



11262
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO** 24

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**

**DETERMINACION DE LA RESERVA SUPRARRENAL COMO
UN FACTOR PRONOSTICO DE MORTALIDAD EN
PACIENTES PEDIATRICOS CON CHOQUE SEPTICO.**

T E S I S D E P O S G R A D O

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS
P R E S E N T A :
DR. VICTOR HUGO LINARES SALAS**

[Firma manuscrita]
TUTOR:
DR. RAFAEL CARLOS AVILA FIGUEROA



MEXICO, D. F.

ENERO DE 2003

ENCAS CONT
FAL

A



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Silvia, que siempre ha estado junto a mí, compartiendo mis sueños y proyectos, gracias por tu amor incondicional en todo momento.

A mis hijos, Víctor Hugo y Emilio Augusto, ustedes constituyen la razón más importante de mi existencia, y el impulso constante para mi superación. Gracias por todo su amor.

A mi querida madre, quien sacrificó toda su vida en aras de que yo culminara mi formación mi formación como profesional y humano. Gracias a ti he llegado a donde estoy.

A mi maestro, el Dr. Carlos Ávila Figueroa, a usted le debo mi formación como investigador. Le agradezco toda su paciencia, el tiempo y la disposición que siempre ha dedicado hacia un servidor, y hacia todos sus alumnos. Sin su apoyo y dirección esta obra no hubiera llegado a buen término. Gracias por todo.

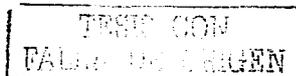
Al Dr. Luis Miguel Dorantes Álvarez, le agradezco todo el apoyo que incondicionalmente me ha brindado en todo momento. Pero sobre todo, le agradezco el haber compartido todos sus conocimientos y experiencia clínica para mi formación como profesional

AL Dr. Adrián Chávez López, quien en todo me dio apoyo para la realización de este trabajo. Sin su ayuda y su experiencia, esta obra no hubiese llegado a buen fin. Gracias por toda su ayuda.

A toda mi familia, por su apoyo constante en mi vida.

A Dios, que manifestándose siempre como padre y amigo amoroso, ha caminado conmigo a lo largo de la vida, y me ha regalado todo lo que necesito para ser dichoso, aún sin pedirlo.

Autorizo a la Dirección General de
UNAM a difundir en formato electrónico el
contenido de mi trabajo rec...
NOMBRE: Víctor Hugo
Linares Salas
FECHA: 12/03/2003
FIRMA: [Firma]



INDICE

1. Resumen ejecutivo.....	4
2. Introducción	5
3. Antecedentes	5
4. Preguntas de Investigación.....	9
5. Justificación.....	9
6. Hipótesis	10
7. Objetivos	10
8. Material y Métodos.....	10
9. Resultados	14
10. Discusión.....	17
11. Conclusiones.....	20
12. Bibliografía	21
13. Cuadros y figuras.....	24
14. Anexo 1. Formato de captación.....	33
15. Anexo 2. Escala de PRISM.....	36
16. Anexo 3. Consentimiento informado.....	39

TEMA CON
FALLA DE ORIGEN

Este proyecto entró a concurso y fue aprobado en la convocatoria 1999 de la Dirección de Apoyo a la Investigación Científica del CONACYT con la clave de proyecto 30710 M, por lo que el 100% de los recursos financieros para la elaboración de este trabajo fueron otorgados por dicha institución. Por otra parte, dado que este trabajo fue aprobado por el comité de ética y la subdirección de investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez, tuvo asignados recursos institucionales durante su elaboración.

TESIS CON
FALSA
CIBERN

RESUMEN EJECUTIVO RESERVA SUPRARRENAL COMO UN FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CHOQUE SÉPTICO.

Antecedentes. El choque séptico puede cursar con el desarrollo de una entidad denominada insuficiencia suprarrenal relativa (ISRR), caracterizada por niveles elevados de cortisol, en presencia de una reserva suprarrenal depletada. Esta elevación facticia del cortisol puede ser debida a disminución de proteínas transportadoras, o bien, de la incapacidad del paciente para deparar el cortisol del plasma. El cortisol es esencial para que una persona pueda responder en forma adecuada a la terapia del choque séptico, ya que mantiene el tono vascular, la integridad endotelial, la permeabilidad vascular, y la distribución adecuada del volumen intravascular. Publicaciones recientes han señalado que la insuficiencia suprarrenal relativa puede ser un factor de riesgo independiente para la mortalidad de pacientes adultos con choque séptico, sin embargo, esto no ha sido demostrado en pacientes pediátricos.

Objetivo. Determinar si la reserva suprarrenal constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad en el paciente pediátrico con choque séptico

Métodos: Estudio de cohorte. Los pacientes entraban a la cohorte una vez que ingresaban a la UTIP del Hospital Infantil de México con el diagnóstico de choque séptico, de acuerdo a la definición de la ACCP/SCCM. Se obtuvieron muestras de sangre de todos los niños para la determinación de sus niveles de cortisol basal, tras lo cual, se les administraba 1 mcg/kg/dosis de un análogo de ACTH por vía IV. Se recabaron nuevas muestras sanguíneas, después de 30 y 60 minutos, para determinar los niveles de cortisol post ACTH. Se consideró que el paciente cursaba con insuficiencia suprarrenal relativa cuando el incremento pico del cortisol post estímulo fue menor a 9mcg/dl en relación al cortisol basal.

Resultados. Se estudiaron 67 pacientes, 42 del sexo masculino y 25 del sexo femenino. La edad promedio de los pacientes fue de 30,5 meses (rango 1-87 meses). Se encontraron 14 pacientes con un incremento pico en la prueba de estimulación menor a 9 mcg/dl con respecto al valor basal, los cuales fueron considerados como pacientes con ISRR. Los restantes 53 pacientes tuvieron respuestas normales a la prueba de estimulación. La mortalidad observada fue significativamente mayor en los niños con ISRR en comparación con los niños con reserva normal (85,0% en los niños con ISRR vs. 37,7% en los niños con reserva normal, $p < 0.01$) La gravedad de la enfermedad fue evaluada por la escala de PRISM-1. No se encontró diferencia significativa en el puntaje de PRISM entre los pacientes con reserva normal y los pacientes con IRSS (20,7 puntos \pm 3,6 vs. 23,6 \pm 4,9, respectivamente, $p > 0.05$). Al realizar el análisis de riesgos proporcionales de Cox, ajustado mediante la inclusión de las covariables que demostraron tener impacto sobre la mortalidad, la $\Delta_{max} < 9 \mu\text{g/dl}$ (un incremento del cortisol $< 9 \mu\text{g/dl}$ sobre sus valores basales posterior al estímulo con ACTH) demostró ser un factor independientemente asociado con la sobrevida a 30 días de los pacientes.

Conclusiones. Nuestro trabajo muestra que la insuficiencia suprarrenal relativa está significativamente asociada con una mayor mortalidad en los niños con choque séptico. Estos resultados tienen implicaciones muy importantes sobre el pronóstico y la terapéutica de este tipo de pacientes, sobre todo, si se demuestra el efecto benéfico de la administración de los esteroides, cuyo empleo continúa siendo controversial en el manejo del choque séptico en población pediátrica.



INTRODUCCION

El eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal juega un papel fundamental en la capacidad del organismo para responder al estrés mediante la producción de cortisol que es secretado al plasma desde las glándulas suprarrenales.^{1,3} En los últimos años se han reportado varios estudios que demuestran el desarrollo de insuficiencia suprarrenal relativa (ISRR) en pacientes con choque séptico.^{8,10} lo cual tiene un valor pronóstico importante sobre la mortalidad del paciente.⁸

En este trabajo determinamos la reserva suprarrenal así como la incidencia de la ISRR en los pacientes con choque séptico. De la misma manera, analizamos si esta ISRR constituía un factor independiente de mortalidad en los niños con choque séptico. Para tal fin, todos los pacientes incluidos en el estudio, y que contaban con el diagnóstico de choque séptico, fueron evaluados en búsqueda de la presencia de ISRR, de acuerdo a los resultados de una prueba de estimulación corta empleando un análogo de la hormona adrenocorticotrófica (adrenocorticotrophic hormone -ACTH por sus siglas en inglés-). Todos los pacientes, tanto los que demostraron tener una reserva suprarrenal íntegra como los que desarrollaron ISRR, fueron seguidos por un periodo de 30 días o hasta su deceso, con el propósito de medir los efectos de la reserva suprarrenal sobre su evolución. Los resultados obtenidos en este estudio han permitido establecer que la ISRR es un factor con implicaciones muy importantes sobre el pronóstico de los niños con choque séptico y han planteado la necesidad de realizar un ensayo clínico para evaluar la administración de una maniobra terapéutica.

ANTECEDENTES

La adecuada producción de cortisol es esencial para que el organismo pueda responder al estrés, ya que juega un papel importante en el mantenimiento del tono vascular, en la integridad endotelial, permeabilidad vascular, y en la distribución del volumen intravascular. Además, es indispensable para el metabolismo de los carbohidratos y de las proteínas. Regula también la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (corticotropin releasing hormone -CRH por sus siglas en inglés-), de la vasopresina, y de la corticotropina a través de un mecanismo de retroalimentación negativo mediado por receptores para glucocorticoides.¹⁻³

La esteroidogénesis depende de la actividad hipotalámica de liberación de la CRH, así como de la vía hipofisaria de secreción de la ACTH.¹ La CRH es un polipéptido de 41 aminoácidos secretado por el hipotálamo, que estimula la secreción de ACTH por el lóbulo anterior de la hipófisis. La ACTH se sintetiza como parte de una gran molécula, la proopiomelanocortina (POMC), que sufre una modificación post-translacional produciendo sobre todo ACTH y β -lipotropina.

La secreción de la CRH, ACTH, y del cortisol se produce en forma episódica y esta sujeta a un gran patrón global de variación diurna de los niveles plasmáticos de ACTH, cortisol y otros esteroides suprarrenales. Con el ciclo habitual de sueño-vigilia, los niveles de hormonas aumentan después de la medianoche hasta alcanzar un pico aproximadamente a las 06:00 hrs. Los mecanismos de regulación adicionales incluyen a un control de retroalimentación negativo y a la liberación de estas hormonas inducida por el estrés. La heterogeneidad morfológica y funcional de las células corticotropas hipofisarias, que implican a la CRH y a la arginina-vasopresina (AVP), pueden modular la síntesis y secreción de la ACTH.¹



Esteroidogénesis suprarrenal

El colesterol es captado por las células suprarrenales a través de receptores para lipoproteínas de baja densidad (LDL) o es sintetizado de novo por las células. El primer paso en la esteroidogénesis consiste en la escisión de la cadena lateral que da lugar a la pregnenolona, a través de la actividad de un citocromo P450 específico. La pregnenolona se desplaza hacia el retículoendoplásmico, donde se convierte a progesterona mediante la acción de la 3 β -hidroxisteroide deshidrogenasa. En el retículoendoplásmico de las células fasciculares, la pregnenolona o la progesterona sufren una 17 hidroxilación para formar la 17 hidroxipregnenolona o la 17 hidroxiprogesterona, respectivamente. Estos esteroides pueden convertirse posteriormente mediante la actividad 17-20 liasa en dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstendiona, respectivamente.¹¹

La progesterona o la 17 hidroxiprogesterona se convierten a 11 deoxicorticosterona o desoxicortisol, respectivamente, por la acción de la 21 hidroxilasa. La 11 deoxicorticosterona (DOC) Y EL 11 desoxicortisol vuelven a entrar a la mitocondria, donde la 11 β -hidroxilasa convierte a la DOC en aldosterona y al 11 desoxicortisol en cortisol, terminando de esta manera la vía mineralocorticoide y glucocorticoide de la esteroidogénesis.¹¹

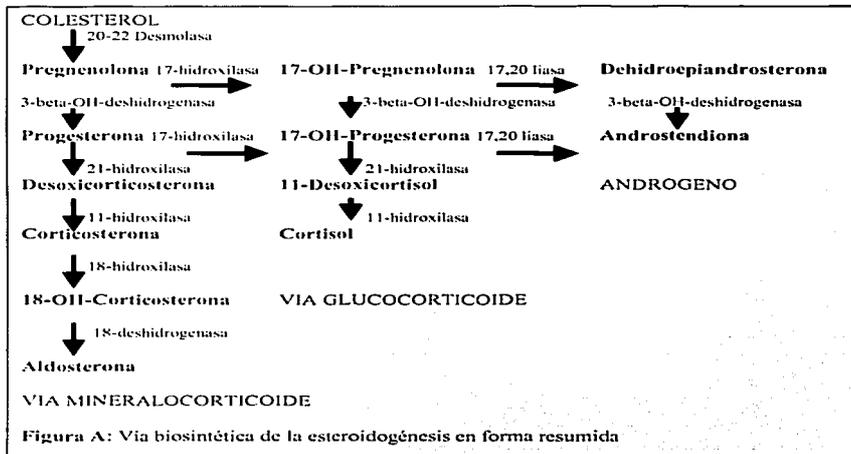


Figura A: Vía biosintética de la esteroidogénesis en forma resumida

Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria constituye un grupo de síndromes con muchas posibles etiologías. La destrucción de la corteza suprarrenal por sí misma es la causa de la insuficiencia suprarrenal primaria (ISP). En el pasado la causa más común de la ISP era la

adrenalitis tuberculosa, sin embargo, en la actualidad la adrenalitis de origen autoinmune es la principal causa subyacente, seguida de otras causas como procesos sépticos que ocasionan hemorragia, necrosis o trombosis. Se ha presentado ISP en trastornos de coagulación o como un resultado del uso de drogas como warfarina, etomidato, etc. Todas las causas de ISP involucran a la corteza suprarrenal como un todo, resultando en una deficiencia de cortisol y aldosterona, aunque la severidad de las deficiencias puede variar en cada caso.³

La insuficiencia suprarrenal secundaria (ISS) tiene un origen central (hipotalámico o hipofisiario). Las causas de ISS incluyen a la presencia de un tumor hipofisiario o metastásico, tumores hipotalámicos, sarcoidosis, histiocitosis, síndrome de silla turca vacía, etc. Se han reportado también casos raros de deficiencia de corticotropina como en aquellos con deficiencia aislada de hormona liberadora de corticotropina¹² (CRH por sus siglas en inglés) o en mujeres con hipofisitis linfocítica.¹³ Una causa mucho más común de ISS es la inducida por la terapia crónica con esteroides, que esta asociada con la supresión prolongada de la producción de CRH.

Respuesta normal del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. El concepto de insuficiencia suprarrenal relativa

El dolor, la fiebre y la hipovolemia resultan en un incremento sostenido en la secreción de corticotropina y cortisol.¹⁴ Durante las enfermedades severas, las concentraciones séricas de cortisol tienden a elevarse. Los valores son todavía más elevados en los pacientes con los marcadores más altos de severidad de la enfermedad^{6,15-20} llegando a cifras entre 30 y 260 µg/dL poco antes de la muerte.

La función suprarrenal en pacientes severamente enfermos es evaluada mediante la prueba de estimulación corta con corticotropina. La interpretación de los resultados es difícil en el paciente críticamente enfermo. Las concentraciones de cortisol que son consideradas como normales en sujetos sanos, pueden ser inapropiadamente bajas en los sujetos con enfermedades graves, sugiriendo la existencia de una insuficiencia suprarrenal relativa u oculta. Una concentración de cortisol menor de 10 µg/dL en una muestra al azar se ha propuesto como anormal durante la enfermedad aguda. Por el contrario, una cifra > 18 µg/dL indica que el sujeto tiene una reserva suprarrenal adecuada.²¹

En la mayoría de los pacientes, el cortisol sérico se incrementa a niveles por encima de 18 µg/dL después de la administración de un análogo de corticotropina,²² pero en aquellos que tienen niveles de cortisol basal elevados, el incremento después de la administración de corticotropina puede ser pequeño, un hallazgo que puede tener valor predictivo en lo que concierne a mortalidad. Existe evidencia de que una reserva suprarrenal limitada puede tener un papel importante en el deterioro de los pacientes críticamente enfermos. La evidencia proviene de un estudio que muestra que, de 133 pacientes consecutivos en una unidad de cuidados intensivos, cuyos valores de cortisol sérico matutino disminuyeron a menos de 11.8 µg/dL (326 nmol/L), el 27 % de éstos fallecieron.⁵ En un estudio similar Rothwell y asociados encontraron que entre 32 pacientes con choque séptico, todos excepto uno tenían valores de cortisol basal por arriba de 11 µg/dL (303 nmol/L). Trece pacientes tuvieron una pobre respuesta a la corticotropina (incremento de cortisol menor de 9 µg/dL) y todos ellos fallecieron.⁶ En otro estudio 5 de 26 pacientes con choque séptico tuvieron reservas suprarrenales bajas y solo uno de esos 5 pacientes sobrevivió (el paciente en cuestión fue tratado con glucocorticoides).¹⁴ La relativa carencia de respuesta suprarrenal para la producción de cortisol en algunos pacientes con enfermedades severas, puede estar asociada a la interferencia sobre la capacidad de la corteza suprarrenal para

sintetizar esteroides (por ejemplo por hemorragia suprarrenal, metástasis suprarrenales, interacción de drogas, etc). No obstante, hasta el momento la causa del desarrollo de insuficiencia suprarrenal relativa en los pacientes con enfermedades graves, no ha sido completamente aclarada.¹⁰

Prueba de estimulación corta con corticotropina

La prueba de estimulación corta con corticotropina (ACTH) a dosis estándar (250µg), es usada ampliamente en la clínica para estimar la función adrenocortical en pacientes adultos.^{23,24} En la prueba estándar se administra una dosis de 250 µg/1.73 m²SC de ACTH sintética mediante un bolo intravenoso, tras lo cual se toman muestras para determinación de cortisol a los 30 y 60 minutos posteriores al estímulo.²³ La prueba estándar ha sido llamada también prueba de ACTH supra fisiológica debido a que la dosis administrada es lo suficientemente grande para llevar a la glándula suprarrenal a una máxima respuesta de cortisol, lo cual puede llevar algunas veces a resultados falsos negativos.^{24,25} La prueba con ACTH a dosis bajas (fisiológica) ha sido establecida como una prueba más sensible y puede revelar una ligera pero clinicamente significativa supresión de manera más eficaz de lo que lo hace la prueba supra fisiológica.²⁴⁻²⁶ La prueba fisiológica requiere solamente de la administración de 1 µg/1.73m²SC y solo requiere de la determinación de niveles de cortisol basales y a los 30 minutos, momento en que produce la máxima estimulación para la producción del cortisol.²⁴ Las concentraciones séricas de cortisol son determinadas a través de un radioinmunoanálisis.

Los incrementos de cortisol mayores de 9µg/dL (250 mMol/L) después de 30 minutos posteriores al estímulo con ACTH, son considerados como indicadores de una reserva suprarrenal normal. Por el contrario, los incrementos inferiores a esta cifra fueron considerados como una reserva suprarrenal limitada. Los valores basales de cortisol menores de 5 µg/dL (138mmol/L) también fueron considerados como anormales.⁴

Insuficiencia suprarrenal relativa, choque séptico y uso de esteroides

El uso de esteroides en el tratamiento del choque séptico se empleo hace tiempo con el fin de reducir la producción de citoquinas proinflamatorias, en especial factor de necrosis tumoral α, sin embargo no se comprobó ningún efecto benéfico sobre la mortalidad de los pacientes y, en algunos casos se incrementó la mortalidad asociada a las megadosis administradas, particularmente de metilprednisolona, que favorecían el desarrollo de superinfecciones e incrementaban el deterioro clínico del paciente debido a su efecto catabólico.

En el caso particular de nuestro proyecto, esperamos que los pacientes con choque séptico desarrollen una insuficiencia suprarrenal relativa y no absoluta, es decir, que lejos de tener valores bajos de cortisol, muchos de ellos tendrán valores normales o altos. Debido a lo anterior, el uso de esteroides en primera instancia no estaría indicado en este tipo de pacientes. No obstante, si bien estos valores pudieran ser considerados como normales para un individuo normal, pueden ser inapropiadamente bajos para un paciente con un estrés tan severo como el que experimenta el paciente séptico. Por este motivo cobra gran importancia el estudio de la reserva suprarrenal con corticotropina, ya que es la única prueba que nos permitirá saber si el incremento de los niveles de cortisol se debe a una activación de eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, o si se trata de una reserva suprarrenal baja donde los valores altos de cortisol estarían dados principalmente por una prolongación de su vida media o por una disminución de proteínas transportadoras, más que por una activación del eje.

Dado que solo existen muy pocos estudios sobre el uso de esteroides en pacientes adultos con choque séptico e insuficiencia suprarrenal relativa, y puesto que los resultados son muy controvertidos, hasta el momento no constituyen un estándar terapéutico en la atención de estos pacientes.

Originalidad y relevancia del proyecto

El paciente con choque séptico puede desarrollar una insuficiencia suprarrenal relativa. El término relativo esta dado por el hecho de que estos casi nunca se van a encontrar con niveles bajos de cortisol sino por el contrario, la mayoría tienen niveles normales o altos. Como ya se refirió, estos niveles si bien son suficientes para un sujeto normal, son inapropiadamente bajos para este tipo de pacientes, por lo que la determinación de los niveles de cortisol y ACTH no son suficientes para asegurar una reserva suprarrenal adecuada. La prueba de estimulación corta con corticotropina, por otra parte, es un indicador sensible de la reserva de estos enfermos, ya que más que determinar los niveles de cortisol, mide el incremento de éste con respecto a su valor basal posterior al estímulo con ACTH, resultando en una medida confiable de la función y reserva suprarrenal.

A pesar de que se conoce, a través de algunos trabajos reportados, que el paciente con choque séptico puede desarrollar una insuficiencia suprarrenal relativa, la mayoría de estas series se han llevado a cabo en adultos y no en niños, por lo que no sabemos que es lo que pasa con este tipo de población. En la mayoría de los centros hospitalarios del mundo, no se investiga la reserva suprarrenal en el paciente con choque séptico y si se realiza, es cuando existen ya alteraciones hidro-electrolíticas graves y cuando generalmente es demasiado tarde para emprender una acción correctiva. Tampoco existe un estándar terapéutico para este tipo de pacientes. Por todo lo anterior, nuestro estudio cobra gran relevancia, puesto que los resultados obtenidos por este trabajo tienen implicaciones importantes en la toma de decisiones terapéuticas, ya que la reserva suprarrenal podría predecir la evolución clínica que tendrá el paciente y nos permitiría intervenir a tiempo en la modificación de los factores de riesgo. Con relación a esto último, si llegara a confirmarse la hipótesis se evaluaría en el futuro, en aquellos casos documentados de insuficiencia suprarrenal, el efecto sobre la mortalidad de una dosis sustitutiva de esteroide

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de la insuficiencia suprarrenal en los pacientes pediátricos con choque séptico?

¿Cuál es el riesgo asociado entre la insuficiencia suprarrenal relativa y la mortalidad en los niños con choque séptico?

¿Puede usarse a la reserva suprarrenal como un factor pronóstico de mortalidad en el niño con choque séptico?

JUSTIFICACION

El cortisol es determinante para que el organismo pueda responder al estrés condicionado por procesos infecciosos, traumáticos y quirúrgicos. También juega un papel importante en el mantenimiento del tono y volumen intravascular, así como en la permeabilidad capilar y en el metabolismo de los carbohidratos y las proteínas.



La producción de cortisol puede verse afectada en el paciente críticamente enfermo. Varios estudios, entre los que se cuentan los de Soni y Rothwell^{6,10}, reportan que el paciente con choque séptico puede desarrollar insuficiencia suprarrenal, cuyas consecuencias son devastadoras ya que incrementa dramáticamente la mortalidad de los individuos afectados.

Debido a lo anterior, consideramos que la mortalidad de los pacientes con choque séptico podría verse aumentada por la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Desconocemos la incidencia de la IS en el choque séptico, no obstante, en varias series se ha encontrado hasta en un 30% de los casos. Por este motivo, consideramos justificable la realización de nuestro proyecto, cuyos resultados podrían beneficiar enormemente a los pacientes pues permitirían establecer una maniobra terapéutica oportuna que reduciría su riesgo de mortalidad en el corto plazo.

HIPOTESIS

La insuficiencia suprarrenal oculta se presenta aproximadamente en el 30% de los lactantes con choque séptico y se asocia con una mortalidad diferente a la observada en el grupo sin insuficiencia suprarrenal relativa.

OBJETIVOS

Determinar la presencia de insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes con choque séptico mediante la prueba de estimulación corta con corticotropina.

Determinar si la reserva suprarrenal puede utilizarse como un factor pronóstico de la mortalidad en los niños con choque séptico

MATERIAL Y METODOS.

Estudio de cohorte que intenta demostrar que los pacientes con choque séptico e insuficiencia suprarrenal tienen una mortalidad diferente a la de los pacientes con choque séptico y reserva suprarrenal normal.

Criterios de inclusión: se incluirán todos los lactantes y preescolares que tengan el diagnóstico de choque séptico de acuerdo a la definición de caso (ver definición operacional de variables) que se encuentren hospitalizados en la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP) del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de exclusión: todos aquellos pacientes con diagnóstico de choque séptico que hayan recibido terapia con esteroides por un periodo > 2 semanas durante los últimos 6 meses anteriores a su ingreso. Todos aquellos pacientes con alteraciones previamente conocidas del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron incorporados al estudio, previo consentimiento por escrito del familiar responsable.

Medición de la escala de gravedad de los pacientes:

Se empleó la escala de riesgo de mortalidad pediátrica versión 1 (PRISM versión 1) por sus siglas en inglés). Esta escala es un confiable predictor de mortalidad y ha sido previamente validada ²⁸ (ver anexo 2 para mejor descripción de la escala).



Extracción de muestras para niveles de cortisol y ACTH basales.

Se extrajeron 4 ml de sangre, 2 ml fueron colocados en un tubo especial de polipropileno con EDTA como anticoagulante para la determinación de ACTH y los restantes 2 mL fueron colocados en tubo de vidrio sin anticoagulante. Ambas muestras fueron llevadas inmediatamente al laboratorio de endocrinología del Hospital Infantil de México para su procesamiento.

Prueba de estimulación corta con corticotropina (ACTH) a dosis baja

Una vez tomada la muestra 0 para niveles de cortisol y ACTH se administraron 1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ /dosis de ACTH (Cortrosyn, Organon Int NJ) a través del catéter central. Después de esto se extrajeron a los 30 y 60 minutos, muestras sanguíneas para determinar los valores séricos de cortisol post-estimulo. La muestra requerida fue de 2 mL por cada toma y fueron colocadas en tubo de vidrio sin anticoagulante para su inmediato transporte al laboratorio de Endocrinología.

Determinación de los niveles de cortisol y ACTH basales y post estímulo.

El procedimiento consistió en un radioinmunoanálisis en fase sólida, donde el cortisol marcado con ^{125}I compete por los sitios de unión a los anticuerpos, durante un tiempo fijo, con el cortisol en la muestra del paciente. Debido a que los anticuerpos son inmovilizados en la pared del tubo de polipropileno, la simple decantación del sobrenadante es suficiente para terminar el proceso de competencia y aislar la fracción de cortisol radiomarcado unida al anticuerpo. El conteo se realizó en un contador gamma (marca Packard modelo Minaxin serie 5000), lo cual dio un número de cuentas por minuto (cpm) que fueron convertidas por medio de una curva de calibración a $\mu\text{g}/\text{dL}$, obteniéndose de esta manera el nivel sérico de cortisol de la muestra problema.

Procedimiento para el radioinmunoensayo.

1. Se etiquetaron por duplicado 4 tubos de polipropileno (no cubiertos por el anticuerpo) de 12 x 75 mm para cuentas totales (T) y para enlace no específico (NSB).
2. Se etiquetaron 12 tubos A cubiertos por el anticuerpo (máximo enlace) y B hasta la F, por duplicado. Se etiquetaron tubos adicionales cubiertos por el anticuerpo, también por duplicado, para los controles y las muestras de los pacientes.

Curva de calibración para cortisol

CALIBRADORES	$\mu\text{g}/\text{dL}$	nmol/L
A (máxima unión)	0	0
B	1	27.6
C	5	138
D	10	276
E	20	552
F	50	1,380

3. Se pipetearon 25 μL del calibrador A al interior de los tubos NSB y A, y también a cada una de las muestras de los pacientes
4. Se añadieron 1 mL de cortisol marcado con ^{125}I a cada tubo y se agitaron suavemente.
5. Se incubaron por 45 minutos a 37°C. (a excepción de las cuentas totales)
6. Se decantaron los tubos y se dejaron sobre papel absorbente durante 10 minutos.

7. Posterior a esto, se contaron todos los tubos en un contador gamma (Packard modelo Minaxi serie 5000) por un minuto. Los resultados se reportaron en cuentas por minuto, las cuales fueron convertidas en $\mu\text{g}/\text{dL}$.

Se empleó una curva estándar de 6 puntos, incluyendo el estándar cero (porcentaje de máxima unión), y tres controles (bajo, medio y alto).

Todas las muestras se realizaron por duplicado, incluyendo estándares y controles.

Los valores normales para cortisol van de 5 - 25 $\mu\text{g}/\text{dL}$ para determinaciones matutinas (AM).

Para las determinaciones vespertinas se consideraron como normales al intervalo de valores que iba de 2.5 a 12.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$.

La determinación de los valores de ACTH se llevó cabo mediante un ensayo radioinmunométrico (IRMA por sus siglas en inglés), principio descrito por Miles y cols.²⁷ El IRMA es un ensayo no competitivo en que la fracción a ser determinada es cubierta a manera de "sandwich" entre dos anticuerpos. El primer anticuerpo se fija al interior de las paredes del tubo. El otro anticuerpo es radiomarcado para su detección. El ACTH de la muestra a determinar, las muestras estándar, y los controles (provistos en el Kit para ACTH. DSL ACTIVE ACTH IRMA. Diagnostic System Laboratories Inc. Webster TX, USA), se une a ambos anticuerpos después de un periodo fijo de tiempo. Posteriormente los tubos son leídos en un contador gamma y las cuentas por minuto son transformadas a pg/mL mediante una curva de calibración.

Procedimiento para el ensayo radioinmunométrico³³

1. Se pipetea 200 μL de las muestras, estándares y controles al interior de tubos de polipropileno, cubiertos por el anticuerpo anti-ACTH.
2. Se añade 50 μL de reactivo anti-ACTH marcado con ¹²⁵I a todos los tubos.
3. Los tubos se incuban y agitan (180rpm) a temperatura ambiente durante 18-22 hrs.
4. Posteriormente los tubos se decantan y lavan 3 veces con solución de lavado (incluida en el kit)
5. Concluido lo anterior, los tubos se llevaron a conteo en un contador gamma (previamente descrito) durante un minuto.
6. Los resultados, dados en cuentas por minuto, fueron convertidos a pg/mL .
7. Se empleó una curva estándar de 7 puntos y 2 controles..

Interpretación de los valores obtenidos por la prueba de estimulación corta con ACTH

Con respecto a la prueba de estimulación corta con corticotropina (ACTH), a priori se consideró como función suprarrenal adecuada a el incremento $\geq 9 \mu\text{g}/\text{dL}$ (250nmol/L) (en su valor pico, ya sea en la toma de los 30 o 60 minutos post-estimulo) con respecto a los valores basales. Todo individuo con un incremento menor a esta cifra o con valores de cortisol basales menores a 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ fue considerado como caso de insuficiencia suprarrenal. Sin embargo el verdadero punto de corte fue obtenido de acuerdo a los resultados de nuestro estudio y éste se comenta más adelante.

Todos los procedimientos y técnicas empleadas en nuestro laboratorio fueron previamente estandarizadas.



Determinación del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra fue calculado empleando un nivel de significancia $\alpha = 0.05$, con una potencia estadística de 80%, empleando un nivel de confianza del 95%, y de acuerdo a la siguiente fórmula para estimar diferencia de proporciones.

$$n = \frac{2pq(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\Delta^2}$$

Donde:

$$p_1 = 0.45$$

$$q_1 = 0.55$$

$$p = 0.575$$

$$p_2 = 0.70$$

$$q_2 = 0.3$$

$$q = 1 - p = 0.425$$

$$\Delta^2 = 0.09$$

$$Z_{1-\alpha/2} = Z_{.975} = 1.96$$

$$Z_{1-\beta} = Z_{.80} = 0.84$$

Donde P1 fue la proporción de muertes esperadas en los pacientes con choque séptico y reservas suprarrenales íntegras (45% de mortalidad) mientras que P2 representa la proporción de muertes esperadas en los casos de choque séptico e insuficiencia suprarrenal relativa (70% de mortalidad). El tamaño de la muestra resultante fue de 61 niños.

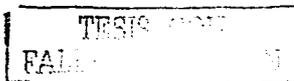
Análisis estadístico de los datos

Se efectuó un análisis descriptivo de todas las variables mediante las medidas de tendencia central y dispersión adecuadas a la distribución de la muestra, con cálculo y descripción de los intervalos de confianza 95%. Se efectuó cálculo de estadística inferencial para la búsqueda de diferencias estadísticamente significativas en las variables de impacto y secundarias entre el grupo experimental y el grupo control, según la distribución muestral, empleando Chi cuadrada para las variables discretas o t de student para las variables continuas. En aquellos casos en que la distribución no fue normal, se empleo suma de rangos de Wilcoxon. Para dicho análisis se realizó una estratificación de los pacientes de acuerdo a los valores obtenidos en la escala de PRISM.

El análisis consistió en establecer si existía una asociación estadísticamente significativa entre la insuficiencia suprarrenal y la muerte de pacientes con choque séptico. Además, se evaluó si la reserva suprarrenal es un factor pronóstico independiente de mortalidad en estos pacientes. Para controlar por factores de confusión y determinar el impacto de la reserva suprarrenal sobre la mortalidad a 30 días, se realizó un análisis multivariado empleando el modelo de Cox, ajustando entre otras variables por gravedad de enfermedad, valores de cortisol basal, nivel de incremento en los valores de cortisol tras la aplicación del estímulo con ACTH, niveles de lactato, etc.

Con el objetivo de determinar nuestro mejor punto de corte para definir insuficiencia suprarrenal relativa, se realizaron curvas ROC utilizando los incrementos en los valores de cortisol obtenidos por nuestros pacientes tras la infusión del ACTH.

Todo el análisis estadístico se efectuó empleando el paquete SPSS.



Definición operacional de variables.

Insuficiencia suprarrenal relativa. Se define como un incremento $< 9 \mu\text{g/dL}$ (250 nmol/L) en los niveles pico de cortisol con respecto a los valores basales, posterior a la prueba de estimulación corta con corticotropina a dosis bajas ($1 \mu\text{g/Kg/dosis}$).

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS). Se definió por la presencia de dos o más de los siguientes condiciones:

- Taquicardia (Frecuencia mayor a la Pe 95 para edad)
- Taquipnea (Frecuencia respiratoria mayor a la Pe 95 para edad o PaCO_2 menor de 24 mmHg en la Cd. De México)
- Temperatura mayor a 38.0 C o menor a 36 C .
- Leucocitosis mayor de $12,000/\text{mm}^3$ o leucopenia menor a $4,000/\text{mm}^3$ o bien la presencia de 10% o más de formas inmaduras (bandas). En el caso de lactantes y preescolares, se tomará en cuenta como leucocitosis o leucopenia la cifra de leucocitos que se salga del rango normal para edad.^{2,31}

Sepsis: es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundario a un proceso infeccioso³¹.

Choque séptico. Se define como la presencia hipotensión inducida por sepsis a pesar de una adecuada resucitación hídrica, con la presencia de datos anormales de perfusión como: acidosis láctica, oliguria o una alteración aguda en el estado mental. Los pacientes que están recibiendo agentes inotrópicos o vasopresores pueden no encontrarse hipotensos al momento en que las anomalías perfusorias son detectadas³¹. La hipotensión arterial se define como una presión arterial menor a la Pe 10 para edad o una disminución en 20 mmHg en la Presión arterial media para lactantes y preescolares o de 40 mmHg o más en escolares y adolescentes.²

Consideraciones éticas

Las consideraciones éticas tomadas en cuenta para este estudio son las citadas en la Declaración de Helsinki (revisión de 1996), así como las consideradas en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El estudio fue efectuado previo consentimiento del Comité de Ética institucional. Todos los pacientes que participen en la determinación de la prueba de estimulación corta con corticotropina lo hicieron previo consentimiento escrito del familiar responsable. Se anexa formato de consentimiento informado (Anexo 3).

En cuanto al uso de esteroides, como ya se refirió en los antecedentes, no constituyen hasta el momento ningún estándar terapéutico para el manejo del paciente con choque séptico.⁴³ ni aún para aquellos con insuficiencia suprarrenal relativa (puesto que no es una insuficiencia absoluta y la mayoría de los pacientes tienen valores normales o supranormales de cortisol sérico). Por este motivo no se falta a la ética al no proporcionar esteroide a estos individuos ya que no existe ninguna garantía de que estos tendrán un efecto beneficioso, y por otra parte, desconocemos si los niños con choque séptico iban a desarrollar una insuficiencia suprarrenal relativa y si esta se asociaba en realidad con una mortalidad diferente con respecto a quienes no la tenían.

RESULTADOS

Descripción general de la cohorte.

Se estudiaron en total 67 pacientes cuya media de edad fue de 30 meses ± 18 meses (IC 95% $21.0 - 33.8$ meses), con una mediana de 29 meses. De éstos, 42 (63%) correspondieron al sexo

masculino y 25 (37%) al sexo femenino. La media para el peso fue 11.4 Kg \pm 5.2 Kg (IC 95% 9.0 - 12.7 Kg) mientras que la talla tuvo un promedio de 83.7 cm \pm 16.1 cm (IC 95% 76.4 - 87.2 cm). El grupo en general mostraba la presencia de déficit nutricional, dado que los valores Z de peso para edad, talla para la edad, y peso para la talla, este último un mejor indicador de desnutrición crónica, se encontraban alterados. El valor de Z de peso para la edad fue de -1.57 ± 1.74 (IC 95% -2.0 a -1.0); el valor Z de talla para edad fue de -1.8 ± 1.5 (IC 95% -2.2 a -1.25), y el valor Z de peso para la talla fue de -0.9 ± 1.3 (IC 95% -1.3 a -0.5). No se encontraron diferencias significativas entre los parámetros nutricios de los pacientes que sobrevivieron con respecto a los que fallecieron ($p > 0.05$, Chi cuadrada). La gravedad de la enfermedad fue medida mediante la escala de PRISM-I, cuyo valor promedio para el grupo en general fue de 18.9 ± 6.7 (IC 95% 17.3 - 20.6), con una mortalidad media predicha de 33.3% \pm 23.2% (IC 95% 27.6% - 38.9%). De los 67 pacientes, 32 (47.8%) fallecieron durante el periodo de seguimiento (a 30 días).

Sobrevida

La media del tiempo de muerte para los pacientes que fallecieron fue de 4.2 días (IC 95% 3.2 - 5.2 días). Se realizó un análisis bivariado para comparar la distribución del tiempo de sobrevivida de todas las variables registradas al inicio del choque séptico usando chi cuadrada. Las variables asociadas con muerte (cuadro 1) fueron PRISM de > 19 ($p < 0.05$), lactato > 2.9 mMol/L ($P < 0.01$), pH arterial, y Δ_{max} , que fue el incremento máximo de cortisol por encima del valor basal del cortisol después de la aplicación del ACTH ($p < 0.05$). Las variables identificadas con el análisis bivariado fueron introducidas al análisis de riesgos proporcionales de Cox, para identificar a las variables que tenían un importante efecto sobre la mortalidad. Los resultados se muestran más adelante.

Niveles de cortisol y respuesta a la prueba de estimulación corta con ACTH.

En nuestro análisis investigamos el valor pronóstico de la prueba de estimulación corta con corticotropina a dosis baja usando análisis univariado (Chi cuadrada, y curvas ROC) y análisis multivariado (modelos logístico y de COX). La Δ -máxima (Δ_{max}) de cortisol, es decir, el mayor incremento entre los 30 y 60 minutos en los valores de cortisol después de la aplicación de la corticotropina, fue estudiada en forma separada. Los valores del cortisol basal (T0) y de la Δ_{max} fueron convertidos en variables discretas de acuerdo a sus percentiles 25, 50 y 75 así como de acuerdo a su media. El valor de referencia^a (que se emplea desde hace varios años), y que señala que un incremento de cortisol ≥ 9 μ g/dl sobre sus valores basales tras la aplicación de ACTH, es indicativo de una reserva suprarrenal íntegra, fue agregado a los valores para Δ -máxima (Cuadro 2).

En la figura 1 se puede observar que la mayor variación en los niveles de cortisol (Δ_{max}), después de la administración del ACTH, se presentó entre el T0 (cortisol basal antes del estímulo) y los 30 min posteriores a éste, con un incremento en promedio de 19 μ g/dl \pm 12.5 μ g/dl, en comparación con solamente 4 μ g/dl \pm 3.1 μ g/dl de variación promedio de los valores entre los 30 min y los 60 minutos pos-estímulo ($p < 0.05$). En la Figura 2 se puede apreciar que la mortalidad disminuye proporcionalmente mientras mayor es el incremento en los valores de cortisol, con una tasa de muerte del 85.7% para aquellos casos que no alcanzaron la cifra de sobre los valores basales, en comparación con una mortalidad del 37.7% para quienes rebasaron este valor en la prueba de estimulación con ACTH ($p < 0.01$, suma de rangos de Wilcoxon).



Como se muestra en el cuadro 2, los valores de cortisol correspondientes a la percentila 25 (Δ -máxima de cortisol = 13) y el valor de referencia de $9 \mu\text{g/dl}$, estuvieron significativamente asociados con la mortalidad de los pacientes, siendo este último (el valor de referencia) el que tuvo el valor de p más significativo (Chi cuadrada). Ninguno de los valores de T_0 se asoció significativamente con la mortalidad. (Cuadro 3) Usando el punto de corte de $9 \mu\text{g/dl}$, el estimado de la prevalencia de insuficiencia suprarrenal relativa en nuestra muestra fue de 21% (IC 95%, 17-25%). Se realizaron curvas ROC para diferentes valores de Δ_{max} . Los valores más altos de sensibilidad y especificidad fueron alcanzados cuando se empleó el valor de referencia de $\Delta_{\text{max}} < 9 \mu\text{g/dl}$ (sensibilidad de 90% y especificidad de 89%) que cuando se emplearon valores por encima de esta cifra. El área bajo la curva ROC para valores de $\Delta_{\text{max}} < 9 \mu\text{g/dl}$ fue de 0.979 mientras que el área bajo la curva ROC empleando valores por encima de $9 \mu\text{g/dl}$ fue de solo 0.458 (con sensibilidad de 45% y especificidad de 44%). (Figura 3)

Al revisar como se distribuye la mortalidad de acuerdo a los valores de Δ_{max} en el análisis de Chi cuadrada, observamos que los valores de p más significativos también fueron alcanzados para el valor de referencia de $9 \mu\text{g/dl}$. Por lo tanto, el punto de corte de $9 \mu\text{g/dl}$ es el mejor estimador para determinar la presencia de insuficiencia suprarrenal relativa. Empleando este valor, la razón de verosimilitud (likelihood ratio) positiva para la mortalidad fue 9.84 mientras que la razón de verosimilitud negativa fue de 0.079.

Al realizar el modelo de riesgos proporcionales de Cox, se incluyó el valor de referencia de $9 \mu\text{g/dl}$ para Δ_{max} , junto con las variables que demostraron ser significativas en el análisis univariado, con el objetivo de determinar que variables podrían tener una relación importante con la mortalidad a 30 días. Para esto se utilizó el método de Backward, el cual identificó a las siguientes variables como factores independientemente asociados con la mortalidad: Δ_{max} menor a $9 \mu\text{g/dl}$, PRISM > 19 , y al lactato $> 2.9 \text{ mMol/L}$. (Cuadro 3). Se realizó además matriz de correlación y análisis de componentes principales, con estas mismas variables, para confirmar la independencia de Δ_{max} como factor de riesgo asociado a la mortalidad. Los resultados pueden observarse en los cuadros 4 y 5 y en la figura 6.

La figura 4 muestra la curva de supervivencia para Δ_{max} menor y mayor a $9 \mu\text{g/dl}$. Un total de 67 pacientes son tomados en cuenta en esta curva. La muerte ocurrió más rápidamente para los pacientes con $\Delta_{\text{max}} < 9 \mu\text{g/dl}$ (media de tiempo para muerte de 3.5 días [IC 95%, 2 - 5 días]) con una tasa de mortalidad de 85.7% a 30 días.

Insuficiencia suprarrenal relativa y mortalidad

Como fue mencionado previamente, al utilizar el valor de $9 \mu\text{g/dl}$ como punto de corte, se catalogaron a 14 pacientes (21%) como casos con insuficiencia suprarrenal relativa y a 53 pacientes (79%) como casos con reserva suprarrenal normal. En la figura 5 se puede observar que la media de incremento máximo en los niveles de cortisol (Δ_{max}), después de la administración del ACTH, fue de $2.3 \mu\text{g/dl} \pm 2.9 \mu\text{g/dl}$ para los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa, mientras que la media para Δ_{max} para los pacientes catalogados como casos con reserva suprarrenal íntegra fue de $29.8 \mu\text{g/dl} \pm 11.9 \mu\text{g/dl}$. ($p < 0.01$ para la diferencia entre ambas medias). Se tuvieron 12 decesos en 14 casos de insuficiencia suprarrenal relativa vs. 20 muertes en 53 pacientes con reserva suprarrenal normal (85.7% mortalidad en casos de ISRR vs. 37.7% en casos con reserva normal, $p < 0.01$ por suma de rangos de Wilcoxon). Esto demuestra

que existe una asociación estadísticamente significativa entre la insuficiencia suprarrenal relativa y la mortalidad en los pacientes pediátricos con choque séptico.

DISCUSIÓN

En este estudio incluimos pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con diagnóstico bien definido de choque séptico, con expediente clínico completo y con un seguimiento mínimo de 30 días para evitar tener datos truncados. El estudio fue principalmente diseñado para estimar la incidencia de la insuficiencia suprarrenal relativa, y el valor pronóstico de su presentación sobre el curso del choque séptico.

La mortalidad a 30 días del choque séptico fue de 47.7% (IC 95%, 34.1- 61.3%). Este resultado es consistente con los reportes publicados acerca de la mortalidad en este tipo de pacientes. En nuestro estudio, la incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa fue del 21 % (IC 95% 17% - 25%) la cual es significativamente menor que lo reportado en adultos (40% -58%),³⁴⁻³⁶ pero consistente con lo reportado en niños según los estudios de Menon y Clarson.³⁷ La razón para esta discrepancia podría encontrarse en la mayor capacidad de respuesta de las glándulas suprarrenales en el paciente pediátrico en comparación con las del adulto, sobre todo, el adulto mayor o de la tercera edad. También debemos tomar en cuenta que los pacientes incluidos en la mayoría de los estudios, principalmente el de Annane y colaboradores,³⁶ eran pacientes que sobrepasaban la media de edad de 60 años, y esto pudo haber influido para determinar una menor capacidad de respuesta de las suprarrenales ante el estrés dado por el choque séptico.

En nuestro estudio, la mortalidad global fue del 47%, sin embargo, cuando se toma en cuenta al estado de la reserva suprarrenal, la mortalidad se incrementa a 85.7% para los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa contra 37.7% de los pacientes con reserva suprarrenal normal. Aunque existe una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad de uno y otro grupo, es aún demasiado prematuro suponer que la administración de un esteroide abataría en forma notable la mortalidad de los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa hasta hacer que ésta se vuelva similar a la mortalidad del grupo sin compromiso suprarrenal. Debemos tomar en consideración que, en la mortalidad del paciente con choque séptico influyen muchos factores, entre éstos, la edad de los pacientes, el diagnóstico subyacente, la gravedad de la enfermedad, el número de falla de órganos y sistemas, hipotermia, neutropenia, acidosis láctica, presencia de infecciones múltiples, tipo de organismo infectante, intensidad del tratamiento, e inclusive, la presencia de iatrogenias médicas. Aún con todo lo anterior, es necesario recalcar que la implicación y el valor pronóstico de la función secretoria de las glándulas suprarrenales permanece aún bajo debate. Por lo tanto, es necesario realizar un ensayo clínico para determinar el efecto benéfico (y la magnitud) de una maniobra de intervención, en este caso la administración de un esteroide, sobre la sobrevivencia del paciente.

La insuficiencia suprarrenal relativa en el niño con choque séptico puede ocurrir debido a que el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (EHHS) se encuentra exhausto, a que la corteza suprarrenal se encuentra agotada y sin reserva de cortisol, a una alteración en la capacidad para sintetizar cortisol, o bien, en casos menos probables a la inmadurez del EHHS en el niño. Los estados sistémicos inflamatorios como la sepsis están asociados con la presencia de insuficiencia suprarrenal, tanto relativa como absoluta (ésta última primaria y secundaria).^{38,39} Esto parece deberse a supresión del EHHS por medio de citosinas y otros mediadores inflamatorios. Se sabe que el factor de necrosis tumoral- α es un potente inductor de la secreción de ACTH,⁴⁰ sin embargo, éste también altera a la liberación de ACTH estimulada por la hormona liberadora de

corticotropina,⁴¹ lo cual altera a la función suprarrenal,⁴¹ y de esta forma, disminuye la síntesis de cortisol al inhibir la acción estimuladora de la ACTH.

En los 67 pacientes que fueron estudiados, varios factores estuvieron significativamente asociados a la mortalidad en el análisis bivariado, incluyendo a la respuesta del cortisol (Δ_{\max}) al estímulo con el análogo de ACTH. Sin embargo, al realizar el análisis de Cox, solo tres variables permanecieron independientemente asociadas con la mortalidad a 30 días: $\Delta_{\max} < 9 \mu\text{g/dl}$., PRISM > 19 y lactato $> 2.9 \text{ mmol/L}$. Para confirmar la independencia de $\Delta_{\max} < 9 \mu\text{g/dl}$, como factor de riesgo asociado con la mortalidad, se realizó una matriz de correlación y análisis de componentes principales en los cuales fueron incluidos PRISM > 19 y lactato $> 2.9 \text{ mmol/L}$. Como puede observarse en la figura los coeficientes de correlación son bajos y no tienen significancia estadística, por lo tanto, las variables no se encuentran correlacionadas. Al realizar el análisis de componentes principales se confirma la independencia de $\Delta_{\max} < 9 \mu\text{g/dl}$, lo cual puede observarse gráficamente en la figura. Todo lo anterior indica que una $\Delta_{\max} < 9 \mu\text{g/dl}$, es decir, un valor menor a $9 \mu\text{g/dl}$ entre los niveles basales de cortisol y el más alto valor alcanzado entre los 30 y 60 minutos siguientes al estímulo con un análogo de ACTH, es nuestro mejor punto de corte para discriminar entre pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa y pacientes con reserva suprarrenal normal, así como para discriminar entre sobrevivientes y no sobrevivientes de choque séptico. Este estudio también es consistente con otros reportes que demuestran que entre menor sea el incremento en los valores de cortisol, después del estímulo con ACTH, más alto será el riesgo de muerte.^{6,8,16,42}

Con respecto a la prueba de estimulación corta con ACTH a dosis bajas, y como se puede observar en la figura 1, la mayor variación de cortisol se produce entre el tiempo 0 y los 30 minutos posteriores al estímulo, tanto en los sobrevivientes como en los no sobrevivientes, lo cual es consistente con lo reportado en la literatura.²⁴⁻²⁶ Esto muy probablemente es debido a la dosis baja utilizada de ACTH, la cual es capaz de discriminar, con bastante confiabilidad, los casos de compromiso suprarrenal con respecto de aquellos casos con reserva íntegra dentro de los 60 minutos posteriores a su aplicación (sobre todo en la determinación de los 30 minutos), sin mantener un efecto estimulante sobre la corteza más allá de 1 hora.

La curva ROC, para la prueba de estimulación corta con ACTH a dosis bajas, muestra que el punto de corte de $9 \mu\text{g/dl}$, es el punto donde se obtienen los más altos valores de sensibilidad y especificidad para la prueba (90% y 89%, respectivamente). Al hacer el análisis bivariado, para determinar como se distribuía la mortalidad de acuerdo a diferentes valores de Δ_{\max} , incluyendo a las percentiles 25, 50, 75, y al valor de referencia de $9 \mu\text{g/dl}$, los valores de p más significativos fueron obtenidos por esta última cifra. Por lo anterior, consideramos que una $\Delta_{\max} < 9 \mu\text{g/dl}$, es el mejor punto de corte para discriminar entre pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa y pacientes con reserva suprarrenal íntegra.

Con este punto de corte para la prueba de estimulación corta con ACTH a dosis bajas, tenemos que una quinta parte de los niños con choque séptico presentan una insuficiencia suprarrenal relativa como complicación del choque séptico. Estos pacientes tienen un pronóstico más pobre que los que tienen una buena respuesta de cortisol, ya que tienen el más alto riesgo de muerte y su tiempo medio de sobrevida no sobrepasa los 3.5 días. En cuanto a los pacientes con reserva suprarrenal normal, éstos tuvieron un riesgo de muerte menor al 40%, y la media de sobrevida para los que fallecieron fue de 30 días.



Es necesario resaltar la diferencia significativa que existe entre los valores de PRISM de los pacientes que fallecieron con respecto a los que sobrevivieron. Los valores para los primeros fueron significativamente mayores, lo cual es un reflejo de la confiabilidad de la escala para predecir mortalidad en el paciente con choque séptico. Sin embargo, la mortalidad predicha de acuerdo al valor de PRISM para los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa fue significativamente menor que la realmente observada (49.6% esperada vs. 87.7% observada, $p < 0.05$). Esto es indicativo de que otros factores no incluidos en la escala actúan en forma significativa sobre la mortalidad de los niños con choque séptico. Uno de estos factores es, como ya se demostró, la presencia de una insuficiencia suprarrenal relativa. Sin embargo, si la administración de un esteroide abata total o parcialmente este exceso de mortalidad es aún tema de debate y requerirá de la realización de un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo. Mientras tanto, y según las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA), los corticosteroides no constituyen un estándar para el tratamiento de la sepsis y el choque séptico.⁴³

Los corticosteroides fueron los primeros fármacos anti-inflamatorios probados en ensayos clínicos aleatorizados con la finalidad de reducir la morbi-mortalidad de la sepsis severa y el choque séptico. A dosis altas, y durante periodos cortos, no probaron inducir efectos favorables en la mayoría de los pacientes.⁴⁴⁻⁴⁵ Sin embargo, en varios estudios se reportaron casos anecdóticos en donde tales agentes demostraban mejorar notablemente la respuesta de algunos pacientes con choque séptico.⁴⁶⁻⁴⁷ No obstante lo anterior, al momento de analizar el efecto global de los esteroides, este efecto benéfico no demostró ser estadísticamente significativo sobre la reducción de la mortalidad de los pacientes afectados. Las razones para esto último podrían tener múltiples explicaciones, la más plausible es que cuando se hacía la aleatorización de los pacientes (al grupo de esteroides o al grupo placebo), no se tenía en cuenta al estado de la función suprarrenal, por lo tanto aquellos casos que mejoraban en el grupo de esteroides probablemente se trataba de pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa. Sin embargo, la utilidad de estos fármacos no podía demostrarse dado que su efecto benéfico quedaba diluido, puesto que en el grupo de tratamiento, y debido al efecto de la aleatorización, se encontraban mezclados tanto pacientes con como pacientes sin insuficiencia suprarrenal relativa.

Otra razón por la cual los esteroides no demostraron utilidad en el manejo de los pacientes con choque séptico podría tener relación con las dosis empleadas de los mismos. La mayoría de las veces en que estos agentes fueron utilizados para el tratamiento de la sepsis severa y el choque lo fueron a dosis muy altas, lo cual lejos de tener un efecto benéfico, alteraba notablemente la respuesta metabólica al trauma y condicionaban alteraciones en el estado inmunológico, favoreciendo el desarrollo de infecciones nosocomiales que empeoraban el pronóstico de los pacientes. Debemos recordar que la producción fisiológica de cortisol es relativamente baja, y por lo tanto, la dosis administrada de corticosteroides debería ser de la misma magnitud. La dosis máxima de corticosteroides no debería de pasar de 150 mg/m²/día, con base en el cortisol, que es la dosis de estrés para los pacientes con compromiso de las glándulas suprarrenales. De esta forma, creemos se evitara el efecto deletéreo de los esteroides sobre la evolución del choque séptico, como lo han demostrado algunos estudios recientes llevados a cabo en adultos.⁴⁸⁻⁵¹

Finalmente, es importante reconocer las limitaciones de nuestro estudio con respecto a la validez externa. Si bien la validez interna de nuestro trabajo se encuentra garantizada, no sucede lo mismo con la validez externa. Las razones para esto radican en que no podemos tener control sobre el tipo de población que ingresa a la UTIP de nuestra institución, es decir, los pacientes que



ingresan regularmente a esta unidad corresponden a un tipo muy selectivo de pacientes correspondientes a un tercer nivel de atención. Por lo tanto, la mayoría de ellos presentan diagnósticos subyacentes que difieren mucho de los diagnósticos comúnmente presentes en los niños que son ingresados en otras unidades hospitalarias, particularmente en hospitales generales y unidades pediátricas de segundo nivel. Por tal razón, no se pueden generalizar los resultados de nuestro estudio al universo de niños con choque séptico que ingresan a todas las unidades hospitalarias, salvo a aquellas unidades pediátricas, que lamentablemente aún son pocas en nuestro país, que comparten las mismas características de nuestra institución. Si se pretenden utilizar nuestros resultados para establecer a la insuficiencia suprarrenal relativa como factor pronóstico de choque séptico, se deberán hacer las consideraciones y ajustes pertinentes, con respecto a cada institución, para garantizar la confiabilidad de los resultados.

CONCLUSIONES

La insuficiencia suprarrenal relativa es una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal que se presenta con frecuencia en los pacientes con choque séptico que son ingresados en la UTIP del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Por lo tanto, es necesario evaluar rutinariamente el estado de la función suprarrenal en todos los niños con choque séptico.

La insuficiencia suprarrenal relativa se encuentra significativamente asociada a la mortalidad de los pacientes con choque séptico y constituye un factor independiente de riesgo, junto con el valor obtenido en la escala de PRISM, para la mortalidad de este tipo de pacientes.

Por otra parte, la prueba de estimulación corta con corticotropina, a dosis de 1 µg/kg de peso, constituye una excelente herramienta diagnóstica para determinar la presencia de la insuficiencia suprarrenal relativa en los niños con choque séptico y constituye un excelente marcador de pronóstico para la enfermedad. El punto de corte de 9 µg/dl, para la variación máxima de los niveles de cortisol sobre su valor basal tras la aplicación de ACTH, es el valor más confiable para determinar el estado de la reserva suprarrenal en los niños con choque séptico, y por lo tanto, debe ser utilizado en nuestra institución cada vez que se utilice la prueba.

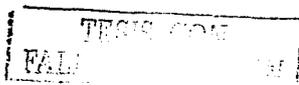
Debido a la diferencia en las tasas de mortalidad observadas entre los pacientes con y sin insuficiencia suprarrenal relativa, los resultados de nuestro trabajo tienen implicaciones muy importantes para el manejo de los pacientes con choque séptico. Sin embargo, aunque se ha demostrado la necesidad de determinar la presencia de esta entidad en todo paciente con choque séptico para determinar el pronóstico de la enfermedad, el beneficio del establecimiento de una maniobra terapéutica, particularmente la administración de un corticosteroide, dista mucho de ser segura y permanece aún bajo controversia en la mayoría de los centros hospitalarios que manejan pacientes con choque séptico en el mundo. Por lo tanto, es urgente la realización de un ensayo clínico para evaluar la administración de un esteroide sobre la morbi-mortalidad de los niños con choque séptico e insuficiencia suprarrenal relativa, solo así se podrá determinar si los esteroides pueden disminuir el exceso de mortalidad observado en los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa, o si por el contrario, su utilidad es nula y se deberán estudiar otros factores que pueden tener influencia negativa sobre la mortalidad en estos niños.



BIBLIOGRAFIA

1. Munford RS. Sepsis y shock séptico En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Harrison. Principios de Medicina Interna. De. Mc Graw Hill-Interamericana. México, DF 1998; Vol 1:885-891.
2. Sepsis y choque séptico En: Carrillo HA, Santos JL. Urgencias en Pediatría. De Interamericana-Mc Graw Hill. 4ª. Ed. México DF 1996; pp 183-209.
3. Oelkers W. Adrenal insufficiency. N Engl J Med 1996;335:1206-1212.
4. Lamberts SWJ, Bruining HA. Corticosteroid Therapy in Severe Illness. N Engl J Med 1997;337:1285-1292.
5. Finlay WE, Mc Kee JI. Serum Cortisol Levels in Severely Stressed Patients. Lancet 1982;2:1414-1415.
6. Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG. Cortisol Response to Corticotropin and Survival in Septic Shock. Lancet 1991;337:582-583.
7. Cook DJ, Guyatt GH, Mc Ilroy M, et al. Serum Cortisol: a predictor of mortality in sepsis? J Intensive Care Med 1992;6:84-89.
8. Jurney TH, Cocknell JL Jr, Lindberg JS, et al. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. Chest 1987;92:2:292-295.
9. Jarek MJ, Legare EJ, Mc Dermott MT, et al. Endocrine profiles for outcome prediction from the intensive care unit. Crit Care Med 1993;21:543-550.
10. Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. Am J Med 1995;98:266-271.
11. Siegel SF, Lee PA. Corteza y médula adrenal En: Hung W. Ed. Endocrinología pediátrica clínica. Mosby 1ª ed. Madrid 1993; pp 179-225.
12. Velardo A, Pantaleoni M, Zizzo G, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency secondary to hypothalamic deficit of corticotropin releasing hormone. J Endocrinol Invest 1992;15:53-57.
13. Thodou E, Asa SI, Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Ezzar S. Lymphocytic hypophysitis: clinicopathological findings. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:2302-2311.
14. Sibbald WJ, Short A, Cohen MP, Wilson RF. Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections: unrecognized adrenocortical insufficiency in severe bacterial infections. Ann Surg 1977;186:29-33.
15. Drucker D, Shandling M. Variable adrenocortical function in acute medical illness. Crit Care Med 1985;13:477-479.
16. Reinecke M, Allolio B, Würth 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.
17. Vermees I, Beishuizen A, Hampsink RM, Haanen C. Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1238-1242.
18. Wade CE, Lindberg JS, Cockrell JL, et al. Upon-admission adrenal steroidogenesis is adapted to the degree of illness in intensive care unit patients. J Clin Endocrinol Metab 1988;67:223-227.
19. Barton RN, Stoner HB, Watson SM. Relationships among plasma cortisol, adrenocorticotrophin, and severity of injury in recently injured patients. J Trauma 1987;27:384-392.

20. Stoner HB, Frayn KN, Barton RN, Threlfall CJ, Little RA. The relationship between plasma substrates and hormones and the severity of injury in 277 recently injured patients. *Clin Sci* 1979;56:563-573.
21. Knowlton AL. Adrenal insufficiency in the intensive care setting. *J Intensive Care Med* 1989;4:35-41.
22. Chernoe B, Alexander HR, Smallridge RC, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 1987;147:1273-1278.
23. May ME, Carey RM. Rapid adrenocorticotrophic hormone test in practice. *Am J Med* 1985;79:679-684.
24. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, Rosner I, Shen-Orr Z, Adawi F, Lahav M. adrenocorticotropin stimulation test: Effects of basal cortisol levels, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;72:773-778.
25. Karlsson R, Kallio J, Toppari J, Kekko P. Timing of peak serum cortisol values in preterm infants in low-dose and the standard ACTH tests. *Pediatr Res* 1999;45:367-369.
26. Crowley S, Hindmarsh PC, Honour JW, Brook CGD. Reproducibility of the cortisol response to stimulation with a low dose of ACTH(1-24): The effect of basal cortisol levels and comparison of low-dose with high dose secretory dynamics. *J Endocrinol* 1992;136:167-172.
27. Miles LEM, Lipschitz DA, Bieber CP, Cook JD. Measurement of serum ferritin by a 2-site immunoradiometric assay. *Analyt Biochem* 1974;61:209-224.
28. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. The pediatric risk of mortality III-Acute physiology score (PRISM III-APS): A method of assessing physiologic instability for pediatric intensive care unit patients. *J Pediatrics* 1997;131:575-581.
29. Marshall JC, Cook D, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald CJ. Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638-1652.
30. Chrousos GP, Schurmeyer TH, Doppman J, Oldfield EH, Schuffe HM, Gold PW, Loriaux DL. NIH conference. Clinical applications of corticotropin-releasing factor. *Ann Intern Med* 1985;102(3):344-358.
31. Ramirez López E. Validación de un método analítico por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) para cuantificar cloranfenicol en plasma. Tesis de licenciatura. UNAM. México, D.F. 1990.
32. Downie NM. Métodos estadísticos aplicados. Harper and Row Publishers Inc. New York 1970.
33. Orth DN. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH). En: *Methods of hormone radioimmunoassay*. Jaffe BM, Behrman HR. Eds. Second Edition. New York, Academic Press 1979, p 245.
34. Zaloga CP, Marik P. Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency. *Crit Care Clin* 2001;17:25-41.
35. Chang SS, Liaw SJ, Bullard MJ, et al. Adrenal insufficiency in critically ill emergency department patients. A Taiwan preliminary study. *Acad Emerg Med* 2001;8:761-764.
36. Annane D, Sébille V, Troché G, Raphaël JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol responses to corticotropin. *JAMA* 2000;283:1038-1045.
37. Menon K, Clarson C. Adrenal function in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3:112-116.



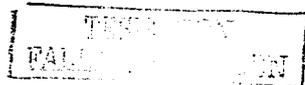
38. Schroeder S, Wichers M, Klingmuller D, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: Altered response to corticotropin-releasing hormone. *Crit Care Med* 2001;29:310-316.
39. Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock. Incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995;98:266-271.
40. Sharp BM, Matta SG, Peterson PK et al. Tumor necrosis factor-alpha is a potent ACTH secretagogue: Comparison to interleukin-beta. *Endocrinology* 1989;124:3131-3133.
41. Gaillard RC, Turmill D, Sappino P et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibits the hormonal response of the pituitary gland to hypothalamic releasing factors. *Endocrinology* 1990;127:101-106.
42. Moran A, Chapman MJ, Fathartaigh MS et al. Hypercortisolemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med* 1994;20:489-495.
43. McGowan JE, Chesney PJ, Crossley KB, et al: Guidelines for the use of systemic glucocorticoids in the management of selected infections. *J Infect Dis* 1992; 165:1-13.
44. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 1995;23:1294-1303.
45. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med*. 1995;23:1430-1439.
46. Schumer W: Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976; 184:333-339.
47. Hinshaw LB: Design and conduct of clinical trials: Development of a clinical study based on animal data. In: *Perspectives in Shock Research*. Bond F, Adams HR, Chaudry IS (Eds). New York, Alan R Liss, 1988, pp 51-60.
48. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995;23:1294-1303.
49. Annane D, Bellissant E, Sebille V, et al. Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:589-597.
50. Bellissant E, Annane D. Effect of hydrocortisone on phenylephrine-mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:293-303.
51. Annane, D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet-Riffaut, P, Bellissant E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-871.

TESIS CON
 FALLA DE CUBRIR

Cuadro 1. Variables clínicas y fisiológicas colectadas al inicio del choque séptico

Variable	Total (N=67)	Sobrevivientes (N = 35)	Decesos (N = 32)	Valor de p
Edad	29.0 ± 18.9	32.4 ± 19.9	28.5 ± 17.9	0.25
Sexo				
Masculino	42	20	22	0.61
Femenino	25	15	10	
PRISM	18.9 ± 6.7	14.5 ± 5.2	23.7 ± 4.3	<0.05
Temperatura °C	38.9 ± 0.4	38.8 ± 0.4	38.9 ± 0.3	0.64
Presión arterial media (mmHg)	57.0 ± 7.0	58.9 ± 6.8	54.1 ± 3.6	0.24
Frec. Cardiaca Latidos/min	158 ± 9	153 ± 9	160 ± 8	0.45
Leucocitos/mm ³	14,750 ± 6,500	14,950 ± 5,700	11,900 ± 6,700	0.46
Plaquetas/mm ³	137,000 ± 64,000	139,000 ± 59,000	117,000 ± 69,000	0.11
Lactato Mmol/L	2.9 ± 1.3	2.2 ± 0.5	4.1 ± 1.2	<0.01
pH arterial	7.27 ± 0.07	7.28 ± 0.05	7.23 ± 0.1	<0.05
Cortisol				
Basal µg/dl	29.5 ± 29.7	26.1 ± 30.1	33.1 ± 28.5	0.33
Δmáx µg/dl	24.1 ± 23.3	26.2 ± 15.7	11.8 ± 19.5	<0.01

Los resultados se expresan en medianas ± desviaciones estándar debido a que los datos no presentaron una distribución normal. Se utilizó suma de rangos de Wilcoxon para establecer la significancia de las diferencias entre sobrevivientes y decesos.



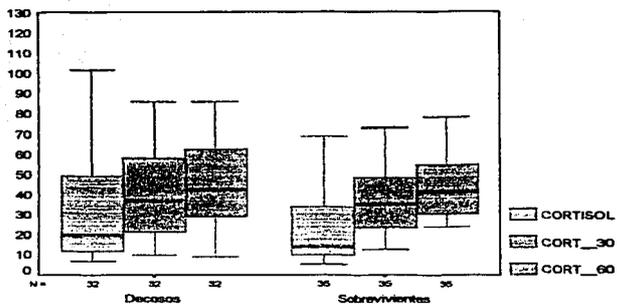


Figura 1. La gráfica muestra como variaron los niveles de cortisol a partir del valor basal tras la aplicación del estímulo con ACTH. Tanto en sobrevivientes como en los no sobrevivientes la mayor variación en los niveles de cortisol se produjo entre el minuto 0 (cortisol basal) y los 30 minutos pos-estímulo.

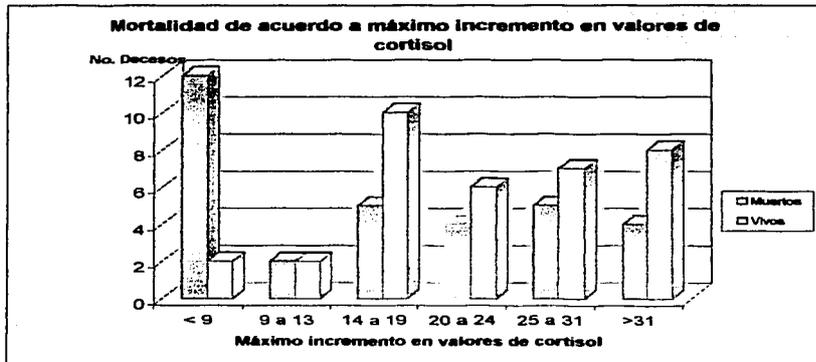


Figura 2. Se puede apreciar el número de decesos de acuerdo al máximo incremento (Δ_{max}) en los valores de cortisol tras la aplicación de ACTH. La mayor mortalidad se produce en los casos de insuficiencia suprarrenal relativa ($\Delta_{max} < 9 \mu\text{g/dl}$) con 12 muertes en 14 pacientes (mortalidad del 87.7%). Conforme aumenta el nivel de Δ_{max} la mortalidad descende proporcionalmente con relación al número de casos. Los rangos de valores fueron obtenidos del valor de referencia, y de las percentilas 25, 50, 75 y media de los valores de Δ_{max} para cortisol de los pacientes.

Umbral de valores	Nivel plasmático $\mu\text{g/dl}$	Total	Sobrevivientes	Dececos	Z	Valor de p
Niveles de cortisol basal						
Pc 25	>11	51	25	26	0.935	0.350
Pc 50	>18	36	16	20	-1.366	0.172
Media	>29	21	10	11	-0.508	0.612
Pc75	>39	14	6	8	-0.784	0.433
Variación máxima después de estímulo con ACTH						
Ref	>9	53	33	20	-3.173	0.002
Pc25	>13	51	32	19	-3.051	0.002
Pc50'	>19	34	21	13	-1.573	0.116
Media	>24	24	16	9	-0.741	0.459
Pc75	>31	17	10	7	-0.624	0.532

Cuadro 2. Prueba de U Mann-Whitney para tasas de muerte de acuerdo a diferentes valores de cortisol basal y para su máximo pico de variación post estímulo con ACTH

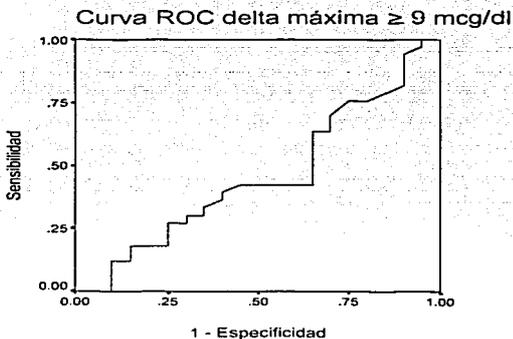
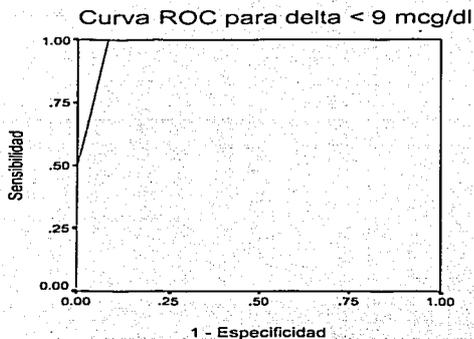
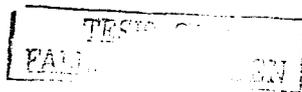


Figura 3. Curva ROC para Δ_{max} de cortisol. Los valores más altos de sensibilidad y especificidad (90% y 89%, respectivamente con área bajo la curva de 0.979) se obtienen cuando se emplea el valor de referencia de 9 $\mu\text{g/dl}$ como punto de corte para la prueba (Curva superior). Cuando se emplea como punto de corte valores por encima de 9 $\mu\text{g/dl}$, la sensibilidad y especificidad son muy bajas (curva inferior)



Variable	Coefficiente de regresión	SE	Odds Ratio	Valor de p
$\Delta_{max} < 9 \mu\text{g/dl}$	1.006	0.405	2.73	0.013
PRISM > 19	0.134	0.040	1.143	0.001
Lactato > 2.9 mMol/L	0.451	0.179	1.570	0.012

Cuadro 3. Análisis de riesgos proporcionales de Cox para las variables asociadas en el análisis bivariado con mortalidad. Se muestra claramente que los pacientes que tiene un $\Delta_{max} < 9 \mu\text{g/dl}$, tienen un OR de 2.73, lo que significa que tienen un mayor riesgo (173% más) de mortalidad a 30 días que aquellos que si pudieron incrementar sus valores de cortisol por arriba de esta cifra. Mientras tanto aquellos pacientes con valores de PRISM por encima de 19 tuvieron un incremento de 14% en el riesgo de morir por cada punto adicional de PRISM sobre esta cifra.

	Lactato > 2.9 mMol/L	PRISM > 19	$\Delta_{max} < 9 \mu\text{g/dl}$
Correlación			
Lactato > 2.9mMol/L	1.000	0.268	0.250
PRISM > 19	0.268	1.000	-0.114
$\Delta_{max} < 9\mu\text{g/dl}$	0.250	-0.114	1.000
Significancia			
Lactato > 2.9mMol/L	--	0.098	0.114
PRISM > 19	0.098	--	0.294
$\Delta_{MAX} < 9 \mu\text{g/dl}$	0.114	0.294	--

Cuadro 4. Matriz de correlación para Δ_{max} , lactato y valores de la escala de PRISM. Se puede observar que las variables no se encuentran significativamente correlacionadas

TESIS CON
FALLA

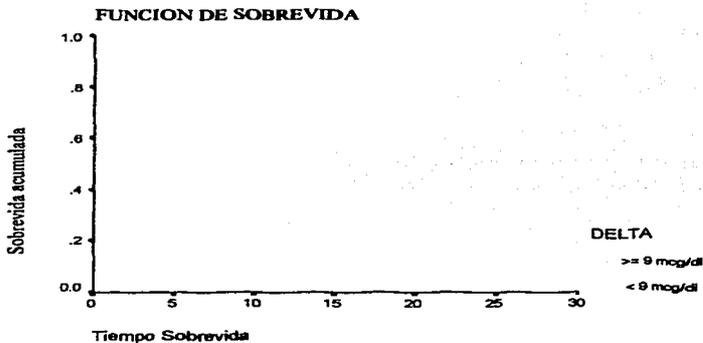


Figura 4. Curva de sobrevivida a 30 días para los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa y aquellos con reserva normal. Se puede observar claramente como la sobrevivida disminuye notoriamente para el día 5 en los casos con reserva suprarrenal comprometida y como al final de los 30 días esta sigue siendo sensiblemente menor que la observada en los pacientes con reserva suprarrenal íntegra.

TESIS COM
 PAN

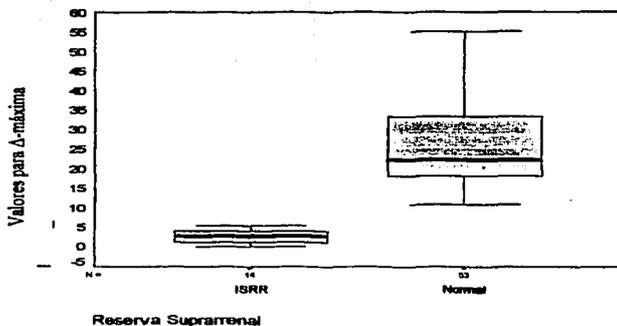


Figura 5. Se puede notar una diferencia notable entre el incremento máximo de los valores de cortisol, tras el estímulo con ACTH, en los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa en comparación con los obtenidos por los niños con reserva suprarrenal íntegra, ya que los primeros no sobrepasaron los 5µg/dl mientras que los últimos tuvieron valores muy superiores que tuvieron una mediana mayor a 20µg/dl.

TESIS CON
FALLA EN EL EXAMEN

Componente	Eigenvalores iniciales			Sumas de extracciones Cargas Cuadradas		
	Total	% de Varianza	% Acumulado	Total	% de Varianza	% Acumulado
1	1.314	43.799	43.799	1.314	43.799	43.799
2	1.113	37.114	80.913	1.113	37.114	80.913
3	.573	19.087	100.000			

Método de Extracción: Análisis de Componentes Principales.

a

Cuadro 5. Varianza total explicada empleando el análisis de componentes principales. El componente 1 representa el 43.8% de la varianza total, mientras que el componente 2 representado principalmente por $\Delta_{\max} < 9 \mu\text{g/dl}$, constituye el 37.1 % de la varianza con un valor acumulado del 80% del total.

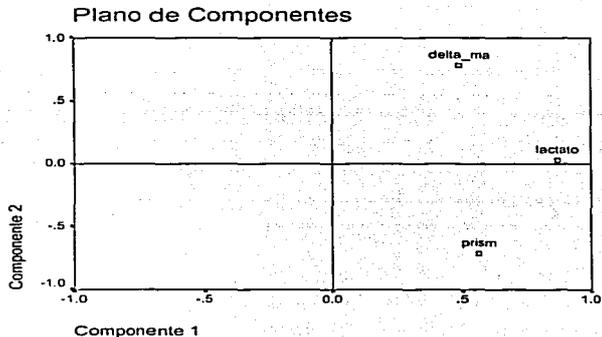


Figura 6. La figura muestra la situación dentro del plano de $\Delta_{\max} < 9 \mu\text{g/dl}$, $\text{PRISM} > 19$ y lactato $> 2.9 \text{ mMol/L}$, al realizar el análisis de componentes principales, confirmando la independencia de Δ_{\max} como factor de riesgo asociado a la mortalidad de pacientes con choque séptico.

ANEXO 1
Modelo de captación

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

Datos del paciente

Nombre: _____ **Edad:** _____ **Sexo:** _____ **Registro:** _____

Peso: _____ (Kgs) **Talla:** _____ (cms) **Fecha de Ingreso:** _____

Dx. de ingreso: _____

Enfermedades previas: Si No **Cual:** _____

Fecha de Ingreso: // //

Signos de respuesta inflamatoria sistémica

Frec. Cardíaca _____ /min **Mayor de percentila 95 para edad** Si No

Frec. Respiratoria: _____ /min **Mayor de percentila 95 para edad** Si No

PaCO₂ _____ mmHg

Temperatura _____ °C **Mayor de 38.3 o menor de 36** Si No

Leucocitos _____ /mm³ **Mayor de 15,000 o menor de 4,000** Si No

Evolución posterior a las cargas

El paciente respondió a cargas rápidas de líquidos: Si No

Frec. Cardíaca _____ /min **Frec. Respiratoria** _____ /min

Presión arterial _____ mmHg **Menor a la percentila 10 p/edad** Si No

Prueba de estimulación corta con corticotropina

Fecha: _____ **Hora:** _____ **Hora de envío de muestras** _____

Cortisol basal (µg/dL) _____ **30'** _____ **60'** _____ **Incremento de:** _____ µg/dL

Parámetros hemodinámicos basales

Temp. _____ **FC** _____ **FR** _____ **PA** _____ **PAM** _____ **IC** _____ **DO₂** _____ **VO₂** _____

DavO₂ _____ **IEO₂** _____ **Aminas:** _____

Parámetros Respiratorios basales

Vía _____ **Moda** _____ **Vent** _____ **FI_{O₂}** _____ **VC** _____ **PIM** _____ **PEEP** _____ **TI** _____

I:E _____ **Frec** _____

Parámetros hemodinámicos 24 hrs

Temp. _____ **FC** _____ **FR** _____ **PA** _____ **PAM** _____ **IC** _____ **DO₂** _____ **VO₂** _____

DavO₂ _____ **IEO₂** _____ **Aminas:** _____

FALLA

Parámetros Respiratorios 24 hr

Vía _____ Moda _____ Vent _____ FIO2 _____ VC _____ PIM _____ PEEP _____ TI _____ I:E _____
 Free _____

Parámetros hemodinámicos 48 hrs

Temp. _____ FC _____ FR _____ PA _____ PAM _____ IC _____ DO2 _____ VO2 _____
 DavO2 _____ IEO2 _____ Aminas: _____

Parámetros Respiratorios 48 hrs

Vía _____ Moda _____ Vent _____ FIO2 _____ VC _____ PIM _____ PEEP _____ TI _____ I:E _____
 Free _____

Parámetros hemodinámicos 72 hrs

Temp. _____ FC _____ FR _____ PA _____ PAM _____ IC _____ DO2 _____ VO2 _____
 DavO2 _____ IEO2 _____ Aminas: _____

Parámetros Respiratorios 72 hrs

Vía _____ Moda _____ Vent _____ FIO2 _____ VC _____ PIM _____ PEEP _____ TI _____ I:E _____
 Free _____

Escala De Marshall

Organo/sistema	0	1	2	3	4	Valor paciente
PO2/FIO2(Kirby)	>300	226-300	151-225	76-150	≤75	
Renal(creatinina sérica) μmol/L	≤100	101-200	201-350	351-500	>500	
Hepático (bilirub. Sér.) μmol/L	≤20	21-60	61-120	121-240	>240	
Cardiovasc FC(PVC/PAM)	≤10.0	10.1-15.0	15.1-20.0	20.1-30.0	>30	
Hematológico (plaq/mm3)x1000	>120	81-120	51-80	21-50	≤20	
Neurológico (Glasgow)	15	13-14	10-12	7-9	≤6	

Referencia:

Puntaje	Mortalidad
0	0
1-4	<5%
5-8	5%
9-12	25%
13-16	75%
>20	100%

Puntos obtenidos por el paciente
 en la escala de Marshall: _____

ESCALA PRISM

Valor escala PRISM _____ Riesgo DE mortalidad: _____

(Ver escala de PRISM en anexo 2)

Laboratorios

Biometría hemática: Hb: _____ Hto: _____ Leucos: _____ Seg: _____ % Seg Tot: _____

Bandas: _____ % totales: _____ línfos _____ % Totales: _____ Plaquetas: _____ /mm³Hemocultivo Sí No Fecha: _____ Resultado: _____

Sensibilidad: _____

Otros cultivos: _____ Resultados: _____

Sensibilidad: _____

Urea: _____ mg/dL Creatinina: _____ mg/dL Glucemia: _____ mg/dL

Na: _____ Meq/L K: _____ Meq/L

Evolución finalFecha de egreso: // // Condición: Mejoría Defunción 

Anexo 2
Escala de severidad PRISM
PRISM

ESCALA

SIGNOS VITALES CARDIOVASCULARES:

Presión sanguínea sistólica:(mmHg)

	Escala=3	Escala = 7
Neonato	40 - 55	< 40
Lactantes	45 - 65	< 45
Niños	55 - 75	< 55
Adolescente	65 - 85	< 65

Frecuencia cardíaca:

	Escala=3	Escala = 4
Neonato	215-225	>225
Lactantes	215-225	>225
Niños	185-205	>205
Adolescente	145-155	>155

TEMPERATURA

	Escala=3
Todas las edades	< 33°C (91.4°F) 0 > 40°C (104.0°F)

ESTADO MENTAL

	Escala 5
Todas las edades	Estupor / Coma (Glasgow <8)

REFLEJO PUPILAR:

	Escala:7	Escala:11
Todas las edades:	Una fija	Ambas fijas una reactiva

GASES SANGUINEOS Y ACIDO-BASE:

Acidosis:

	Escala:2	Escala:6
Todas las edades:	pH 7.0-7.28	pH <7.0
	TCO2<16.9	TCO2<5

FALLA

pH :

0

	Escala:2	Escala:3
Todas las edades	7.48-7.55	>7.55

PCO2:

0

	Escala:1	Escala:3
Todas las edades	50-75	>75

TOTAL CO2:

0

	Escala:4
Todas las edades	>34

PaO2:

0

	Escala=3	Escala=6
Todas las edades	42.0-49.9	<42.0

QUIMICA
SANGUINEA:

Glucosa:

0

	Escala=2
todas las edades	>200mg/dl o >11.0 mmol/L

Potasio:

0

Escala=3
Todas las edades>6.9

Creatinina:

0

	Escala=2
Neonato	>0.85mg/dl o >75mcmol/L
Infante	>0.90mg/dl o >80mcmol/L
Niños	>0.90mg/dl o >80mcmol/L
Adolescente	>1.30mg/dl o >115mcmol/L

0

TESIS CON
CALA DE VALLEN

Nitrógeno de urea:

	Escala=3
Neonato	>11.9mg/dl o >4.3mmol/L
Todas las edades	>14.9mg/dl o >5.4mmol/L

HEMATOLOGIA:

Glóbulos blancos:

	Escala=4
Todas las edades	< 3,000

0

Conteo de plaquetas:

	Escala=2	Escala=4	Escala=5
Todas las edades	100,000-200,000	50,0000-99,999	<50,000

0

TP o TPT:

	Escala=3
Neonato	TP >22.0 O TPT >85.0
Todas las edades	TP >22.0 o TPT >57.0

0

OTROS FACTORES:

Escala de 10

10

FALLA EN EL EXAMEN

ANEXO 3
HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto de investigación:

Determinación de la reserva suprarrenal como un factor pronóstico de mortalidad en pacientes pediátricos con choque séptico

Introducción:

Se le ha pedido que participe en un estudio de investigación que pretende demostrar el desarrollo de una alteración en la función de las glándulas suprarrenales llamada insuficiencia suprarrenal relativa, la cual podría estar presente en el paciente con choque séptico y agravar notoriamente su gravedad, ya que ésta disfunción altera la producción de una hormona llamada cortisol que es esencial para que estos niños puedan responder adecuadamente a la infección. Los resultados de este estudio tienen implicaciones muy importantes sobre la toma de decisiones acerca del tratamiento y el pronóstico de estos pacientes.

Propósito del estudio:

Determinar la presencia de la insuficiencia suprarrenal relativa en los pacientes con choque séptico, y establecer su utilidad para predecir el riesgo de morir que tienen este tipo de pacientes.

Beneficios:

Los resultados pueden beneficiar a su paciente y a muchos otros niños, ya que de demostrarse nuestra hipótesis, podríamos corregir un factor de riesgo muy importante mejorando el pronóstico de su paciente así como el de otros niños con choque séptico e insuficiencia suprarrenal relativa.

Confidencialidad.

Ningún paciente será identificado en publicación o reporte que resulte de este estudio.

Riesgos:

Los riesgos que pueden derivarse del empleo de corticotropina son mínimos, aunque pudieran presentarse reacciones idiosincráticas de tipo anafiláctico, náuseas y mareo.

Participación:

Su participación es voluntaria. Puede rehusarse a participar o suspender su participación en cualquier momento durante la duración de este estudio, sin penalización o pérdida de los beneficios a los que es Usted acreedor en este centro hospitalario.

En caso de que Usted tenga más preguntas durante el curso de este estudio sobre la investigación, puede dirigirse al Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez o al teléfono 52 28 99 17 Ext. 1497 o 1500.

Confirmo que he sido informado sobre los aspectos del estudio por los médicos responsables Dres. Luis Miguel Dorantes Alvarez, Víctor Hugo Linares, y Adrián Chávez. Entiendo sus explicaciones y mis preguntas han sido contestadas por lo que decido voluntariamente participar.

Nombre del paciente _____

Nombre y firma del responsable _____

Fecha _____

**TESIS CON
FALLA DE ALBÉN**

Nombre del testigo _____

Firma del testigo _____ Fecha _____

Nombre del testigo _____

Firma del testigo _____ Fecha _____

Yours
FALLA DE MARRON



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

COORDINACIÓN DEL PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DR. LUIS FELIPE ABREU HERNÁNDEZ
COORDINADOR DEL PROGRAMA
P r e s e n t e

Informo a usted que después de haber revisado la tesis titulada:
Determinación de la reserva suprarrenal como un factor pronóstico de
mortalidad en pacientes pediátricos con choque séptico.

del (la) alumno (a) Victor Hugo Linares Salas
candidato (a) al grado de Maestro en Ciencias Médicas
He considerado procedente emitir una opinión favorable en términos de que la
tesis reúne los requisitos para ser presentada y defendida en el examen de grado
correspondiente.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cd. Universitaria, D. F., a 26 de NOVIEMBRE de 2002.

DR. JOSE LUIS ARREDONDO GARCIA

Anexo observaciones: (Sí) (NO)

VALLE DE ORIZABA



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

COORDINACION DEL PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DR. LUIS FELIPE ABREU HERNÁNDEZ
COORDINADOR DEL PROGRAMA
Presente

Informo a usted que después de haber revisado la tesis titulada:

Determinación de la reserva suprarrenal como un factor pronóstico de mortalidad en pacientes pediátricos con choque séptico.

del (la) alumno (a), Victor Hugo Linares Salas

candidato (a) al grado de Maestro en Ciencias

He considerado procedente emitir una opinión Favorable en términos de que la tesis reúne los requisitos para ser presentada y defendida en el examen de grado correspondiente.

Atentamente

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

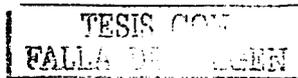
Cd. Universitaria, D. F., a de

de 2002.

Mayo 5, 2003

DR. GUILLERMO MIGUEL RUIZ PALACIOS Y SANTOS

Anexo observaciones: (SI) (NO)





REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
 MINISTERIO DEL PODER JUDICIAL
 PROCURADURÍA GENERAL DE LA REPÚBLICA

COORDINACIÓN DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
 CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DR. LUIS FELIPE ABREU HERNÁNDEZ
 COORDINADOR DEL PROGRAMA
 Presente

Informo a usted que después de haber revisado la tesis titulada:
Determinación de la reserva suprarrenal como un factor pronóstico de
mortalidad en pacientes pediátricos con choque séptico.

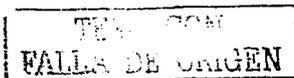
del (la) alumno (a) Victor Hugo Linares Salas
 candidato (a) al grado de Maestro en Ciencias Médicas
 He considerado procedente emitir una opinión FAVORABLE en términos de que la
 tesis reúne los requisitos para ser presentada y defendida en el examen de grado
 correspondiente.

Atentamente
 "POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
 Cd. Universitaria, D. F., a 9 de Enero

de 2002.


 DR. RAFAEL CARLOS AVILA FIGUEROA

Anexo observaciones: (Si) (No)





UNIVERSIDAD NACIONAL
AVELAZQUEZ

COORDINACION DEL PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DR. LUIS FELIPE ABREU HERNÁNDEZ
COORDINADOR DEL PROGRAMA
P r e s e n t e

Informo a usted que después de haber revisado la tesis titulada:

Determinación de la reserva suprarrenal como un factor pronóstico
de mortalidad en pacientes pediátricos con choque séptico.

del (la) alumno (a), Víctor Hugo Linares Salas
candidato (a) al grado de Maestro en Ciencias Médicas

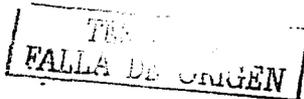
He considerado procedente emitir una opinión favorable en términos de que la
tesis reúne los requisitos para ser presentada y defendida en el examen de grado
correspondiente.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cd. Universitaria, D. F., a 3 de DICIEMBRE

de 2002.


DR. JOSÉ IGNACIO SANTOS PRECIADO

Anexo observaciones: (Sí) (NO)





UNIVERSIDAD NACIONAL
AVIZOR 14
MIZOR

COORDINACION DEL PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DR. LUIS FELIPE ABREU HERNÁNDEZ
COORDINADOR DEL PROGRAMA
P r e s e n t e

Informo a usted que después de haber revisado la tesis titulada:
Determinación de la reserva suprarrenal como un factor pronóstico de
mortalidad en pacientes pediátricos con choque séptico.

del (la) alumno (a) Victor Hugo Linares Salas
candidato (a) al grado de Maestro en Ciencias

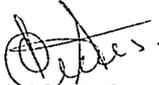
He considerado procedente emitir una opinión Favorable en términos de que la
tesis reúne los requisitos para ser presentada y defendida en el examen de grado
correspondiente.

Atentamente

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cd. Universitaria, D. F., a 2 de DICIEMBRE

de 2002.


DR. CARLOS POSADAS ROMERO

Anexo observaciones: (Sí) (NO)

FALLA DE ORIGEN

45