



FACULTAD DE MEDICINA  
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE

NIVELES DE CORTISOL SÉRICO Y MORTALIDAD EN LOS PACIENTES  
HOSPITALIZADOS EN TERAPIA INTENSIVA DEL CENTRO MEDICO  
NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**TESIS DE POSTGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

**ENDOCRINOLOGIA**

PRESENTA

**DR. ISMAEL GONZÁLEZ GUZMÁN**

ASESORES DE TESIS

DRA. ALMA VERGARA LOPEZ

DR. MIGUEL ANGEL GUILLÉN GONZALEZ

**MÉXICO, D.F.**

**2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

<b>ÍNDICE</b>	<b>PÁGINA</b>
INTRODUCCIÓN.....	I
PREFACIO.....	II
PROLOGO.....	III
RESUMEN.....	IV
PROBLEMA.....	V
MARCO TEORICO.....	1
OBJETIVO.....	11
HIPÓTESIS.....	12
JUSTIFICACIÓN.....	13
DISEÑO EXPERIMENTAL.....	14
MATERIAL Y METODOS.....	15
RESULTADOS.....	16
CONCLUSIÓN.....	28
DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES.....	29
ANEXOS.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31

## INTRODUCCIÓN

Los signos cardinales de la inflamación fueron descritos por primera vez hace 2000 años por Celso y Eustaquio descubrió la glándula suprarrenal hace 500 años, pero no fue hasta 1936 cuando Selye notó que las ratas expuestas a estrés, desarrollaban crecimiento de las glándulas suprarrenales. El cortisol, principal producto de estas glándulas se aisló por primera vez por Kendall y Reichstein en los finales de 1940, estos científicos junto con Hench, recibieron el premio Nobel en Fisiología y Medicina.

En años recientes, nuestro entendimiento de las interacciones entre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el sistema inmune se ha extendido enormemente.

Esta tesis tiene la finalidad de extender el conocimiento de la función del cortisol sérico en las enfermedades graves así como tratar de entender las implicaciones de esta hormona en los pacientes en estado crítico.

## **PREFACIO**

La insuficiencia suprarrenal en los pacientes críticos se ha descrito en los últimos 30 años, existen diferentes criterios para su diagnóstico y el tratamiento aún está en debate, a continuación se inicia con una descripción de la función del cortisol en los pacientes críticos y como su mecanismo molecular tiene una implicación en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes graves.

## **PRÓLOGO**

Las enfermedades críticas inducen una respuesta de adaptación aguda a estímulos específicos y respuestas generalizadas cuando los trastornos son mayores y sostenidos. Una adaptación apropiada del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) hacia el estrés es esencial para la supervivencia.

## RESUMEN

La insuficiencia suprarrenal se diagnostica cuando los niveles de cortisol sérico se encuentran por debajo de 25  $\mu\text{g/dL}$ , estos niveles se han observado en pacientes con choque séptico así como en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, este estudio tiene la finalidad de establecer si el nivel de cortisol sérico en los pacientes en terapia intensiva es un factor de riesgo que aumente la mortalidad en estos pacientes

*Diseño.* estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal, que inició el 1 de abril del 2007 y terminó el 31 de julio del 2007, se calculó una muestra de 88 pacientes con un poder del 80%, el objetivo primario es cuantificar la mortalidad de los pacientes hospitalizados en terapia intensiva cuando los niveles de cortisol sérico se encuentran por debajo de 25  $\mu\text{g/dL}$

*Metodología.* Se recolectaron muestras de cortisol sérico entre las 6 y 8 am de la mañana en los pacientes de recién ingreso en la terapia intensiva, se dio seguimiento en cada paciente anotando los días en terapia intensiva así como su estado a los 28 días de haber ingresado al estudio

*Resultados.* Los pacientes que se encuentran en terapia intensiva con un cortisol sérico menor a 25  $\mu\text{g/dL}$  tienen una mortalidad de 15.15%, mientras que los pacientes con niveles séricos de cortisol sérico por arriba de 25  $\mu\text{g/dL}$  tienen una mortalidad de 18.18%, así como los pacientes con niveles de cortisol sérico por arriba de 45  $\mu\text{g/dL}$  tienen un riesgo de mortalidad de 2.54 veces más que la población con niveles de cortisol por debajo de 25  $\mu\text{g/dL}$  que tienen un riesgo de mortalidad de 0.54 veces.

*Conclusiones* los pacientes que se encuentran en terapia intensiva tienen mayor riesgo de mortalidad cuando los niveles de cortisol sérico se encuentran por arriba de 45  $\mu\text{g/dL}$ .

## **PROBLEMA**

La insuficiencia suprarrenal es una patología común en los pacientes que se encuentran hospitalizados en una terapia intensiva, además de que es una enfermedad subdiagnosticada por el clínico, ya que las manifestaciones clínicas y bioquímicas se manifiestan en una forma muy tardía o pueden ser tan sutiles que el médico no las detecta, el no diagnosticar a un paciente con insuficiencia suprarrenal aumenta la mortalidad en los pacientes hospitalizados en la terapia intensiva.

## MARCO TEÓRICO

El aumento en los niveles circulantes de esteroides adrenales son la consecuencia de una activación aguda y marcada de la adenohipófisis la cual secreta hormona liberadora de adrenocorticotropina (ACTH) y de la activación del hipotálamo quien libera hormona liberadora de corticotropina (CRH). Esta respuesta sucede bajo la influencia de funciones corticales, espinales y baroreceptores periféricos. Además existen variaciones relacionadas con la enfermedades en la capacidad de unión de las proteínas circulantes como en el caso de globulina transportadora de cortisol (GTC) y albúmina, lo que genera niveles fluctuantes de hormonas libres durante las enfermedades críticas. Las respuestas tisulares y celulares a las hormonas libres pueden variar en forma importante por la actividad y número de receptores celulares así como por sus vías de señalización. La vida media del cortisol se aumenta durante el estrés debido a una disminución en la tasa de eliminación hepática así como a la inactivación enzimática renal de cortisol hacia cortisona provocada por la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa II. Las respuestas inmuno-neuro-endocrinas son bidireccionales, mutuamente potenciales y atenuantes. Por otro lado las citocinas y los productos bacterianos son capaces de modular la respuesta del eje HHA en cada nivel.

El cortisol sérico es considerado el glucocorticoide mas activo y es esencial para la adaptación y mantenimiento de la homeostasis durante una enfermedad crítica. Es una hormona con múltiples acciones en todos los tejidos y regula numerosas acciones del metabolismo, crecimiento y funcionamiento fisiológico por estas características el cortisol es esencial para la sobrevivencia en las enfermedades críticas.

### ACCIONES MOLECULARES DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides ejercen su efecto al unirse al receptor de intracelular (GR) una proteína de 90 kilodaltons, todas las células presentar GR, estos se encuentran en el citoplasma celular y se translocan al núcleo en donde se unen a fracciones específicas de DNA. En la ausencia de la hormona, los GR se asocian con complejos de proteínas, que incluyen la proteína de golpe de calor-90 (HSP-90) y la proteína de golpe de calor-56 (HSP-56), la función de estos complejos es mantener en forma inactiva el GR; cuando es activado por su ligando, los GR se dimerizan y se unen a su elemento de respuesta el cual se localizan en genes específicos, que activan o reprimen la transcripción del material genético. Los receptores activados también se unen como monómeros a factores de transcripción nuclear como el factor nuclear- $\kappa\beta$  y la proteína activadora-1.

Propiedades metabólicas de los glucocorticoides.

Los glucocorticoides aumentan los niveles sericos de glucosa, lo que facilita la disposición de glucosa a las células durante la fase aguda y crónica del estrés. Este efecto se logra gracias a la estimulación de la gluconeogénesis hepática y

mediante la inhibición de la captura de glucosa por el tejido adiposo. La gluconeogénesis hepática es estimulada al aumentar la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxinasa y la glucosa-6 fosfatasa, como resultado de la unión de los glucocorticoides a sus elementos de respuesta en los genes de estas enzimas, además de que estimulan la liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo y la liberación de aminoácidos desde el tejido muscular.

#### Propiedades cardiovasculares

Los glucocorticoides son permisivas para que haya una respuesta cardiovascular normal de los tejidos, a la angiotensina II, adrenalina y noradrenalina, lo que contribuye al mantenimiento de la contractilidad miocárdica, el tono vascular y la presión arterial. Estos efectos son mediados parcialmente por el aumento en la transcripción y expresión de los receptores de estas hormonas, además de que los glucocorticoides se requieren para la síntesis de la bomba de ATP y catecolaminas. Otros efectos de los esteroides suprarrenales es que disminuyen la producción de óxido nítrico, que es un vasodilatador muy potente que modula la permeabilidad vascular.

#### Acciones anti-inflamatorias e inmunosupresivas

Los glucocorticoides tiene acciones inmunosupresivas y anti-inflamatorias, que son mediadas mediante receptores específicos. Estas hormonas influyen la mayoría de las células que participan en las reacciones inflamatorias e inmunes, que incluyen a los linfocitos, natural killers, monocitos, macrófagos, eosinófilos, neutrófilos, mastocitos y basófilos, disminuyen tanto su función como su acumulación. La mayoría de su acción es a consecuencia de la modulación en la producción de ciertas citocinas como la Interleucina (IL) -1, IL-2, IL-3, IL-6, interferón  $\gamma$ , factor de necrosis tumoral -  $\alpha$ , quimosinas, eicosanoides, complemento, bradicinina e histamina. Los glucocorticoides median esta acción al inhibir la transcripción del factor nuclear- $\kappa$ B. Esta inhibición es mediada por la inducción de la proteína inhibitoria  $I\kappa B\alpha$ , además de aumentar la secreción y producción de factores anti-inflamatorios como el antagonista del receptor de IL-1, el receptor soluble del FNT y la IL-10. Otras proteínas que su síntesis se encuentra bloqueada son la ciclooxigenasa-2 y la fosfolipasa A2.

Característicamente cualquier evento agudo provoca un aumento en la secreción de cortisol y otros esteroides adrenales, esto es mediado por la elevación rápida de la ACTH que tiene una vida media muy corta que a su vez es estimulada por la CRH, vasopresina, citocinas y el sistema noradrenérgico. La producción de cortisol en las células adrenocorticales en respuesta a la ACTH ocurre en minutos y comienza con el rompimiento enzimático de la cadena lateral del colesterol para general pregnenolona y mediante enzimas adicionales se genera el cortisol. Durante las enfermedades críticas la retroalimentación normal del sistema se llega a alterar, además de que el ciclo circadiano del cortisol se encuentra alterado de forma principal en la noche cuando el nadir se presenta. Los niveles plasmáticos de esta hormona varían en la mayoría de los estudios. La persistencia de la

secreción pulsátil puede explicar esta variabilidad. Además la variabilidad entre cada ensayo y entre cada individuo, así como la eficacia de medir cortisol total o libre explica la variabilidad de los niveles de cortisol durante el estrés. Además durante las enfermedades agudas, los efectos biológicos de cortisol aumentan ya que existe una disminución de la globulina transportadora del cortisol y un aumento en la sensibilidad y número de receptores al cortisol.

Esta respuesta aguda típicamente dura unas pocas horas o hasta días y si la recuperación o la muerte no ocurren en este tiempo en la terapia intensiva, la enfermedad crítica puede prolongarse. Y aunque la tecnología ha evolucionado y ha mejorado la atención de los pacientes críticos, la respuesta neuroendocrina en esta fase crónica subsecuente se considera insuficiente mas que benéfica para esta adaptación crónica a una enfermedad severa.

Hormonalmente durante esta fase prolongada de enfermedad crítica que puede durar de semanas a meses existe una disociación entre los niveles elevados de cortisol sérico y los niveles bajos de ACTH, lo que sugiere que existen algunos mecanismos no ACTH que median la respuesta de la corteza adrenal. Las citocinas y otros factores circulantes pueden suprimir la síntesis de HLAC, la endotelina 1, los péptidos natriuréticos atriales, y la pro-adrenomedulina se encuentran elevados cuando la ACTH se encuentra suprimida. Además, a pesar de un aumento en los niveles de renina, paradójicamente, existe una disminución en la concentración de aldosterona sobre todo cuando la enfermedad crítica se prolonga.

Metabólicamente existe un retraso y supresión de los procesos anabólicos, resultando en las características clínicas típicas de la enfermedad crítica prolongada, como la caquexia, disminución del tejido muscular, polineuropatía y distrofia. Estos cambios asemejan, las características clínicas del síndrome de Cushing.

La dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) es el esteroide adrenal más abundante en la circulación de los seres humanos, las glándulas adrenales secretan tanto DHEAS como dehidroepiandrosterona libre (DHEA), siendo esta última la biológicamente activa, esta última se convierte a esteroides sexuales y otros intermediarios con distintas actividades. La conversión de DHEA sulfotransferasa (SULT2A1) es el paso limitante que regula el equilibrio entre DHEA y DHEAS. La SULT2A1 se encuentra con regulación a la baja en pacientes con sepsis lo que sugiere que los niveles de DHEAS no reflejan en forma apropiada el pool de la DHEA que es la hormona biológicamente activa. Se ha demostrado además en roedores con choque séptico que la administración de DHEA es benéfica. El cortisol sérico se encuentra elevado mientras la DHEAS disminuido en los pacientes con choque séptico así como en los pacientes politraumatizados, pero cuando los niveles de DHEA se comparan contra controles sanos esta hormona se encuentra elevada en sepsis pero disminuida posterior al trauma. En pacientes con mayor gravedad, tienen una concentración mayor del cortisol y menor de DHEA con un índice de cortisol a DHEA aumentado. Similarmente el índice cortisol/DHEA se encuentra aumentado en los pacientes

que fallecen por choque séptico mientras que los pacientes que sobreviven al choque séptico tienen niveles similares que los controles.

Este hallazgo se ha interpretado como un cambio de la biosíntesis de andrógenos hacia la biosíntesis de glucocorticoides, de acuerdo a esto el hipogonadismo agudo y sostenido en ambos sexos se observa durante cualquier enfermedad crítica.

Esta constelación de hallazgos sugiere un cambio intra-adrenal mediado por estrés, del metabolismo de la pregnenolona de la ruta de mineralocorticoides y andrógenos hacia la ruta de la producción de cortisol, lo que indica un reajuste entre las hormonas inmunoestimuladoras (DHEA) y las hormonas inmunodepresoras (cortisol), pero este ajuste también falla ya que en la actualidad existe hasta un aumento de 20 veces en la incidencia de insuficiencia adrenal en los pacientes hospitalizados en terapia intensiva que cursan con una estancia mayor a 14 días.

El aumento en los niveles circulantes de cortisol sérico reflejan la severidad y la mortalidad de la enfermedad, en forma similar las concentraciones de cortisol previo a la cirugía y posterior a la cirugía reflejan el grado de estrés quirúrgico, los niveles máximos de cortisol se logran en el postoperatorio inmediato cerca del tiempo de extubación. Los niveles de cortisol posterior a un evento quirúrgico mayor asemejan los niveles de cortisol que se observan en la fase aguda del choque séptico, aunque en la fase aguda de la enfermedad crítica, la actividad secretora del eje HHA es esencialmente mantenida e incluso se aumenta, es durante la fase crónica cuando disminuye la actividad, es decir unas semanas después de que se prolonga una enfermedad aguda, los pacientes no sobrevivientes de sepsis son los que reflejan los niveles más bajos de DHEAS, lo que sugiere que la DHEA puede ser un marcador pronóstico y signo de una reserva adrenal disminuida durante la enfermedad crítica. Durante la enfermedad severa, las comorbilidades así como el uso de algunos agentes farmacológicos como el etomidato, los opioides y el ketoconazol así como los mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral y las interleucinas pueden alterar una respuesta apropiada al estrés del eje HHA. El rango interindividual del cortisol sérico medido en un estado de estrés puede ser muy amplio.

Las características y la extensión de la respuesta del eje HHA también varía a diferentes edades. Esta dispersión de los resultados complican la diferenciación de una respuesta normal adrenal de una respuesta anormal, en el curso de una enfermedad crítica.

Los términos de insuficiencia adrenal funcional o relativa, se han propuesto para aquellos pacientes con choque séptico con hipotensión que responden hemodinámicamente posterior a la administración de cortisol. En estos pacientes los niveles de cortisol aunque se encuentren en rangos normales o incluso elevados se consideran inadecuados para la severidad del estrés y el paciente por lo tanto es incapaz de responder a cualquier estrés adicional que se agregue.

La insuficiencia suprarrenal es difícil de discernir clínicamente y tiene que ser buscada en forma activa por el médico tratante, además no existen marcadores clínicos lo suficientemente exactos, parcialmente debido a la falta de referencia estándar.

Citocinas y el eje hipotálamo – hipofisiario – adrenal.

El eje HHA y la respuesta inmune se encuentran relacionados mediante una retroalimentación negativa en la que, las células inmunes activadas producen citocinas que tienen acción a nivel del sistema nervioso. La activación del eje HHA por citocinas específicas aumentan la secreción del cortisol que a su vez suprime la reacción inmune y por lo tanto disminuye la producción de citocinas. La IL – 1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y la IL-6 administradas periféricamente aumentan la actividad del eje HHA aumentando los niveles de HLC, HLAC y de cortisol. Las citocinas también afectan directamente la hipófisis y la corteza adrenal.

La IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 y el factor de necrosis tumoral –  $\alpha$ , estimulan la secreción de HLAC, mientras que la IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y la IL-6 estimulan la producción de cortisol a nivel adrenal.

Pero también las citocinas tienen la capacidad de suprimir el eje HHA así como la función de los receptores de glucocorticoides. La elevación crónica de IL-6 impide la secreción de HLAC estimulada por HLC y un número de estudios clínicos han reportado niveles inapropiadamente bajos de HLAC en pacientes con sepsis severa y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. De igual forma se ha demostrado con el factor de necrosis tumoral – $\alpha$ , este factor junto con a corticoestatina inhiben la función de la glándula suprarrenal. La corticoestatina o también conocida como defensina es un péptido producido por las células del sistema inmune, su valor aumenta a más de 20 veces en animales con infección u otras formas de estrés. El factor de necrosis tumoral- $\alpha$  se ha observado que disminuye la síntesis de cortisol al inhibir las acciones de la HLAC y de angiotensina –II en las células adrenales. Las citocinas pro inflamatorias además tienen influencia en la regulación tanto en el número como en la expresión y función de los receptores a glucocorticoides. La IL-1 $\alpha$ , se ha demostrado que disminuye la translocación de los receptores de glucocorticoides así como su transcripción. La vida media del cortisol se ha demostrado que se encuentra elevada en los pacientes con sepsis, esto puede ser el reflejo de un número disminuido de receptores de glucocorticoides o una disminución de la afinidad del receptor a su ligando. La actividad disminuida de las enzimas gluconeogénicas durante la endotoxemia, a pesar de niveles elevados de glucocorticoides establece que existe cierta resistencia a la acción intracelular de los glucocorticoides durante la sepsis. Estos datos apoyan el concepto que los mediadores que son secretados durante la sepsis pueden estimular o inhibir la síntesis de cortisol por acciones en el eje HHA y en el receptor del cortisol.

## LA RESPUESTA DEL CORTISOL AL ESTRÉS

El estrés puede provenir de varias fuentes que incluye el frío, la fiebre, infección, trauma, trastornos emocionales, quemaduras, agentes inflamatorios, dolor,

hipotensión, ejercicio, hemorragia y otros eventos que alteren la homeostasis del paciente que activan además el eje HHA y a su vez la secreción de cortisol. Existe gran controversia acerca de cual nivel de cortisol es el adecuado para el estrés.

La mayoría de los textos y artículos publicados refieren que una respuesta normal de cortisol al estrés es de 18 a 20  $\mu\text{g/dL}$ , pero este valor se estableció a partir de la respuesta del cortisol posterior a la administración de 250  $\mu\text{g}$  de ACTH y a la respuesta del cortisol posterior a la administración de insulina con la finalidad de provocar hipoglucemia. La respuesta del cortisol puede variar dependiendo de los niveles de hipoglucemia que se generen, usualmente los niveles de cortisol aumentan por arriba de 25  $\mu\text{g/dL}$ , cuando los niveles de glucosa se encuentran por debajo de 30  $\text{mg/dL}$ , mientras que niveles moderados de hipoglucemia, entre 40 a 60  $\text{mg/dL}$ , producen niveles de cortisol por arriba de 20  $\mu\text{g/dL}$ .

Las enfermedades críticas, activan el sistema HHA a partir de diferentes mecanismos y la cinética de la respuesta difiere de aquéllas que se describieron anteriormente. El dolor, la fiebre, la hipovolemia, la hipotensión y el daño tisular resultan en un aumento sostenido en la secreción de HACT y de cortisol, así como la pérdida de la variación diurna de estas hormonas. Durante los procedimientos quirúrgicos, como la laparotomía exploradora, la HACT y el cortisol, aumentan rápidamente durante el periodo postoperatorio inmediato y disminuye a niveles basales en las próximas 72 horas, la magnitud del aumento postoperatorio en los niveles de cortisol sérico se correlaciona con la magnitud de la cirugía y se genera un pico entre 30  $\mu\text{g/dL}$  y 45  $\mu\text{g/dL}$  en pacientes que son sometidos a cirugías extensas. Durante las enfermedades graves los niveles de cortisol tienden a ser mayores que en los pacientes que fueron sometidos a cirugía. En pacientes con trauma múltiple, los niveles de cortisol sérico son mayores a 30  $\mu\text{g/dL}$  por al menos una semana con niveles máximos entre 40  $\mu\text{g/dL}$  y 50  $\mu\text{g/dL}$ , los niveles de cortisol se encuentran aumentados en los pacientes que se encuentran hospitalizados en terapia intensiva con los niveles máximos en aquellos con los índices de severidad mayor y en aquellos con mayor mortalidad. En un estudio realizado por Rothwell y Lawler se cuantificaron los niveles de cortisol sérico en el momento de su ingreso a terapia intensiva en 260 pacientes, en este estudio los niveles promedio de cortisol fueron de 27  $\mu\text{g/dL}$  en los pacientes que sobrevivieron en comparación con un nivel promedio de 47  $\mu\text{g/dL}$  en aquellos que no sobrevivieron. Estos datos claramente demuestran que el grado de activación del eje HHA se relaciona con la severidad del factor estresante, basados en estos datos se cree que niveles de cortisol tomados al azar en pacientes que se encuentran en un estado crítico, sus niveles de cortisol sérico deben de ser mayores de 25  $\mu\text{g/dL}$ , además también se cree que niveles mayores deben de ser apropiados en pacientes con choque séptico debido a una resistencia tisular al cortisol.

El uso de este nivel tomado al azar mayor a 25  $\mu\text{g/dL}$  para el diagnóstico de una adecuada respuesta del cortisol al estrés se encuentra descrito en la mayoría de la literatura, aun que diferentes valores se han descrito en diferentes series por ejemplo, Melby y Spink reportaron niveles promedios de cortisol de 63  $\mu\text{g/dL}$  en 20 pacientes con choque con un rango entre los 30  $\mu\text{g/dL}$  a los 160  $\mu\text{g/dL}$ . Schein y

colaboradores reportaron niveles promedios de cortisol de 50.7  $\mu\text{g/dL}$  con un rango entre 5.6  $\mu\text{g/dL}$  y 400  $\mu\text{g/dL}$  en 37 pacientes con choque séptico y solo el 8% de estos pacientes tuvieron niveles menores a 25  $\mu\text{g/dL}$ . Drucker y Shandling reportaron un nivel promedio de cortisol sérico de 45  $\mu\text{g/dL}$  en 40 pacientes médicos en terapia intensiva. Chernow y colaboradores reportaron niveles promedios de cortisol serico de 32  $\mu\text{g/dL}$  una hora posterior a un estrés moderado (colecistecomía). En pacientes con trauma múltiple se han reportado niveles promedio de 45  $\mu\text{g/dL}$  y en pacientes con sepsis de 48  $\mu\text{g/dL}$ . Otros autores como Rivers estudiaron el eje HHA en un grupo de pacientes quirúrgicos dependiente de vasopresores. En un subgrupo de pacientes tratados con corticoides, el cortisol sérico basal fue de 49  $\mu\text{g/dL}$  en aquellos pacientes que no respondieron a esteroides y de 20  $\mu\text{g/dL}$  en pacientes que fueron destetados de los vasopresores en las primeras 24 horas de haber iniciado el tratamiento con esteroides, este estudio sugiere que los niveles de cortisol menores a 25  $\mu\text{g/dL}$  están asociados con una hipotensión que responderá a esteroides.

Es necesario aclarar que no existe un nivel de cortisol serico absoluto que distinga entre una adecuada o insuficiente respuesta adrenal, pero basado en la evidencia actual, se cree que una muestra sérica de cortisol tomada al azar debe de interpretarse en conjunto con la severidad y un cortisol de 25  $\mu\text{g/dL}$  es útil para establecer si existe una adecuada respuesta a una enfermedad crítica, además este valor debe de interpretarse en conjunto con la respuesta clínica al tratamiento sustitutivo con esteroides.

#### *Diagnostico de la insuficiencia hipotalámica hipofisiaria suprarrenal*

Debido a que no existe una forma útil, al menos clínicamente para valorar la acción celular del cortisol, en los pacientes críticos, el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal se basa en la medición de los niveles de cortisol serico, esta medición como ya se comento anteriormente ha generado confusión y debate acerca de los niveles ideales. Tradicionalmente la integridad del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal se ha valorado mediante la prueba de estimulación corta con corticotropina, esta prueba se realiza usualmente administrando 250  $\mu\text{g}$  de corticotropina sintética vía intravenosa y obteniendo muestras séricas de cortisol previo a la administración a los 30 minutos y 60 minutos posterior a la administración de corticotropina. Una muestra de cortisol entre los 30 minutos y 60 minutos menor a 18  $\mu\text{g/dL}$  o un aumento en la concentración de cortisol menor a 9  $\mu\text{g/dL}$  se ha utilizado como diagnostico de insuficiencia suprarrenal.

Esta prueba se utiliza para valorar la reserva suprarrenal en pacientes con enfermedades que destruyen la glándula suprarrenal, y se basa en la respuesta normal de sujetos no estresados y sanos, por lo tanto la mayoría de los endocrinólogos cree que esta prueba carece de sensibilidad para el diagnostico de insuficiencia suprarrenal. Como se comentó anteriormente un nivel sérico de cortisol de 18  $\mu\text{g/dL}$  es inapropiadamente bajo para pacientes que se encuentran en una situación crítica. Normalmente los pacientes graves o críticos deberán de aumentar sus niveles de cortisol por arriba de 25  $\mu\text{g/dL}$ , pero otra de los sesgos de esta prueba es que la dosis de 250  $\mu\text{g}$  de corticotropina es suprafisiológica (mas

de 100 veces los niveles normales de ACTH en los pacientes graves), los niveles tan elevados de corticotropina obtenidos con una dosis de 250  $\mu\text{g}$  puede sobrepasar la resistencia adrenal a la ACTH y resultar en una respuesta normal del cortisol, es necesario mencionar que los pacientes con una respuesta normal a esta prueba pueden tener una respuesta anormal al estrés, esto se demostró por Borst y colaboradores, cuando se describieron a 4 pacientes con enfermedad hipofisiaria en quienes la prueba estándar de dosis alta de corticotropina resultó normal, estos pacientes no pudieron responder adecuadamente a la hipoglucemia generada por insulina, y esta prueba discordante ha sido reportada ya por otros autores.

Debido a que la prueba con dosis altas (250  $\mu\text{g}$ ) de corticotropina carece de sensibilidad, otros autores han utilizado la prueba con dosis bajas ACTH de 1 a 2  $\mu\text{g}$  para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. Esta prueba se ha utilizado en varios estudios, en uno de ellos se incluyeron 59 pacientes con choque séptico, 11 pacientes es decir el 18% no tuvieron respuesta con las dosis bajas de ACTH, pero respondieron con la prueba de dosis altas de ACTH, por lo que se cree que estos pacientes que no respondieron cursaron con resistencia adrenal a la ACTH. Usando la respuesta del cortisol provocada por hipotensión, prueba que se considera como el estándar de oro para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, siempre y cuando se utilice un punto de corte de 25  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , la prueba con dosis bajas de ACTH tiene una sensibilidad del 69% mientras que la prueba con dosis altas de ACTH tiene una sensibilidad del 42%. En otro estudio de insuficiencia suprarrenal en pacientes graves con infección por virus de la inmunodeficiencia humana, la sensibilidad de la prueba con dosis bajas de ACTH fue de 62% mientras que la prueba con dosis elevada de ACTH fue de 29%, debido a que también a prueba con dosis baja de corticotropina tiene una sensibilidad baja se recomienda utilizar un punto de corte de 25  $\text{mg}/\text{dL}$  como la prueba de elección para los pacientes que se encuentran hospitalizados en terapia intensiva, mientras que la reserva adrenal se puede determinar con la prueba con dosis baja de corticotropina.

Los cambios en los niveles de cortisol posterior a la estimulación con corticotropina ( $\Delta\text{max}$ ) es utilizada por algunos médicos para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal. Este cambio es un indicador de la reserva adrenal más que de la función adrenal. El aumento de cortisol posterior a la administración de corticotropina no debe de utilizarse para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, ya que un paciente que se encuentra en estrés máximo puede estar secretando la cantidad máxima de cortisol que sus glándulas suprarrenales pueden sintetizar. El paciente puede tener niveles apropiadamente elevados de cortisol pero pueden ser incapaces de responder a la inyección con corticotropina, por ejemplo un paciente grave puede tener niveles basales de cortisol de 54  $\mu\text{g}/\text{dL}$  y aumentan a 57  $\mu\text{g}/\text{dL}$  con corticotropina y pueden no tener insuficiencia suprarrenal, por lo tanto es más importante el nivel absoluto que el  $\Delta\text{max}$ .

Lo importante en el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal en los pacientes críticos no es solo valorar la respuesta suprarrenal, sino también valorar la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal ya que cualquier defecto en los

componentes del eje causan frecuentemente insuficiencia suprarrenal. El estrés endógeno como la hipotensión, la hipoxemia, la fiebre y la hipoglucemia son estímulos superiores, para probar la integridad del eje HHA, que la prueba con corticotropina sintética.

Estos agentes endógenos de estrés prueban la función de todo el eje HHA y por lo tanto son las mejores pruebas para estudiar las glándulas suprarrenales, la prueba con ACTH sintética no es necesaria para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal en los pacientes severamente estresados ya que el eje HHA generalmente está máximamente activado. En estos pacientes una muestra al azar de cortisol provee información de la integridad de todo el eje hipotalámico hipofisiario adrenal. En pacientes que no se encuentren en un grado suficiente de estrés es decir, que no cursen con hipotensión, hipoxemia, o dolor, la prueba con dosis bajas de ACTH deberá de utilizarse para valorar solamente la reserva adrenal.

La respuesta del cortisol a la estimulación con dosis baja de corticotropina puede no reflejar en forma adecuada la respuesta adrenal en los casos de estrés crónico. Cuando la elevación prolongada de corticotropina se produce en individuos normales mediante infusión de corticotropina, las concentraciones a las 8 horas tienen un promedio de 54.6  $\mu\text{g/dL}$  ( con un rango entre los 35 a 85  $\mu\text{g/dL}$ ). Por lo tanto el nivel y la duración de la elevación de corticotropina afecta la cantidad de cortisol secretada por las glándulas suprarrenales. El estrés crónico resulta en respuestas muy diferentes al estrés agudo. Además, el tono de corticotropina preexistente, el cual afecta a la masa de la glándula suprarrenal, modula la respuesta del cortisol tanto al estrés y a la estimulación con corticotropina.

También se podría evaluar la respuesta del eje HHA mediante la administración con hormona liberadora de corticotropina, esta prueba evita al hipotálamo pero requiere de la integridad de la hipófisis y de las glándulas suprarrenales, pero aun no se ha determinado la sensibilidad y su especificidad de esta prueba.

Tomando toda la evidencia previa, la mayoría de los centros hospitalarios a nivel mundial, ha tomado la muestra del cortisol al azar como una de las mejores pruebas para detectar pacientes con insuficiencia suprarrenal en pacientes que se encuentran con una enfermedad muy grave teniendo al nivel de 25  $\mu\text{g/dL}$  como el punto de corte para la detección de insuficiencia suprarrenal. Además de que no es necesario la toma de la muestra a una hora específica del día ya que en las enfermedades críticas se pierde la variación diurna de los niveles de cortisol. En un paciente que se encuentra con un nivel de cortisol sérico tomado al azar menor a 25  $\mu\text{g/dL}$ , las pruebas con dosis bajas y dosis altas de corticotropina pueden ayudarnos a distinguir entre insuficiencia suprarrenal primaria, falla del eje HHA y resistencia a la hormona adrenocorticotrópica. La insuficiencia suprarrenal primaria se distingue por tener niveles basales de cortisol sérico en estrés menores a 25  $\mu\text{g/dL}$ , los cuales permanecen por debajo de este nivel posterior a la administración de dosis bajas y altas de corticotropina. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal debido a una falla del eje hipotalámico hipofisiario adrenal, tiene niveles basales de cortisol serico en estrés menores a 25  $\mu\text{g/dL}$  que aumentan por arriba de 25  $\mu\text{g/dL}$ , tanto con las dosis bajas como altas de

corticotropina sintética. La resistencia hacia la HLAC se caracteriza por un nivel basal de cortisol serico bajo que no eleva por arriba de 25 µg/dL con una dosis baja de corticotropina sintética pero que aumenta posterior a 25 µg/dL con dosis elevadas de corticotropina sintética. En pacientes críticos que no están hipotensos, la respuesta normal del cortisol (de 30 a 60 minutos) posterior a 1 o 2 µg de corticotropina sintética debe de ser mayor a 25 µg/dL, pero aún cuando los niveles de cortisol serico tomados al azar sean menores a 20 µg/dL en un paciente crítico sin hipotensión con fiebre no explicada, eosinofilia o cambios mentales no explicados pueden justificar iniciar un tratamiento con dosis de estrés de corticoesteroides.

#### INCIDENCIA DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

La incidencia de insuficiencia suprarrenal especialmente en pacientes críticos es variable y depende de la enfermedad de base así como de la severidad de la enfermedad. Dependiendo de la serie estudiada se han reportado incidencia desde el 0% hasta un 77%, dependiendo de los criterios diagnósticos de insuficiencia suprarrenal que se utilicen. Pero se cree que la incidencia general de insuficiencia suprarrenal en pacientes críticos sea aproximadamente del 30%, con una incidencia de hasta un 50% al 60% en pacientes con choque séptico. Rydvall reportó una incidencia de insuficiencia suprarrenal de un 47% utilizando un nivel de cortisol por debajo de 25 µg/dL. Briegel reportó una incidencia de 65% en pacientes con choque séptico utilizando el mismo criterio, mientras que Sibbad reportó una incidencia del 77% y Morán de 49% en pacientes con choque séptico.

#### CARACTERÍSTICAS CLINICAS DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica usualmente presentan una historia de debilidad, pérdida de peso, anorexia, letargia, así como náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea. Los signos clínicos incluyen hipotensión ortostática así como hiperpigmentación sobre todo este último signo se presenta cuando el origen de la insuficiencia es autoinmune. Esta presentación contrasta con las características de una insuficiencia suprarrenal aguda, como choque séptico resistencia a la resucitación con volumen, pacientes dependiendo de vasopresores, eosinofilia moderada, hiponatremia, hiperkalemia, hipoglucemia, debilidad, fatiga, anorexia, diarrea, anemia, fiebre sin origen aparente y circulación hiperdinámica.

La insuficiencia suprarrenal ocurre en pacientes que son incapaces de producir cantidades suficientes de cortisol cuando se encuentran bajo estrés agudo. Esto incluye pacientes con trastornos hipotalámicos y pacientes con enfermedades que destruyan las glándulas suprarrenales, también se pueden observar casos de insuficiencia suprarrenal en pacientes que están siendo tratados de forma exógena con corticoesteroides o en pacientes con sepsis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

### **OBJETIVO PRIMARIO**

- Establecer a partir de que nivel de cortisol sérico aumenta la mortalidad en los pacientes que se encuentran hospitalizados en la terapia intensiva del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- Cuantificar la mortalidad de los pacientes cuando éstos tienen niveles de cortisol sérico menores de 25 µg/dL
- Cuantificar la mortalidad de los pacientes cuando éstos tienen niveles de cortisol sérico mayores de 25 µg/dL.

### **OBJETIVO SECUNDARIO**

- Determinar a partir de que nivel de cortisol disminuye el tiempo de estancia en los pacientes que se encuentran hospitalizados en la terapia intensiva del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- Correlacionar los niveles de cortisol y el índice de severidad de APACHE II

## **HIPÓTESIS NULA**

Los niveles de cortisol sérico por debajo de 25  $\mu\text{g/dL}$  aumentan la mortalidad en los pacientes hospitalizados en la terapia intensiva del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

## **HIPÓTESIS ALTERNA**

Los niveles séricos de cortisol sérico por arriba de 25  $\mu\text{g/dL}$  no aumentan la mortalidad en los pacientes hospitalizados en la terapia intensiva del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

## **JUSTIFICACIÓN**

Debido a la controversia generada entre cual es el nivel de cortisol sérico para la detección de insuficiencia suprarrenal en los pacientes con enfermedades críticas, se medirán los niveles de cortisol en los pacientes de la terapia intensiva del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

## **DISEÑO**

El estudio se diseñó para tener un tipo de investigación observacional, transversal y descriptiva

## **GRUPO DE PACIENTES**

Pacientes mayores de 18 años que se encuentren hospitalizados en la terapia intensiva médica y quirúrgica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

## **TAMAÑO DE MUESTRA**

El tamaño de muestra para este estudio, calculando un grado de error del 3% y un grado de confianza del 95% con un universo de 402 pacientes obtendría una muestra mínima de 88 pacientes que se hospitalizan en la terapia intensiva del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes mayores de 18 años de edad hospitalizados en la terapia intensiva.
- Pacientes postoperados de cirugía cardiovascular
- Pacientes que cumplan criterios de choque séptico o cardiogénico.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Uso de esteroides en las 48 hrs previas a su ingreso en terapia intensiva
- Pacientes con hipopituitarismo primario o secundario
- Pacientes postoperados de resección de adenoma hipofisiario
- Pacientes que sean portadores de insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Pacientes que durante su hospitalización sean diagnosticados con insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

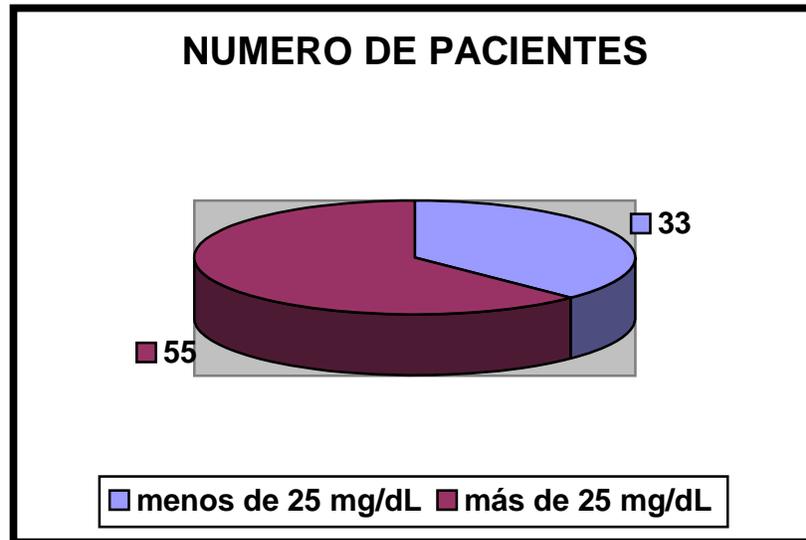
Se utilizará la razón de momios para establecer el riesgo de mortalidad en cada grupo de pacientes además se utilizara la prueba de T para establecer si existen diferencia entre los grupos del estudio y la prueba F cuando los resultados no sean estadísticamente significativos, se determinó un valor de  $p < 0.05$  para establecer los resultados con significancia estadística.

## MATERIAL Y METODOS

- Toma de 6.5 mL de sangre entre las 6 AM y 8 AM de cada paciente que cumpla los criterios de inclusión del estudio.
- Colocar los 6.5 mL de sangre en un tubo con gel (Tapón amarillo) y esperar 5 minutos antes de centrifugar la muestra.
- Centrifugar la muestra en una centrífuga serológica a 3500 revoluciones por minuto durante 10 minutos.
- Con una micropipeta se toman del suero 30  $\mu$ l y se deposita en un tubo plástico con tapón e identificación.
- Cada tubo plástico se congela a  $-20^{\circ}$  C por 3 meses.
- Se analiza cada muestra una vez que se tengan todos los pacientes reclutados en un analizador IMMULITE 1000.
- Llenar la hoja de recolección de datos en el momento en que el paciente ingrese al estudio.
- Anotar en la hoja de recolección de datos cada una de las variables solicitadas.
- Seguimiento de cada paciente en forma diaria y hasta 28 días posterior al haber ingresado al estudio

## RESULTADOS

Se incluyeron 88 paciente para el análisis de resultados, el nivel promedio de cortisol sérico fue de 30.08  $\mu\text{g/dL}$ , de estos 33 pacientes (37.5%) tuvieron menos de 25  $\mu\text{g/dL}$  de cortisol serico y 55 (62.5%) obtuvieron un nivel de cortisol sérico mayor a 25  $\mu\text{g/dL}$ . (Figura 1)

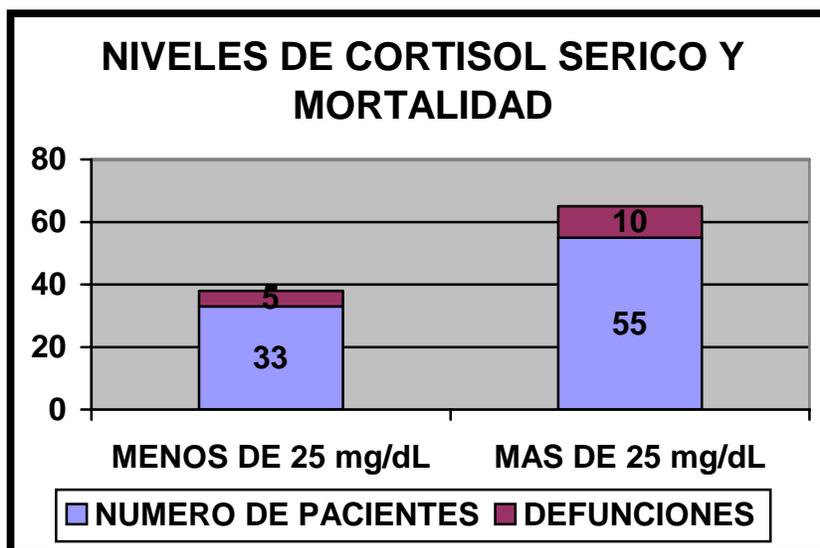


De los 88 pacientes que se incluyeron para el análisis de datos, 51 (57.95%) fueron varones y 37 (42.04%) pacientes fueron mujeres. (Figura 2)



El promedio de la edad general fue de 56 años con una desviación estándar de  $\pm 11.98$  años, el paciente de menor edad incluido en el análisis tuvo 22 años mientras que el paciente con mayor edad fue de 78 años, con un promedio de edad para los varones de 59 años con una desviación estándar de  $\pm 10.79$  años y para las mujeres de 53 años con una desviación estándar de  $\pm 12.94$  años.

De los 88 pacientes incluidos para el análisis de los datos, 33 pacientes (37.5%) tuvieron niveles séricos menores de 25  $\mu\text{g/dL}$  y solo 5 pacientes fallecieron dentro de los primeros 28 días de haberse incluido en el estudio, mientras que 55 pacientes (62.5%) tuvieron niveles séricos mayores de 25  $\mu\text{g/dL}$  y 10 pacientes fallecieron dentro de este grupo de pacientes. (Figura 3)



De los 88 pacientes incluidos en el análisis 15 pacientes, (17.04%) fallecieron dentro de los primeros 28 días de haberse incluido en el estudio. (Figura 4)

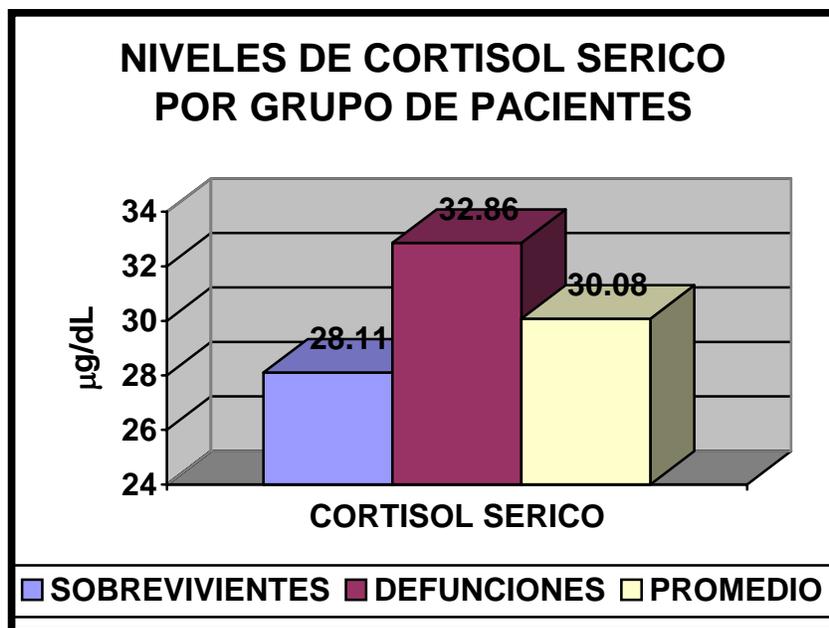


De los 15 pacientes que fallecieron, 5 pacientes tuvieron un cortisol sérico menor a 25  $\mu\text{g/dL}$ , mientras que 4 pacientes tuvieron más de 25  $\mu\text{g/dL}$  pero menos de 45  $\mu\text{g/dL}$  y 6 pacientes tuvieron niveles de cortisol sérico mayores a 45  $\mu\text{g/dL}$ . (Tabla 1)

TABLA 1	
NIVELES DE CORTISOL SERICO Y NUMERO DE DEFUNCIONES	
NIVELES DE CORTISOL SERICO	DEFUNCIONES
MENOS DE 25 $\mu\text{g/dL}$	5
ENTRE 25 Y 45 $\mu\text{g/dL}$	4
MAYOR DE 45 $\mu\text{g/dL}$	6
TOTAL	15

De los 15 pacientes que fallecieron, 10 pacientes pertenecían al género femenino y 5 pacientes al género masculino, con un promedio de edad en el grupo femenino de 58 años, mientras que en el grupo de varones la edad promedio fue de 62 años.

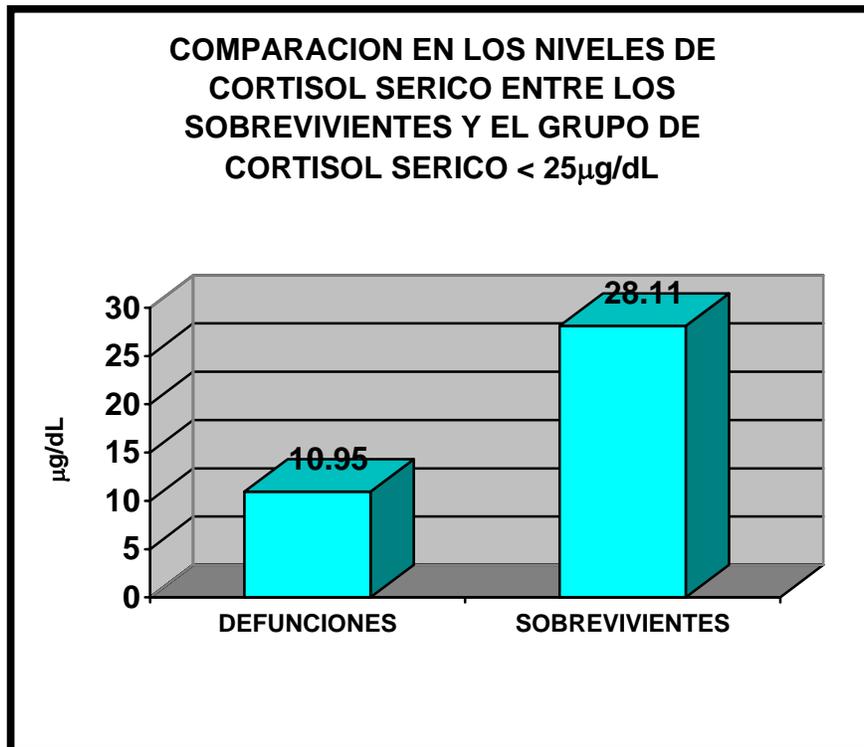
El promedio de cortisol sérico en los pacientes incluidos en el análisis de datos fue de 30.08  $\mu\text{g/dL}$ , obteniendo un promedio de 32.86  $\mu\text{g/dL}$  en el grupo de pacientes que falleció a los 28 días, mientras que en el grupo de sobrevivientes el promedio de cortisol serico fue de 28.11  $\mu\text{g/dL}$ . (Figura 5)



Con estos resultados se aplicó la prueba T para determinar si existen diferencias entre los promedios de los niveles de cortisol sérico en los pacientes que sobrevivieron a los 28 días contra los pacientes que fallecieron a los 28 días se obtuvo una diferencia de 3.35 con un intervalo de confianza entre 4.99 a 11.69 con un valor de  $t = 0.798$  con una  $p = 0.4373$ .

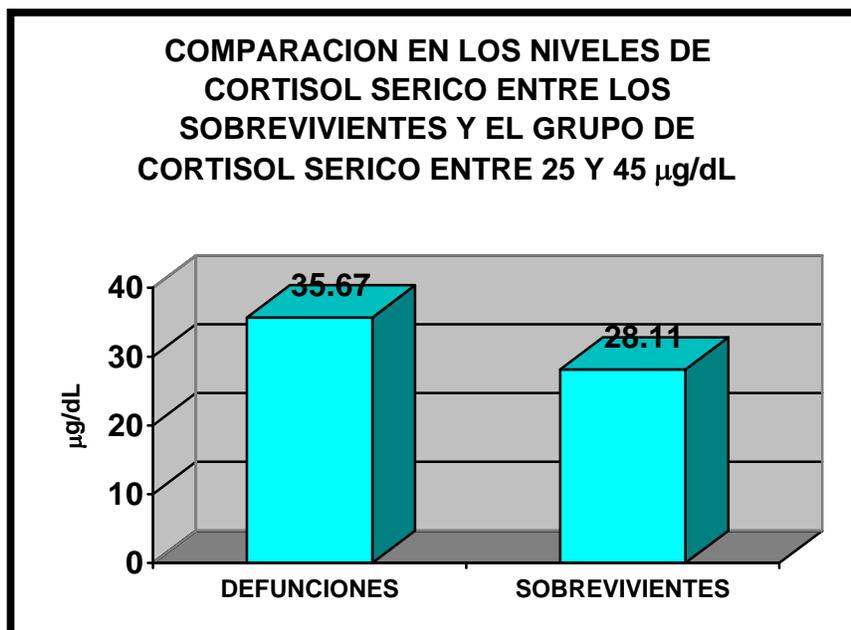
Debido a que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos se aplicó la prueba F para comparar las desviaciones estándares de ambos grupos obteniendo una F estadística de 1.6291 con un valor de  $p = 0.184$ .

En el grupo de pacientes con niveles de cortisol sérico menores a  $25 \mu\text{g/dL}$  que fallecieron antes de los 28 días, el promedio de los niveles de cortisol sérico fue de  $10.95 \mu\text{g/dL}$  con una desviación estándar de  $\pm 8.92 \mu\text{g/dL}$ , en comparación el promedio de cortisol sérico en los pacientes sobrevivientes fue de  $28.11 \mu\text{g/dL}$  con una desviación estándar de  $\pm 14.11 \mu\text{g/dL}$ . (Figura 6)



Con estos datos se aplicó la prueba T entre los promedios de los niveles de cortisol sérico en los pacientes sobrevivientes contra los pacientes que fallecieron y que pertenecían al grupo de menos de  $25 \mu\text{g/dL}$ , obteniéndose una diferencia de  $18.56 \mu\text{g/dL}$ , con un intervalo de confianza de  $5.77$  a  $31.34 \mu\text{g/dL}$  con un valor de  $t$  de 2.89 y un valor de  $p = 0.005$ .

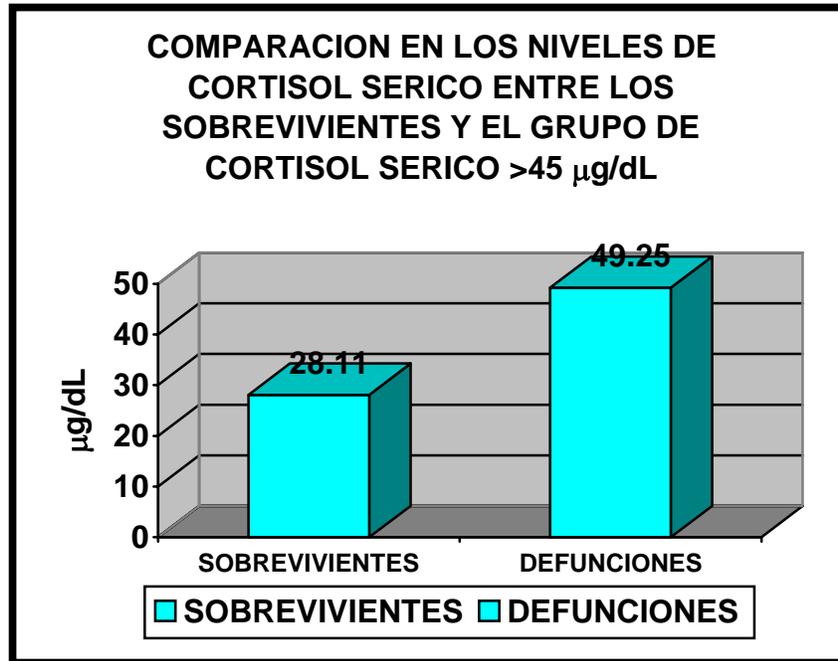
El grupo de pacientes con niveles de cortisol serico entre 25 y 45  $\mu\text{g/dL}$  y que fallecieron antes de los 28 días tuvieron un nivel promedio de cortisol serico de 35.67  $\mu\text{g/dL}$  con una desviación estándar de  $\pm 7.4 \mu\text{g/dL}$  en comparación con los sobrevivientes que tuvieron en promedio un cortisol serico de 28.11  $\mu\text{g/dL}$  con una desviación estándar de  $\pm 14.11 \mu\text{g/dL}$ . (Figura 7)



Con estos datos se aplicó la prueba T entre los promedios de los niveles de cortisol serico en los pacientes sobrevivientes contra los pacientes que fallecieron y que pertenecían al grupo de pacientes con niveles de cortisol serico entre 25 y 45  $\mu\text{g/dL}$  obteniendo una diferencia de 6.16  $\mu\text{g/dL}$ , con un intervalo de confianza de 8.03 a 20.38  $\mu\text{g/dL}$  con un valor de t de 0.863 con un valor de  $p = 0.3910$ .

Debido a que no se encontró una diferencia entre ambos grupos y que esta no fue estadísticamente significativa se aplicó la prueba F para comparar las desviaciones estándares de ambos grupos obteniendo una F estadística de 3.6357 con un valor de  $p = 0.314$ .

El grupo de pacientes con niveles de cortisol serico mayores de 45  $\mu\text{g/dL}$  y que fallecieron antes de los 28 días tuvieron un nivel promedio de cortisol serico de 49.25  $\mu\text{g/dL}$  con una desviación estándar de  $\pm 1.87 \mu\text{g/dL}$  en comparación con los sobrevivientes que tuvieron en promedio un cortisol serico de 28.11  $\mu\text{g/dL}$  con una desviación estándar de  $\pm 14.11 \mu\text{g/dL}$ . (Figura 8)

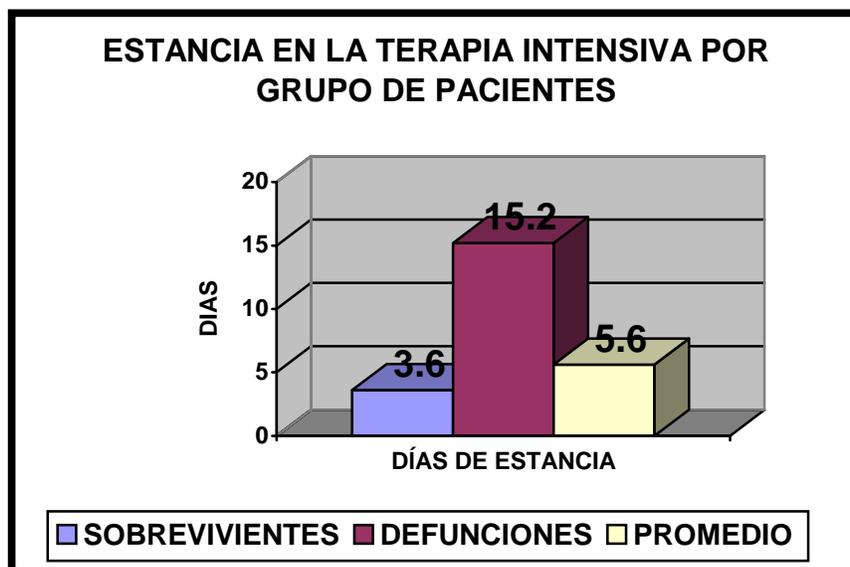


Con estos datos se aplicó la prueba T entre los promedios de los niveles de cortisol sérico en los pacientes sobrevivientes contra los pacientes que fallecieron y que pertenecían al grupo de pacientes con niveles de cortisol sérico mayores a 45  $\mu\text{g/dL}$  obteniendo una diferencia de 19.74  $\mu\text{g/dL}$ , con un intervalo de confianza del 95% de 8.19 a 31.28  $\mu\text{g/dL}$  con un valor de t de 3.40 con un valor de  $p = 0.0011$ .

A continuación se presentan los resultados en cuanto a la razón de momios (RM) de cada grupo en cuanto a mortalidad. Los pacientes con un cortisol sérico mayor menor de 25  $\mu\text{g/dL}$  tienen una RM de 0.80 con un intervalo de confianza de 0.24 a 2.59. Mientras que los pacientes con un cortisol sérico entre 25 a 45  $\mu\text{g/dL}$  tienen una RM para mortalidad de 0.52 con un intervalo de confianza al 95% de 0.15 a 1.79. Por último los pacientes con un cortisol sérico mayor a 45  $\mu\text{g/dL}$  tienen una RM para mortalidad de 2.57 con un intervalo de confianza al 95% que oscila de 0.79 a 8.37. (Tabla 2)

RAZON DE MOMIOS E INTERVALO DE CONFIANZA AL 95% POR GRUPO DE CORTISOL SERICO		
GRUPO	RAZON DE MOMIOS	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%
CORTISOL SERICO <25 $\mu\text{g/dL}$	0.80	0.24 – 2.59
CORTISOL SERICO 25 –45 $\mu\text{g/dL}$	0.52	0.15 – 1.79
CORTISOL SERICO >45 $\mu\text{g/dL}$	2.57	0.79 – 8.37

Ahora se presentan los resultados de los niveles de cortisol sérico y el número de días de estancia en la terapia intensiva. El promedio de días de estancia en la terapia intensiva para los 88 pacientes incluidos en el estudio fue de 5.6 días, con una desviación estándar de  $\pm 7.07$  días, con un mínimo de 1 día y un máximo de 37 días. El promedio de días de estancia para los pacientes sobrevivientes fue de 3.6 días con una desviación estándar  $\pm 3.41$  días con un mínimo de 1 día y un máximo de 19 días, en comparación con los pacientes que fallecieron dentro de los primeros 28 días, con un promedio de 15.2 días, una desviación estándar de 11.52 días con un mínimo de 4 y un máximo de 37 días. ( Figura 9)



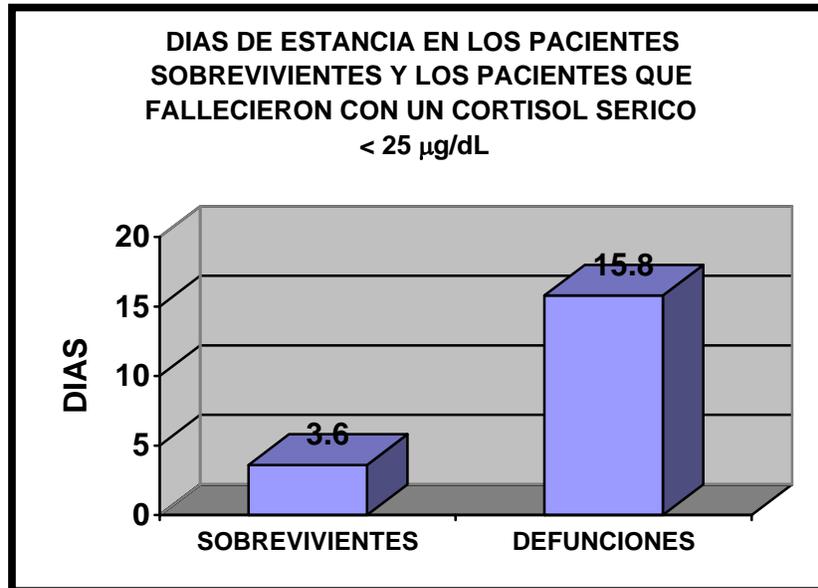
Con estos resultados se realizó una prueba de T para comparar los promedios días de estancia de los pacientes en el grupo de sobrevivientes con respecto al día de estancia de los pacientes en el grupo de defunciones, obteniendo un valor de T de 7.31 con una diferencia de 11.6 días con un intervalo de confianza al 95% de 8.44 a 14.75 días con una  $p < 0.0001$

También se realizó una prueba de T para comparar los promedios de día de estancia entre los pacientes sobrevivientes con respecto al promedio de días de estancia en todos los pacientes obteniendo un valor de T de 2.21 con una diferencia de 2 días, con un intervalo de confianza al 95% de 0.21 a 3.78 con un valor de  $p = 0.02$ .

Aplicando la prueba de T para comparar los promedios de día de estancia entre los pacientes que fallecieron con respecto al promedio de días de estancia en todos los pacientes se obtuvo un valor de T de  $-4.38$  con una diferencia de  $-9.6$  días con un intervalo de confianza al 95% de  $-13.94$  a  $-5.2$  días con un valor de  $p < 0.0001$ .

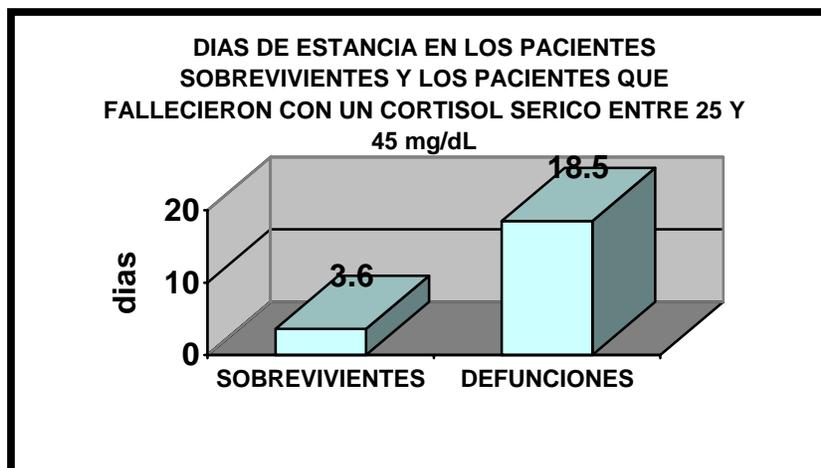
El promedio de días de estancia de los pacientes que fallecieron y que pertenecen al grupo de pacientes con niveles de cortisol sérico menor a  $25 \mu\text{g/dL}$  fue de 15.8

días con una desviación estándar de  $\pm 11.6$  días con un mínimo de 4 y un máximo de 33 días, en comparación con el promedio de estancia de los pacientes sobrevivientes de 3.6 días con una desviación estándar de  $\pm 3.4$  días. ( Figura 10)



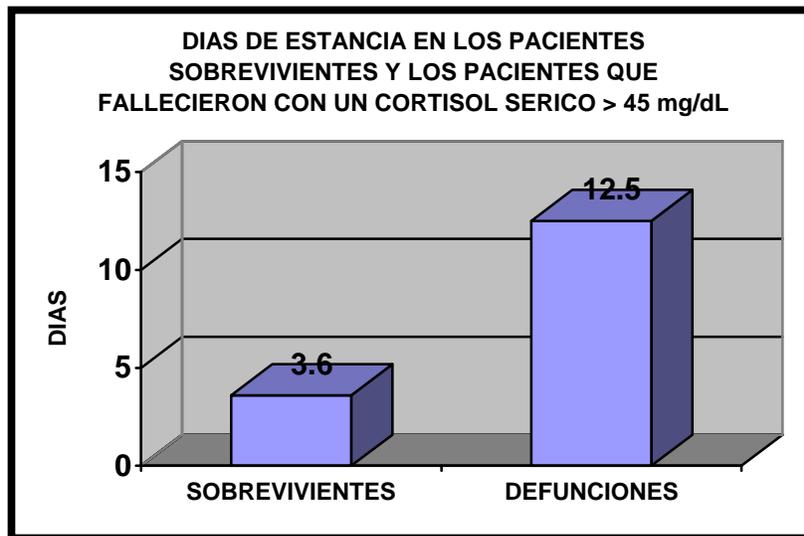
Con estos datos se aplicó la prueba T para demostrar si existe diferencia entre ambos grupos obteniendo un valor de T de 6.20, con una diferencia de 12.2 días con un intervalo de confianza al 95% de 8.28 a 16.11 días con un valor de  $p < 0.0001$ .

El promedio de días de estancia de los pacientes que fallecieron y que pertenecen al grupo de pacientes con niveles de cortisol sérico entre 25 y 45  $\mu\text{g/dL}$  fue de 18.5 días con una desviación estándar de  $\pm 16.5$  días con un mínimo de 4 y un máximo de 37 días, en comparación con el promedio de estancia de los pacientes sobrevivientes de 3.6 días con una desviación estándar de  $\pm 3.4$  días. ( Figura 11)



Con estos datos se aplicó la prueba T para demostrar si existe diferencia entre ambos grupo obteniendo un valor de T de 6.18, con una diferencia de 14.9 días con un intervalo de confianza al 95% de 10.1 a 19.7 días con un valor de  $p < 0.0001$ .

El promedio de días de estancia de los pacientes que fallecieron y que pertenecen al grupo de pacientes con niveles de cortisol sérico mayores de  $45 \mu\text{g/dL}$  fue de 12.5 días con una desviación estándar de  $\pm 8.96$  días con un mínimo de 4 y un máximo de 24 días, en comparación con el promedio de estancia de los pacientes sobrevivientes de 3.6 días con una desviación estándar de  $\pm 3.4$  días. ( Figura 12)

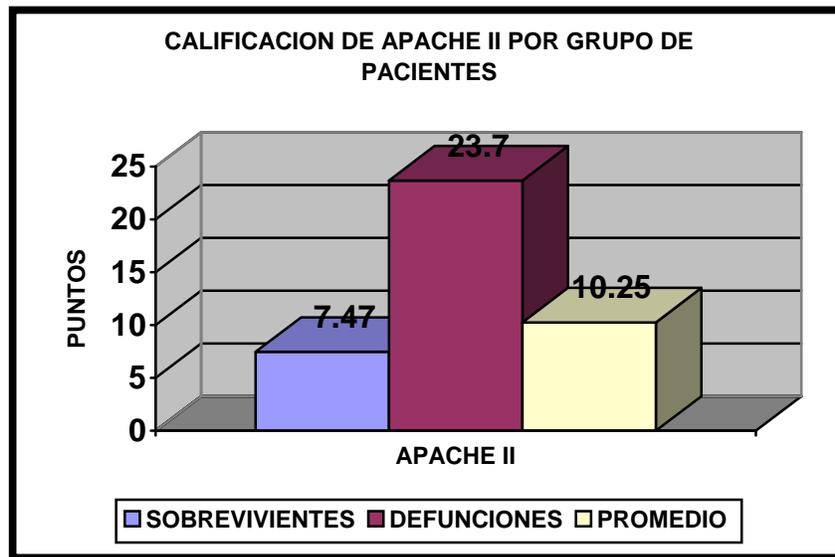


Con estos datos se aplico la prueba T para demostrar si existe diferencia entre ambos grupo obteniendo un valor de T de 5.23, con una diferencia de 8.9 días con un intervalo de confianza al 95% de 5.51 a 12.28 días con un valor de  $p < 0.0001$ .

En la tabla 3 se observan la estancia en terapia intensiva en cada grupo.

GRUPO	PROMEDIO DE ESTANCIA	DESVIACIÓN ESTANDAR
SOBREVIVIENTES	3.6	3.4
DEFUNCIONES CON CORTISOL SERICO <25 $\mu\text{g/dL}$	15.8	11.6
DEFUNCIONES CON CORTISOL SERICO ENTRE 25 Y 45 $\mu\text{g/dL}$	18.5	16.5
DEFUNCIONES CON CORTISOL SERICO MAYOR A 45 $\mu\text{g/dL}$	12.5	8.96

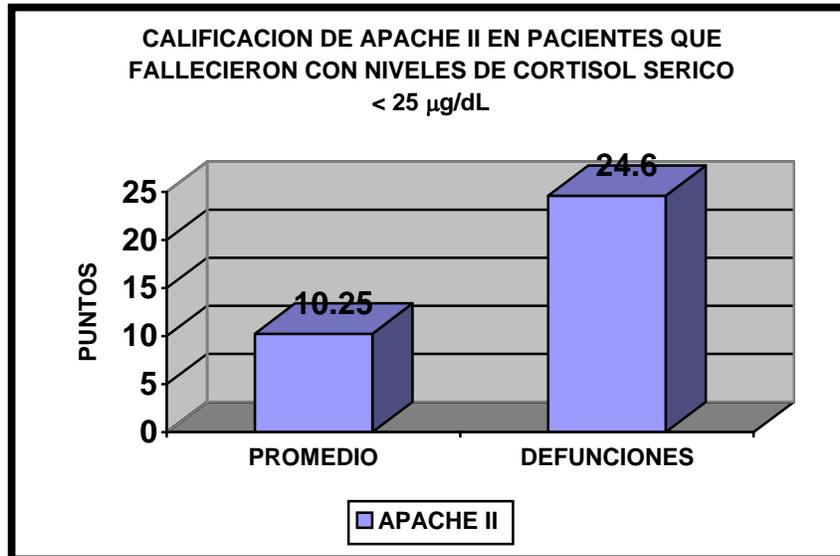
Se analizaron los datos para establecer si existe diferencia entre los subgrupos y la calificación de APACHE II para cuantificar la gravedad del paciente. Analizando a los 88 pacientes incluidos en el estudio la calificación promedio de APACHE II fue de 10.25 puntos con una desviación estándar de  $\pm 6.89$  puntos con un valor mínimo de 5 puntos y un valor máximo de 27 puntos, los pacientes en el subgrupo de defunciones tuvieron una calificación promedio de APACHE II de 23.7 puntos con una desviación estándar  $\pm 2.9$  puntos con un mínimo de 18 puntos y un máximo de 27 puntos, mientras que en los pacientes sobrevivientes la puntuación de APACHE II fue de 7.47 puntos con una desviación estándar de  $\pm 3.19$  puntos con un mínimo de 5 puntos y un máximo de 27 puntos. (Figura 13)



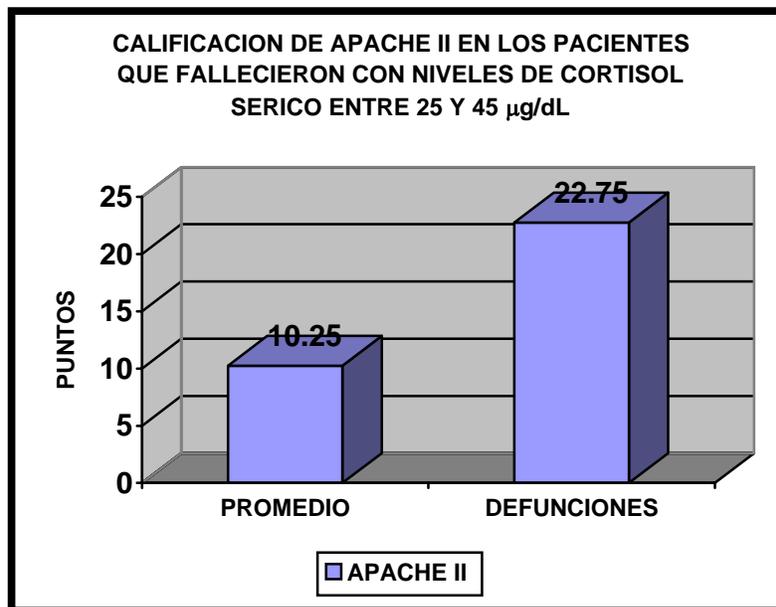
Con estos datos se obtuvo un valor de T para los valores de APACHE II entre los sobrevivientes y las defunciones de 18.2 con una diferencia de 16.23 puntos con un intervalo de confianza al 95% de 14.45 a 18.00 puntos un valor de  $p < 0.0001$ .

Analizando los datos por subgrupo de pacientes el puntaje de la calificación de APACHE II para los pacientes en el subgrupo de defunciones con niveles séricos menores a 25  $\mu\text{g/dL}$  en puntaje promedio fue de 24.6 puntos con una desviación estándar de  $\pm 2.19$  puntos en comparación con el promedio general que fue de 10.25 puntos con una desviación estándar de  $\pm 6.89$  puntos. (Figura 14)

Con estos datos se obtuvo un valor de T para los valores de APACHE II entre los pacientes que fallecieron con niveles séricos de cortisol menor a 25  $\mu\text{g/dL}$  comparados con la calificación promedio general con un valor T de 4.61 con una diferencia de 14.34 puntos con un intervalo de confianza al 95% de 8.15 a 20.54 puntos con un valor de  $p < 0.0001$

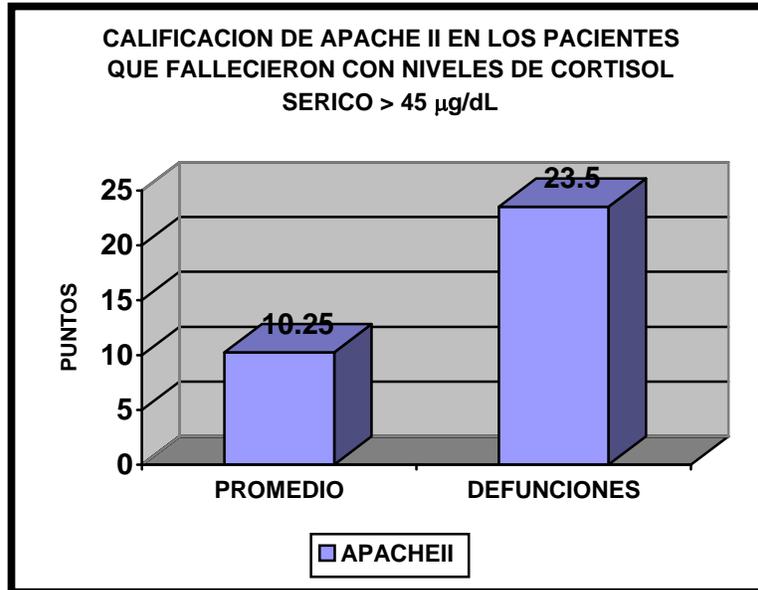


La calificación promedio de APACHE II para los pacientes con niveles de cortisol sérico entre 25 y 45 µg/dL y que fallecieron fue de 22.75 puntos con una desviación estándar de  $\pm 4.03$  puntos en comparación con el promedio general que fue de 10.25 puntos con una desviación estándar de  $\pm 6.89$  puntos. (Figura 15)



Con estos datos se obtuvo un valor de T para los valores de APACHE II entre los pacientes que fallecieron con niveles de cortisol sérico entre 25 y 45 µg/dL comparados con la calificación promedio general con un valor T de 3.58 con una diferencia de 12.5 puntos con un intervalo de confianza al 95% de 5.54 a 19.45 puntos con un valor de  $p < 0.0006$

La calificación promedio de APACHE II para los pacientes con niveles de cortisol sérico mayores de 45  $\mu\text{g/dL}$  y que fallecieron fue de 23.5 puntos con una desviación estándar de  $\pm 3.08$  puntos en comparación con el promedio general que fue de 10.25 puntos con una desviación estándar de  $\pm 6.89$  puntos. (Figura 16)



Con estos datos se obtuvo un valor de T para los valores de APACHE II entre los pacientes que fallecieron con niveles de cortisol sérico mayores de 45  $\mu\text{g/dL}$  comparados con la calificación promedio general con un valor T de 4.65 con una diferencia de 13.25 puntos con un intervalo de confianza al 95% de 7.57 a 18.92 puntos con un valor de  $p < 0.0001$

## CONCLUSIONES

- La mortalidad en los pacientes en la terapia intensiva aumenta al doble cuando los niveles de cortisol sérico se encuentran por arriba de 45  $\mu\text{g/dL}$ .
- La mortalidad en los pacientes hospitalizados en la terapia intensiva es del 15.15% cuando sus niveles de cortisol sérico son por debajo de 25  $\mu\text{g/dL}$ .
- La mortalidad en los pacientes hospitalizados en la terapia intensiva es del 18.18% cuando sus niveles de cortisol sérico se encuentran por arriba de 25  $\mu\text{g/dL}$ .
- Los días de estancia en la terapia intensiva disminuye cuando los niveles de cortisol sérico se mantienen alrededor de los 28.11  $\mu\text{g/dL}$ .
- Los días de estancia en la terapia intensiva aumentan a 4.2 veces cuando los niveles de cortisol sérico se encuentran por arriba de 32.86  $\mu\text{g/dL}$ .

## DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Los pacientes que se encuentran hospitalizados en la terapia intensiva se encuentran bajo el efecto de múltiples factores de estrés, que pueden determinar por sí mismo la gravedad del paciente así como afectar en los niveles de cortisol sérico, en otras publicaciones como se comentó ampliamente en el marco teórico, la insuficiencia suprarrenal se considera cuando los niveles de cortisol sérico se encuentran por debajo de 25  $\mu\text{g/dL}$ , en esta tesis se encontró que la mortalidad aumenta no solo en los pacientes con insuficiencia suprarrenal sino que la mortalidad aumenta a más del doble cuando los pacientes tienen niveles de cortisol sérico alrededor de 49.25  $\mu\text{g/dL}$ , es decir cuando su eje hipotálamo hipofisario suprarrenal se encuentra estimulado al máximo.

Uno de los principales cuestionamientos con este resultado sería si este nivel máximo de cortisol sérico es por una sobre estimulación sobre la glándula suprarrenal o si este nivel es por una resistencia periférica en los tejidos cuando los pacientes se encuentran bajo un estrés máximo.

Esta duda podría resolverse realizando una prueba con dosis bajas de corticotropina sintética para determinar si los pacientes con niveles de cortisol sérico por arriba de 49.25  $\mu\text{g/dL}$  tienen aún reserva adrenal y posteriormente sería necesario cuantificar si esta reserva adrenal es un determinante para la progresión hacia la mortalidad.

## ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

#### NIVELES DE CORTISOL SERICO Y MORTALIDAD EN LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LA TERAPIA INTENSIVA DEL CMN 2 DE NOVIEMBRE

NOMBRE: \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_

SEXO \_\_\_\_\_ FECHA DE INGRESO A TERAPIA INTENSIVA \_\_\_\_\_

FECHA DE EGRESO DE TERAPIA INTENSIVA \_\_\_\_\_

FECHA DE EGRESO HOSPITALARIO \_\_\_\_\_

CORTISOL SERICO \_\_\_\_\_  $\mu\text{g/dL}$

MOTIVO DE INGRESO: MÉDICO / QUIRÚRGICO.

ESPECIFICAR CAUSA \_\_\_\_\_

PUNTUACIÓN APACHE II \_\_\_\_\_

*ENFERMEDADES PREEXISTENTES*

*TIEMPO DE DURACIÓN*

DIABETES MELLITUS \_\_\_\_\_

HIPERTENSIÓN ARTERIAL \_\_\_\_\_

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA \_\_\_\_\_

OTRAS CAUSAS:

FALLECIMIENTO SI O NO

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chrousos GP. The hypothalamic pituitary adrenal axis and immune mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332: 1351-1362.
2. Ho JT, Al-Musalhi. Septic shock and sepsis: a comparison of total an free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 105-114.
3. Goldberg P, Inzucchi S. Critical issues in endocrinology. *Clin Chest Med* 2003; 24: 583-606.
4. Cooper M, Stewart P. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 727-34.
5. Marik P, Zaloga G. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest* 2002; 122: 1784-1796.
6. Annane D, Sébille V, A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283: 1038-1045.