico (sepsis severa) más relacionado con la presencia de defunción en nuestros pacientes independientemente del desarrollo de falla suprarrenal. Y que evidentemente pone de manifiesto una atención especial en la evolución clínica de nuestros pacientes, ya que es uno de los estados sépticos tempranos. En nuestro estudio fallecieron un total de 13 pacientes en cinco de los pacientes que fallecieron se determino la presencia de falla suprarrenal en los ocho restantes presentaban niveles altos de cortisol sérico, como parte de un mecanismo compensador esperado en el estado crítico del paciente.

CONCLUSIÓN

Las manifestaciones clínicas en el paciente con sepsis, son catalogadas como inespecíficas, por lo que muchas de estas se superponen a las manifestaciones de la falla suprarrenal. Realizamos la búsqueda intencionada de cada una de las manifestaciones, para determinar su papel como factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia suprarrenal.

Pseudomona aeruginosa y *Escherichia coli* en 3 pacientes lo dos restantes sólo con la presencia de *Escherichia coli*.

Nosotros pudimos determinar que el estado séptico que con mayor frecuencia se relaciono con la instauración de la falla suprarrenal es el estado crítico de mayor hipoperfusión tisular definido como choque séptico, presente en 7 de los 10 pacientes que desarrollan IS, siendo este estado donde se determinó el nivel sérico de cortisol más bajo reportado en nuestro estudio (2 µg/ml) así como el estado séptico que tiene el mayor índice de mortalidad en el paciente con IS. Sin embargo la diferencia con la mortalidad presentada por sepsis severa se limita exclusivamente a un

Recalcando siempre un punto alerta importante para el clínico: la presencia de la instauración de insuficiencia suprarrenal en fases tempranas de los estados sépticos como lo es la Sepsis severa, que presentaron dos de nuestros pacientes con falla suprarrenal, niveles de cortisol sérico que ya nos indican el estado crítico del paciente como un complejo clínico-patológico importante, cave aclara incluso que éstos niveles de cortisol sérico son reportados como más bajos en relación con un estado séptico más avanzado que es la hipotensión inducida por sepsis, aunque la línea divisoria entre estos dos estados sépticos realmente es muy delgada.

La importancia radica en que es uno de los estado séptico (sepsis severa) más relacionado con la presencia de defunción en nuestros pacientes independientemente del desarrollo de falla suprarrenal. Y que evidentemente pone de manifiesto una atención especial en la evolución clínica de nuestros pacientes, ya que es uno de los estados sépticos tempranos. En nuestro estudio fallecieron un total de 13 pacientes en cinco de los pacientes que fallecieron se determino la presencia de falla suprarrenal en los ocho restantes presentaban niveles altos de cortisol sérico, como parte de un mecanismo compensador esperado en el estado crítico del paciente.

CONCLUSIÓN

Las manifestaciones clínicas en el paciente con sepsis, son catalogadas como inespecíficas, por lo que muchas de estas se superponen a las manifestaciones de la falla suprarrenal. Realizamos la búsqueda intencionada de cada una de las manifestaciones, para determinar su papel como factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia suprarrenal.

El paciente en cualquiera de los estados sépticos se considera un paciente en estado crítico y por definición sometido a un estado de estrés importante, en donde los cambios bioquímicos y metabólicos determinan el curso clínico de la enfermedad, siempre como un intento de contrarrestar la agresión al organismo por el estado séptico, se activan múltiples mecanismos denominados como compensadores (como es el caso de la glándula suprarrenal: niveles altos de cortisol sérico), que ayudan a mantener el soporte orgánico, hasta determinado momento en que estos mecanismos, resultan insuficientes para mantener las constantes vitales del organismo y se hacen evidentes a través de fallas orgánicas.

En nuestros pacientes determinamos la presencia de Insuficiencia suprarrenal en pacientes con diversos estados sépticos, como el choque séptico que en muchas de las veces, el cuadro clínico por ser muy parecido permanece enmascarado sin ser realmente detectado como un problema independiente y que pone en peligro la vida del paciente, por lo que realizar esta diferenciación a tiempo con una determinación de niveles de cortisol sérico matutino, permite al clínico valorar el inicio de tratamiento con esteroides parenterales. El diagnóstico requiere de índice alto de sospecha, sobretodo en aquellos pacientes con choque séptico establecido; que como sabemos, la sintomatología es totalmente inespecífica, por lo que en estos casos la realización de la prueba se encuentra justificada, así mismo como en la identificación de instauración de la sepsis severa ya que una vez establecida el pronóstico es malo.

Por tanto que en todo paciente con estado crítico relacionado con los diversos estados sépticos y que su evolución siga a la decadencia en cuanto a los mecanismos compensadores orgánicos debe sospecharse la instauración de la insuficiencia suprarrenal.

Tomando en cuenta que hasta el momento no se ha determinado un marcador importante como factor de riesgo para la evolución a la insuficiencia suprarrenal en el paciente séptico, debe realizarse la búsqueda e identificación rápida de las etapas tempranas de los estados sépticos y evitar su evolución, debido a que el pronóstico es malo y culmina en múltiples complicaciones para el paciente y que finalmente puede poner en peligro la vida. Por lo que una determinación de cortisol sérico matutino (08:00 a 09:00 hrs) en el paciente que cursa con sepsis severa, hipotensión inducida por sepsis, choque séptico, es de gran utilidad en el diagnóstico de la instauración de la falla suprarrenal en los estados sépticos, y con ello prevenir la mortalidad tan alta en éstos pacientes.

REFERENCIAS:

1. Webel S, Ober K. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 303-28.
2. Harsha R. Bilateral massive adrenal hemorrhage. *Med Clin North Am* 1995; 79: 107-29.
3. Chin R. Adrenal crisis. *Critical Care Clinics* 1991; 7: 23-42.
4. Lizardo J, Nieto J, Bracho E. Absceso adrenal en el recién nacido: informe de un caso y revisión de la literatura. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990; 47: 401-4.
5. Marnejon T, Watanakunakorn C. Purpura fulminans and adrenal hemorrhage due to group "Y" meningococemia in an elderly woman. *South Med J* 1991; 84:527-9.
6. Kanan C. Disease of adrenal Cortex. *Disease a Month*. 1988; 34: 627-38.
7. Bone R, Balk R, Cerra F, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
8. Ferguson K, Brown L. Bacteremia and sepsis. *Emerg Med Clin North Am* 1996; 14:185-95
9. Wickel D, Cheadle W, Mercer M, Garrison N. Poor outcome from peritonitis is caused by disease acuity and organ failure, not recurrent peritoneal infection. *Ann Surg* 1997; 225: -56
10. Bosscha K, Reijnders K, Hulstaert P, Algra A, Werken C. Prognostic scoring systems to predict outcome in peritonitis and intraabdominal sepsis. *Br J Surg* 1997; 84: 1532-34.
11. Fitzpatrick P, Swensen S. Report of an unusual case of postoperative adrenal hemorrhage in a young woman. *Am J Med* 1989; 86:487-9.
12. Xarli V, Steele A, Davis P, et al. Adrenal hemorrhage in the adult. *Medicine* 1978; 57: 211-19.
13. Belmore D, Walters D. Bilateral adrenal hemorrhage following laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995; 9: 919-20.
14. Lamberts S, Bruining H, Jong F. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997; 18: 1285-92.
15. Felig P, Baxter J, Frohman L. *Endocrinology and metabolism*. 1995, third edition. International edition. (IV): 649-50.
16. Matt Ridley. *Genoma*. Editorial Taurus, 1ra edición, 1999, Cap. 10.
17. Oelkers W. Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335:1206-1212
18. Chidiac R, Aron D. Incidentalomas: a disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:233-52.
19. Bosworth C. Reversible adrenocorticol insufficiency in fulminant meningococemia. *Arch Inter Med* 1979; 139: 823-4.
20. Mc Croskey R, Phillis A, Mott F, Williams E. Antiphospholipid antibodies and adrenal hemorrhage. *Am J Hematol* 1991; 36: 60-2.
21. Hinshaw L, Peduzzi P, Young E, et al, Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317: 659-65.
22. Kovacs K, Miu Y, Pater J, Bilateral massive adrenal hemorrhage: assessment of putative risk factors by the case-control method. *Medicine* 2001; 80: 45-53.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**