



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“Utilidad de la determinación del cortisol sérico y la hiperglucemia de estrés como
marcadores pronósticos en pacientes hospitalizados con sepsis”**

R-2013-3601-173

TÉSIS QUE PRESENTA:

DR. AXEL PEDRAZA MONTENEGRO

RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA HE CMN SIGLO XXI

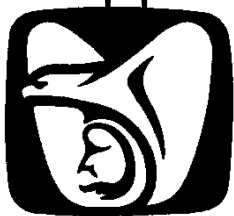
PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

ASESORES:

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL

DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA



MEXICO, D.F.

FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

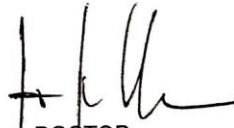
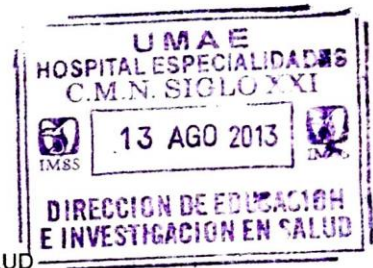
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.



DOCTORA
DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



DOCTOR
HAIKO NELLÉN HUMMEL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
Y ASESOR DE TESIS
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Continuidad de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL HERNÁNDEZ VEGA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI,
DFE SUR

LCIA 05/07/2013

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Utilidad de la determinación del cortisol sérico y la hiperglucemia de estrés como marcadores pronósticos en pacientes hospitalizados con sepsis

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3601-173

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

AGRADECIMIENTOS

A toda mi familia, especialmente a mis padres que siempre me han apoyado, a mi hermana, mis tías y mi abuela, por su infinita confianza puesta en mí.

A los médicos del servicio de Medicina Interna, así como de las diferentes rotaciones que contribuyeron a mi formación, con especial atención a los Dres. Haiko Nellen Hummel, Guillermo Flores Padilla, José Malagón Rangel, Fernando Laredo Sánchez, Blanca A. Chong Martínez, María Eugenia Galván Plata, Ismael Ayala Hernández, Elsa Aburto Mejía y Maura Estela Noyola García.

A mis amigos y compañeros residentes con quienes he vivido esta gran experiencia de superación, durante mi formación como médico internista.

ÍNDICE

Resumen	1
Antecedentes	2
Justificación	9
Planteamiento del Problema	10
Preguntas	10
Objetivos	11
Hipótesis	12
Material y métodos	12
Recursos	21
Cronograma de actividades	22
Ética del estudio	22
Resultados	23
Discusión	28
Conclusiones	32
Anexos	34
Bibliografía	38

RESUMEN

Antecedentes. La sepsis representa una de las principales causas de muerte del paciente hospitalizado, ocupando una de las principales causas de estancia hospitalaria prolongada; las alteraciones metabólicas, incluido el involucro del sistema endócrino, representan parte de la respuesta al estrés por la sepsis.

La identificación de la severidad del cuadro séptico en los pacientes desde su ingreso, ha llevado a la elaboración de escalas que incluyen parámetros clínicos y bioquímicos; así como el análisis de factores epidemiológicos y bioquímicos que por sí solos ofrezcan un alto valor pronóstico. Se ha estudiado la utilidad del cortisol, así como el papel de la insuficiencia adrenal relativa en los pacientes con sepsis, llegando a conclusiones discordantes; por otra parte, la respuesta metabólica incluye la elevación de glucosa en el paciente crítico, considerando que la hiperglucemia puede ser un factor protector en el paciente con sepsis.

Objetivo: Evaluar la utilidad del uso de cortisol sérico total inicial y la hiperglucemia de estrés en pacientes hospitalizados con sepsis como marcadores pronósticos.

Material y métodos: Estudio de Cohorte. Prospectivo, longitudinal, analítico. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que ingresan al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI con diagnóstico principal o alterno de sepsis de cualquier foco. Se dio seguimiento de cada paciente hasta su egreso o por 30 días, posterior a la recolección de los datos epidemiológicos basales, así como la toma de muestras de cortisol y glucemia inicial; durante el seguimiento se analizó quienes requirieron terapia de soporte renal, uso de esteroides sistémicos; o bien quienes evolucionan a choque séptico, fallecieron o fueron datos de alta por mejoría. Se tomó como un solo grupo con todas las variables a evaluar, y al término del seguimiento se analizó la relación entre los valores de cortisol y glucemia al ingreso y la evolución y desenlace del caso en particular. El análisis estadístico se realizó mediante análisis bivariado por medio de Chi², mediante el programa SPSS.

Resultados: Se reunieron 31 pacientes durante un lapso de aproximadamente 3 meses, de los cuales solo 2 fallecieron; no se encontró asociación entre los niveles de cortisol < 19µg/dl, de la glucemia menor a 100 mg/dl o de la combinación de ambas en relación a la mortalidad o el desarrollo de choque séptico; sin embargo se vio asociación entre los valores de cortisol ≥ 19 µg/dl, en relación a las escalas de severidad de la enfermedad APACHE II y SOFA.

Conclusiones: El uso de cortisol mas hiperglucemia de estrés no tiene utilidad como valor pronóstico en pacientes con sepsis, sin embargo no se llevo al número de sujetos estimados para el estudio; por otra parte se sugiere que el cortisol pueda servir como marcador de severidad en las fases iniciales de la sepsis.

1. Datos del alumno

Pedraza

Montenegro

Axel

55 3057-9479

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Medicina Interna

Matrícula 98380998

2. Datos de los asesores

Nellen

Hummel

Haiko

Noyola

García

Maura Estela

3. Datos de la tesis

“Utilidad de la determinación del cortisol sérico y la hiperglucemia de estrés como marcadores pronósticos en pacientes hospitalizados con sepsis”

Páginas 39, figuras 3, cuadros 6.

2014

ANTECEDENTES

Alteraciones endocrinas en pacientes con sepsis

El estado crítico representa un estado de estrés constante para el organismo, con alteraciones metabólicas internas, que reflejan el intento de mantener la homeostasis del organismo; la sepsis ha sido involucrada directamente con los cambios en la síntesis hormonal, así como en la sensibilidad al tejido a los distintos estímulos de organismo durante la respuesta metabólica¹; siendo un reto para la interpretación de las pruebas bioquímicas; y la función endócrina no es la excepción¹⁹. De esta forma los pacientes con sepsis son parte de este grupo de pacientes, en los cuales algunos logran mantener una estabilidad con un mejor pronóstico, mientras que otros tienden al deterioro paulatino que los lleva a un desenlace fatal. Se han realizado una serie de estudios en los cuales se ha propuesto la identificación de la forma en la cual el sistema endócrino responde a este tipo de agresiones, si bien se han descrito un sin fin de mecanismos involucrados, como la destrucción de las glándulas por la inflamación, hemorragia o tumor¹; no se ha determinado de forma objetiva cual es el punto de comportamiento en estas respuestas, ni el reflejo directo en la evolución del paciente como marcadores individuales. Aun así la identificación y corrección de ciertas disfunciones endócrinas puede verse reflejado en la mejoría de estado hemodinámico¹.

Es bien sabido que un eje hipotálamo-hipófisis-adrenal íntegro responde adecuadamente a la cirugía, infección y trauma, con el incremento de glucocorticoides liberados por la glándula adrenal². En un paciente séptico, hay elevación considerada adecuada de cortisol y es considerada una respuesta fisiológica al estrés^{3,18}. Por otra parte la interpretación de las pruebas durante la sepsis al pasar de días a semanas pueden ser diferentes de la interpretación, comparados a la fase temprana de la sepsis¹ y no se ha definido con qué frecuencia se pueden ver alterados los laboratorios¹.

Uno de los principales inconvenientes para la medición de ciertas hormonas, son las alteraciones en los niveles de proteínas séricas, puesto que debido a la unión hormonal a proteínas la medición que refleja el contenido total de dicha hormona, no representa la parte activa de la misma, puesto que no es capaz de atravesar el endotelio capilar¹.

Función adrenocortical en sepsis

El estado crítico se ha relacionado íntimamente con la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, el estímulo del estrés lleva inicialmente a la liberación de corticotropina^{4,17,19}; por lo que se ha estudiado a lo largo del tiempo la forma de medir esta respuesta, y aunque las pruebas de secreción de cortisol en respuesta a la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) son útiles en pacientes con posible enfermedad adrenal, por la sospecha de una pobre respuesta del eje ante el estrés¹; no se ha establecido un umbral para la aplicación en los pacientes y el corte para excluir deficiencia es difícil de determinar¹, lo que nos lleva a la búsqueda de mejores forma de valoración del estado adrenal del paciente crítico en el contexto de sepsis. Lo que sí es bien sabido es que durante el estrés existe una pérdida de la variabilidad del ciclo circadiano⁵. Los estudios más recientes para la detección de insuficiencia suprarrenal relativa inducida por sepsis han establecido un valor de cortisol al azar de 10 µg/dl o delta cortisol sérico de 9 µg/dl⁶, sin embargo; la evaluación de la activación apropiada del eje hipotálamo hipófisis adrenal en el paciente con sepsis amerita una evaluación dinámica⁷.

Si bien son varios los mecanismos que actúan en esta respuesta, la 11B Hidroxi-esteroide deshidrogenasa (11BHED) parece jugar un papel fundamental en esta situación, ésta modula la selectividad, especificidad e intensidad de los procesos dependientes de glucocorticoides y regular las concentraciones intracelulares de cortisona; la 11BHED tipo 1 se ha visto involucrada en la transformación de cortisona a cortisol activo, mientras que la tipo 2 tiene su principal acción en el riñón inactivando el cortisol antes de su unión al receptor de mineralocorticoides⁸. Otras moléculas involucradas en la estimulación para la liberación de corticotropin son algunas citocinas como Factor de necrosis tumoral alfa, Interleucina (IL) 1 e IL 6³.

Una repuesta subnormal de la producción de corticosteroide adrenal en ausencia de defecto estructural del eje, ha sido descrita en pacientes en estado crítico, además de un consumo de la reserva adrenocortical^{4,17}, es por ello que la respuesta adrenal impacta directamente con la sobrevida del paciente³. La disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal durante la sepsis se ha relacionado con una alta mortalidad⁸ y solo en alrededor del 8% de los pacientes con disfunción adrenal, se ha encontrado una disfunción pituitaria¹. Por otra parte la sobreactivación crónica del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal afecta la

susceptibilidad y severidad de las enfermedades infecciosas a través del efecto inmunosupresor de los glucocorticoides³; de aquí que la capacidad de respuesta de este eje hormonal puede reflejar el desarrollo y desenlace en estos pacientes.

Uso de esteroides en el paciente con sepsis

Se ha llegado a varias interrogantes en el contexto de sepsis y el uso de corticosteroides; uno, si son benéficos en el tratamiento de la sepsis y del choque séptico; segundo, si hay utilidad con la medición de la respuesta a corticotropina para medir la insuficiencia renal relativa; y cuales pacientes se pueden ver beneficiados con el uso de esteroides⁹; de esto se han realizado varios estudios evaluando la dosis de esteroide adecuada en estos pacientes, sin embargo; el éxito en algunos pacientes no siempre se ha podido extrapolar a otros¹.

No olvidemos que estos fármacos interactúan directamente con el sistema inmune, y dosis de 30 mg de prednisona por más de 12 semanas se han asociado a efectos adversos, así como incremento en el riesgo de infecciones, incluso por organismo oportunistas⁵.

En aquellos pacientes en los cuales el cortisol incrementa más de 9 µg/dl 30 minutos después de estimulación con cosintropin, identifica aquellos que pueden beneficiarse con el uso de terapia suplementaria con corticoides². Por el contrario, hay quienes sugieren que es en este tipo de pacientes en donde los glucocorticoides pueden tener un efecto deletéreo⁴.

En humanos hay evidencia que sugiere el papel benéfico de glucocorticoides en contra de invasión bacteriana y sepsis en pacientes con insuficiencia adrenal relativa; con una reducción significativa en el riesgo de muerte con bajas dosis de glucocorticoide y fludrocortisona³. Algunas señalan incluso beneficio de las variaciones en la frecuencia cardiaca y la respuesta inflamatoria sistémica durante la endotoxemia con el pretratamiento con hidrocortisona¹⁵.

En las revisiones mas recientes de la literatura se ha establecido un beneficio en los pacientes en los cuales presentan un choque séptico refractario a aminas, reflejado en la prontitud de reversión del choque, y

mejoría en el control hemodinámico, sin embargo sin una influencia significativa en la mortalidad; pues a pesar de que si existe mayor mortalidad en los pacientes que no reciben corticosteroides, ésta no es estadísticamente significativa⁹, aun así existe controversia en el tiempo de uso de esteroides, yendo desde 2-3 días hasta 7 días⁹.

Sin embargo el reemplazo con esteroides en los pacientes con sepsis permanece aun en controversia, cuando no hay evidencia de enfermedad adrenal³; teniendo únicamente poblaciones y situaciones selectas que se pueden ver beneficiadas con el uso de estos fármacos.

Marcadores pronósticos en sepsis

Desde que se ha identificado a la sepsis como una de las principales causas de mortalidad, se han establecido marcadores que nos permitan establecer un pronóstico en estos pacientes, así como detectar a los pacientes en los que se puede ofrecer maniobras más agresivas para su recuperación, así como los que se verán mayormente beneficiados con la estancia en una unidad de cuidados intensivos; se han creado escalas de valoración con este fin, utilizadas como factores relacionados a la mortalidad, algunos de estos son el APACHE II, SOFA, uso de ventilación mecánica, y el número de órganos en disfunción¹⁰; otro de los predictores más usados es la obtención de metas sepsis de acuerdo al surviving sepsis en las primeras 6 horas¹⁰, así como el nivel de lactato en gasometría arterial. El número de comorbilidades está relacionado directamente con el pronóstico del paciente, el cual se ha calculado con el índice de Charlson¹¹, así como la edad, con sujetos mayores de 75 años; el tipo de infección se ha relacionado estrechamente con la edad del paciente; además de la relación con la respuesta fisiológica a la sepsis¹¹. Los valores más asociados con la muerte son edad, número de órganos en falla, insuficiencia suprarrenal⁷. A pesar de estos esfuerzos los marcadores clínicos actuales en sepsis, tienen relevancia limitada como predictores de mortalidad ¹⁰.

Se han hecho una serie de estudios para establecer la utilidad que tiene los niveles de cortisol, y así también la detección de insuficiencia suprarrenal relativa en sepsis, como marcadores pronósticos en sepsis; por una parte se ha encontrado que estos no tienen efecto en la mortalidad, incluso con diferentes niveles de corte⁶, sin embargo; se han encontrado niveles más altos de cortisol en pacientes no sobrevivientes que en aquellos que sobreviven^{6,7}; en pacientes con sepsis, los niveles altos de cortisol, aunado con una baja

respuesta al cortisol a la prueba de estimulación con ACTH, se ha relacionado con un mal pronóstico⁷, sin embargo; algunos de los señalamientos apoyan el hecho de que el valor pronóstico de la insuficiencia suprarrenal relacionada a sepsis no es claro en todos los pacientes con sepsis severa⁷. Una de las enzimas que parece estar involucrada en estos hechos es la 11B HED tipo 1 como marcador de respuesta al estrés⁸, sin embargo se requieren estudios más específicos para determinar su utilidad¹⁹.

Otra de las rutas de respuesta metabólica que se ha involucrado en el pronóstico en estos pacientes es la presencia de hiperglucemia, si bien se conoce que, los pacientes diabéticos con niveles de glucemia menor de 100 mg/dl, así como los valores mayores de 200 mg/dl en no diabéticos, se ha relacionado con mayor mortalidad¹², la diabetes per se no es un factor asociado con mayor mortalidad al ingreso¹², y se ha encontrado que la llamada hiperglucemia de estrés tenga un factor protector para el organismo en ciertos niveles; que le permite tolerar el estrés al que está sometido durante la sepsis.

El cortisol sérico en pacientes con sepsis

El cortisol es un componente del sistema endócrino, de mucha relevancia en la mayoría de las actividades metabólicas del organismo, sin embargo a pesar de sus niveles totales en el organismo, en su mayoría se encuentra ligado a proteínas; un 80% a proteína ligadora de cortisol y 14% a albúmina, alrededor del 6% existe en su forma bioactiva^{5,13,18}; esto quiere decir que alrededor del 5 al 6% del cortisol total representa el cortisol biológicamente activo en un paciente con valores normales de albúmina, sin embargo su tasa de metabolismo no es siempre considerada^{1,13}. En los pacientes que tienen una albúmina menor de 25 mg/L, es mejor medir cortisol libre, pues los valores totales no reflejan de manera proporcional el valor del cortisol activo¹³.

El metabolismo del cortisol es llevado a cabo principalmente por el hígado y el riñón por la enzima 5 alfa reductasa y 11B HED tipo 2¹, sin embargo; varios factores pueden intervenir en la alteración de estas vías. El metabolismo se ve más alterado en los pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática¹³. El Factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) incrementa la actividad de 11B HED tipo 1, y disminuye la actividad de 11B HED tipo 2⁸. Durante el estrés existe una elevación temporal en los niveles de cortisol, como respuesta fisiológica⁵.

Es bien conocido que los glucocorticoides son un potente mediador de la inflamación; influyen tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa del sistema inmunológico; interfieren en los componentes humorales con la regulación a la baja de citocinas proinflamatorias IL 1B, FNT alfa, IL 6, IL 8, IL 12; así como tienen inferencia en la inhibición de células dendríticas^{5,19}.

Durante la sepsis el estrés ocasionado por esta, se ha visto una hipercortisolemia, proporcional a la severidad de la enfermedad²¹, por otro lado también se ha observado una disminución en los niveles séricos de cortisol al día 3 a 5 del proceso séptico, en comparación con las mediciones al primer día⁸, sin embargo; se encuentran elevados en comparación con los pacientes con trauma; y estas alteraciones pueden continuar durante varios días^{8,17,20}; una muestra al azar de cortisol sérico en la UCI debe de ser suficiente para valorar la función adrenal o al menos para descartar insuficiencia adrenal^{4,17}; independientemente a esto aunque los valores de cortisol libre sean medidos de una manera adecuada, sin embargo; esto no garantiza que estos niveles sean iguales a la concentración en los tejidos¹.

El rango propuesto para el umbral de la insuficiencia adrenal es de 10 a 34 µg/dl; aunque regularmente el valor en pacientes críticamente enfermos con proteínas séricas cerca del valor normal, se encuentra por encima 20 µg/dl⁴. A pesar de sus inconvenientes el uso de cortisol es aceptable por la facilidad y rapidez de medición⁴.

Se han propuesto otras formas como factores pronósticos en los pacientes con sepsis, con distintos resultados, como la relación cortisol/cortisona, la cual se encuentra significativamente elevado en sepsis y trauma del día 1 al 7 de inicio de la sepsis^{13,20}. Los pacientes que tiene un cortisol de base alto, por encima de 34 µg/dl y una respuesta a corticotropina mitigada, menor a 9µg/dl, tuvieron el peor pronóstico con una mortalidad a los 28 días del 82%^{4,18,21}. El uso de cosintropina para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal relativa en sepsis, no ha mostrado diferencia cuando se realiza con la aplicación de 1 o 250 µg¹³, sin embargo una baja respuesta a la estimulación adrenal no necesariamente refleja una insuficiencia adrenal, puesto que existen mecanismos durante la sepsis que disminuyen la eliminación del cortisol, lo que puede permitir que sus niveles permanezcan en niveles adecuados²¹.

Hiperglucemia de estrés en sepsis

La elevación transitoria de la glucemia en ausencia de diabetes mellitus se ha asociado con varios tipos de enfermedad como quemados, trauma, infección, infarto al miocardio y sepsis^{14,16,19,20}; se define a la hiperglucemia de estrés como 6.9 mmol/L según el consenso de la ADA¹⁴. Aunque la elevación en la glucosa refleja la severidad de la enfermedad y la respuesta al estrés, por si sola puede representar daño a órgano blanco que puede ser considerado reversible, tratable y un determinante independiente del desenlace². El continuo incremento en la producción de glucosa por el hígado, aunado con la disminución de la utilización periférica de glucosa es considerada el principal mecanismo de hiperglucemia de estrés; para esto es requerido una deficiencia relativa de insulina durante el desarrollo de hiperglucemia de estrés, esto es considerado un marcador de severidad de la enfermedad⁴, todo esto por la interacción entre varios sistemas hormonales¹⁴. El cortisol antagoniza los efectos de la insulina en el metabolismo hepático y promueve la actividad del glucagón, esto se relaciona directamente con la aportación de fuente de energía durante el estado de estrés⁵.

Algunos consideran a la hiperglucemia como un factor protector de Diabetes Mellitus durante sepsis, no se ha encontrado una relación directa de daño entre diabetes y mortalidad en sepsis¹². Cuando el control glucémico es pobre, las proteínas son glucosiladas y existe depósito anormal de colágeno en tejido conectivo y articulaciones².

La hiperglucemia en pacientes quirúrgicos está asociada con el incremento en la estancia hospitalaria, la admisión a UCI, infecciones posoperatorias, eventos neurológicos y mortalidad intrahospitalaria². Por otra parte se ha considerado que puede ser poco dañina e incluso benéfica en algunos pacientes¹⁴. En el perioperatorio el pobre control glucémico puede incrementar la morbilidad posoperatoria y las complicaciones².

La presencia de hiperglucemia de estrés en pacientes con sepsis se ha asociado con una reducción en la mortalidad por sepsis¹⁴. Se considera que esto incrementa la entrada a la célula de glucosa al incrementar la disponibilidad en el torrente sanguíneo; sin embargo la hiperglucemia severa se ha relacionado con efectos adversos como la disfunción orgánica¹⁴. Se considera que en pacientes que no

desarrollan hiperglucemia de estrés se ha visto mortalidad en etapas tempranas¹⁴, por otra parte; la hipoglucemia es un marcador independiente de riesgo de muerte⁴.

Hiperglucemia de estrés moderada (menos de 10 mmol/L) no es dañina y no debe de ser tratada de una forma tan agresiva en los pacientes críticamente enfermos por sepsis, para evitar potenciales complicaciones¹⁴.

JUSTIFICACIÓN

La sepsis representa uno de los principales motivos de internamiento, así como de las principales causas de muerte en el paciente hospitalizado, siendo la segunda causa de muerte entre los pacientes en terapia intensiva no coronaria, con rangos de 12.8% en sepsis a 20.7% en sepsis severa y arriba de 45.7% para choque séptico ¹⁰; existen un número importante de factores que intervienen en el desenlace en estos pacientes; uno de los factores que más ha causado controversia tanto al diagnóstico como en el tratamiento, son las alteraciones endocrinas con que cursan estos pacientes, que se cree tienen relación directa sobre el pronóstico, tanto morbilidad como mortalidad intrahospitalaria.

La mortalidad en sepsis continúa en aumento, a pesar del uso de metas, antibioticoterapia temprana y otras medidas, por lo que el interés sobre otras medidas farmacológicas que mejoren la sobrevida continúa en aumento⁷.

A nivel mundial a base de diversos estudios se ha intentado demostrar la presencia de una insuficiencia suprarrenal relativa relacionada al paciente con sepsis, se ha visto el compromiso de esta glándula ante el estrés, sin embargo; no se ha logrado concluir de forma fehaciente la relación que existe entre los niveles de cortisol y la evolución de la enfermedad, teniendo por un lado un cortisol apropiadamente elevado y una buena respuesta al estímulo con corticotropina como factores de mal pronóstico en estos pacientes; y por otro lado, la presencia de datos que sugieren insuficiencia suprarrenal relacionada al estrés como otro factor de mal pronóstico; lo que nos lleva a pensar que no se ha relacionado

directamente que nivel de cortisol nos puede reflejar la adecuada respuesta al estrés en un paciente con sepsis y que represente un factor pronóstico en el desenlace durante su hospitalización.

La hiperglucemia es ya bien conocida como un factor deletéreo en la función del sistema inmunológico, así pues; se ha demostrado que la hiperglucemia persistente en el paciente con sepsis tiene efectos adversos directos en la evolución intrahospitalaria del paciente con sepsis; sin embargo se ha propuesto que la hiperglucemia además es una respuesta metabólica compensadora ante el estrés, reflejo de la integridad del eje adrenal y la reserva funcional hepática; por ello se ha propuesto que la hiperglucemia de estrés puede reflejar una respuesta metabólica adecuada e influir directamente en el pronóstico del paciente con sepsis.

Ambas situaciones, tanto la respuesta adrenal, como la hiperglucemia de estrés se han estudiado por separado en los pacientes con sepsis, sin embargo; no se han realizado estudios en los que se busque una relación entre ambos, como reflejo de una adecuada respuesta metabólica ante el estrés que genera la sepsis y por ende refleje el pronóstico en estos pacientes durante su hospitalización.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PREGUNTAS

General:

- ¿Qué utilidad tiene el cortisol sérico total inicial y la hiperglucemia de estrés en combinación como marcadores pronósticos en los pacientes hospitalizados con sepsis?

Específica:

- ¿Qué utilidad tiene el cortisol sérico inicial de forma aislada como marcador pronóstico en los pacientes hospitalizados con sepsis?
- ¿Qué utilidad tiene la hiperglucemia de estrés de forma aislada como marcador pronóstico en los pacientes hospitalizados con sepsis?

- ¿Qué utilidad tiene el cortisol sérico basal y la hiperglucemia de estrés en combinación en la predicción evolución a choque séptico en pacientes hospitalizados con sepsis?
- ¿Qué utilidad tiene el cortisol sérico basal y la hiperglucemia de estrés en combinación en la predicción para uso de esteroides sistémicos en pacientes hospitalizados con sepsis?
- La combinación de cortisol sérico inicial con hiperglucemia de estrés ¿Ofrece mayor utilidad como marcador pronóstico, que estos mismos de forma aislada, en la predicción de mortalidad en pacientes hospitalizados con sepsis?

OBJETIVOS

Primario

- Evaluar la utilidad del uso de cortisol sérico total inicial y la hiperglucemia de estrés en pacientes hospitalizados con sepsis como marcadores pronósticos.

Secundario.

- Determinar si existe relación entre los niveles de cortisol sérico total al ingreso y el desenlace de los pacientes hospitalizados con sepsis.
- Determinar si existe relación entre la presencia de hiperglucemia de estrés y el desenlace de los pacientes hospitalizados con sepsis.
- Analizar la correlación entre los valores de cortisol sérico total al ingreso y la hiperglucemia de estrés con la evolución al estado de choque séptico, en pacientes hospitalizados con sepsis.
- Analizar la correlación entre los valores de cortisol sérico total al ingreso y la hiperglucemia de estrés con el uso de esteroides sistémicos en pacientes hospitalizados con sepsis.
- Conocer la relación entre la mortalidad y los valores de cortisol sérico total al ingreso y la hiperglucemia de estrés, en los pacientes hospitalizados con sepsis.
- Evaluar si existe superioridad del uso de cortisol sérico y la hiperglucemia de estrés en pacientes hospitalizados con sepsis como marcadores pronósticos en relación a las escalas de gravedad y pronósticas ya conocidas: APACHE II y SOFA.

HIPÓTESIS

Hipótesis central.

El cortisol sérico al ingreso elevado, así como la presencia de hiperglucemia de estrés, en combinación; son de utilidad como marcadores pronóstico en los pacientes que ingresan a una unidad hospitalaria con diagnóstico de sepsis de cualquier foco.

Hipótesis nula.

El cortisol sérico y la hiperglucemia de estrés no son de utilidad como marcadores pronósticos para la predicción de mortalidad y efectos adversos directamente relacionados en pacientes hospitalizados con sepsis.

Hipótesis alterna.

El cortisol sérico al ingreso y la hiperglucemia de estrés, aunque son marcadores de estrés en sepsis, no representan superioridad como marcadores pronósticos independientes en sepsis sobre las escalas de gravedad y pronósticas ya establecidas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar donde se realizó el estudio.

UMAE. Hospital de Especialidades. Dr Bernardo Sepúlveda. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Tipo de estudio.

Estudio de Cohorte. Prospectivo, longitudinal, analítico.

Diseño de la investigación

Diseño de la muestra

Universo de la muestra. Pacientes mayores de 18 años que ingresan al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI con diagnóstico principal o alterno de sepsis de cualquier foco.

Tamaño de la muestra. 268 pacientes.

Criterios de inclusión.

- Edad mayor de 18 años y menores de 75 años de edad
- Sexo indistinto
- Ingreso a hospitalización con diagnóstico principal o alterno de infección
- Cumpla criterios de sepsis.
- Que completen seguimiento.

Criterios de Exclusión.

- Diagnóstico conocido de insuficiencia suprarrenal
- Uso de esteroides con dosis mayor a 7.5 mg VO c/24hrs de prednisona o equivalente por más de 7 días en los últimos 3 meses antes de su ingreso.
- Uso de ketoconazol, metirapona, aminoglutetimida, etomidato y mitotano en los últimos 6 meses
- Que se presente con criterios de choque al ingreso o dentro de las primeras 6 horas.
- Foco séptico que requiera inicialmente manejo quirúrgico.
- Diagnóstico ya conocido de sepsis de más de 48 horas
- Que provenga de otra unidad hospitalaria con más de 48 horas de estancia donde ya se conociera con diagnóstico de sepsis.
- Estado de choque diferente al séptico al ingreso
- Embarazo.
- Pacientes con enfermedad hematológica u oncológica en tratamiento paliativo.

Descripción general de estudio.

Este estudio fue conducido y asesorado por un médico adscrito al servicio de medicina interna; se llevó a cabo por parte de residentes de medicina interna, involucrados tanto en el seguimiento como recolección de datos de los pacientes.

Para el análisis de los pacientes, posterior a cumplir criterios de inclusión y exclusión, se tomaron por laboratorio muestras para determinación de glucemia central al ingreso, además de cortisol sérico total, niveles de albúmina y hemoglobina glucosilada, los cuales fueron tomados la mañana siguiente de su ingreso, por medio de punción venosa por parte del personal de laboratorio durante su toma de rutina, para determinar nuestras variables en cuestión, así como valorar tanto la fiabilidad del valor encontrado de acuerdo a los valores de albúmina, como el control glucémico posterior de acuerdo a la hemoglobina glucosilada. Posteriormente se dio seguimiento por 30 días para verificar la evolución de los pacientes, determinar quienes requirieron terapia de soporte renal, uso de esteroides sistémicos; o bien quienes evolucionan a choque séptico, fallecieron o fueron dados de alta por mejoría. Se tomó como un solo grupo con todas las variables a evaluar, y al término del seguimiento se analizó la relación entre los valores de cortisol y glucemia al ingreso y la evolución y desenlace del caso en particular.

El análisis estadístico se llevó a cabo por medio del programa SPSS, programa informático de estadística; en el cual se realizó un análisis bivariado, por medio de Chi².

Método de recolección.

A todos los pacientes se aplicó un cuestionario al ingreso para corroborar cumplan los criterios de inclusión y exclusión; se llevó a cabo de forma verbal hacia el sujeto en estudio, y se registró en la hoja de recolección de datos; si las condiciones clínicas no permiten el interrogatorio, este se le realizó al cuidador primario. En dicho cuestionario vienen incluidas las características demográficas y antecedentes patológicos de relevancia para el estudio.

Con los laboratorios al ingreso y las características clínicas se realizó la aplicación de las escalas APACHE II y SOFA, así como la glucemia inicial, correspondiente a nivel sérico, por medio de muestra venosa periférica y se registró en la hoja de recolección de datos.

Al día siguiente de ingreso a hospitalización se tomó por la mañana los laboratorios correspondientes a cortisol sérico total, glucosa, niveles de albúmina y hemoglobina glucosilada, por parte del personal de laboratorio. Estos datos se registraron en la hoja de datos inicial.

Durante los 30 días de seguimiento se realizaron visitas consecutivas para determinar que pacientes requirieron sustancias vasoactivas, esteroides sistémicos y se anexó a la hoja de datos.

Se dio fin al seguimiento del paciente en el momento en el que el paciente falleció, se egresó por mejoría o cumplió 30 días de seguimiento, y se consignó en la hoja de recolección de datos.

Variables

Variables Independientes

Cortisol sérico total

Definición conceptual. Hormona esteroidea, o glucocorticoide, producida por la glándula suprarrenal. Se libera como respuesta al estrés y a un nivel bajo de glucocorticoides en la sangre

Definición operativa. Valor numérico consignado en la hoja de datos, tomando como apropiadamente elevado, valores iguales o mayores de 19 µg/dl.

Tipo de variable. Cualitativa nominal.

Escala de medición. 1. Menor a 19 µg/dl; 2. igual o mayor de 19 µg/dl.

Glucemia

Definición conceptual. Medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo.

Definición operativa. Valor numérico consignado en la hoja de datos.

Tipo de variable. Cuantitativa discreta.

Escala de medición. mg/dl.

Hiperglucemia de estrés

Definición conceptual. Elevación de glucemia por encima de los valores normales en respuesta a una agresión a la homeostasis interna.

Definición operativa. Glucemia por encima de 100 mg/dl.

Tipo de variable. Cualitativa nominal.

Escala de medición. 1. Si; 2: No.

Variables Dependientes

Choque séptico

Definición conceptual. Estado de compromiso hemodinámico caracterizado por hipotensión persistente, originado por un proceso infeccioso, que no responde a manejo hídrico y requiere el uso de sustancias vasoactivas.

Definición operativa. Uso de sustancias vasopresoras en el contexto de sepsis grave, registrado en el expediente.

Tipo de variable. Cualitativa nominal.

Escala de medición. 1. Si; 2. No.

Sobreinfección

Definición conceptual. Proceso infeccioso agregado a un proceso infeccioso subyacente.

Definición operativa. Aparición de un nuevo foco infeccioso, consignado en el expediente por infección nosocomial.

Tipo de variable. Cualitativa nominal.

Escala de medición. 1, Si; 2, No.

Sitio de soberinfección

Definición conceptual. Sitio en el que se agregó un nuevo proceso infeccioso.

Definición operativa. Sitio de nuevo proceso infeccioso consignado en el expediente.

Tipo de variable. Nominal

Escala de medición. --

Uso de esteroides

Definición conceptual. Uso de glucocorticoides.

Definición operativa. Manejo con esteroides en el contexto de choque séptico que no responde a sustancias vasoactivas, consignado en el expediente clínico.

Tipo de variable. Cualitativa nominal.

Escala de medición. 1, Si; 2, No.

Estancia hospitalaria

Definición conceptual. Tiempo que transcurre entre el ingreso a una unidad hospitalaria y su egreso, sea cual sea el motivo de éste.

Definición operativa. Tiempo desde su ingreso a la unidad hospitalaria y la maniobra desenlace; consignada en la hoja de datos.

Tipo de variable. Cuantitativa discreta.

Escala de medición. Días de estancia hospitalaria.

Muerte

Definición conceptual. Cese de las funciones vitales de un ser vivo.

Definición operativa. Cese de las funciones vitales de un ser vivo, relacionada directamente a el proceso infeccioso o sus complicaciones, en un periodo de vigilancia de 30 días, consignado en el expediente.

Tipo de variable. Cualitativa nominal.

Escala de medición. 1, Si; 2, No.

Variable Confusoras

APACHE II

Definición conceptual. Es el acrónimo en inglés de "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II", es un sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades, usado en Unidad de Cuidados Intensivos.

Definición operativa. Valor calculado de acuerdo al puntaje obtenido de acuerdo a variables clínicas y bioquímicas al ingreso del paciente; con la tabla de variables consignada en la hoja de recolección de datos

en el anexo 2, tomando como rangos para porcentaje de mortalidad 0-4=4%; 5-9=8%, igual o más de 10=15%.

Tipo de variable. Cuantitativa discreta.

Escala de medición. Puntaje.

SOFA

Definición conceptual. Es el acrónimo en inglés de “Sequential Organ Failure Assessment score” (score SOFA). Es utilizado para seguir el estado del paciente durante su estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Definición operativa. Valor calculado de acuerdo al puntaje obtenido de acuerdo a variables clínicas y bioquímicas al ingreso del paciente; con la tabla de variables consignada en la hoja de recolección de datos en el anexo 2; tomando como puntaje de 0-8 mortalidad menor al 3%, y con puntaje igual o mayor de 9, de más del 20%.

Tipo de variable. Cuantitativa discreta.

Escala de medición. Puntaje.

Cumplimiento de metas sepsis a las 6 horas

Definición conceptual. Se refiere a metas establecidas en por el “Surviving Sepsis” consistente en tensión arterial media mayor de 65mmHg, presión venosa central de 8-12 mmHg, saturación venosa de oxígeno de sangre central mayor a 70%; uresis superior a 0.5 ml/kg/hr; que ofrece un mejor pronóstico si se logra el cumplimiento dentro de las primeras 6 horas de diagnosticada la sepsis.

Definición operativa. Cumplimiento de las metas del surviving sepsis a las 6 horas del ingreso del paciente, consignado en el expediente.

Tipo de variable. Cualitativa nominal.

Escala de medición. 1, Si;2, No.

Escala de Charlson

Definición conceptual. Índice de comorbilidad diseñado para predecir la mortalidad a largo plazo en función de las patologías crónicas asociadas.

Definición operativa. Suma del puntaje de acuerdo al valor de cada una de las comorbilidades dentro de los antecedentes del paciente; consignado de acuerdo a tabla en la hoja de datos, considerando puntaje 0-1 sin comorbilidad, 2 comorbilidad leve, e igual o mayor de 3, con alta comorbilidad.

Tipo de variable. Cuantitativa discreta.

Escala de medición. Puntaje.

CHILD-PUG (los que se conozcan con insuficiencia hepática crónica)

Definición conceptual. Sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica.

Definición operativa. Suma de puntos obtenidos de acuerdo a los valores de 5 variables: Ascitis, ausente 1, leve 2, moderada 3; bilirrubina mg/dl, menos de 2=1, 2-3=2, mas de 3=3; albúmina g/dl mas de 3.5=1, 2.8-3.5=2, menor de 2.8=3; tiempo de protrombina 1-3=1, 4-6=2, mas de 6=3; encefalopatía No 1, grado 1-2=2, grado 3-4=3; la cual de acuerdo a la suma la califica en A con 5-6 puntos; B con 7-9 puntos y C con más de 10 puntos.

Tipo de variable. Cualitativa Ordinal

Escala de medición. A, B o C.

Requerimiento de terapia de sustitución renal

Definición conceptual. Mecanismo por el cual se reemplaza la función renal, usado para la excreción de sustancia de desecho, o bien la ultrafiltración mediante la excreción de volumen plasmático circulante en exceso; por medio del uso de un catéter peritoneal, o por medio de membrana o filtro extracorpóreo conectado al sistema venoso del paciente.

Definición operativa. Consignado en el expediente por el requerimiento de diálisis peritoneal o hemodiálisis durante la hospitalización.

Tipo de variable. Cualitativa nominal.

Escala de medición. Si, No.

Variables Demográficas

Edad.

Definición conceptual. Estado de desarrollo corporal semejante, desde el punto de vista de los exámenes físicos y de laboratorio, a lo que es normal para un hombre o una mujer con el mismo tiempo de vida cronológica.

Definición operativa. Número de años vividos, consignado en el expediente clínico.

Tipo de variable. Cuantitativa discreta.

Escala de medición. Número de años.

Género.

Definición conceptual. Clasificación del sexo de una persona en masculino, femenino o intersexual. Sexo particular de una persona.

Definición operativa. Sexo consignado en el expediente clínico.

Tipo de variable. Nominal dicotómica.

Escala de medición. 1: Hombre, 2: Mujer.

Sitio de infección

Definición conceptual. Sitio anatómico donde se originó el proceso infeccioso que ocasionó la sepsis.

Definición operativa. Sitio anatómico consignado en el expediente como causante de sepsis.

Tipo de variable. Nominal

Escala de medición. No

Tasa de filtración glomerular

Definición conceptual. Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.

Definición operativa. Medición calculada por medio de la fórmula de MDRD.

Tipo de variable. Cuantitativa continua.

Escala de medición. ml/hr.

Albúmina sérica

Definición conceptual. La albúmina es una proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre, y una de las más abundantes en el ser humano. Es sintetizada en el hígado.

Definición operativa. Valor numérico consignado en la hoja de datos.

Tipo de variable. Cuantitativa continua.

Escala de medición. g/dl.

Hemoglobina glucosilada

Definición conceptual. Heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4.

Definición operativa. Valor numérico consignado en la hoja de datos.

Tipo de variable. Cuantitativa continua.

Escala de medición. Porcentaje.

RECURSOS

Humanos:

- Residente de Medicina Interna
- Personal de enfermería
- Personal de laboratorio

Materiales:

- Computadora con programa office y base de datos SPSS.
- Hojas blancas
- Fotocopiadora
- Plumas
- Reactivos de laboratorio para medición de cortisol y glucemia

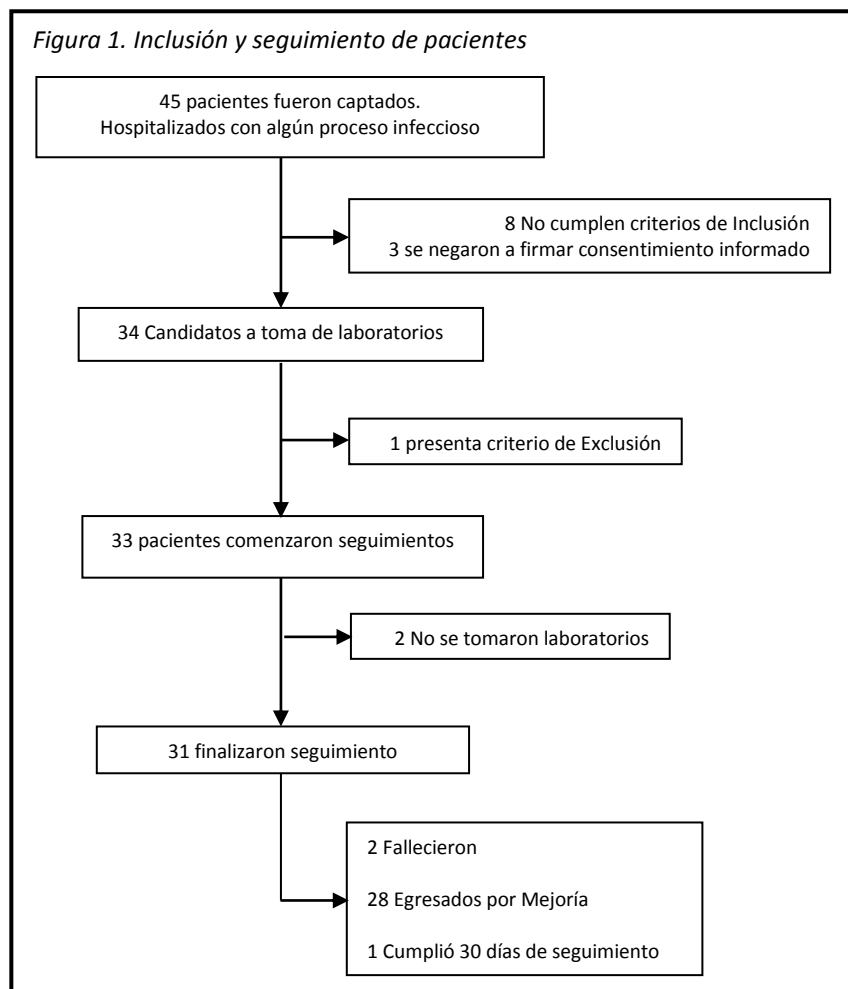
ETICA DEL ESTUDIO

Se solicita autorización por medio de un consentimiento informado para la recolección de datos y toma de muestras, del paciente o representante legal en dado caso que las condiciones del paciente no le permitan la toma de decisión. Se llevará a cabo toma de muestra por medio de punción venosa periférica dentro los laboratorios de rutina que ya se han establecido por el médico tratante; se llevará a cabo seguimiento del caso del paciente de forma observacional; no se llevarán a cabo intervenciones de forma directa en la manipulación del tratamiento o invasión del paciente por parte del grupo de investigación. Los datos obtenidos en la recolección serán estrictamente confidenciales y su uso será estrictamente para los fines y propósitos de este estudio. Los resultados de laboratorio serán de acceso tanto para el investigador como para el grupo de médicos a cargo del paciente.

Se presentó al comité local de investigación, el cual dio su autorización para llevarse a cabo con número de folio R-2013-3601-173.

RESULTADOS

Entre el periodo que abarca del 01 de Junio al 09 de Agosto del 2013 se llevó a cabo el reclutamiento de 45 pacientes que ingresaron al Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, con algún proceso infeccioso; de los cuales 11 no se incluyeron al estudio, debido a que 8 no cumplían criterios de inclusión y 3 se negaron a firmar el consentimiento informado; del resto 1 presentó criterios de exclusión, por lo cual se ingresaron al protocolo de investigación únicamente 33 pacientes. Durante el seguimiento, a 2 pacientes no se les tomo laboratorios en el tiempo establecido por lo cual fueron excluidos del estudio, por lo que solo 31 pacientes completaron el seguimiento (figura 1). Se tomaron los datos basales demográficos al ingreso, los estudios de laboratorio pertinentes como cortisol sérico, glucemia venosa, así como se aplicaron las escalas de comorbilidad Charlson, y las de severidad de la enfermedad APACHE II y SOFA.



De los pacientes en seguimiento 13 (41.9%) son hombres y 18 (58.1%) son mujeres, los cuales se encontraban en una edad media de 51.7 años (± 13.3). Se aplicó la escala de Charlson, que determina mediante puntaje la relevancia del número y tipo de comorbilidades, como riesgo agregado al ingresar a una unidad médica, del cual se obtuvo que 18 pacientes (58.1%) no presentaban una comorbilidad de impacto, 2 (6.5%) con bajo grado de comorbilidad y 11 (35.5%) con un alto grado de comorbilidad (Tabla 1). En cuanto a otras características basales, la función renal medida por TFG por MDRD al ingreso indica que 18 (58.1%) no presentaron enfermedad renal, 3 (9.7%) ya contaban con enfermedad renal no significativa y 10 presentaban enfermedad renal severa, de los cuales 9 (29%) ya se encontraban en un estadio final, bajo tratamiento sustitutivo de la función renal. De las características basales por laboratorio 26 (83.9%) pacientes mostraban niveles de albúmina que se considera no alteran de manera significativa los niveles de cortisol total en sangre; y 23 (74.2%) mostraban niveles normales de HbA1c o considerados en metas de control (Tabla 1).

Se identificó el sitio de infección al ingreso, encontrando que en su mayoría presentaron pielonefritis (13 pacientes - 41.9%), en segundo lugar peritonitis (6 pacientes – 19.4%) y por último con el mismo número de pacientes cada una, infección de angioacceso, Neumonía y otras causas de infección intraabdominal (3 pacientes cada una – 9.7% cada una) (Tabla 1).

Se aplicaron escalas de severidad en sepsis como APACHEII y SOFA, de los cuales para APACHE II se encontraban 9 (29%) pacientes con un rango de 0 a 4 puntos, 16 (51.6%) de 5 a 9 puntos y 6 (19.4%) con un puntaje mayor a 10; para SOFA se encontró que la mayoría (30 pacientes – 96.8%) se encontraban en un rango de 0 a 8 puntos (Tabla 1).

A la medición de cortisol, se obtuvo una media de 20.4 $\mu\text{g/dl}$ (± 9.02), y de acuerdo a la respuesta a la estrés, tomando un valor por encima del límite de 19 $\mu\text{g/dl}$, se encontró que 14 (45.2%) pacientes tuvieron un valor inapropiadamente normal, y 17 (54.8%) tuvieron valores apropiadamente elevados. A la medición de glucosa en sangre se obtuvo una mediana de 107mg/dl, encontrando en 11 (35.5%) pacientes valores de glucemia normal al ingreso, mientras que 20 (64.5%) presentaban hiperglucemia (Tabla 1).

Tabla 1. Características de la Población

Edad (años)	51.7 ± 13.3
Género	
Mujer	58.1 %
Hombre	41.9 %
Escala de Charlson	
0-1	58.1 %
2	6.5 %
>3	35.5 %
TFG (ml/min)	8*, 107** 67+
E I	32.3 %
E II	25.8 %
E III	9.7 %
E IV	3.2 %
E V	29 %
Albúmina	3.16 ± 0.59
< 2.5 g/dl	16.1 %
≥ 2.5 g/dl	83.9 %
Hb A1c (%)	5*, 7** 5.7+
< 7%	74.2 %
≥ 7%	25.8 %
APACHE II	
0-4	29 %
5-9	51.6%
≥ 10	19.4 %
SOFA	
0-8	96.8 %
≥ 9	3.2 %
Sitio de Infección	
Tejidos blandos	9.7 %
Pielonefritis	41.9 %
Peritonitis	19.4 %
Angioacceso	9.7 %
Neumonía	9.7 %
Abdominal	9.7 %
Cortisol	20.40 ± 9.02
< 19 mcg/dl	45.2 %
≥ 19 mcg/dl	54.8 %
Glucemia (mg/dl)	88*, 130**, 107+

+ Mediana, * Percentila 25, ** Percentila 75

De los 31 pacientes que llevaron seguimiento, 2 fallecieron dentro del lapso de 30 días, 28 fueron egresados por mejoría, y 1 continuó hospitalizado por causas distintas al proceso infeccioso y se dio fin a su seguimiento por cumplir 30 días (Figura 1).

En el análisis de los factores de riesgo para muerte no se encontró asociación para los pacientes que tuvieron un valor inapropiadamente normal de cortisol (OR 0.54, p=0.31); en cuanto a los pacientes que mostraron niveles de glucemia normal al ingreso, tampoco se asoció a un riesgo significativo de muerte (OR 0.82, p=0.43); al realizar la comparación con la suma de ambos factores, normoglucemia y cortisol inapropiadamente normal, se observó una ligera tendencia al incremento del riesgo de muerte sin embargo esto no fue estadísticamente significativo (OR 0.794, p=0.42) (Tabla 2).

Tabla 2. Asociación entre factores de riesgo y mortalidad				
Variable	(n)	OR	IC 95%	p
Cortisol \geq 19 μ g/dl	(2/15)	1		
Cortisol < 19 μ g/dl	(0/14)	0.54	0.017 – 7.859	0.31
Glucosa \geq 100 mg/dl	(2/18)	1		
Glucosa < 100 mg/dl	(0/11)	0.82	0.025 – 11.93	0.43
APACHE < 5	(0/9)	1		
APACHE 5-9	(2/14)	1.27	0.085 – 41.92	0.42
APACHE \geq 10	(0/6)	1.46	0.033 – 64.63	0.39
SOFA < 8	(1/29)	1		
SOFA \geq 9	(1/0)	20.86	0.376 – 1155	0.004*
Charlson \leq 1	(1/17)	1		
Charlson 2	(0/2)	7.14	0.146 – 347.7	0.06
Charlson \geq 3	(1/10)	1.66	0.039 – 69.95	0.35
Cortisol \geq 19 μ g/dl + Glucosa \geq 100 mg/dl	(2/11)	1		
Respuesta discordante**	(0/18)	0.317	0.0098 – 4.587	0.16
Cortisol \geq 19 μ g/dl + Glucosa \geq 100 mg/dl	(2/11)	1		
Cortisol < 19 μ g/dl + Glucosa < 100 mg/dl	(0/7)	0.794	0.023 – 12.2	0.42

**Se refiere al grupo en el que solo el cortisol está bajo, hay glucemia normal o ambas cosas

En el análisis de los factores de riesgo para desarrollo de choque séptico, arrojó valores, aunque con tendencia a mostrar riesgo, aún así no representaban un valor significativo, tanto al comparar cortisol inapropiadamente elevado (OR 0.37, p=0.19), para la normoglucemia (OR 0.576, p=0.31); así como para la combinación de ambos (OR 0.794, p=0.42) (Tabla 3).

Tabla 3. Asociación entre factores de riesgo y desarrollo de choque séptico				
Variable	(n)	OR	IC 95%	p
Cortisol \geq 19 μ g/dl	(3/14)	1		
Cortisol < 19 μ g/dl	(1/13)	0.3702	0.012 – 3.92	0.19
Glucosa \geq 100 mg/dl	(3/17)	1		
Glucosa < 100 mg/dl	(1/10)	0.576	0.019 – 6.184	0.31
APACHE < 5	(0/9)	1		
APACHE 5 – 9	(4/12)	2.88	0.3008 – 81.93	0.17
APACHE \geq 10	(0/6)	1.464	0.033 – 64.63	0.39
SOFA < 8	(3/27)	1		
SOFA \geq 9	(1/0)	7.93	0.174 – 361.5	0.048
Cortisol \geq 19 μ g/dl + Glucosa \geq 100 mg/dl	(2/11)	1		
Respuesta discordante**	(2/16)	0.69	0.064 – 7.539	0.36
Cortisol \geq 19 μ g/dl + Glucosa \geq 100 mg/dl	(2/11)	1		
Cortisol < 19 μ g/dl + Glucosa < 100 mg/dl	(0/7)	0.794	0.023 – 12.2	0.42

**Se refiere al grupo en el que solo el cortisol está bajo, hay glucemia normal o ambas cosas

Por otro lado al comparar las variables bioquímicas con las escalas de severidad ya conocidas, si se encontraron valores significativos, en un intento por correlacionar la respuesta fisiológica al estrés como un marcador de severidad, dando para el cortisol apropiadamente elevado y un APACHE II mayor de 10 puntos, un OR de 30.98 (p 0.0014) (Tabla 4); por otra parte, la relación entre la presencia de hiperglucemia con un APACHE II mayor o igual a 10 puntos presentó un OR de 2.34, sin embargo esto no representó significancia estadística (p 0.199) (Tabla 5). Por último la combinación de hiperglucemia y cortisol apropiadamente elevado en relación a un APACHE II mayor o igual a 10 puntos representó un OR de 12.49 (p 0.012) (Tabla 6), que si bien refleja significancia estadística, esta es menor al ser comparada con la que ofrece el cortisol apropiadamente elevado, como variable única en este rubro.

Tabla 4. Relación entre el cortisol $\geq 19 \mu\text{g/dl}$ y la severidad de la enfermedad

Variable	(n)	OR	IC 95%	P
APACHE < 5	(1/8)	1		
APACHE 5 – 9	(10/6)	11.96	1.432 – 324.9	0.0064
APACHE ≥ 10	(6/0)	30.98	2.35 - 1221	0.0014
SOFA < 8	(16/14)	1		
SOFA ≥ 9	(1/0)	0.87	0.02 – 36.45	0.46

Tabla 5. Relación entre la glucemia $\geq 100 \text{ mg/dl}$ y la severidad de la enfermedad

Variable	(n)	OR	IC 95%	P
APACHE < 5	(4/5)	1		
APACHE 5 – 9	(12/4)	3.53	0.608 – 22.9	0.06
APACHE ≥ 10	(4/2)	2.34	0.264 – 26.91	0.199
SOFA < 8	(19/11)	1		
SOFA ≥ 9	(1/0)	0.584	0.014 – 24.55	0.35

Tabla 6. Relación entre el cortisol $\geq 19 \mu\text{g/dl}$ + la glucemia $\geq 100 \text{ mg/dl}$ y la severidad de la enfermedad

Variable	(n)	OR	IC 95%	P
APACHE < 5	(1/8)	1		
APACHE 5 – 9	(8/8)	7.398	0.884 – 199.5	0.025
APACHE ≥ 10	(4/2)	12.49	1.01 – 438.2	0.012
SOFA < 8	(12/18)	1		
SOFA ≥ 9	(1/0)	1.481	0.035 – 61.56	0.39

DISCUSIÓN

Nuestra población fue bastante homogénea en relación a edad y género, por lo que no consideramos a estas variables influyentes en el resultado de nuestro estudio, si bien todos fueron pacientes menores de 75 años de edad, puesto que a partir de esta edad se ha considerado como factor adverso independiente para un desenlace fatal en estas poblaciones. Otra de las consideraciones en el análisis fue el uso de una escala para determinar el impacto de las comorbilidades en el pronóstico del paciente hospitalizado para lo cual se utilizó a escala de Charlson, sin embargo en su gran mayoría (58.1%) presentaban comorbilidades sin impacto en el desenlace del paciente, con un bajo grado o considerado sin comorbilidad de importancia, así también en el análisis en relación a la mortalidad, no incrementó el riesgo de muerte (OR 1.66, 0.039 – 69.95, $p=0.35$), pues sus resultados no fueron significativos, por lo cual no se consideró significativo para el análisis posterior de los datos (Tabla 2).

Al análisis de los datos basales de laboratorio, se uso sobre todo la tasa de función renal calculada por MDRD, en la cual la gran mayoría como se había comentado en los resultados anteriores se encontraban en rangos de normalidad (58.1%), y los que se encontraban con función muy deteriorada (29%), esto se debe a que se encontraban en estadio final ya bajo tratamiento sustitutivo de la función renal, por lo que la curva de análisis en la gráfica de valores no reflejaba curva de histograma normal; otro dato que se consideró de relevancia para el análisis sobre todo en relación a la hiperglucemia fue el uso de HbA1c, encontrando que la gran mayoría (74.2%) se encontraban en rangos de la normalidad, por lo que no se consideró su análisis en relación a los puntos finales, mortalidad y choque (Tabla 1).

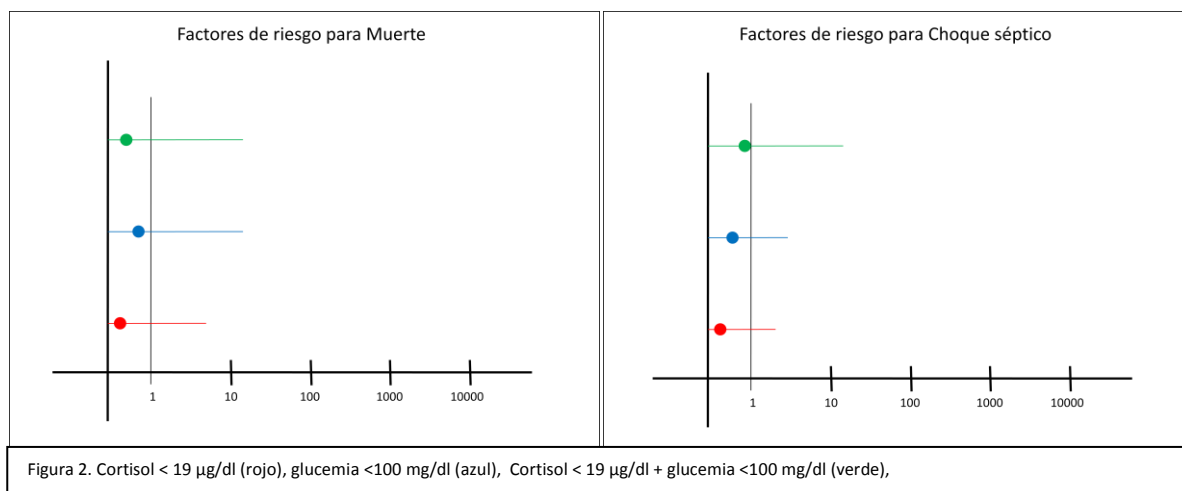
El propósito de este estudio fue el demostrar si fuese de utilidad el uso del cortisol como marcador pronóstico en pacientes con sepsis, así como también con el uso de hiperglucemia considerada de estrés en combinación; para esto se comparó con dos desenlaces, muerte y choque séptico; para lo que se realizó un análisis bivariado, donde se utilizó tanto los niveles de cortisol así como la presencia de hiperglucemia, así como el uso de escalas de severidad de la enfermedad APACHE II y SOFA, las cuales también fueron analizadas en esta población para el riesgo de muerte y choque (Tabla 2).

En el análisis del riesgo de muerte, el valor de cortisol fue dividido en inapropiadamente normal ($<19\mu\text{g/dl}$) y apropiadamente elevado ($\geq 19\mu\text{g/dl}$), de acuerdo a los valores utilizados en CORTICUS, para la respuesta al estrés en el paciente con sepsis; al considerar que la ausencia de elevación del cortisol ante sepsis fuese un factor de mal pronóstico se encontró que esta variable no incrementó el riesgo de mortalidad (OR 0.54, $p=0.31$) (figura 2), en comparación a los que si presentaron cortisol apropiadamente elevado; por otra parte la relación encontrada de riesgo de mortalidad por APACHE II, incluso con un puntaje máximo en esta población de 14, no incremento el riesgo de muerte, y los resultados no fueron estadísticamente significativos, por el contrario, con el uso de SOFA, se encontró que el riesgo de muerte si se incrementó (al subclasificar esta variable de acuerdo al puntaje en 0-8 y ≥ 9), en quienes tuvieron un puntaje mayor a 9 (OR 20.86, $p=0.004$). Sin embargo en el análisis, la subclasificación en dos variables de SOFA, encontramos que para un puntaje mayor de 9 se ha reportado mortalidad mayor a 30%, mientras que en APACHE para nuestros pacientes con el puntaje más alto (10-14), es de 12%; por lo que se consideró que si bien de acuerdo a la comparación de APACHE y cortisol fueron similares, pero en este análisis ninguno de estos representó un incremento en el riesgo de muerte y los resultados no fueron significativos (Tabla 2).

Al analizar la relación del cortisol con el desarrollo de choque, se tomaron en cuenta los mismos valores de corte para el cortisol, en los pacientes que requirieron aminas en el concepto de choque séptico; de igual forma que en el análisis de riesgo de muerte, se comparó con las escalas de severidad de APACHE II y SOFA, utilizando las mismas subclasificaciones para el puntaje de ambas escalas. Los pacientes que presentaron cortisol inapropiadamente normal, no presentaron un riesgo elevado de desarrollar choque séptico (OR 0.3702, $p=0.19$) (figura 2), aún así los valores encontrados para APACHE II tampoco fueron significativos, por otra parte solo los que tenían un SOFA ≥ 9 puntos, presentaron un riesgo a desarrollar choque séptico ($p=0.048$). Aunque los valores encontrados incrementaron de forma leve la posibilidad de riesgo de cortisol en este segundo desenlace, al igual que para el riesgo de muerte, estos valores no fueron estadísticamente significativos (Tabla 3).

Para poder valorar los pacientes que presentaron hiperglucemia, se consideró con hiperglucemia a todos aquellos pacientes que presentaran un valor de glucemia venosa mayor a 100, considerando en riesgo de mal pronóstico aquellos que no presentaban una elevación de la glucemia ante el cuadro de sepsis; de igual forma se comparó esta variable con el riesgo de muerte y de desarrollo de choque séptico. Al analizar

el riesgo de muerte, se encontró que los pacientes que presentaban valores de glucemia menor de 100 mg/dl al ingreso no se incremento el riesgo de muerte (OR 0.82, $p=0.43$) (figura 2). De la misma forma el riesgo de desarrollar choque séptico en pacientes con glucemia normal no se incrementó (OR 0.576, $p=0.31$) en comparación a los que presentaban hiperglucemia ante el cuadro séptico (Tabla 3).



En la consideración de que tanto la elevación de cortisol como de la glucemia en sangre como respuesta ante el cuadro séptico son una respuesta a la par, se realizó el análisis de estas dos variables de forma combinada, tanto para el riesgo de muerte como de desarrollo de choque séptico (figura 2) (Tabla 2 y 3). Se analizó en primer lugar un grupo que llamamos de respuesta paradójica en el que había elevación solo de cortisol, solo de glucemia de que ninguno presentó elevación, como un solo grupo, sin embargo, el riesgo de muerte no se vio incrementado (OR 0.317, $p=0.16$), ni tampoco el riesgo de desarrollo choque séptico (OR 0.69, $p=0.36$). Al considerar como subgrupo solo a los pacientes que presentaron cortisol inapropiadamente normal y normoglucemia en combinación, tanto para riesgo de muerte como para desarrollo de choque séptico, el riesgo no incremento ni mejoró la significancia estadística (OR 0.794, $p=0.42$ y OR 0.794, $p=0.42$ respectivamente) (Tabla 2 y 3).

Si bien para el análisis para riesgo de muerte y desarrollo de choque séptico no se encontraron resultados significativos, al analizar la escala de APACHE II tampoco arrojó datos significativos, sin embargo por el número de pacientes que se lograron reunir estos resultados no pueden ser considerados

concluyentes, y tal vez en relación al APACHE II que tenían estos pacientes no se esperaba alto riesgo de mortalidad o desarrollo de choque séptico, sin embargo durante el desarrollo del análisis encontramos correlación entre los niveles de APACHE II y la elevación de cortisol, por lo que retomamos la hipótesis alterna considerando que si bien la utilidad como marcadores pronósticos relacionados a muerte y choque séptico no es de utilidad, sin embargo como marcadores de respuesta fisiológica al estrés, pueden correlacionar con la severidad de la enfermedad (figura 3).

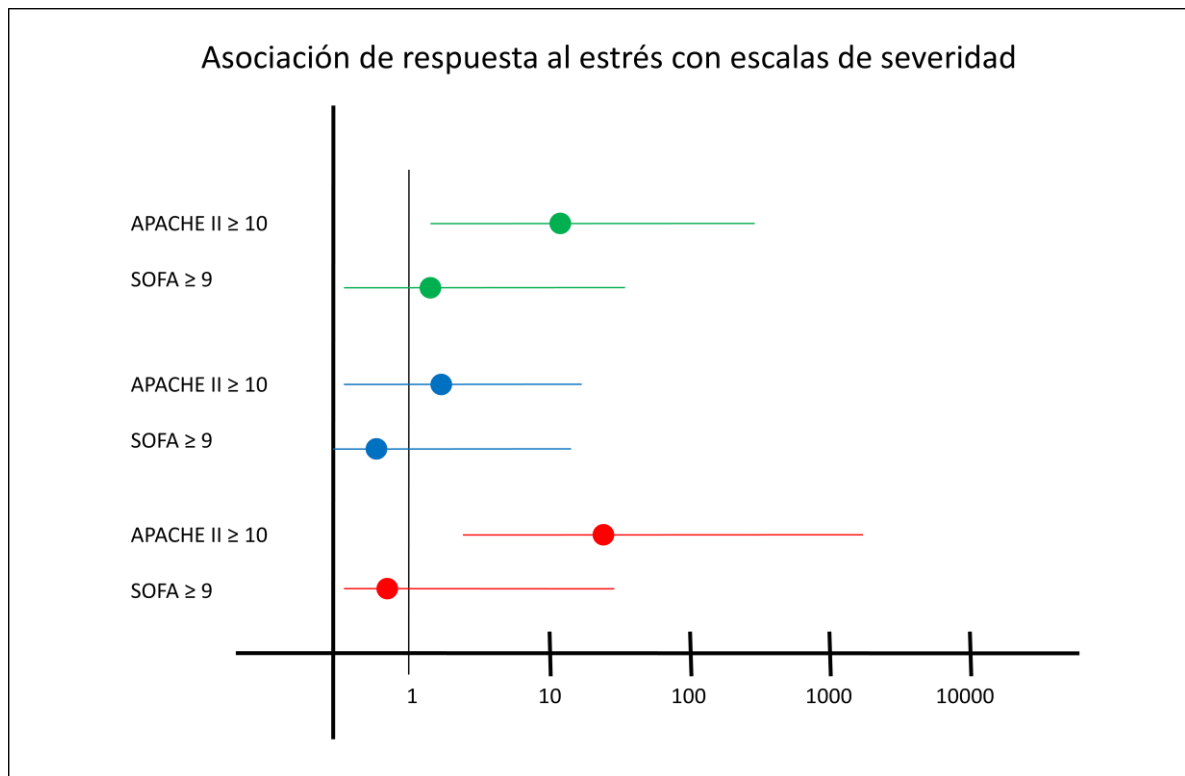


Figura 3. Cortisol ≥ 19 $\mu\text{g/dl}$ (rojo), glucemia ≥ 100 mg/dl (azul), Cortisol ≥ 19 $\mu\text{g/dl}$ + glucemia ≥ 100 mg/dl (verde),

En nuestro último análisis se correlacionó el cortisol apropiadamente elevado y la hiperglucemia, como variables solos y en combinación, en comparación a los puntajes más altos en las escalas pronósticas APACHE II y SOFA. En relación a cortisol apropiadamente elevado se encontraron resultados significativos al comparar con puntajes APACHE de 10-14 (OR 30.98, $p=0.0014$), y con SOFA mayor de 9 (OR 0.87, $p=0.46$) (Tabla 4), si bien es clara que la asociación es mayor con APACHE II, esto probablemente a lo ya comentado, que los puntajes de APACHE II comparados, en relación a los de SOFA en esta población, ofrece un riesgo de mortalidad menor en el APACHE II en comparación al SOFA, lo que pueda significar que la sensibilidad de cortisol para predecir severidad temprana en relación a APACHE II sea de mayor utilidad,

en ausencia de un daño multiorgánico. Por otra parte al utilizar la hiperglucemia como variable de severidad en relación a APACHE II y SOFA no ofreció resultados significativos (OR 2.34, $p=0.199$ y OR 0.584, $p=0.35$) (Tabla 5). En la combinación de cortisol apropiadamente elevado con hiperglucemia de estrés como marcadores conjuntos de severidad de la enfermedad en comparación con APACHE II y SOFA los resultados obtenidos fueron significativos solo al compararse con APACHE II (OR 12.49, $p=0.012$) sin embargo no lo fueron con SOFA (OR 1.481, $p=0.39$) (Tabla 6), de forma similar que con el uso de cortisol como variable sola, sin embargo los resultados fueron menos significativos, lo que pueda relacionar al cortisol con la severidad de la enfermedad de mejor forma que la combinación de cortisol e hiperglucemia (figura 3).

Cabe comentar que en este estudio se ofrecen resultados parciales debido a que no se llegó al número de sujetos requerido para significancia de resultados, sin embargo no se encontró una relación estrecha entre la mortalidad y el desarrollo de choque con las variables consideradas. Por otra parte aunque se trata de una población pequeña, si se encontró relación del cortisol con la respuesta al estrés, como marcador de severidad, en pacientes que no presentaban datos de falla orgánica múltiple, y que podría utilizarse por tanto como un marcador temprano de severidad de la enfermedad, pero para esto se requieren estudios en poblaciones mayores. Por otra parte sería prioritario analizar otros datos como el tiempo en que se inició antibiótico, aislamiento de microorganismos, parámetros hemodinámicos durante el seguimiento, así como probablemente un seguimiento más prolongado, incluso extrahospitalario del paciente incluido en el estudio.

CONCLUSIÓN

En conclusión, por los resultados obtenidos en este estudio, tanto el cortisol, la hiperglucemia de estrés o la combinación de ambos, no son de utilidad como marcadores pronósticos para el riesgo de muerte o desarrollo de choque séptico en los pacientes hospitalizados con sepsis; aunque cabe mencionar, que cuando se comparó solo con choque séptico mejoró en cierto modo la significancia, lo que pueda estar en relación a aquellos pacientes que pudieran desarrollar choque refractario aminas y requieran el uso de esteroides en dosis de estrés; sin embargo debido a que no se llegó al número de sujetos inicialmente

propuestos, los resultados no pueden ser tomados como totalmente concluyentes, aunque el análisis en este estudio no ofreció resultados significativos.

Por otra parte se encontró que debido a la respuesta fisiológica ante un estrés como lo es el estado séptico, la elevación del cortisol puede servir como marcador de severidad en fases tempranas, que si bien la elevación tanto del cortisol como la hiperglucemia ofrecen resultados significativos en comparación a las escalas de severidad ya establecidos, el cortisol mostró mayor significancia estadística como variable sola, lo que además sugiere que puede ser utilizado como marcador de severidad en fases tempranas, en aquellos pacientes que aún no presentan falla orgánica múltiple, o que podría indicar que estos pacientes requieren intensificar las maniobras aplicadas en el tratamiento del paciente con sepsis como prevención ante el empeoramiento de estos pacientes; sin embargo como ya se comentó requiere de estudios posteriores con poblaciones de mayor tamaño para apoyar estas aseveraciones.

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de consentimiento informado

Anexo 2. Hoja de recolección de datos

UMAE. Hospital de Especialidades. CMN Siglo XXI.
Medicina Interna

Hoja de consentimiento informado

Por medio del presente yo _____
doy mi consentimiento al Dr. HaikoNellenHummel y colaboradores para participar en el estudio de investigación titulado "Utilidad de la determinación del cortisol sérico y la hiperglucemia de estrés como marcadores pronósticos en pacientes hospitalizados con sepsis", mismo que consiste en la toma de muestra sanguínea (10 ml) para la determinación de niveles de cortisol sérico total, albúmina, hemoglobina glucosilada y glucemia venosa (la cual implica riesgos mínimos como equimosis postpunción); así como seguimiento y recolección de datos durante su estancia hospitalaria, hasta su egreso o durante 30 días, según sea el caso. En caso de negarme, dicha decisión no repercutirá en lo absoluto en mi tratamiento. El beneficio se verá reflejado en la obtención de datos que puedan respaldar posteriores estudios que implementen estrategias para la atención de pacientes con sepsis.

Dicha investigación no incluye el uso de tratamientos o terapias alternativas o en periodo de experimentación.

Se me ha explicado ampliamente el procedimiento, el cual por parte del grupo de investigación es meramente observacional, y no implica riesgos agregados al padecimiento de mi paciente; conozco de manera precisa la gravedad de la enfermedad y firmo de conformidad.

Firma del paciente _____

Domicilio _____

Fecha _____

Testigos _____

Datos de Investigadores:

Dr. Haiko Nellen Hummel: Jefe de Servicio de Medicina Interna
Dr. Axel Pedraza Montenegro: Residente 4to año Medicina Interna

Avenida Cuauhtemoc 330. Col. Doctores, CP 06720. México, D.F.
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI
Departamento de Medicina Interna

Anexo 2

UMAE. Hospital de Especialidades. CMN Siglo XXI.
Medicina Interna
Hoja de recolección de datos (anverso)

Nombre: _____

No de afiliación: _____ Género: _____ Edad: _____

Antecedentes: _____

Escala de Charlson: _____

Sitio de infección: _____ Signos Vitales: FC: _____ TA: _____ FR: _____ Temp: _____

Criterios para Sepsis: _____

APACHE II: _____ SOFA: _____

TFG (MDRD): _____ CHILD-PUG: _____

Hemoglobina glucosilada: _____ Cortisol sérico: _____ Albúmina: _____ Glucemia: _____

VSG: _____ PCR: _____ Hemoglobina: _____ Leucocitos: _____

Uso de sustancias vasoactivas.

Tipo: _____ Duración: _____ Dosis máxima: _____

Requerimiento de terapia de sustitución renal. Tipo: _____ Número de sesiones: _____

Sobreinfección. Tipo: _____

Uso de esteroide. Tipo: _____ Dosis: _____ Duración: _____

Metas sepsis a las 6 horas: _____ Estancia hospitalaria: _____

Fin de seguimiento. Motivo: Muerte: _____ Egreso por mejoría: _____ Cumplimiento de 30 días _____

SOFA score	1	2	3	4
<i>Respiration</i> PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	< 400	< 300	< 200 with respiratory support	< 100 with respiratory support
<i>Coagulation</i> Platelets x 10 ⁹ /mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
<i>Liver</i> Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	> 12.0 (> 204)
<i>Cardiovascular</i> Hypotension ^a	MAP < 70 mm Hg	Dopamine ≤ 5 or Dobutamine (any dose)	Dopamine < 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 1.5 or epine- phrine > 0.1 or norepine- phrine > 0.1
<i>Central Nervous System</i> Glasgow coma score	13-14	10-12	6-9	< 6
<i>Renal</i> Creatinine, mg/dL (μmol/L) or urine output	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440) or < 500 mL/day	> 5.0 (> 440) or < 200 mL/day

^a adrenergic agents administered for at least one hour (doses given are in μg/kg · min)

Total de puntos: _____

UMAE. Hospital de Especialidades. CMN Siglo XXI.
Medicina Interna
Hoja de recolección de datos (reverso)

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardiaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FIO2 ≥ 0.5 (AaDO2) Si FIO2 ≤ 0.5 (paO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								
				Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
				Enfermedad crónica: Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA) Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar Renal: diálisis crónica Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas					

Total de puntos: _____

Modified Charlson Index

PATHOLOGY	SCORE
Coronary disease	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Peptic ulcer	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Hemiplegia	2
Moderate-severe renal disease	2
Diabetes with damage to target organs	2
Any tumor, leukemia, lymphoma	2
Moderate-severe liver disease	3
Solid metastatic tumor	6
AIDS	6

In addition, for each decade > 50 years 1 extra point is added.

Total de puntos: _____

BIBLIOGRAFÍA

1. Hassan-Smith Z, Cooper M, et al. Overview of the endocrine response to critical illness: How to measure it and when to treat. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; 25: 705-17.
2. Moitra V, Sladen R. Monitoring Endocrine Function. *Anesthesiology Clin*. 2009; 27: 355-64.
3. Khardori R, Adamski A, et al. Infection, Immunity, and Hormones/Endocrine Interactions. *Infect Dis Clin N Am*. 2007; 21: 601-15.
4. Sakharova O, Inzucchi S. Endocrine Assessments During Critical Illness. *Crit Care Clin*. 2007; 23: 467-90.
5. Fareau G, Vassilopoulou-Sellin R. Hypercortisolemia and Infection. *Infect Dis Clin N Am*. 2007; 21: 639-57.
6. Salluh J, Righy C, et al. Cortisol levels and adrenal response in severe community-acquired pneumonia: A systematic review of the literature. *Journal of Critical Care*. 2010; 25: 541 e1-e8.
7. Yi Y, Ling L, et al. Relationship between adrenal function and prognosis in patients with severe sepsis. *Chin Med J* 2007; 120(18): 1578-82.
8. Venkatesh B, Cohen J, et al. Evidence of altered cortisol metabolism in critically ill patients: a prospective study. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 1746-53.
9. Batzofin B, Sprung Ch, et al. The use of steroids in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; 25: 735-43.
10. Ribas V, Vellido A, et al. Severe sepsis mortality prediction with logistic regresión over latent factors. *Expert Systems with Applications*. 2012; 39: 1937- 43.
11. Yang Y, Soong K, et al. The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis. *Journal of Critical Care*. 2010; 25: 398-405.
12. Schuetz P, Jones A, et al. Diabetes Is Not Associated With Increateed Mortality in Emergency Department Patients With Sepsis. *Annals of Emergency Meidicine*. 2011; 58: 438-44.
13. Maxime V, Lesur O, et al. Adrenal Insufficiency in Septic Shock. *Clin Chest Med*. 2009. 30; 17-27.
14. Tiruvoipati R, Chiezey B, et al. Stress hyperglycemia may not be harmful in critically ill patients with sepsis. *Journal of Critical Care*. 2012; 27: 153-58.

15. Yeager M, Rassias A, et al. Pretreatment with stress cortisol enhances the human systemic inflammatory response to bacterial endotoxin. *Crit Care Med.* 2009; 37: 1-17.
16. Khardori R, Castillo D. Endocrine and metabolic changes during sepsis. *Med Clin N Am.* 2012; 96: 1095-1105.
17. Schuster K, Macleod J, et al. Adrenocorticotrophic hormone and cortisol response to corticotrophin releasing hormone in the critically ill- a novel assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *The American Journal of Surgery.* 2012; 203: 205-10.
18. Venkatesh B, Cohen J. Adrenocortical dysfunction in septic shock – A sick euadrenal state. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2011; 25: 719- 33.
19. Nylén E, Seam N, et al. Endocrine Markers of Severity and Prognosis in Critical Illnes. *Crit Care Clin.* 2006; 22: 161-79.
20. Roy J, Gatt M, et al. The metabolic response to sepsis: relevance to treatment. *Surgery.* 2012; 30: 679-86.
21. Boonen E, Vervenne H, et al. Reduced Cortisol Metabolism during Critical Illness. *N Engl J Med.* 2013. 368: 1477-88.