

11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL RELATIVA EN PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DRA. ERIKA OLTEHUA GARATACHEA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

ASESOR DE TESIS: DRA. EULALIA VALDEZ LIAZ
COASESOR DE TESIS: DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA



MEXICO, D. F.

AGOSTO 2005

m 347986



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.


INSUFICIENCIA SUPRARRENAL RELATIVA EN PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO



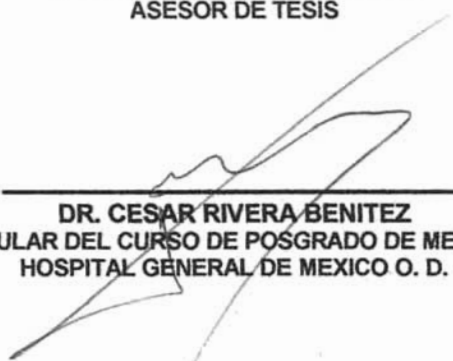
DRA. ERIKA OLTEHUA GARATACHEA
AUTOR



DRA. EULALIA VALDEZ LIAZ
ASESORA DE TESIS



DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA
ASESOR DE TESIS



DR. CESAR RIVERA BENITEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: ERIKA OLTEHUA
GARATACHEA

FECHA: 21 SEPTIEMBRE 2005

FIRMA: 



DEDICATORIA

A ti papá, te dedico este trabajo por el gran ejemplo que me has dado en todo momento, por haberme enseñado lo que es la responsabilidad y el esfuerzo y sobre todo por estar en todos aquellos momentos en que te he necesitado.

A ti mamá, por todas las preocupaciones que he ocasionado, pero principalmente por tu presencia y apoyo incondicional.

A Citlali, porque siempre has estado conmigo a pesar de todo.

A todos mis compañeros con los cuales he compartido cuatro años de mi vida.

A todos mis maestros, de los cuales he aprendido lecciones importantes que me servirán siempre.

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital General de México, por haberme abierto sus puertas y permitirme desarrollarme como profesional y principalmente como ser humano.

Al Dr. César Rivera Benitez, por la confianza que depositó en mí, permitiéndome pertenecer al mundo de la Medicina Interna.

A la Dra. Eulalia Valdez Liaz, que sin conocerme me brindó la oportunidad de aplicar sus conocimientos para el desarrollo de este trabajo y por los valiosos comentarios para ello.

Al Dr. Mario López Hernández, por su interés, por su apoyo y motivación para la realización de este trabajo.

Al Dr. Julio Cruz, por su tiempo y por la ayuda desinteresada que me ofreció para la realización de este trabajo.

A todos aquellos que no menciono, pero no por esto menos importantes, y que sin su ayuda nunca hubiera logrado la culminación de este trabajo.

*"Lo más importante en este mundo, no
es saber donde estás, sino hacia donde vas"*
Goethe

INDICE

1. ANTECEDENTES	
a) <i>Suprarrenales: origen, anatomía y vascularidad</i>	5
b) <i>Suprarrenales: Capas y funciones</i>	5
c) <i>Eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenales</i>	6
d) <i>Cortisol</i>	6
e) <i>Unión a globulina</i>	7
f) <i>Choque séptico</i>	8
g) <i>Cortisol en choque séptico: mecanismos</i>	10
h) <i>Insuficiencia suprarrenal en choque séptico</i>	12
i) <i>Definición de insuficiencia suprarrenal relativa</i>	15
j) <i>Incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa</i>	15
k) <i>Niveles de cortisol</i>	17
l) <i>Prueba de estimulación</i>	20
m) <i>Signos y síntomas</i>	20
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
3. JUSTIFICACION	23
4. OBJETIVOS	
4.1 <i>General</i>	23
4.2 <i>Específicos</i>	23
5. HIPOTESIS	24
6. DISEÑO DE LA INVESTIGACION	24
7. METODO DE LA INVESTIGACION	
7.1 <i>Universo de estudio</i>	24
7.2 <i>Tamaño de muestra</i>	24
7.3 <i>Criterios de selección</i>	
7.3.1 <i>Criterios de inclusión</i>	24
7.3.2 <i>Criterios de exclusión</i>	25
7.3.3 <i>Criterios de eliminación</i>	25
7.4 <i>Variables</i>	
7.4.1 <i>Variables independientes</i>	25
7.4.2 <i>Variables dependientes</i>	25
7.5 <i>Parámetros de medición</i>	25
8. PROGRAMACION Y CONDUCCION DE LA INVESTIGACION	
8.1 <i>Captación de la información</i>	26
8.2 <i>Formulario de captura de datos</i>	26
8.3 <i>Concentración de datos</i>	26

8.4 Recursos	
8.4.1 Humanos.....	26
8.4.2 Materiales.....	26
8.4.3 Financieros.....	26
9. VALIDACION DE DATOS.....	27
10. CONSIDERACIONES ETICAS.....	27
11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	28
12. PACIENTES Y METODOS	
12.1 Pacientes.....	29
12.2 Laboratorio.....	29
13. RESULTADOS.....	29
A. GRAFICAS.....	32
14. DISCUSION.....	39
15. CONCLUSION.....	41
16. BIBLIOGRAFIA.....	42
ANEXO 1.....	45
REGISTRO DE PACIENTES INCORPORADOS.....	47

TITULO:

Insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes con choque séptico.

INVESTIGADOR:

Dra. Erika Oltehua Garatachea
Residente de Medicina Interna Hospital General de México.

ASESOR:

Dra. Eulalia Valdez Liaz
Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología Unidad 404B

Dr. Antonio Cruz Estrada
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna Unidad 308

SEDE:

Hospital General de México
Servicio de Terapia Médica Intensiva Unidad 202 y Unidad 405

1. ANTECEDENTES:**a) SUPRARRENALES: ORIGEN, ANATOMIA, VASCULARIDAD**

Las glándulas suprarrenales, situadas en el polo superior de cada riñón, representan, cada una de ellas, dos glándulas endocrinas distintas y bien diferenciadas. La corteza suprarrenal (de origen mesodérmico) sintetiza hormonas esteroides que según sus efectos biológicos predominantes se clasifican en glucocorticoides, mineralcorticoides y andrógenos. La médula suprarrenal (de origen ectodérmico) sintetiza, almacena y secreta catecolaminas. Si bien ambas glándulas son similares en cuanto a sus dimensiones, su configuración macroscópica es diferente debido a sus distintas relaciones anatómicas. El 90% del peso de la glándula suprarrenal corresponde a la corteza y en el adulto su peso oscila entre 5 y 6 gramos. La glándula está muy vascularizada, la sangre venosa drena a través de una vena central a la vena renal en el lado izquierdo y a la cava inferior, en el derecho.

b) SUPRARRENALES: CAPAS Y FUNCIONES

Las glándulas suprarrenales están divididas tanto anatómicamente como funcionalmente en dos partes: corteza y médula. A su vez, la corteza se subdivide en tres zonas: zona glomerular, que produce fundamentalmente aldosterona, el mineralcorticoide principal, que contribuye al balance hidroelectrolítico a través de la homeostasis del sodio y el potasio. La zona fasciculada es responsable de la síntesis de glucocorticoides, tales como el cortisol, que afecta al metabolismo de la glucosa y al normal funcionamiento celular. La zona reticular produce predominantemente andrógenos y es similar a la zona fasciculada, funcionalmente hablando, ya que se suma a la producción de cortisol. La médula suprarrenal es muy similar desde el punto de vista fisiológico a los ganglios simpáticos, actuando en sincronismo con el Sistema Nervioso Simpático.

c) EJE HIPOTALAMO – HIPOFISIS - SUPRARRENAL

El eje hipotálamo – hipófisis - suprarrenal desempeña un papel importante en la capacidad que posee el organismo para hacer frente a situaciones de estrés tales como las infecciones, traumas o cirugía.^{5, 19} El hipotálamo, que está sujeto a influencias reguladoras de otras partes del cerebro, como el sistema límbico, segrega la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la arginina - vasopresina, potentes estimulantes de la hipófisis anterior, que libera una prohormona, la proopiomelanocortina (POMC), que contiene ACTH. De esta manera, la acción de las hormonas hipotalámicas se ve amplificada, segregándose un gran número de moléculas de corticotropina.⁵ La activación del eje HHS con la liberación del cortisol es un componente esencial en la adaptación general a la enfermedad y el estrés y contribuye a mantener la homeostasis celular y orgánica.^{4, 6, 19} Varios factores complican las investigaciones del eje hipotálamo – hipófisis - suprarrenal en pacientes críticamente enfermos. Los presuntos niveles de cortisol varían con el tipo y la intensidad de la enfermedad dificultando la definición de los límites normales.⁵ El grado de activación del sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal está relacionado con la severidad del estresor.¹⁵ Los estresores endógenos como la hipotensión, hipoxemia, fiebre e hipoglucemia son los estímulos superiores para probar la integridad del eje HHS que la prueba de ACTH. La prueba de estresores endógenos de la función del eje HHS completo son considerados como los "estándares de oro" para probar la función suprarrenal.¹² La hormona antidiurética y la interleucina-1 pueden estimular el eje hipófisis-suprarrenal, especialmente en situaciones de estrés.⁵ Es esencial una evaluación íntegra del eje HHS de los defectos de los componentes hipotálamo – hipófisis que frecuentemente causan insuficiencia suprarrenal.¹² La integridad del eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal es el mayor determinante de respuesta del huésped al estrés. Durante la sepsis, la activación del eje HHS es resaltado por incremento de la liberación de corticotropina de la glándula hipófisis, aumentando la actividad secretora suprarrenal y elevando los niveles de cortisol plasmático.¹⁶ Se piensa que la insuficiencia suprarrenal es el resultado del estímulo exagerado del eje neurohumoral hipotálamo – hipófisis - suprarrenal que no puede responder a la combinación de enfermedad subyacente, procedimiento quirúrgico, y a la adaptación homeostática postoperatoria.¹⁴

d) CORTISOL

La secreción de cortisol es regulado vía sistema nervioso central, el eje hipotálamo – hipófisis - suprarrenal.¹⁰ La ACTH circula hasta las glándulas suprarrenales llevando a la síntesis y liberación de cortisol y de otros glucocorticoides. A su vez, el cortisol ejerce una retroalimentación negativa en glándulas suprarrenales, hipófisis, hipotálamo y corteza cerebral para disminuir la producción y secreción de cortisol, controlando de esta manera la secreción de corticotropina, hormona liberadora de corticotropina y de vasopresina. La biosíntesis de todas las hormonas esteroideas de la corteza suprarrenal es dependiente de la ACTH. La zona fasciculada y la reticular son totalmente dependientes de ella. En ausencia de ACTH sólo se produce un 10% de la tasa de síntesis de esteroides.⁶ El cortisol se libera en pulsos episódicos, con un patrón diurno, siguiendo un ritmo circadiano establecido por la liberación hipófisaria de ACTH. Los niveles de cortisol aumentan durante las últimas horas de

sueño y hacen pico por la mañana temprano. El nivel mínimo se encuentra a primera hora de la tarde. Las situaciones de estrés agudo y algunas enfermedades crónicas pueden alterar este patrón. La secreción diaria normal de cortisol es de 20 a 30 µg, lo que equivale a 20 µg de hidrocortisona por la mañana (8 a.m.) y 10 µg por la tarde (4 a 6 p.m.). En condiciones de estrés, la glándula suprarrenal incrementa la secreción diaria de esteroides de 10 a 12 veces. La respuesta al estrés se caracteriza por una secreción continua de ACTH a pesar de hipercortisolemia y es independiente de la hora del día o de la concentración de cortisol plasmático, ya que el estrés sobrepasa otros mecanismos de regulación e incrementa la secreción de cortisol por la corteza suprarrenal. A mayor estrés, mayor elevación de cortisol. Por ejemplo, en el choque séptico, trauma severo y en los procedimientos quirúrgicos los niveles de cortisol plasmático aumentan de 2 a 5 veces. El fallo respiratorio origina un incremento del 50 al 100% de los niveles normales.⁶ El cortisol es una hormona esencial requerida para la función normal de todas las células del cuerpo. Es necesario para el metabolismo de carbohidratos – proteínas – lípidos, función inmune, síntesis de catecolaminas, síntesis y acción del receptor adrenérgico, mantenimiento del tono vascular y otras numerosas funciones.¹⁰

Teniendo además un papel de apoyo vital para la integridad endotelial, permeabilidad vascular y la distribución del agua corporal total dentro del compartimento vascular.¹⁹ En respuesta a estrés externo o interno, el factor liberador de corticotropina estimulado neuronalmente por el hipotálamo induce un incremento en la secreción de ACTH por la hipófisis anterior, alterando el modelo diurno normal de ACTH y la secreción del cortisol.¹⁴

e) UNIÓN A GLOBULINA

Solo el 5% del cortisol plasmático circula libre. La mayoría está unida a la globulina.⁵ Más del 90 por ciento de cortisol circulante en el suero humano se liga a las proteínas (globulina unida a glucocorticoides y albúmina), es razonable sugerir que las alteraciones en la unión a proteínas pudieran afectar las concentraciones de cortisol sérico total y, de este modo, la interpretación de pruebas usadas para evaluar la función suprarrenal. Por lo que los cambios en la unión a proteínas pueden alterar las mediciones de las concentraciones de cortisol total sin influir en las concentraciones libres de esta hormona. Se ha investigado el efecto de la disminución de las cantidades de cortisol unido a proteínas y cortisol libre durante la enfermedad crítica, cuando la secreción de glucocorticoides se estimula al máximo. Las concentraciones de cortisol sérico total basales y estimuladas por cosintropina están disminuidas en los pacientes con hipoproteinemia (definido como una concentración de albúmina sérica menor a 2.5 gramos por decilitro que puede ser engañoso, si el criterio para insuficiencia suprarrenal está basado en concentraciones en sujetos sanos con concentraciones normales de proteínas séricas) comparados con aquéllos que presentan concentraciones de albúmina sérica cerca de lo normal. Durante la enfermedad crítica, la secreción de glucocorticoides está notablemente aumentada, pero este incremento no es discernible cuando únicamente la concentración de cortisol sérico total es medida. En el estudio realizado por Hamrahian et al casi 40 por ciento de los pacientes graves con hipoproteinemia tenían concentraciones de cortisol sérico total subnormal, aunque su función suprarrenal fue normal. Las concentraciones de cortisol sérico

libre medidas en pacientes graves con hipoproteinemia pueden ayudar a prevenir el uso innecesario de terapia con glucocorticoides. En pacientes graves hay una elevación notable de la secreción de glucocorticoides por un incremento en la concentración de cortisol sérico total. El consenso actual es que el cortisol libre, en lugar de la fracción unida a proteína, es responsable de la función fisiológica de la hormona.

La importancia de la reducción de globulina unida a glucocorticoides séricos en la medición de concentraciones de cortisol sérico total fue recientemente reconocida en pacientes con sepsis, trauma y en aquéllos que son sometidos a cirugía mayor. En enfermedades críticas, los pacientes que están altamente estresados pueden desarrollar disfunción multiorgánica y malnutrición, y las concentraciones de glucocorticoides unidos a globulina y albúmina están frecuentemente disminuidas.

Los primeros estudios mostraron que la actividad de globulina unida a glucocorticoides está disminuida en ciertos tipos de estrés, como el choque debido a infección bacteriana o micótica o choque séptico, quemaduras mayores, y cirugía abdominal y torácica reciente.¹ Durante la enfermedad aguda, hay un declive agudo en la concentración de globulina unida al glucocorticoide así como disminución en la afinidad para la unión del cortisol, resultando en un incremento en la fracción activa biológicamente libre de la hormona. Además, el número de receptores intracelulares de glucocorticoides han sido reportados como sobre o infra – regulados (tejido de resistencia) durante el estrés.^{4, 6} Los cambios en los niveles de unión de globulina – esteroides complican la estimación de niveles de cortisol libre.⁹

f) CHOQUE SEPTICO

El choque séptico es la causa más común de fallecimiento de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) no cardiológicos. Varios factores clínicos se han relacionado con la mortalidad en esta afección: la presencia de alguna enfermedad de base, la gravedad del paciente valorada con los sistemas SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) o APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), el número de órganos afectados y las alteraciones del eje hipotalámico - hipófisis - suprarrenal (HHS).^{8, 23}

El aumento en la incidencia de sepsis y el choque séptico probablemente es multifactorial. Las causas potenciales incluyen el aumento en el conocimiento y sensibilidad para el diagnóstico, más pacientes con estado inmune comprometido, uso aumentado de procedimientos invasivos agresivos en el diagnóstico y manejo del paciente, número creciente de organismos patógenos resistentes encontrados y un número creciente de pacientes mayores, quienes están en riesgo mayor para el desarrollo de infección y sus secuelas. El choque séptico es un subconjunto de la sepsis severa (SIRS) y definida como sepsis que induce hipotensión a pesar de la hidratación adecuada, junto con la presencia de anomalías en la perfusión, pero no limitada a acidosis láctica, oliguria, o una alteración aguda en el estado mental.

Los pacientes que reciben inotrópicos o agentes vasopresores y no presentan hipotensión pero manifiestan anomalías de hipoperfusión o disfunción orgánica, se considera que presentan choque séptico.

El énfasis ha sido puesto en la respuesta inflamatoria sistémica, la cual puede manifestarse por la alteración en la temperatura del organismo, incremento en el ritmo cardíaco, incremento en el ritmo respiratorio o hiperventilación o cambios en la

cuenta de células blancas (elevación, reducción, incremento de polimorfonucleares inmaduros).

La trombocitopenia y el estado mental alterado también son frecuentes en el paciente con sepsis. En la conferencia internacional del consenso de sepsis 2001 se expandió la lista de manifestaciones clínicas que pueden ser usadas para diagnosticar sepsis llamando la atención las anomalías clínicas y de laboratorio comúnmente observadas durante el proceso séptico. (Tabla 1). Típicamente, pacientes con sepsis que no manifiestan evidencia de trastorno orgánico, hipotensión o choque no requieren del cuidado en UCI.

Sepsis se ha visto como una lesión continua, y sepsis en pacientes que demuestran evidencia de disfunción orgánica es clasificado como sepsis severa. Cuando el síndrome progresa a choque y disfunción orgánica múltiple, el riesgo de muerte se incrementa.³³

TABLA 1. Criterios Diagnósticos para Sepsis

Infección (documentada o sospecha) y algunos de los siguientes:

Variables Generales

Fiebre (temperatura $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$)

Hipotermia (temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$)

Frecuencia cardiaca > 90 min o > 2 SD arriba del valor normal para la edad

Taquipnea

Estado mental alterado

Edema significativo o balance hídrico positivo (> 20 mL/kg en 24 hr)

Hiperglucemia (glucosa plasmática > 120 mg/dL, ó 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes

Variables Inflamatorias

Leucocitosis (WBC $> 12,000$ μL)

Leucopenia (WBC < 4000 μL)

Cuenta normal WBC con 10% formas inmaduras (bandas)

Proteína C reactiva > 2 SD arriba del valor normal

Procalcitonina plasmática > 2 SD arriba del valor normal

Variables Hemodinámicas

Hipotensión arterial (TAS < 90 mmHg, PAM < 70 , o disminución de TAS > 40 mm Hg en adultos o < 2 SD abajo del valor normal para la edad)

SvO₂ $> 70\%$

Índice cardiaco > 3.5 L/min/m²

Variables de Disfunción Orgánica

Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ < 3000)

Oliguria aguda (gasto urinario < 0.5 ml/kg/hr en por lo menos 2 hr)

Incremento creatinina > 0.5 mg/dL

Anormalidad coagulación (INR > 1.5 o aPTT > 60 s)

Ileo (ausencia de sonidos intestinales)

Trombocitopenia (cuenta plaquetaria $< 100,000$ μL)

Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total plasmática > 4 mg/dL o 70 mmol/L)

Variables de Perfusión Tisular

Hiperlactatemia (> 1 mmol/L)

Disminución recambio capilar

From Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. Crit Care Med 2003; 31:1250-6.

g) CORTISOL EN CHOQUE SEPTICO: MECANISMOS

Las enfermedades críticas activan el eje HHS a través de diferentes mecanismos y la cinética de la respuesta difiere de aquéllas encontradas con las pruebas realizadas en estados normales. El perfil hormonal ha sido sugerido como un predictor válido en pacientes graves.¹⁶ El dolor, fiebre, hipovolemia, hipotensión y daño tisular, todos resultan en un sustancioso incremento de la secreción de cortisol y corticotropina y una pérdida de la variación diurna normal en estas hormonas. Durante los procedimientos quirúrgicos como la laparotomía, la corticotropina y el cortisol sérico alcanzan rápidamente niveles elevados en el período postoperatorio inmediato y disminuye a sus niveles basales en 72 horas aproximadamente.¹²

Una vez considerado un diagnóstico raro en la unidad de cuidados intensivos, la insuficiencia suprarrenal está siendo reportada con mayor frecuencia en pacientes graves con sepsis, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), falla hepática aguda o subaguda y en los pacientes con cirugía cardíaca. La insuficiencia suprarrenal puede asociarse con daño estructural a la glándula suprarrenal, hipófisis o hipotálamo, sin embargo, muchos pacientes graves desarrollan falla reversible del eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal. El estudio por Dimopoulou et al demuestra que las anomalías del hipotálamo, hipófisis y suprarrenal pueden ocurrir en pacientes graves, haciendo necesario una evaluación completa del eje HHS.^{4, 6}

La observación de que la sepsis puede ser asociada con insuficiencia suprarrenal relativa o resistencia de los receptores de glucocorticoides inducida por inflamación sistémica sugieren un renovado interés de terapia de reemplazo con bajas dosis de glucocorticoides durante periodos prolongados.¹³

Los niveles de cortisol sérico son generalmente elevados en pacientes con sepsis y choque séptico. La insuficiencia suprarrenal ha sido reportada en asociación con choque séptico, aunque no todos los estudios confirman esto. La causa de insuficiencia suprarrenal en choque séptico es desconocida aunque para algunos es multifactorial y el efecto de la suplementación con esteroides en sobrevivientes en esta situación clínica requiere clarificación.²⁰ La destrucción completa de las glándulas suprarrenales por infección o hemorragia (por ejemplo, coagulopatía) es raro. Estudios en animales y humanos demuestran concentraciones crecientes de catecolaminas y cortisol cuando existe incremento en la severidad del estrés, con hipotensión y sepsis que son dos de los factores más importantes. El estrés tiene muchos orígenes, incluyendo frío, fiebre, infección, trauma, estrés emocional, quemaduras, agentes inflamatorios, dolor, hipotensión, ejercicio, hemorragia etc., que son estimulantes del eje HHS, incrementando la secreción del cortisol.¹²

Los cambios en la acción del cortisol parecen ser mecanismos adaptables importantes que regulan la respuesta inflamatoria. Durante la enfermedad severa, muchos factores pueden dañar la respuesta glucocorticoide normal. Estos factores incluyen condiciones preexistentes que afectan el eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal, pero la insuficiencia suprarrenal también puede ocurrir durante el curso de una enfermedad aguda. Las respuestas que involucran la hormona liberadora de corticotropina y la corticotropina pueden dañarse por lesión cerebral, depresión del sistema nervioso central o infarto hipofisiario.⁹ El incremento de los niveles de cortisol es debido no únicamente a la activación del eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal, pero resulta en parte de la disminución de la extracción de cortisol a nivel sanguíneo, disminución de la unión a transcortina y a un aumento en la vida

media del cortisol.²⁰ La síntesis de cortisol suprarrenal puede dañarse por mecanismos múltiples. Niveles altos de citocinas inflamatorias en pacientes con sepsis también pueden inhibir directamente la síntesis de cortisol suprarrenal.⁹ Los mecanismos más probables incluyen síntesis disminuida y/o liberación de hormona liberadora de corticotropina, corticotropina y cortisol por citocinas y otros mediadores circulantes liberados durante la sepsis. En el plasma de los pacientes con sepsis hay deterioro de la síntesis de corticosteroides. El factor de necrosis tumoral alfa disminuye la liberación de hormona liberadora de corticotropina y la síntesis de cortisol. La endotoxemia incrementa los niveles de interleucina - 6 (IL - 6), interleucina - 1 (IL - 1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF - α). La IL - 1 e IL - 6 las cuales son mediadores importantes del choque séptico, han demostrado que activan el hipotálamo, estimulando el eje hipófisis - suprarrenal vía liberación de hormona liberadora de corticotropina.²¹ La consecuente activación del eje HHS reduce la intensidad de la respuesta inmune, porque virtualmente todos los componentes de la respuesta inmune son inhibidos por el cortisol. Estas acciones del cortisol u otros glucocorticoides incluyen supresión de la liberación de interferon - γ , factor estimulante de colonias de monocitos - granulocitos, interleucina 1, 2, 3 y 6, TNF- α ; mediadores inflamatorios como eicosanoides, bradisinina, serotonina e histamina; enzimas de daño tisular incluyendo colagenasa y elastasa.²⁶ El estímulo del eje hipotálamo - hipófisis - suprarrenal en este contexto es causado por niveles elevados de citocinas circulantes, entre otros factores. Normalmente se mantiene sensibilidad suprarrenal a la corticotropina exógena durante la enfermedad aguda. Además de tener acciones sistémicas, las citocinas inflamatorias pueden aumentar los niveles de cortisol en tejidos a través de los cambios en el metabolismo del cortisol periférico y puede aumentar la afinidad de los receptores de glucocorticoides por el cortisol.⁹ Corticostatina es un péptido "defensina" producido por células inmunes. El péptido tiene actividad anti-ACTH. Estos datos sugieren que los tejidos de algunos pacientes con choque séptico tienen una capacidad dañada para metabolizar el cortisol. Es incierto si estos efectos son secundarios a lesión tisular o a la causa produciendo pobres resultados. La sepsis también puede dañar las acciones celulares de cortisol. La actividad reducida de las enzimas gluconeogénicas durante la endotoxemia, a pesar de los niveles de glucocorticoides circulantes elevados, hace pensar en una alteración de las acciones intracelulares de glucocorticoides. Agarwal, Coworkers y McCallum et al reportaron que la endotoxina causó una rápida disminución en la capacidad de unión del glucocorticoide en el hígado. Otros han mostrado que la infusión de endotoxina disminuye la capacidad de unión máxima del receptor glucocorticoide. Las citocinas también causan resistencia a glucocorticoides disminuyendo la afinidad de glucocorticoides por sus receptores.³⁵ Otros mecanismos que se han involucrado en el desarrollo de insuficiencia suprarrenal en el choque séptico son: insuficiente flujo sanguíneo a la corteza suprarrenal, la presencia de sustancias circulantes las cuales inhiben la función adrenal o la acción de ACTH, o la disminución de la función de la hipófisis que también debe ser considerada.²⁰ Wang et al sugirió que la disfunción hepática puede jugar un papel importante en la patogénesis del trastorno suprarrenal después del trauma y hemorragia severa.²⁹

Un incremento en los niveles de glucocorticoides durante la enfermedad aguda es una respuesta de protección importante, por lo que se puede concluir que muchas

enfermedades y sus tratamientos interfieren en la respuesta normal de glucocorticoides a la enfermedad e inducen insuficiencia suprarrenal. Con infecciones severas, traumas, quemaduras o cirugías, hay un aumento en la producción de cortisol. La variación diurna en la secreción del cortisol también está perdida. Estos efectos son debidos a un incremento de la hormona liberadora de corticotropina, corticotropina y una reducción por retroalimentación negativa del cortisol. La infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tiene efectos complejos en el eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal por lo que la presencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes críticos infectados por VIH es común.⁹ La insuficiencia suprarrenal oculta también ha sido asociada con la inflamación sistémica persistente, falta de respuesta al tratamiento vasopresor y una mortalidad elevada.²⁹

h) INTRODUCCION DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL RELATIVA EN CHOQUE SEPTICO

La reducción en la función suprarrenal en el choque séptico puede reflejar un nivel de descomposición fisiológica con un pronóstico extremadamente pobre, omitidos por los estándares de severidad de los sistemas de puntuación de la enfermedad (por ejemplo, APACHE II). El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal debe de sospecharse en cualquier paciente con choque séptico que no responda a tratamiento convencional. No hay ninguna característica clínica o hemodinámica que distinga a los pacientes con insuficiencia suprarrenal durante el choque séptico, todos los pacientes con fracaso al tratamiento deben ser investigados.²⁰ (Figura 1) En el choque séptico, la "hipocortisolemia" no es rara y no predice una alta mortalidad; la hiposensibilidad adrenocortical puede ser asociada con pobre resultado. Se han hecho investigaciones en choque séptico para responder a dos cuestiones: primero, cual es el rango esperado de cortisol plasmático y secundariamente, si hay un subconjunto de pacientes quienes son funcionalmente hipoadrenales. La mortalidad se incrementa o disminuye con el aumento en el cortisol plasmático y al inicio del choque séptico. Bajos niveles de cortisol (140 nmol/l) en estrés severo parece tener pocas implicaciones adversas y puede representar una "insuficiencia suprarrenal química pero no funcional".²⁴

Varios estudios han demostrado un pequeño número de pacientes con disminución de la función suprarrenal durante una enfermedad severa. Sibbald et al, reportaron que casi el 20% de los pacientes con sepsis severa tuvo una respuesta subnormal con la prueba corta de estimulación de ACTH. Finlay y McKee también sugirieron que la insuficiencia suprarrenal no es rara en pacientes estresados severamente. Además, estos autores encontraron que pacientes críticos cuyos niveles de cortisol plasmático a las 8 a.m. que permanecían o disminuían por debajo de 0.35 $\mu\text{mol/l}$ generalmente no sobrevivían. En el estudio de Span et al el grupo de no sobrevivientes tuvo una alta puntuación de APACHE II (a la admisión y durante su estancia en el servicio de UCI) y el grupo de sobrevivientes presentó elevados niveles de cortisol plasmático durante su estancia.²⁷

La insuficiencia suprarrenal puede ser causada por sepsis, cirugía, hemorragia y traumatismo craneoencefálico.^{2,3} La infección se acompaña por la activación del eje hipotálamo – hipófisis - suprarrenal. Esta activación es un componente esencial de la

adaptación general al estrés y de la respuesta a la enfermedad, que se requiere para una recuperación óptima.¹⁰

La insuficiencia suprarrenal ocurre en pacientes quienes son incapaces de incrementar su producción de cortisol durante el estrés agudo. Estos incluyen pacientes con desórdenes hipotalámicos e hipofisarios (insuficiencia suprarrenal secundaria) y pacientes con enfermedades destructivas de la glándula suprarrenal (insuficiencia suprarrenal primaria). La insuficiencia suprarrenal secundaria es común en pacientes quienes han sido tratados con glucocorticoides exógenos. Aunque, la causa más común de insuficiencia suprarrenal aguda son la sepsis y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Hay un incremento en la evidencia de insuficiencia HHS en pacientes graves con sepsis, lo cual parece ser el resultado de factores supresores circulantes liberados durante la inflamación sistémica. Estudios en animales confirman la alta incidencia de insuficiencia suprarrenal durante la sepsis. Los estados inflamatorios sistémicos, como la sepsis, son asociados con insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria que son reversibles con tratamiento para dicha inflamación. La evidencia más convincente de insuficiencia suprarrenal durante la sepsis viene del estudio de Briegel y colaboradores. Estos autores realizaron una prueba de ACTH a altas dosis en 20 pacientes durante el choque séptico con recuperación posterior. Trece de los 20 pacientes tuvieron insuficiencia suprarrenal, definida como niveles de cortisol en estrés $< 25 \mu\text{g/dl}$. Notablemente, en estos 13 pacientes los niveles de cortisol basales y con estimulación fueron más altos después de la recuperación que durante el episodio de choque séptico. Pacientes con infecciones sistémicas (por ejemplo, sepsis, HIV) pueden adquirir insuficiencia suprarrenal asociada con resistencia a ACTH, en dos estudios recientes en pacientes graves, Zaloga y Marik encontraron que el 30% de los pacientes con choque séptico y 25% de pacientes graves infectados con HIV presentaron insuficiencia suprarrenal, asociada con resistencia a ACTH. Dosis estresantes de corticotropina exógena no incrementaron los niveles de cortisol sérico, pero dosis farmacológicas de corticotropina fueron capaces de incrementar los niveles a un rango normal.

Pacientes con enfermedad crónica grave puede presentar insuficiencia suprarrenal en la UCI. Aunque no se han hecho estudios prospectivos, se ha observado a pacientes quienes tenían una función suprarrenal normal en la UCI pero adquirieron insuficiencia suprarrenal más tarde (por ejemplo, pacientes que estuvieron bajo apoyo mecánico ventilatorio). La única causa aparente fue una respuesta inflamatoria sistémica prolongada. La insuficiencia suprarrenal puede ser el resultado de la secreción crónica de citocinas sistémicas y otras sustancias supresivas del eje HHS. Estos pacientes ilustran la importancia del seguimiento serial de la función suprarrenal a largo plazo en pacientes graves.¹²

En el año 2000, Annane et al establecen una clasificación pronóstica del choque séptico basada en las concentraciones de cortisol y en la respuesta a la estimulación con corticotropina. Acuñan el concepto de la "insuficiencia suprarrenal relativa en el paciente crítico" y señalan la necesidad de efectuar el pertinente soporte esteroideo. Algunos autores han propuesto un síndrome de insuficiencia adrenal oculta en pacientes con choque séptico en presencia de concentraciones de cortisol normales y aún elevadas. La prevalencia de insuficiencia adrenal oculta (incremento de cortisol tras una prueba corta de estimulación con ACTH menor de $9 \mu\text{g/dl}$) en la sepsis

severa está estimada en alrededor del 50%. Asimismo, puede existir un síndrome de resistencia periférica al cortisol en pacientes con choque séptico que puede ser responsable de una inflamación excesiva por mecanismo inmune como sucede en la infección por HIV. También existe una sobre-regulación en la sensibilidad de las células mononucleares periféricas a los corticosteroides.⁶ La insuficiencia suprarrenal ha sido implicada en un pobre resultado de los estados inflamatorios sistémicos, sin embargo, si los niveles endógenos de glucocorticoides son adaptativos o patológicos permanece controversial. La deficiencia de cortisol, sin embargo, también ha sido asociada a un resultado adverso después de los daños agudos. El daño fisiológico puede ser el mayor determinante de la respuesta del cortisol.²⁹ El valor plasmático basal de ACTH excluye la insuficiencia suprarrenal primaria pero no la insuficiencia suprarrenal secundaria leve. Los pacientes no sobrevivientes pueden tener una secreción anormal tanto de cortisol o del metabolismo posiblemente causado por mal redistribución del flujo sanguíneo local durante la sepsis severa. Quizás también hay un efecto diferencial en el eje hipofisis – suprarrenal en pacientes que fallecen de sepsis.³⁰

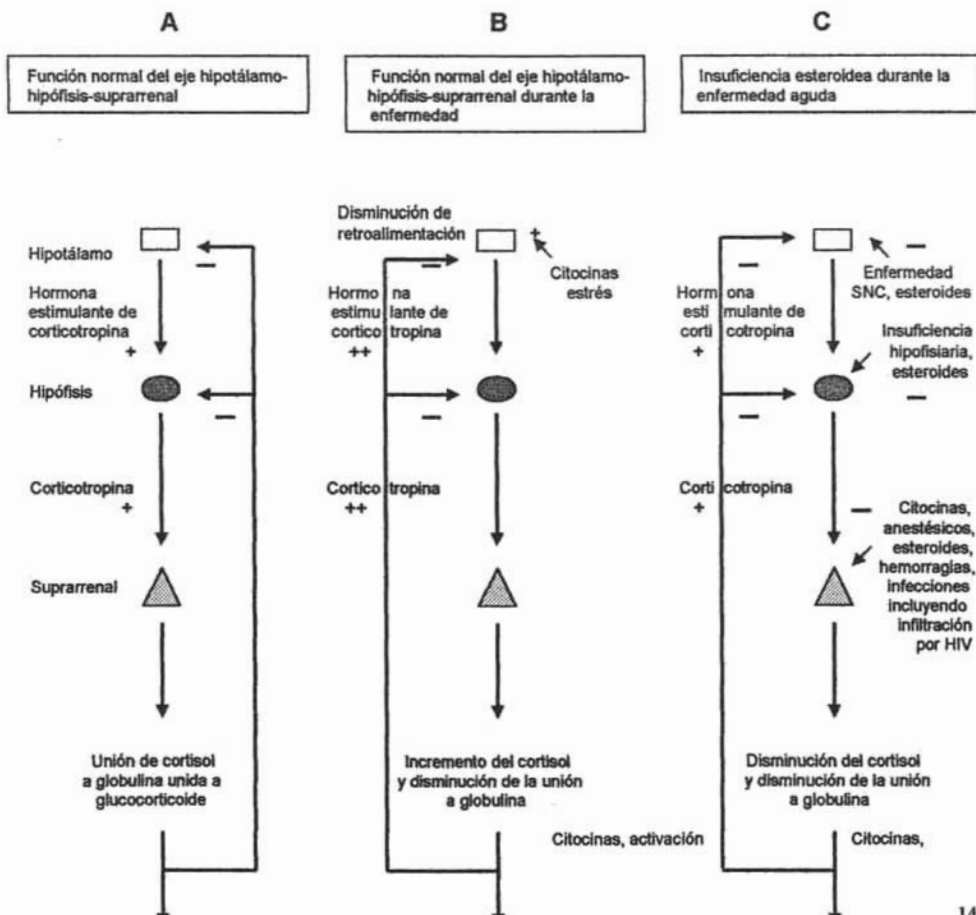




FIGURA 1. Actividad del eje hipotálamo – hipófisis– suprarrenal en condiciones normales (A), durante una adecuada respuesta al estrés (B) y durante una inadecuada respuesta en un paciente crítico (C).

+ Efecto estimulante - Efecto inhibitor

j) DEFINICION DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL RELATIVA

La incapacidad para montar una respuesta adecuada del cortisol, como se ha visto en los pacientes con enfermedad estructural del eje hipotálamo – suprarrenal, con supresión suprarrenal por glucocorticoides o tratamiento prolongado con fármacos que afectan la función suprarrenal, incrementa el riesgo de muerte durante la enfermedad aguda. La producción de glucocorticoides a nivel suprarrenal subnormal durante la enfermedad severa aguda ha sido denominada "insuficiencia suprarrenal funcional", para reflejar la noción de que el hipoadrenalismo puede ocurrir sin los defectos estructurales obvios en el eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal.⁹ El concepto de insuficiencia suprarrenal relativa u oculta en pacientes críticos ha reemplazado la noción de insuficiencia suprarrenal completa.¹⁷ En la práctica resulta difícil determinar si la insuficiencia suprarrenal es funcional o transitoria en la enfermedad aguda o si se debe a una enfermedad estructural establecida del eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal (HHS).⁵ La insuficiencia suprarrenal funcional ha demostrado ser difícil definir bioquímicamente, puede desarrollarse durante el curso de la enfermedad y usualmente es transitoria. Un concepto relacionado con esto es la "insuficiencia suprarrenal relativa" en donde los niveles de cortisol, aunque elevados en términos absolutos, son insuficientes para controlar la respuesta inflamatoria.⁹ A pesar del gran incremento en la secreción de glucocorticoides, algunos pacientes graves pueden tener insuficiencia suprarrenal relativa, con concentraciones elevadas de cortisol que son insuficientes para controlar la respuesta inflamatoria.¹

Así, si la insuficiencia suprarrenal funcional puede identificarse, el tratamiento con glucocorticoides suplementarios puede ser benéfico.⁹

j) INCIDENCIA DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL RELATIVA

La insuficiencia suprarrenal tiene una incidencia de < 0.01% en la población general, es decir de aproximadamente 5/100,000, pero puede ser más común en pacientes que se encuentren en sala de cuidados intensivos.^{14, 31} Sin embargo, más del 28% de pacientes graves pueden presentar insuficiencia suprarrenal oculta o no reconocida.¹⁴

La incidencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes graves es variable y depende de la enfermedad subyacente y de la severidad de la enfermedad. El reporte de

incidencia varía ampliamente (0 a 77%) dependiendo del tipo de pacientes estudiados y de los criterios diagnósticos usados para diagnosticar insuficiencia suprarrenal. Aunque, la incidencia total de insuficiencia suprarrenal en pacientes graves es de aproximadamente del 30%, con una incidencia máxima de 50 a 60% en pacientes con choque séptico.¹² Sin embargo, la incidencia de insuficiencia suprarrenal ha sido en cualquier parte de 0 a 55% en pacientes con choque séptico, adoptando un umbral de $< 25 \mu\text{g/dl}$ para definir un compromiso suprarrenal.⁷ Hay evidencia creciente de insuficiencia suprarrenal reversible en los pacientes críticos con sepsis. No obstante, la incidencia de insuficiencia suprarrenal varía con la prueba diagnóstica y la concentración de cortisol usada para diagnosticar dicha patología. Tradicionalmente, una concentración de cortisol sérico $> 18 \mu\text{g/dl}$ se ha considerado como una respuesta suprarrenal normal al estrés. Esta concentración es principalmente basada en la respuesta del cortisol a altas dosis de corticotropina en los pacientes no críticos.¹⁰

En un reciente estudio de Zaloga y Marik informaron incidencias de insuficiencia suprarrenal en pacientes críticos que van desde la ausencia de la misma hasta el 95%. Este amplio rango, es debido en parte, a los resultados de una carencia en la definición estandarizada de la insuficiencia suprarrenal.

Hay un incremento en el reconocimiento de la insuficiencia suprarrenal en pacientes graves. Annane et al encontraron que en los pacientes con choque séptico, el 54% tenían insuficiencia suprarrenal. Briegel et al aleatorizaron a 40 pacientes graves con sepsis e hipotensión que requerían apoyo vasopresor al recibir hidrocortisona a dosis tope o placebo y encontraron que el grupo que recibió hidrocortisona requirió menos tiempo de terapia vasopresora. Bollaert et al aleatorizaron a pacientes con choque séptico para tratamiento con hidrocortisona contra placebo y encontró que los pacientes tratados con hidrocortisona habían mejorado. Keh et al demostraron que en los pacientes con choque séptico, el tratamiento de hidrocortisona restauró la estabilidad hemodinámica y se atenuó la respuesta inflamatoria sistémica. Un estudio al azar prospectivo con 300 pacientes en Francia con choque séptico refractario e insuficiencia suprarrenal demostraron un beneficio de supervivencia significativa cuando se manejó con glucocorticoides.^{2,3} La insuficiencia suprarrenal es común en pacientes con choque séptico, la incidencia depende enormemente de la prueba diagnóstica y el criterio diagnóstico usado para realizar el diagnóstico. Zaloga y Marik reportaron que la concentración de cortisol de $< 25 \mu\text{g/dL}$ en pacientes altamente estresados es útil para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal.¹⁰

Por ejemplo, usando el criterio antes mencionado, Zaloga y Marik diagnosticaron insuficiencia suprarrenal en 36 de 59 pacientes (61%) con choque séptico. Únicamente en cinco de esos pacientes (9%) encontraron los criterios "clásicos" (cortisol $< 18 \mu\text{g/dl}$, 60 minutos después de $250 \mu\text{g/dl}$ de corticotropina) para insuficiencia suprarrenal. De forma importante, 27 de 36 pacientes demostraron mejoría hemodinámica después de la terapia de reemplazo con esteroide. Rydvallet et al reportaron una incidencia del 47% de insuficiencia suprarrenal en una población general de la UCI (usando niveles de cortisol de estrés). Briegel et al reportaron 13 de 20 pacientes (65%) con choque séptico teniendo un cortisol de estrés $< 25 \mu\text{g/dl}$. Sibbald et al reportaron 20 de 26 pacientes sépticos (77%) niveles de cortisol de estrés de $< 25 \mu\text{g/dl}$. Moran et al reportaron una incidencia del 49% de insuficiencia suprarrenal en pacientes con choque séptico.¹²

k) NIVELES DE CORTISOL

La disfunción suprarrenal ocurre de manera infrecuente, incluso en pacientes críticos. Varios casos reportados documentan un estado vasopresor dependiente de la deficiencia de glucocorticoides, el cual puede parecerse al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Los niveles bajos de cortisol sérico y la respuesta hemodinámica puntual a la administración de glucocorticoides confirman el diagnóstico. Barquist et al consideraron que niveles basales de cortisol menores a 15 µg/dl en el paciente crítico connota insuficiencia suprarrenal sin tener en cuenta los niveles del cortisol con estimulación.¹⁸ También se ha postulado que la medición de concentraciones de cortisol sérico libre puede identificar a pacientes con función suprarrenal normal o incluso aumentada, que, en base a las concentraciones de cortisol total bajas, se habría considerado de forma incorrecta como insuficiencia suprarrenal. Estos datos muestran que pacientes graves tienen un eje hipófisis - suprarrenal activado caracterizado por concentraciones de corticotropina plasmática elevadas y un incremento en las concentraciones séricas de cortisol libre, pero únicamente doblando o triplicando las concentraciones de cortisol sérico total.¹

La concentración de cortisol está usualmente elevada en sepsis severa y la insuficiencia suprarrenal absoluta es rara.²⁸ La insuficiencia suprarrenal absoluta es poco frecuente en los pacientes críticos y se define por un valor plasmático de cortisol igual o inferior a 3 µg/dl.⁸

La respuesta del cortisol fue definido como la diferencia entre altas concentraciones tomadas después de la prueba y aquéllas tomadas antes de la prueba. La insuficiencia suprarrenal relativa fue definida por una respuesta de 9 µg/dl o menos.

¹³ Las concentraciones consideradas normales en individuos sanos pueden ser inadecuadas en pacientes críticos, por ejemplo, en aquellos que cursan con insuficiencia suprarrenal relativa. Rothwell et al, confirmaron que las concentraciones basales de cortisol son altas en sepsis severa. Aunque, la concentración de cortisol apropiada en sepsis severa es desconocida. La insuficiencia suprarrenal absoluta, en este estudio, se presentó en un solo paciente pero la sospecha de insuficiencia suprarrenal relativa estuvo presente.²⁸

En pacientes altamente estresados (por ejemplo choque o hipoxia), niveles de cortisol al azar evaluarían la integridad del eje HHS completo, y la disfunción hipotalámica, de la hipófisis, y/o a nivel suprarrenal produciría bajos niveles de cortisol circulante (< 25 µg/dL). Niveles de cortisol al azar de < 15 µg/dl en un estrés moderado (independiente de vasopresores) en un paciente en cuidados intensivos es sugestivo de disfunción del eje HHS.^{4, 6}

La integridad del eje HHS es el mayor determinante de la adecuada respuesta al estrés y se puede valorar por el cortisol basal en suero y por su incremento con una prueba de estimulación suprarrenal, con hormona adrenocorticotropa (ACTH) sintética, para detectar la insuficiencia suprarrenal relativa (ISR). Sin embargo, en los pacientes con choque séptico no existe acuerdo sobre qué valores de cortisol en suero son los adecuados y cuál es el valor de la prueba de estimulación suprarrenal.

⁸ Hay mucha controversia con respecto a los niveles circulantes de cortisol que son considerados adecuados para la respuesta al estrés. Muchos libros y artículos publicados exponen que los niveles de respuesta del cortisol circulante normal al estrés son de > 18 a 20 µg/dl. Aunque, la opción de 18 a 20 µg/dl está basada primariamente en la respuesta con la prueba de estimulación con ACTH exógeno a

altas dosis (250 µg) y a la respuesta a la hipoglucemia inducida por insulina en pacientes no graves y sin factores estresantes.¹²

Algunas de las definiciones usadas por diferentes investigadores son las siguientes: (1) concentraciones de cortisol máximas menos de 18.0 a 20 µg/dl después de una dosis 250 µg de cosintropina, (2) cambio en el cortisol o en la respuesta del cortisol delta menor de 7 µg/dl, o (3) respuesta de cortisol delta de 9.0 µg/dl o menos después del estímulo con cosintropina, y (4) niveles de cortisol al azar menor de 25 µg/dl en un paciente altamente estresado.^{2,3}

Annan et al reportaron que en los pacientes con choque séptico dependiente de catecolaminas, la falla de las concentraciones de cortisol sérico total para aumentar a más de 9 µg por decilitro (248.3 gramos por litro) por arriba de la basal después de la estimulación con cosintropina puede usarse para identificar a aquéllos con insuficiencia suprarrenal relativa en quienes el riesgo de muerte disminuyó después de una semana en tratamiento con hidrocortisona intravenosa. Es desconocido si estos resultados son únicos en pacientes con choque séptico, quienes también podrían tener resistencia a glucocorticoides, o si la insuficiencia suprarrenal relativa pudiera verse en enfermedades graves. De acuerdo con esto, es importante definir la concentración de cortisol sérica total normal en pacientes graves. Muchos creen que un valor umbral de 15 µg por decilitro (413.9 nmol por litro) identifica mejor a los pacientes graves con insuficiencia suprarrenal.¹

La prueba de estimulación se ha considerado como la prueba diagnóstica recomendada para diagnosticar la insuficiencia suprarrenal en una unidad de cuidados intensivos. La "delta 9" ha llegado a ser el número mágico que distingue la función suprarrenal normal de la falla suprarrenal "relativa". Sin embargo, el cortisol delta es una medida de reserva suprarrenal y sensibilidad suprarrenal a la corticotropina; no evalúa la integridad del eje HHS y no mide la función suprarrenal.⁴

⁶ No hay ninguna norma aceptable para la respuesta del cortisol delta en los pacientes con sepsis, por lo que no es conveniente elegirla para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. La respuesta del cortisol disminuida a ACTH puede ser debida a: 1) las concentraciones de ACTH decrecientes durante la sepsis; 2) hipotensión/severidad de enfermedad determinado por el puntaje APACHE II; o 3) inhibición de la función de la glándula suprarrenal debido a receptores de ACTH mediado por péptidos bloqueadores (corticostatina o polipéptido-4 del neutrófilo humano).³²

Las diferencias en el valor medio del cortisol basal no pueden atribuirse al momento de la extracción de la muestra para la determinación del cortisol, ya que en los pacientes con choque séptico se pierde el ritmo circadiano y los valores séricos de cortisol se mantienen elevados durante más de una semana. Los resultados contradictorios en el valor basal de cortisol podrían explicarse por la inclusión de pacientes en fase terminal, en la que se observan valores muy elevados de cortisol, así como a diferencias en el tratamiento, como la aplicación de ventilación mecánica y la administración de sedación-analgésia con opiáceos o etomidato que pueden reducir el valor de cortisol en suero.⁸

Los niveles mínimos propuestos han ido de 10 µg por decilitro (276 nmol por litro) a 34 µg por decilitro (938 nmol por litro), pero varios estudios sugieren que un umbral de 15 µg por decilitro (414 nmol por litro) identifica mejor a las personas con

características clínicas de insuficiencia suprarrenal o a quien beneficiaría el reemplazo de corticosteroides.⁹

Durante la enfermedad grave, las concentraciones de cortisol sérico tienden a ser altas en aquellos pacientes que son sometidos a cirugía mayor. En pacientes con trauma múltiple, los niveles de cortisol sérico permanece $> 30 \mu\text{g/dl}$ por lo menos en una semana, con valores pico de entre 40 y $50 \mu\text{g/dl}$. Los niveles de cortisol se incrementan en pacientes críticos de una unidad de cuidados intensivos, con valores elevados de APACHE II y con elevada mortalidad. Zaloga y Marik creen que los niveles de cortisol aleatorios (niveles de estrés) en pacientes severamente estresados (por ejemplo con hipotensión, hipoxemia, quemaduras, fiebre, trauma múltiple) puede ser $> 25 \mu\text{g/dl}$. Niveles elevados pueden ser apropiados en pacientes con choque séptico debido a la "resistencia al cortisol en los tejidos".

El uso de un umbral aleatorio (estrés) de cortisol sérico de $25 \mu\text{g/dl}$ para el diagnóstico de una respuesta adecuada del cortisol en enfermedades graves es sustentado en la literatura. Melby y Spink reportaron un nivel promedio de cortisol de $63 \mu\text{g/dl}$ en 20 pacientes con choque séptico (rango 30 a $160 \mu\text{g/dl}$). Schein et al reportaron una concentración media de cortisol de $50.7 \mu\text{g/dl}$ (rango 5.6 a $400 \mu\text{g/dl}$) en 37 pacientes con choque séptico. Únicamente el 8% de estos pacientes tienen un nivel de cortisol de $< 25 \mu\text{g/dl}$. Drucker y Shandling reportaron un valor promedio de cortisol de $45 \mu\text{g/dl}$ en 40 pacientes de la UCI. Además, los niveles de cortisol aleatorizados deben ser interpretados en conjunción con la respuesta clínica a la terapia de reemplazo con esteroides.¹²

Este tipo de pacientes pueden tener una concentración de cortisol sérico apropiadamente elevada pero puede ser incapaz de responder más allá después de la inyección de corticotropina (sin reserva). Estos pacientes no tienen insuficiencia suprarrenal. Es interesante que niveles muy altos de cortisol (marcadores de estrés severo) y el despunte en el incremento del cortisol (falta de reserva suprarrenal) es asociado con elevada mortalidad. Asimismo, la respuesta disminuida del cortisol al estrés también es asociado con una elevada mortalidad.

Los niveles de ACTH endógeno están en un rango de 100 a 300 pg/mL durante el estrés severo. Estos niveles producen una secreción máxima de la glándula suprarrenal. Los niveles promedio del ACTH postoperatorio son de 100 a 125 pg/mL . Los pacientes graves tienen típicamente niveles de ACTH de 80 a 150 pg/mL . Los niveles normales de ACTH en pacientes no estresados se encuentran en un rango de 9 a 50 pg/mL . Los niveles de corticotropina (ACTH) pueden ayudar en el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. Los bajos niveles de cortisol plasmático ante los niveles de corticotropina altos (es decir $> 100 \text{ pg/mL}$ o 22 pmol/L) sugieren insuficiencia suprarrenal primaria. Los niveles de corticotropina normales o bajos en presencia de niveles de cortisol bajos sugieren insuficiencia suprarrenal secundaria.³⁶ Schroeder et al encontraron modelos normales de ACTH y cortisol plasmáticos liberados después de la estimulación con CRH en los sobrevivientes con choque séptico. En contraste, los no sobrevivientes tuvieron una elevación normal de ACTH plasmático pero una respuesta alterada que involucra el valor absoluto del cortisol después de la estimulación con CRH. Además, la concentración de cortisol plasmático basal era significativamente bajo en no sobrevivientes comparado con los sobrevivientes con sepsis severa. Sin embargo, no encontraron ninguna diferencia significativa con respecto al cambio en el cortisol plasmático calculado en la prueba

de CRH que compara sobrevivientes y no sobrevivientes con sepsis severa. En pacientes que fallecieron de sepsis, las glándulas suprarrenales parecen ser capaces de responder al pulso de ACTH en respuesta a la administración de CRH. Varios estudios han mostrado que pacientes graves que fallecieron tenían concentraciones de cortisol plasmáticas significativamente más elevadas que los sobrevivientes.³⁰

Varios factores complican la investigación del eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal en pacientes con enfermedad grave. Los niveles del cortisol esperados varían con el tipo y severidad de la enfermedad, haciendo difícil definir rangos normales. En pacientes con enfermedad severa se encuentran niveles elevados de cortisol, pero ambos, niveles bajos y altos se han visto asociados con pobre pronóstico. A pesar de la correlación entre los niveles de cortisol y la severidad de la enfermedad, es difícil estimar de manera útil cual debe de ser la respuesta apropiada en pacientes críticos. Lo más útil sería la identificación de un nivel mínimo en el que la insuficiencia suprarrenal es probable y un nivel máximo donde la insuficiencia suprarrenal es improbable. Se han propuesto muchos niveles de umbral para la definición de niveles de cortisol insuficiente (medido a cualquier hora del día) durante la enfermedad aguda, pero ninguno es completamente satisfactorio.⁹

l) PRUEBA DE ESTIMULACION

Como no hay pruebas clínicamente útiles para evaluar la acción celular del cortisol, el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal está basado en la medición de los niveles de cortisol sérico; esto tiene como resultado confusión y mala interpretación. Tradicionalmente la "integridad" del eje HHS ha sido evaluada con una prueba corta de estimulación con corticotropina (también conocida como prueba de estimulación con cosintropina). La prueba de ACTH no se requiere para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal en pacientes graves porque el eje SNC – eje HHS puede estar activado al máximo.¹² En sepsis severa, la evaluación de la adecuación de la activación del eje HHS requiere pruebas dinámicas. En este respecto, la prueba usada más comúnmente es la prueba corta de estimulación con corticotropina, siendo definida una función normal suprarrenal niveles de cortisol sérico (antes o a los 30 o 60 minutos después de la inyección de corticotropina) por arriba de 20 µg/dl.¹⁶ Además, pruebas que evalúan todo del eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal, como la prueba de tolerancia a la insulina, son impropias para pacientes críticos, ya que generalmente son sometidos a ventilación mecánica bajo sedación, y por consiguiente no podrían evaluarse cambios en el estado de conciencia.^{9, 30} Con estas advertencias, evaluar los niveles adecuados de glucocorticoides se han hecho en base a la medición al azar de los niveles de cortisol o con la prueba de estimulación con corticotropina.⁹

m) SIGNOS Y SINTOMAS

Los signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal son inespecíficos y difíciles de detectar en pacientes graves. Tienen a menudo trastornos mentales, pulmonares, cardiovasculares, renales y hepáticos que puede enmascarar la presencia de insuficiencia suprarrenal. Los síntomas como hipotensión, hipoglucemia, taquicardia, hipovolemia o hiponatremia; la contractilidad miocárdica disminuida; y la disminución del tono vascular pueden atribuirse a enfermedades subyacentes y tratamientos en lugar de un fracaso hormonal.^{2,3}

El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal aguda debe ser considerada si las manifestaciones clínicas que están presentes sugieren choque séptico sin ninguna causa obvia de infección en pacientes que son sometidos a una terapia hídrica intravenosa considerable como parte inicial del tratamiento. La insuficiencia suprarrenal aguda presentándose como un choque aislado es inusual y, si es reconocida, esto puede causar una importante morbilidad. Dos estados hemodinámicos son descritos durante la insuficiencia suprarrenal aguda: 1) choque cardiogénico con hipovolemia incluyendo aumento de la precarga, disminución de la contractilidad miocárdica y aumento de las resistencias vasculares sistémicas, 2) choque hiperdinámico con gasto cardíaco elevado y disminución de las resistencias vasculares sistémicas imitando el choque séptico. El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal aguda, la cual es una causa inusual de colapso cardiovascular, se debe sospechar en un paciente que presenta un estado hiperdinámico de choque séptico sin ninguna etiología obvia.²⁵ En la escena de una enfermedad crítica, el fracaso de una respuesta neurohumoral apropiada con liberación de cortisol insuficiente puede llevar al cuadro clínico de hipotensión refractaria dependiente de vasopresores. Esto se caracteriza por un gasto cardíaco elevado y resistencia vascular sistémica disminuida. Un factor de riesgo adicional para insuficiencia suprarrenal está representado por la edad, ya que la incidencia entre los pacientes > 55 años es 2.5 veces más frecuente que en los pacientes jóvenes.¹⁴

Cuando las características clásicas de una crisis adisoniana están presentes, el diagnóstico puede ser obvio, pero características tales como la anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y confusión son comunes en los pacientes con la enfermedad severa aguda. De forma similar, la fiebre e hipotensión son las características comunes en los pacientes graves y pueden atribuirse a sepsis e hipovolemia.⁹ Sin embargo, una importante conclusión es que la hipotensión en pacientes con insuficiencia suprarrenal puede simular choque séptico, por lo que se enfatiza la necesidad de incluir insuficiencia suprarrenal en el diagnóstico diferencial.¹⁹ Los resultados bioquímicos característicos como la hiponatremia y la hiperkalemia pueden presentarse, pero en pacientes críticos estas características son a menudo enmascaradas por los cambios en la terapia hídrica. Además, la hiperkalemia es rara en pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria, porque la secreción de mineralocorticoides permanece intacta gracias al eje renina - angiotensina - aldosterona. La hipoglucemia y eosinofilia son relativamente raros en los pacientes graves, sin embargo, esto debe alertar ante la posibilidad de hipoadrenalismo.⁹ Se ha observado un incremento en la circulación de eosinófilos en pacientes críticos asociado con insuficiencia suprarrenal relativa. La eosinofilia relativa detectada en pacientes bajo condiciones de estrés debe ser considerada como un signo de advertencia para la función suprarrenal insuficiente. La elevación de la cuenta de eosinófilos sugiere insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes críticos.¹⁷ En la mayoría de casos, es sumamente difícil reconocer la insuficiencia suprarrenal en un paciente en la unidad de cuidados intensivos. Las pistas de diagnóstico importantes son inestabilidad hemodinámica a pesar de un manejo hídrico adecuado (asociado más a menudo a una circulación hiperdinámica y resistencia vascular sistémica disminuida) y evidencia continua de inflamación sin una causa obvia y sin respuesta al tratamiento empírico.⁹

Características específicas

- Pacientes sépticos con hipotensión resistente a reemplazo hídrico
- Pacientes dependientes de vasopresores
- Eosinofilia (usualmente leve)
- Hiponatremia e hiperkalemia
- Hipoglucemia (raro)
- Deficiencia hipofisiarias (gonadotropina, tiroides, diabetes insípida)
- Hiperpigmentación (raro)
- Vitiligo (raro)

Características no específicas

- Debilidad, fatiga
- Anorexia, pérdida de peso
- Naúseas, vómitos
- Diarrea
- Anemia
- Acidosis metabólica
- Fiebre inexplicable
- Cambios del estado mental inexplicable
- Circulación hiperdinámica

Los principales factores pronósticos son la edad, severidad de enfermedad subyacente del paciente, número de órganos sistémicos disfuncionales, severidad de puntajes de enfermedad, hipotermia, neutropenia, trombocitopenia, acidosis láctica, multicausalidad de la infección, hemocultivos positivos, tipo de organismo infeccioso, concentraciones de toxinas sanguíneas y citocinas.¹⁶

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es el dato clínico y la evolución además de los niveles de cortisol sérico en pacientes con choque séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos para detectar la insuficiencia suprarrenal relativa?

3. JUSTIFICACION.

Sabemos de la alta incidencia que existe de insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes con choque séptico, sin embargo, el diagnóstico varía con las pruebas diagnósticas y la concentración de cortisol sérico usados para el diagnóstico de este desorden. No hay pruebas clínicamente útiles para evaluar las acciones celulares del cortisol y sus consiguientes efectos finales a nivel orgánico, el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal está basado únicamente en la medición de los niveles de cortisol sérico, esto trae como resultado confusión y malas interpretaciones. Tradicionalmente, la integridad del eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal se evalúa con una prueba de estimulación de corticotropina (también llamada prueba de estimulación de cosintropina). Sin embargo, por los bajos recursos económicos con los que se cuenta y la dificultad para conseguir la ACTH, ya que en nuestro medio su comercialización no es disponible, esta prueba de estimulación no se realiza con regularidad dificultando el diagnóstico, por lo que el motivo de este trabajo es la detección de insuficiencia suprarrenal relativa utilizando tanto los datos y la evolución clínica como los niveles de cortisol sérico, para realizar un diagnóstico certero de insuficiencia suprarrenal relativa y determinar su repercusión sobre la mortalidad. Del mismo modo, poder establecer un tratamiento oportuno diferenciando los signos clínicos propios del choque séptico y de la insuficiencia suprarrenal relativa.

4. OBJETIVOS.

4.1- General:

Establecer la relación de datos y evolución clínica con los niveles de cortisol sérico para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes con choque séptico.

4.2- Específicos:

1. Determinar si la concentración del cortisol $<25 \mu\text{g/dL}$ en pacientes con choque séptico es un adecuado parámetro de insuficiencia suprarrenal relativa.
2. Evaluar el valor pronóstico de niveles del cortisol sérico en los pacientes con choque séptico.
3. Determinar la repercusión sobre la mortalidad en presencia de insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes con choque séptico.
4. Analizar el tiempo promedio de hospitalización del paciente con choque séptico que cursa con insuficiencia suprarrenal relativa.

5. HIPOTESIS.

Los datos clínicos que sugieran disfunción adrenal más un nivel de cortisol en suero < 25 µg/dl en un paciente con choque séptico, pueden detectar insuficiencia suprarrenal relativa.

6. DISEÑO DE LA INVESTIGACION.

Prospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

7. METODO DE LA INVESTIGACION.

7.1.- Universo de estudio:

7.1a.- Unidad de investigación:

Paciente que cumplan con los criterios para choque séptico que se encuentren en la unidad de Terapia Médica Intensiva y que cumpla con los criterios de inclusión para el estudio.

7.1b. - Unidad de selección:

Hospital General de México

Servicio de Terapia Médica Intensiva Unidad 202 y Unidad 405

7.2.-Tamaño de la muestra:

Aproximadamente 15 pacientes.

7.3.- Criterios de selección:

7.3.1.- Criterios de inclusión:

1.- Paciente del servicio de Terapia Médica Intensiva, Hospital General de México OD, durante el tiempo en que se realice el estudio.

2.- Ambos sexos.

3.- Adolescente, adulto o anciano.

4.- Diagnóstico de choque séptico según los siguientes criterios clínicos de la conferencia de consenso del American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 2003.

A. La presencia de una respuesta inflamatoria sistémica definida por dos o más de los siguientes datos clínicos: una temperatura corporal mayor de 38 °C o menor de 35 °C; una frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos/min; una frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones/min, una PaCO₂ menor de 32 mmHg o la necesidad de ventilación mecánica, y una cifra de leucocitos mayor de 12.000 o menor de 4.000/µl, o más del 10% de formas inmaduras.

B. La evidencia de un foco de infección documentado o un hemocultivo positivo. (o por lo menos sospecha fuerte de infección).

C. La presencia de hipotensión arterial, definida por una presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o una reducción superior a 40 mmHg respecto a la basal, a

pesar de un adecuado aporte de líquidos, o la necesidad de utilizar fármacos vasopresores o inotrópicos.

D. Signos de disfunción orgánica o de hipoperfusión, que pueden incluir, pero que no son los únicos, oliguria, acidosis láctica o una alteración aguda del estado mental.

7.3.2.- Criterios de exclusión:

Pacientes con infección de VIH o una historia previa de insuficiencia suprarrenal y pacientes que recibieron cualquier dosis de corticosteroides dentro del año anterior así como pacientes que reciben etomidato y ketoconazol u otros fármacos conocidos para suprimir la función suprarrenal.

7.3.3.- Criterios de eliminación:

Diagnóstico de Insuficiencia Suprarrenal con causa distinta de la de choque séptico.

7.4.- Variables:

7.4.1.- Variables independientes:

1. Nombre del paciente en estudio.
2. Sexo del paciente
3. Edad del paciente
4. Diagnóstico de choque séptico
5. Sitio de infección

7.4.2.- Variables dependientes:

1. Signos vitales: Frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial media, temperatura.
2. Niveles de hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, linfocitos y eosinófilos.
3. Niveles de glucosa, sodio, potasio, proteínas totales y albúmina.
4. Niveles séricos de cortisol y ACTH
5. Manifestaciones clínicas
6. Tiempo de hospitalización
7. Mortalidad

7.5.- Parámetros de medición:

1. Nombre del paciente en estudio: Apellido paterno, materno y nombre (s)
2. Sexo: femenino o masculino
3. Edad (años cumplidos)
4. Fecha de ingreso a Terapia Médica Intensiva Unidad 202 y 405
5. Diagnóstico de ingreso a Terapia Médica Intensiva
6. Sitio de infección
7. Signos vitales: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial media, temperatura.
8. APACHE II
9. Manifestaciones clínicas
10. Parámetros de biometría hemática: hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos. De acuerdo al Sistema Internacional de Unidades.

11. Parámetros de química sanguínea y electrolitos séricos: glucosa, sodio, potasio, proteínas totales, albúmina. De acuerdo al Sistema Internacional de Unidades.
12. Niveles de cortisol sérico y ACTH
13. Egreso del servicio de Terapia Médica Intensiva Alta y tiempo de hospitalización
14. Defunción

8.- PROGRAMACION Y CONDUCCION DE LA INVESTIGACION.

8.1.- Captación de la información:

Indirecto.- A través de la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes en estudio.

Directo: Mediante el diagnóstico clínico y paraclínico de los pacientes de estudio, aplicando el formulario diseñado al respecto.

8.2.- Formulario de captura de datos:

Ver anexo 1.

8.3.- Concentración de datos:

Una vez captada la información se seguirán los siguientes datos en su concentración:

Revisión: corroborar si se ingresaron todos los formularios, si está completa la información y si los datos son congruentes con las variables.

Cómputo: el mismo formulario sirve para cómputo

Presentación: los datos obtenidos en el estudio serán presentados en forma escrita, tabular y graficada.

8.4.- Recursos:

8.4.1.- Recursos humanos:

Investigador.

Asesor.

Personal de Enfermería y del servicio de TMI Unidad 202 y 405 del Hospital General de México.

8.4.2.- Recursos Materiales:

Material administrativo para cumplir con los objetivos y los relacionados con el método, programación y conducción de la investigación.

8.4.3.- Recursos Financieros:

Medios económicos propios del investigador para las determinaciones de niveles séricos de cortisol y ACTH, a pesar de solicitarse apoyo al laboratorio especializado.

9. VALIDACION DE DATOS.

El análisis de datos se llevará a cabo a través de gráficas de barras combinadas y estadística descriptiva (Media, mediana, proporciones, porcentajes, rango Y desviación estándar)

10. CONSIDERACIONES ETICAS.

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud".

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

PROTOCOLO: *DETECCION DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO*

ACTIVIDAD	MESES EN SEMANAS (2004 – 2005)									
	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP
Selección del tema y autorización	1,2									
Recopilación bibliográfica	1,2,3, 4									
Elaboración del protocolo	2,3,4									
Revisión del protocolo y autorización	3,4	1,2,3 4								
Recolección de datos			1,2,3, 4	1,2,3, 4	1,2,3, 4	1,2,3, 4	1,2,3, 4	1,2		
Concentración de los datos y análisis de los resultados								3,4	1,2	
Redacción y presentación de la investigación									3,4	

No. DE SEMANAS

- 1: Primera semana
- 2: Segunda semana
- 3: Tercera semana
- 4: Cuarta semana

12. PACIENTES Y METODOS.

12.1 Pacientes

Se estudiaron 15 pacientes con el diagnóstico de choque séptico, ingresados en la unidad de cuidados intensivos unidad 102 y 405 del Hospital General de México entre febrero y agosto del 2005 que cumplieron tanto con los criterios de inclusión. El diagnóstico de choque séptico se hizo según los criterios clínicos de la conferencia de consenso del American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine 2003.

12.2 Laboratorio

Durante la primera semana de presentación de choque séptico el cortisol y ACTH sérico se determinaron por la técnica de radioinmunoanálisis kit Coat – A – Count para cortisol (TKCO1) y con el analizador IMMULITE para la medición de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en plasma con EDTA (LKAC1) con toma de muestra independientemente de la hora. Los valores séricos normales de cortisol en el laboratorio oscilan dependiendo la hora de toma de muestra: matutino 50 a 250 ng/ml (5 a 25 µg/dl) y vespertino 25 a 125 ng/ml (2.5 a 12.5 µg/dl) y los valores séricos normales de ACTH oscilan independientemente de la hora de la toma de la muestra desde ND a 46.0 pg/ml. Se realizó la conversión de unidades de ng/ml a µg/dl para poder efectuar una adecuada comparación de los valores obtenidos.

13. RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 15 pacientes: 10 mujeres (66.6%) y 5 varones (33.3%) con choque séptico con una edad media de 52 ± 16.2 años.

El foco primario de la infección fue: pulmonar en 5 pacientes (33.3%), abdominal en 5 (33.3%), tejidos blandos en 1 (6.6%), piel en 1 (6.6%), renal en 1 (6.6%) y en Sistema Nervioso Central 1 caso (6.6%). En todos los pacientes los cultivos quedaron pendientes tanto de toma de muestra como de reporte del mismo.

El valor medio del cortisol en suero basal fue de 237.5 ng/ml (23.75 ± 23.17 µg/dl). Se realizaron 11 (73.33%) tomas de muestras vespertinas de las cuales 7 pacientes presentaron disminución de los valores normales establecidos < 25 µg/dl. Cuatro (26.66%) tomas de muestras se realizaron por la mañana presentando 2 pacientes disminución del valor normal establecido (< 25 µg/dl) y 2 pacientes con valores por arriba de lo establecido. En total nueve pacientes (60%) tuvieron insuficiencia suprarrenal relativa si utilizamos una concentración de cortisol sérico basal de < 25 µg/dl como método de referencia. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa presentaron un valor medio de cortisol sérico basal de 19.47 µg/dl (± 2 DE) y de 57.85 µg/dl (± 2 DE) en el caso de los pacientes que no presentaron insuficiencia suprarrenal relativa. Si se tomara el criterio de < 15 µg/dl sólo se presentarían 2 casos (13.97 y 14.80), en cambio si se hubiera tomado el criterio de < 20 µg/dl se hubiera presentado en 5 casos. Seis pacientes (40%) con valores de ACTH sérica > 46 pg/ml y 9 pacientes (60%) con valores normales. En los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa se reportó un valor medio de ACTH sérico de 30.9

pg/ml y de 39.2 pg/ml en los pacientes sin insuficiencia suprarrenal relativa. (Ver tabla 1) En tres pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa se presentó elevación de ACTH sérico (33.3%). Un paciente recibió aproximadamente 12 horas antes de la toma de la muestra metilprednisolona a dosis de 1 gramo vía intravenosa por presentar datos de broncoespasmo. En un paciente la toma de la muestra fue de aproximadamente 4 horas antes su fallecimiento y del resto de los pacientes un promedio de 24 horas antes del fallecimiento en el caso de los no sobrevivientes.

TABLA 1. Valores de cortisol y ACTH en suero en pacientes con choque séptico

	TOTAL (n=15)	ISR (n= 9)	No ISR (n=6)
Cortisol basal (µg/dl)	23.75	19.47	57.85
ACTH (pg/ml)	30.9	30.9	39.2

ACTH: hormona adrenocorticotropa
ISR: Insuficiencia suprarrenal relativa

Todos los pacientes presentaron fiebre de más de 38°C a excepción de un paciente que presentó de manera intermitente hipotermia de hasta 35°C, además todos los pacientes presentaron dificultad respiratoria requiriendo apoyo mecánico ventilatorio 12 pacientes, cada paciente presentó sintomatología referente a su patología subyacente. Metabólicamente 1 paciente presentó hiponatremia, ninguno presentó hiperkalemia y las cifras de eosinófilos se mantuvieron dentro de parámetros normales, en un solo caso se reportó hipoglucemia significativa. Todos los pacientes presentaron hipoalbuminemia significativa. (Ver registro de pacientes incorporados)

No hubo una diferencia significativa en lo que respecta a los signos vitales tanto en el grupo de pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa comparados con los que no la presentaron. La glucosa sérica fue significativamente menor en pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa y el porcentaje de eosinófilos fue significativamente más alta en el grupo de pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa. (Ver tabla 2)

TABLA 2. Datos clínicos y valores de laboratorio del grupo de pacientes al inicio del choque séptico

	Total p (n = 15)	ISR (n = 9)	No ISR (n = 6)
Sexo (V/M)	5/10	3/6	2/4
Edad (años)	54.2	51.8	48.8
FC (por minuto)	107.6	110.8	102.8
FR (por minuto)	21.7	19.8	24.5

PAM (mmHg)	71.9	74	68.8
APACHE II (puntos)	14/15%	14/15%	15/25%
Temperatura axilar (°C)	37.3	37.3	37.4
Hemoglobina	10.9	10.8	11.1
Hematocrito	46.5	32.2	32.8
Leucocitos	12320	10922.2	14416.6
Plaquetas	80113.3	84500	73533.3
Neutrófilos	8843.2	8622.2	11346
Linfocitos	920	800	1100
Eosinófilos	96	98.8	91.6
Glucosa	145.4	154	132.6
Sodio	140.98	144.2	136.0
Potasio	4.13	4.1	4.1
Proteínas Totales	4.3	4.3	4.41
Albumina	1.98	1.9	2.05

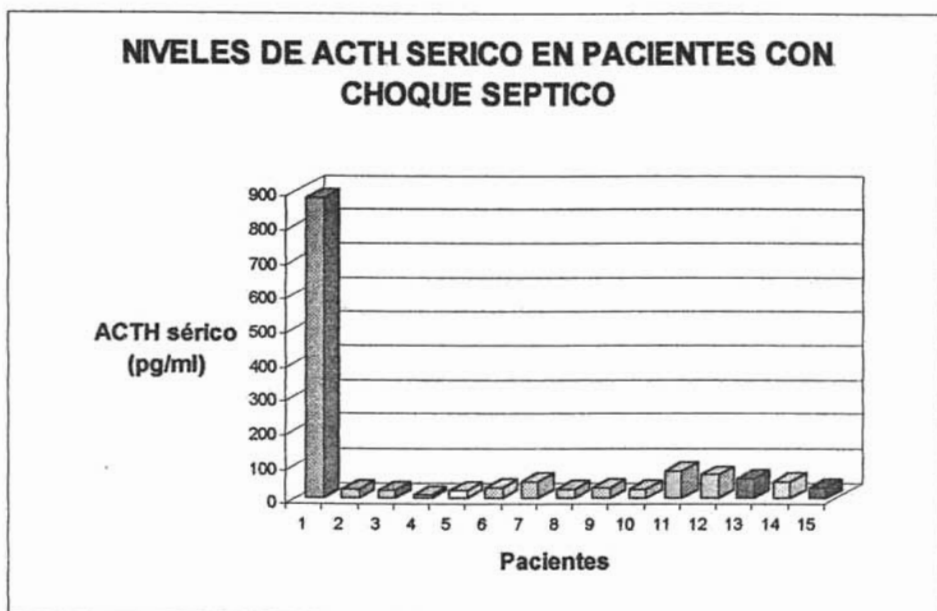
En lo que respecta a los demás datos clínicos y de laboratorio no hay una significancia ni estadística ni clínica que distinga al grupo de pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa con respecto al grupo sin insuficiencia suprarrenal relativa con mínimas variaciones de los valores reportados.

Solo 14 pacientes (93.3%) fueron tratados con fármacos vasopresores: 4 con dopamina y 10 con dopamina en combinación con noradrenalina.

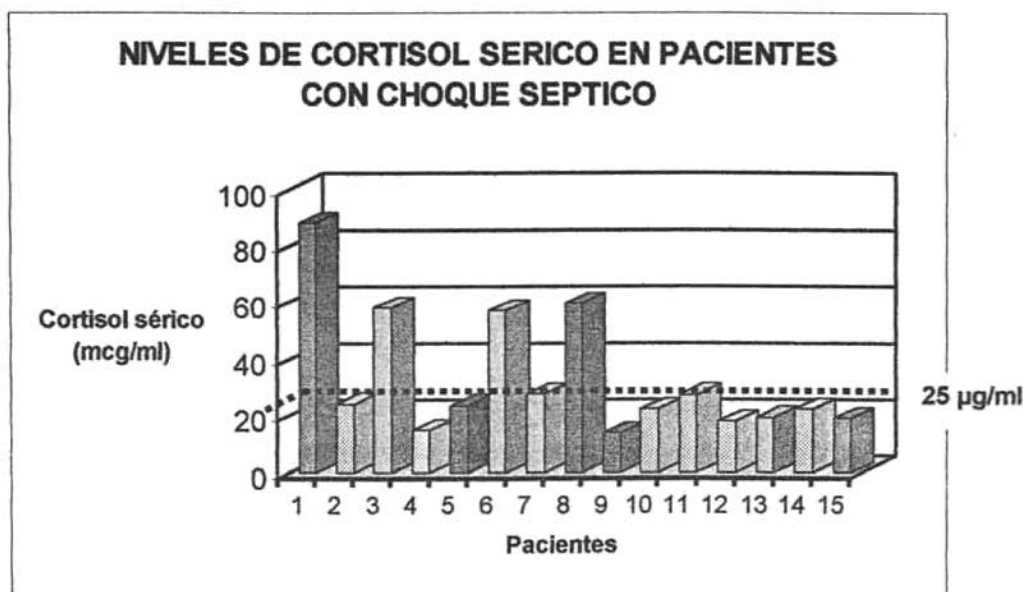
La gravedad del paciente valorada por el sistema APACHE II fue de un valor medio de 15% de mortalidad, sin una diferencia significativa entre el grupo que presentó insuficiencia suprarrenal relativa y el grupo que no la presentó.

La mortalidad total fue del 93.3%, la mortalidad del grupo con insuficiencia suprarrenal relativa fue del 100% y del grupo sin insuficiencia suprarrenal relativa fue del 83.3% con un promedio de días de hospitalización del grupo con insuficiencia suprarrenal de 3 ± 4.7 días y del grupo sin Insuficiencia suprarrenal de 2 ± 4.1 días. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el paciente sobreviviente y los no sobrevivientes en lo que respecta a los valores de cortisol sérico basales.

A. GRAFICAS

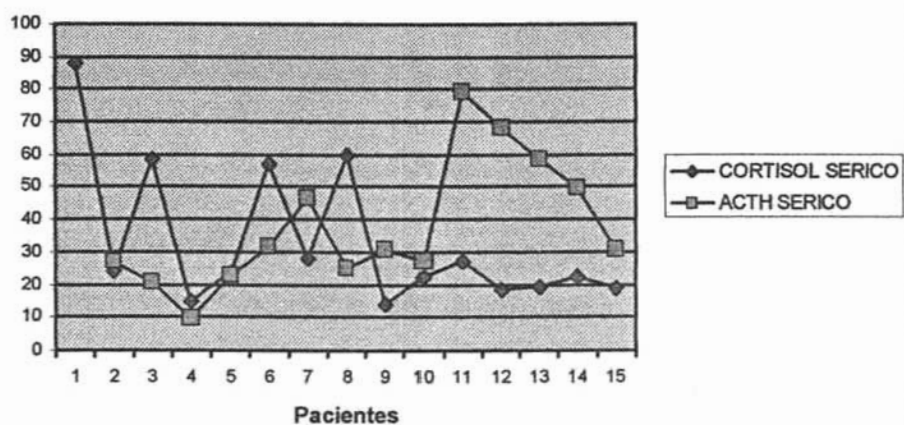


GRAFICA 1. Valores reportados de ACTH sérico en el grupo de pacientes con choque séptico



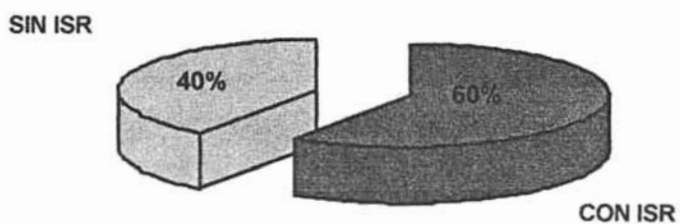
GRAFICA 2. Valores reportados de cortisol sérico en el grupo de pacientes con choque séptico

NIVELES DE ACTH Y CORTISOL SERICO EN PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO



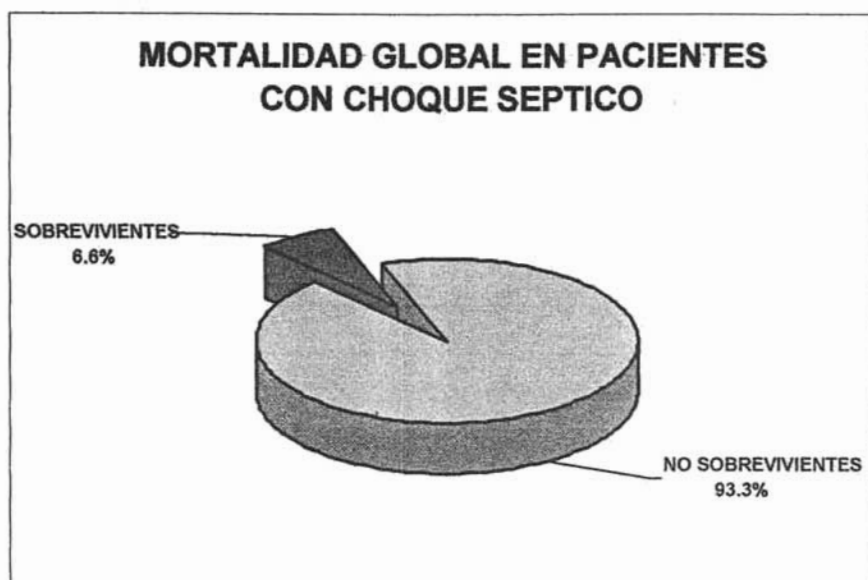
GRAFICA 3. Relación de los valores reportados entre el cortisol y ACTH sérico en el grupo de pacientes con choque séptico

INCIDENCIA DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL RELATIVA EN PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO



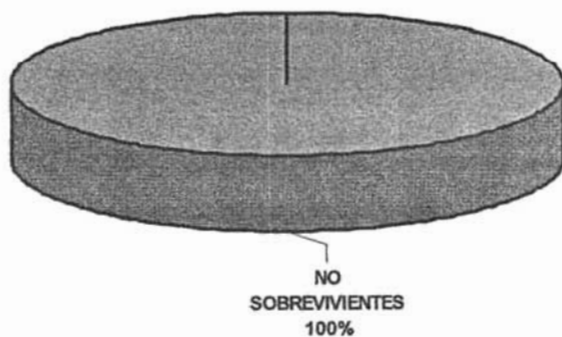
ISR. Insuficiencia Suprarrenal Relativa

GRAFICA 4. Incidencia total de insuficiencia suprarrenal relativa en el grupo de pacientes con choque séptico



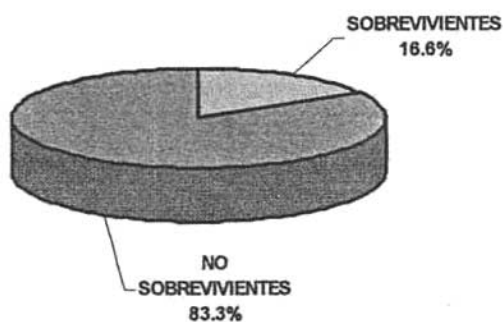
GRAFICA 5. Mortalidad total reportada en el grupo de pacientes con choque séptico

MORTALIDAD EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA SUPRARRENAL RELATIVA



GRAFICA 6. Mortalidad reportada en el grupo de pacientes con choque séptico que presentaron insuficiencia suprarrenal relativa

MORTALIDAD EN PACIENTES SIN INSUFICIENCIA SUPRARRENAL RELATIVA



GRAFICA 7. Mortalidad reportada en el grupo de pacientes con choque séptico que no presentaron insuficiencia suprarrenal relativa

14. DISCUSIÓN.

El cortisol es una hormona de respuesta al estrés que tiene propiedades metabólicas, catabólicas, antiinflamatorias en el músculo cardíaco y la vasculatura periférica. En respuesta al estrés externo o interno, la estimulación neuronal de liberación del factor de liberación de corticotropina desde el hipotálamo induce un incremento en la secreción de ACTH por la hipófisis, anulando el modelo diurno normal de ACTH y de secreción del cortisol. La corteza suprarrenal responde a la ACTH aumentando la secreción del cortisol, pero prolongando la elevación de cortisol sérico activo produciendo una retroalimentación negativa que resulta en la subsecuente disminución de ACTH y cortisol libre.

La insuficiencia suprarrenal absoluta es poco frecuente en los pacientes críticos y se define por un valor plasmático de cortisol igual o inferior a 3 µg/dl, dato que no se presentó en este estudio ya que ninguno de los pacientes incorporados presentó dichos valores. Sin embargo, para valorar las alteraciones del eje Hipotálamo – Hipófisis - Suprarrenal causadas por enfermedades preexistentes, factores concomitantes o complicaciones, que sólo reducen parcialmente la capacidad adrenocortical de producir cortisol, se han propuesto pruebas dinámicas, entre las que destaca la prueba corta de estimulación de la glándula suprarrenal con 250 µg de ACTH sintética por ser la más utilizada. Del resultado de esta prueba nace el concepto de Insuficiencia Suprarrenal Relativa o insuficiencia suprarrenal oculta que se define por un incremento del cortisol basal en suero a los 30 o 60 minutos de la estimulación suprarrenal igual o inferior a 9 µg/dl. La mejoría en los valores de la hemodinámica de algunos pacientes con choque séptico tras la administración de hidrocortisona sugiere la importancia de esta disfunción suprarrenal.

En el paciente crítico no hay consenso sobre cuál debe ser el límite inferior de cortisol basal en suero: se han propuesto valores tan bajos como 10 µg/dl o tan elevados como 20 µg/dl. Normalmente, se ha considerado que una concentración de cortisol sérico > 18 µg/dl es una respuesta suprarrenal normal al estrés. En los pacientes críticos en choque séptico son frecuentes valores de cortisol basal superiores a 20 µg/dl; en estos enfermos la relativa falta de respuesta de la glándula suprarrenal a la administración de ACTH sintética podría ser debida al hecho de que el eje HPS está cerca de su estimulación máxima. Algunos autores han considerado que niveles basales de cortisol menor a 15 µg/dl en el paciente crítico es insuficiencia suprarrenal sin tener en cuenta los niveles de cortisol con estimulación. Teniendo en cuenta, la presencia de insuficiencia suprarrenal oculta en donde se observa un aumento de < 9 µg/dl del cortisol tras una prueba corta de estimulación con ACTH en pacientes con choque séptico y donde su prevalencia es de alrededor del 50%. Además hay un grupo de pacientes que son funcionalmente hipoadrenales.

El hallazgo más importante de este estudio es que la incidencia de insuficiencia suprarrenal en los pacientes con choque séptico depende de la prueba diagnóstica y el criterio usado para llegar al diagnóstico. Sin embargo, en el 60% de los pacientes se encontró el criterio de insuficiencia suprarrenal cuando nosotros usamos una concentración del cortisol sérico basal de <25 µg/dl como el umbral de diagnóstico.

Aunque muchos autores creen que un valor umbral de 15 µg por decilitro identifica mejor a aquellos pacientes graves con insuficiencia suprarrenal relativa o a quien le sería benéfico el reemplazo con esteroides. Comprobando de esta manera que la presencia de insuficiencia suprarrenal es más común en pacientes que se encuentran en sala de cuidados intensivos o bien que pueden presentar una insuficiencia suprarrenal no reconocida.

Habiendo resultados de cortisol sérico con un valor exageradamente elevado o bien con valor disminuido de ACTH y cortisol sérico basal. Estas diferencias no pueden atribuirse al momento de la extracción de la muestra para la determinación del cortisol sérico, ya que en los pacientes con choque séptico se pierde el ritmo circadiano y los valores séricos de cortisol se mantienen elevados hasta por más de una semana. Los resultados contradictorios en el valor basal de cortisol sérico podrían explicarse por la inclusión de pacientes en fase terminal, por la patología subyacente y por el momento de toma de muestra, como por ejemplo un estado *pre-mortem* en la que se observan valores muy elevados de cortisol sérico o por el contrario, por diferencias en el tratamiento, como la aplicación de ventilación mecánica o bien por haber recibido horas antes dosis de esteroide entendiéndose que la acción del mismo puede ser de hasta más de 12 horas y modificar la respuesta del eje HHS y con esto reducir el valor de cortisol sérico.

En lo que respecta a la evolución clínica de los pacientes que presentaron insuficiencia suprarrenal relativa por el umbral diagnóstico establecido, no hubo diferencias con respecto a los pacientes que no la presentaron e incluso en caso de no tener reporte de exámenes de cortisol y ACTH sérico no llegaríamos a identificar a aquellos que presenten alguna alteración a nivel de la función suprarrenal.

Un factor importante de riesgo es la edad donde la incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa es mayor en pacientes de > 55 años en comparación con pacientes jóvenes, sin embargo, en este estudio dicho planteamiento no se cumplió ya que la presentación de Insuficiencia Suprarrenal Relativa fue independiente de dicho factor.

En nuestro estudio, en base a los resultados obtenidos, no hemos hallado una relación significativa entre el valor del cortisol sérico basal y ACTH que nos permita identificar de una forma más precisa la presencia de insuficiencia suprarrenal relativa.

El estudio presenta varias limitaciones: por un lado es observacional, con un número escaso de pacientes, y por otro, no se estableció en qué momento del choque séptico debía tomarse la muestra de cortisol y ACTH sérico. Con valores de cortisol sérico con diferencia estadísticamente significativa sin poder relacionarlos con insuficiencia suprarrenal relativa y si con la patología subyacente y su evolución y en algunos casos con el tipo de tratamiento agudo utilizado en cada paciente.

Además, en este estudio la incidencia de Insuficiencia Suprarrenal Relativa es elevada en los pacientes con choque séptico sin asociarse con una mayor mortalidad

con respecto a los pacientes que no presentaron insuficiencia suprarrenal relativa. Recordando que la mortalidad se incrementa o bien disminuye con el aumento del cortisol plasmático y al inicio del choque séptico. Aunque también es importante enfatizar que en este estudio no se determinó la importancia de efectuar el pertinente soporte esteroideo como factor modificante en el curso clínico de cada paciente.

15. CONCLUSION.

La insuficiencia suprarrenal es común en los pacientes con choque séptico, la incidencia depende de manera importante de la prueba diagnóstica y del criterio utilizado para realizar el diagnóstico. No hay ninguna concentración de cortisol sérico absoluta que distinga claramente una adecuada respuesta suprarrenal insuficiente. Sin embargo, nosotros creemos que una concentración de cortisol sérico al azar de $<25 \mu\text{g/dl}$ en un paciente altamente estresado como sucede en el momento del choque séptico es un umbral de diagnóstico útil para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal relativa sin tener una evolución clínica específica que lo identifique como tal. Sería de una gran repercusión diagnóstica el uso de pruebas dinámicas para poder complementar el diagnóstico definitivo.

16.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1.** Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah B. Measurements of Serum Free Cortisol in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2004; 350:1629-38.
- 2.** Ho HC, Alyssa D, Chapital AD, Yu M. Hypothyroidism and Adrenal Insufficiency in Sepsis and Hemorrhagic Shock. *Arch Surg* 2004; 139:1199-1203.
- 3.** Khan T, Kupfer Y, Tessler S. Free Cortisol and Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 395 – 397.
- 4.** Marik PE. Unraveling the mystery of adrenal failure in the critically ill. *Crit Care Med* 2004; 32: 596 – 597.
- 5.** Barrero L, Sánchez JM, Cruz JC. Uso de esteroides en el paciente crítico. *Rev Cub Med Int Emerg* 2004; 3: 69-82.
- 6.** Fessler M, O'Brien J, Douglas I. Laboratory Predictors of Relative Adrenal Insufficiency in Septic Shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 2251 – 2252.
- 7.** Kenyon N. Defining adrenal insufficiency in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 141 - 143.
- 8.** Casares M, Raurich JM, Ayestarán I. Shock séptico e insuficiencia suprarrenal relativa. *Med Intensiva* 2003; 27:525-30.
- 9.** Cooper MD, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348:727-734.
- 10.** Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:141 – 145.
- 11.** Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348:138 – 150.
- 12.** Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill. *Chest* 2002; 122: 1784 – 1796.
- 13.** Annane D; Sébille V; Charpentier C; Bollaert PE; François B; Korach JM; Capellier G; Cohen Y; Azoulay E et al. Effect of Treatment with Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Septic Shock. *JAMA* 2002; 288: 862 – 871.
- 14.** Rivers EP, Gaspari M, Abi Saad G. Adrenal Insufficiency in High Risk Surgical ICU Patients. *Chest* 2001; 119: 889 – 896.

15. Marik P, Zaloga G. Prognostic Value of Cortisol Response in Septic Shock. *JAMA* 2000; 284: 308 – 309.
16. 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 Response to Corticotropin. *JAMA* 2000;283:1038-1045.
17. Beishuizen A, Vermes I, Hylkema BS, et al. Relative eosinophilia and functional adrenal insufficiency in critically ill patients. *Lancet* 1999; 353: 1675–1676.
18. Barquist E, Kirton O. Adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit patient. *J Trauma* 1997; 42: 27-31.
19. Lamberts SWJ, Bruining HA, De Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997; 337:1285-1292.
20. 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.
21. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332:1351-1362.
22. Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med* 1995; 23:78-83.
23. Buisson CB, Doyon F, Carlet J et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. *JAMA* 1995; 274: 968 – 974.
24. Moran JL, Chapman MJ, O’Fathartaigh MS, Peisach AR, Pannall PR, Leppard P. Hypocortisolemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med* 1994; 20:489-95.
25. Bouachour G, Tirot P, Varache N, Govello JP, Harry P, Alquier P. Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. *Intensive Care Med* 1994; 20: 138-41.
26. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med* 1993; 329:1246-1253.
27. Span FR, Hermus AR, Bartelink AK et al. Adrenocortical function: an indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1992; 18: 93-96.
28. Rothwell PM, Udwadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991; 337:582–583.

29. Offner P, Moore E, Ciesla D. The adrenal response after severe trauma. *Am J Surg* 2002; 184: 649–654.
30. Schroeder S, Wichers M, Klingmuller D et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: Altered response to corticotrophin-releasing hormone. *Crit Care Med* 2001; 29: 310–316.
31. Quiney NF, Durkin MA. Adrenocortical Failure in Intensive Care. *Br Med J* 1995; 310: 1253–1254.
32. Manglik S, Flores E, Lubarsky L. Glucocorticoid insufficiency in patients who present to the hospital with severe sepsis: A prospective clinical trial. *Crit Care Med* 2003; 31: 1668–1675.
33. Balk R. Optimum Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: Evidence in Support of the Recommendations. *Dis Mon* 2004; 50: 163–213.
34. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al, for the International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.
35. Zaloga GP, Marik P. Endocrine and Metabolic Dysfunction Syndromes in the Critically Ill: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Insufficiency. *Crit Care Clin* 2001; 17: 25–41.

ANEXO 1
PROTOCOLO DE INVESTIGACION CLINICA

1. - TITULO:

Detección de insuficiencia suprarrenal en pacientes con choque séptico

2. - INVESTIGADOR:

Responsable:

Dra. Erika Oltehua Garatachea

Residente de 4to. año de Medicina Interna. Hospital General de México.

Adjunto:

Dra. Eulalia Valdez Liaz. Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología U 404B HGM OD.

Dr. Antonio Cruz Estrada. Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna U 308 HGM OD.

8. – PROGRAMACIÓN Y CONDUCCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

8.2. – Formulario de captura de datos:

1. Nombre del paciente: Apellido paterno, materno y nombre (s)
2. Sexo: Femenino (f), Masculino (m)
3. Edad (años cumplidos):
4. Expediente: (número)
5. Fecha de ingreso a UTMI 202 o UTMI 405. (Año, mes y día)
6. Diagnóstico de base:
7. Sitio primario de infección:
8. Signos vitales:
FC FR PAM TEMP
9. APACHE II: Puntaje: (ver al reverso para clasificar)
10. Manifestaciones clínicas:
11. Biometría hemática:
Hb Hto PlaQ Leuc Neut Linf Eosin
12. Química sanguínea y electrolitos séricos:
Glucosa Na K PT Alb
13. Cortisol basal: ACTH basal:
14. Alta (fecha) y tiempo de hospitalización: (días)
15. Defunción: Sí No
a. Fecha:

Variables fisiológicas	Rango elevado					Rango bajo			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (axial + 0.5 C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Presión arterial media (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Frecuencia cardíaca	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxigenación: Elegir a ó b									
a. Si FIO2 ≥ 50% anotar PA-aO2	≥500	350-499	200-349		<200				
b. Si FIO2 < 50% anotar PO2					>70	61-70		55-60	<55
pH arterial	≥7.7	7.6-7.59		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Sodio sérico (mEq/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Potasio sérico (mEq/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina sérica (mg/dl) Doble puntuación en caso de falla renal aguda	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrito (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos (Total/mm3 en miles)	>40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Escala de Gasglow	3	4-6	7-9	10-12	13-15				
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales									
B. Puntuación por edad (< 44 = 0 punto; 45 - 54 = 2 puntos; 55 - 64 = 3 puntos; 65 - 74 = 5 puntos; > 75 = 6 puntos)									
C. Puntuación por enfermedad crónica									
Puntuación APACHE II (Suma A+B+C)									

Puntuación por enfermedad crónica: Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido y en caso de postquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos corresponde 5 puntos, y 2 puntos en caso de postquirúrgicos de cirugía electiva.

Definiciones: Debe existir evidencia de insuficiencia orgánica o inmunocompromiso, previa al ingreso hospitalario y conforme a los siguientes criterios:

Hígado: Cirrosis (con biopsia), hipertensión portal comprobada, antecedentes de hemorragia gastrointestinal alta debida a HTA portal o episodios previos de fallo hepático, encefalohepatopatía, o coma.

Cardiovascular: Clase IV según la New York Heart Association

Respiratorio: Enfermedad restrictiva, obstructiva o vascular que obligue a restringir el ejercicio, como por ej. incapacidad para subir escaleras o realizar tareas domésticas; o hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (>40 mmHg), o dependencia respiratoria.

Renal: Hemodializados.

Inmunocomprometidos: que el paciente haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (por ejemplo inmunosupresión, quimioterapia, radiación, tratamiento crónico o altas dosis recientes de esteroides, o que padezca una enfermedad suficientemente avanzada para inmunodeprimir como por ej. leucemia, linfoma, SIDA)

Interpretación del Score

Puntuación	Mortalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85

**REGISTRO DE PACIENTES INCORPORADOS AL PROTOCOLO DE INVESTIGACION
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL RELATIVA EN PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO**

PACIENTES	1	2	3	4	5	6	7	8
PARAMETROS								
SEXO	F	F	F	M	M	M	M	F
EDAD (años)	48	63	49	60	47	49	69	17
DX DE BASE	Insuficiencia Hepática	NAC DM2	Perforación Intestinal	DM 2	CCL Sx Ictérico	Meningococemia DM2	Abceso peritoneal	Meningitis
SITIO PRIMARIO DE INFECCION	Pulmonar	Pulmonar	Abdomen	Pulmonar	Abdomen	Piel	Renal	SNC
FC (por minuto)	110	110	120	95	99	150	60	98
FR (por minuto)	30	20	25	25	21	32	28	20
TAM (mmHg)	60	70	77	67	80	67	53	73
TEMPERATURA(°C)	38	37.9	38.4	37.5	38.6	39	35	37
APACHE II (puntos)	18/25%	14/15%	15/25%	16/25%	12/15%	24/40%	18/25%	1/4%
Hb (mg/dl)	15.8	9.1	7.5	12.1	7.3	11.4	9.8	12.3
Hto (%)	46.7	28.3	22.8	38.4	23.4	33	27.2	38.1
PLAQUETAS	66000	95000	10000	70000	61500	8000	13200	254000
LEUCOCITOS	11200	14300	16300	12300	14000	18000	19000	7000
NEUTROFILOS	8736	12870	13040	10455	9800	11200	15200	6300
LINFOCITOS	910	800	200	1000	1000	920	3270	360
EOSINOFILOS	100	90	0	100	200	100	50	100
GLUCOSA (mg/dl)	81	183	240	210	128	279	8	69
Na (mmol/L)	141.2	141	139.7	150	138.4	126.1	138.5	131.2
K (mmol/L)	4.28	3.5	4.2	4.3	4.2	3.85	4.78	4.2
RELACION Na/K	32.99	40.28	33.02	34.88	32.47	32.49	28.67	31.23
PT (g/dl)	4.0	6.2	4.7	3.5	4.3	4.2	3.1	8.5
ALBUMINA (g/dl)	1.0	3.1	2.9	2.1	2.1	2.8	1.5	2.7
ACTH SERICO (pg/ml)	879.0	28.9	20.5	9.63	22.9	31.9	48.5	24.9
CORTISOL SERICO (ng/ml)/(µg/dl)	881.0 (88.1)	243.4 (24.34)	584.9 (58.49)	148.02 (14.80)	237.5 (23.75)	572.1 (57.21)	280.2 (28.02)	609.0 (59.90)
HORA DE TOMA DE MUESTRA	Vespertino	Vespertino	Vespertino	Vespertino	Vespertino	Vespertino	Matutino	Matutino
DIAS HOSPITALIZACION	2	3	3	14	7	2	2	2
DEFUNCION	si	si	si	si	si	si	si	si

**REGISTRO DE PACIENTES INCORPORADOS AL PROTOCOLO DE INVESTIGACION
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL RELATIVA EN PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO**

PACIENTES	9	10	11	12	13	14	15
PARAMETROS							
SEXO	F	F	F	F	F	M	F
EDAD (años)	60	78	61	50	52	55	22
DX DE BASE	Sepsis abdominal Hipotroidismo	NAC TB Pulmonar DM2	NAC DM2	DM1 Pie diabético Sx diarreico	DM2 Bullosis diabética	DM 2 Gangrena de Fournier	CCL abierta Sepsis abdominal
SITIO PRIMARIO DE INFECCION	Abdomen	Pulmonar	Pulmonar	Abdomén	Piel	Tejidos Blandos	Abdomen
FC (por minuto)	108	100	79	154	98	130	108
FR(por minuto)	20	22	12	18	20	20	16
TAM (mmHg)	80	83	83	87	73	60	88
TEMPERATURA(°C)	37	37	37.1	37	37	37.8	38.6
APACHE II (puntos)	18/25%	14/15%	8/8%	14/15%	12/15%	18/25%	11/16%
Hb (mg/dl)	13.9	8.6	10.2	13.0	12.8	9.1	10.7
Hto (%)	41.6	29.8	31.1	37.9	38.9	22.3	31.8
PLAQUETAS	148000	8000	100000	196000	100000	5000	79000
LEUCOCITOS	2800	11300	17000	11800	14900	7300	9800
NEUTROFILOS	2000	8475	13600	7700	12800	5100	8400
LINFOCITOS	300	300	1000	800	900	1300	1000
EOSINOFILOS	0	0	200	100	200	100	100
GLUCOSA (mg/dl)	92	138	138	185	184	198	83
Na (mmol/L)	148.3	144.2	143.4	139.2	132.7	167	151.8
K (mmol/L)	4.89	4.7	3.7	4.2	3.7	3.7	3.81
RELACION Na/K	29.91	30.68	38.75	33.14	36.88	42.43	38.84
PT (g/dl)	6.0	5.1	4.0	3.5	4.4	3.4	4.0
ALBUMINA (g/dl)	2.0	2.8	1.4	1.0	1.0	1.2	2.1
ACTH SERICO (pg/ml)	30.9	27.5	79.1	68.2	58.4	49.8	30.9
CORTISOL SERICO (ng/ml)/(µg/dl)	139.7 (13.97)	223.1 (22.31)	275.3 (27.53)	183.4 (18.34)	194.7 (19.47)	223.6 (22.36)	190.7 (19.07)
HORA DE TOMA DE MUESTRA	Vespertino	Vespertino	Vespertino	Vespertino	Vespertino	Matutino	Matutino
DIAS HOSPITALIZACION	2	9	12	1	2	2	8
DEFUNCION	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si