



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

**“INCIDENCIA DE INSUFICIENCIA SUPRARENAL Y
CORRELACIÓN ENTRE EL NIVEL SÉRICO DE CORTISOL Y EL PERFIL DE
LÍPIDOS EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO”**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

**M E D I C I N A D E L E N F E R M O E N
E S T A D O C R I T I C O .**

PRESENTA:

DRA. LEONOR SERRANO CUEVAS

ASESORES DE TESIS:
DR. OCTAVIO IVAN ABRAJAN HERNÁNDEZ
DR. MARCO ANTONIO LEON GUTIERREZ.



IMSS

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2008



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.

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación:3 Suroeste Unidad de adscripción: Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Autor:

Apellido Paterno: Serrano Materno: Cuevas Nombre: Leonor. Matricula: 99382388 Especialidad: Medicina del enfermo en estado crítico. Fecha Grad: 28/02/2008

Título de tesis:

“INCIDENCIA DE INSUFICIENCIA SUPRARENAL Y CORRELACIÓN ENTRE EL NIVEL SERICO DE CORTISOL Y EL PERFIL DE LÍPIDOS EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO”.

DOCTORA
DIANA G.MENEZ DIAZ
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
JORGE ALBERTO CASTAÑON GONZÁLEZ.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO
CRÍTICO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
OCTAVIO IVAN ABRAJAN HERNÁNDEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO
CRÍTICO.
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
MARCO ANTONIO LEÓN GUTIERREZ
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE MEDICINA DEL ENFERMO EN
ESTADO CRÍTICO

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS:

Que donde quiera que esté y en donde quiera que se encuentre, guía mi camino desde el día en que nací, le doy gracias por haberme permitido escoger esta profesión que tiene sus matices grises pero también de colores que alegran y engalanan día a día mi existencia.

A MIS PADRES:

ANGEL Y ANGELA, que gracias a sus enseñanzas, amor y dedicación incondicional me han demostrado desde muy pequeña que todas las metas que se proponga uno, son posibles cuando se tiene perseverancia, empeño y dedicación.

A MIS HERMANAS:

LUPITA Y ABRIL que me han apoyado en todos los momentos de mi formación personal y profesional alentándome a continuar sin desfallecer un solo instante, quienes son parte fundamental de mi vida.

A MI ABUELO JESÚS que ha estado pendiente de mí desde pequeña.

A MIS MAESTROS:

El Dr. León y el Dr. Abrajan por sembrar en mí, la inquietud de buscar respuestas sin resolver y por enseñarme con sus experiencias y sabiduría una pequeña parte del gran universo de la medicina.

A MIS COMPAÑEROS:

Mi segunda familia a quienes aprecio sinceramente.

A MIS PACIENTES:

Que nos regalan y confían ciegamente en nosotros, compartiéndonos su alegría por recuperar su salud hasta el permitirnos acompañarlos en los momentos finales de la vida.

INDICE

	Páginas.
Registro Nacional de Tesis	
Recolección de firmas	
Resumen	1
I. Introducción	3
II. Justificación del problema	13
III. Planteamiento del problema	13
IV. Objetivos	14
V. Material y métodos	15
VI. Resultados	26
VII. Discusión	32
VIII. Conclusiones	37
IX. Anexos	38
X. Bibliografía	41

Resumen:

El choque séptico es uno de los principales motivos de Ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con una mortalidad de hasta un 56%. En algunos pacientes se ha documentado insuficiencia suprarrenal la cual se ha relacionado con niveles bajos de colesterol y de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Se determino la incidencia y la mortalidad de la insuficiencia suprarrenal en los pacientes con choque séptico. Se midieron los niveles séricos de cortisol, HDL, LDL, colesterol, triglicéridos y se comparo la mortalidad por grupos.

Se estudiaron 101 pacientes, 48 mujeres (47.50%) y 53 hombres (52.50%), la edad promedio fue de 58.29 ± 15.17 años, las tres principales causas de choque séptico fueron: sepsis abdominal 65.3%, neumonía 23.8% y absceso profundo de cuello 5.9%. La incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa fue de 38.6% y la resistencia a los glucocorticoides represento 31.7%. El nivel basal de cortisol en los pacientes que murieron en promedio fue de 36 $\mu\text{g/dl}$ y en aquellos que vivieron de 18.36 $\mu\text{g/dl}$ con una $p < 0.001$. Se realizo la correlación entre el cortisol y el nivel de lípidos completo sin tener significancia estadística. La mortalidad general fue de 58%, de los cuales 48.5% se presento en la UCI y 9.9% ocurrió en pacientes egresados a piso.

RESUMEN.

“INCIDENCIA DE INSUFICIENCIA SUPRARENAL Y CORRELACIÓN ENTRE EL NIVEL SERICO DE CORTISOL Y EL PERFIL DE LÍPIDOS EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO”.

Serrano Cuevas L, Abrajan Hernández OI, León Gutierrez MA.
Hospital de Especialidades, Servicio de Medicina del Enfermo en Estado Critico,
Hospital de Especialidades UMAE, CMN “Siglo XXI”, IMSS, México D.F.

Introducción: El choque séptico es uno de los principales motivos de Ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con una mortalidad de hasta un 56%. En algunos pacientes se ha documentado insuficiencia suprarrenal la cual se ha relacionado con niveles bajos de colesterol y de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Objetivo: Determinar la incidencia y la mortalidad de la insuficiencia suprarrenal en los pacientes con choque séptico. Medir los niveles séricos de cortisol, HDL, LDL, colesterol, triglicéridos y comparar la mortalidad por grupos.

Material y métodos: Estudio transversal, observacional, prospectivo comparativo y analítico, en pacientes con choque séptico ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del 15 de mayo del 2006 al 15 de agosto del 2007. Se realizaron mediciones de cortisol y perfil completo de lípidos.

Resultados: Se estudiaron 101 pacientes, 48 mujeres (47.50%) y 53 hombres (52.50%), la edad promedio fue de 58.29 ± 15.17 años, las tres principales causas de choque séptico fueron: sepsis abdominal 65.3%, neumonía 23.8% y absceso profundo de cuello 5.9%. La incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa fue de 38.6% y la resistencia a los glucocorticoides represento un 31.7%. El nivel basal de cortisol en los pacientes que murieron en promedio fue de 36 $\mu\text{g/dl}$ y en aquellos que vivieron de 18.36 $\mu\text{g/dl}$ con una $p < 0.001$. Se realizo la correlación entre el cortisol y el nivel de lípidos completo sin tener significancia estadística. La mortalidad general fue de 58%, de los cuales 48.5% ocurrió en la UCI y 9.9% se presento en pacientes que fueron egresados a piso. Se realizo una comparación entre al mortalidad esperada por la Escala de Apache al ingreso que fue de 47.6% y la mortalidad obtenida que represento 59.40% con una $p < 0.05$.

Conclusiones: Los resultados sugieren que niveles de cortisol $\geq 36 \mu\text{d/dl}$ se asocia a mortalidad, probablemente por resistencia a glucocorticoides. No hay una correlación entre los niveles de cortisol y lípidos. La mortalidad por choque séptico es una cifra alarmante por lo que es necesario continuar en la búsqueda de fármacos que disminuyan la respuesta secundaria a sepsis, apearse a las metas de reanimación temprana, soporte nutricional y considerar las alteraciones neuroendocrinas e inmunológicas en este tipo de pacientes.

I. INTRODUCCIÓN

La incidencia de sepsis es de 50 a 90 casos por cada 100 000 y aumenta de forma alarmante hasta un 9% al año; los pacientes con sepsis que progresan a sepsis grave abarca 9%, de los cuales 3% desarrollan choque séptico ¹. Aproximadamente 10% de los ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) se debe a problemas de sepsis grave y choque séptico, siendo este último la primer causa de muerte en estas unidades.^{1,2}

Hasta nuestros tiempos, la sepsis se ha considerado como una condición de inflamación resultado del daño endotelial, con la subsiguiente activación de la cascada de coagulación, liberación de sustancias vasodilatadoras que resultan en deterioro hemodinámico y finalmente daño tisular por hipoperfusión. En estudios recientes, se ha considerado que las alteraciones en la respuesta inmune juegan un papel fundamental.

El reconocimiento de moléculas exógenas por receptores toll, como las endotoxinas (lipopolisacáridos), lipoproteínas, proteínas de membrana, flagelinas, fimbrias, peptidoglicanos, lipoproteínas asociados a peptidoglicanos, ácido lipoteicoico, fragmentos de proteínas o de DNA son reconocidas como patogénicas por estos receptores específicos que inducen la expresión de citocinas, estos patrones microbiológicos actúan de manera sinérgica con el endotelio, los leucocitos y factores proinflamatorios principalmente.³

Los receptores toll tienen un dominio extracelular rico en leucina y un receptor citoplasmático llamado interleucina-1; que comparten características homologas al receptor de IL-1, considerándose imprescindible en la fisiopatología de la sepsis. Los receptores han sido descritos en humanos y la lista de sus ligandos microbiológicos específicos es extensa. La señal de transducción después de interactuar entre el microorganismo y el receptor toll resulta en la activación de numerosas adaptaciones moleculares y activación de cinasas, del factor nuclear κ B y del factor nuclear del interferon β entre otras.^{4,5.}

Los leucocitos forman parte de la inflamación, están asociados con una migración de la sangre a los tejidos dañados, originando una producción de células inmaduras en la medula ósea. Estos leucocitos tienen numerosas proteasas (elastasa) indispensables para limitar las infecciones. La regulación de la expresión de los monocitos en pacientes con sepsis es mediada por IL-10 y cortisol que se ha correlacionado con mortalidad.^{6,7.}

El endotelio es piedra fundamental en la génesis del daño por sepsis, las células endoteliales promueven la adhesión leucocitaria a través de moléculas como la L-selectina y P-selectina entre otras que promueven la migración de las células a los tejidos contribuyendo al daño tisular.^{8.}

De igual modo hay mediadores proinflamatorios particularmente las citocinas como IL-1, INF- γ , FNT, IL-12, IL-18, FSC-GM (Factor de estimulación de crecimiento de granulocitos y monocitos) e INF- β . Estas citocinas inducen a la síntesis de fosfolipasa A₂, que a su vez activa a la ciclooxigenasa y lipooxigenasa contribuyendo a la síntesis de eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos) además del factor activador de plaquetas, por medio de receptores acoplados a proteínas G que promueven la inflamación alterando el tono vasomotor e incrementando el flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular.⁹

Los radicales libres producidos por la oxidación de ácidos grasos insaturados y fosfolípidos son mediadores proinflamatorios. Las citocinas inflamatorias y los receptores solubles son producidos durante la sepsis, autoregulan la producción de citocinas proinflamatorias, protegen de la sepsis y de las endotoxinas que inducen choque, estos efectos son característicos de la IL 10, INF- α , IL-4, IL-6 , IL-13 y el antagonista del receptor de la IL-1.^{8,9}

Las catecolaminas interfieren con la producción de citocinas, uno de los mecanismos de la norepinefrina es vía receptor α_2 adrenérgico que incrementa la producción de FTN (factor de necrosis tumoral). La epinefrina interactúa con el receptor β_2 adrenérgico, aumentando la producción de IL-10 e IL-8, suprimiendo la producción de oxido nítrico (ON).¹

La producción de vasopresina y corticotropina es importante para la liberación del FNT, IL-1 IL-6, IL-2, la expresión local de IL-1 β y del ON. La síntesis del cortisol es modulado por la expresión local de IL-6 y FNT- α , estas hormonas ayudan a mantener una homeostasis cardiovascular, además del metabolismo celular y ayuda a disminuir la respuesta inflamatoria. La respuesta endocrina dañada durante la sepsis da como resultado, mayor producción de citocinas, apoptosis neuronal, daño a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. La deficiencia en la función de la glándula suprarrenal y en la producción de vasopresina ocurre en la mitad o en una tercera parte de los pacientes con choque séptico contribuyendo a la hipotensión y a la muerte.^{10,11,12.}

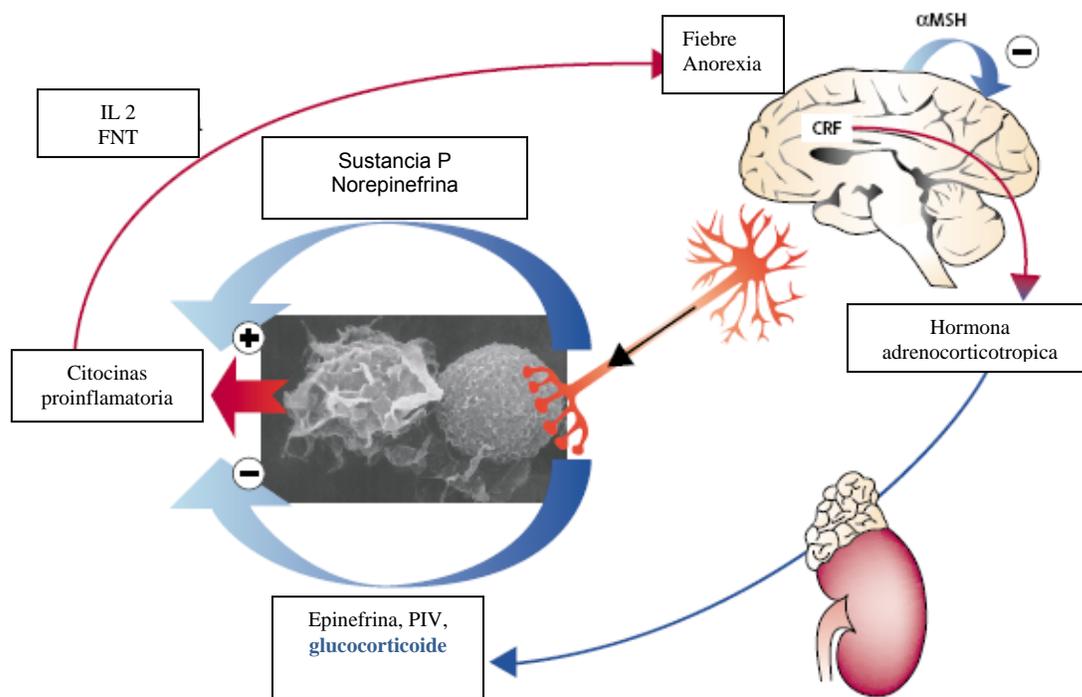


Figura 1. Regulación del sistema neurológico, endocrinológico e inmune en la sepsis.¹.

Por lo tanto se ha considerado que las alteraciones en la respuesta inmune y neuroendocrina juegan un papel fundamental en la génesis de la sepsis.

Los pacientes críticamente enfermos pueden desarrollar insuficiencia suprarrenal, por disminución en la síntesis de glucocorticoides o bien por resistencia periférica a los mismos.^{13,14} Se ha visto que los pacientes con choque séptico que tienen un diagnóstico de insuficiencia suprarrenal podrían beneficiarse con la terapia de reemplazo hormonal.^{15,16,17}

La glándula suprarrenal esta conformada por dos unidades funcionales: la médula que produce hormonas por el sistema simpático (epinefrina y norepinefrina) y la corteza constituida por tres zonas: la zona glomerular que produce mineralocorticoides (aldosterona y en una menor parte corticosterona), la zona reticularis que produce andrógenos y la zona fascicular que produce glucocorticoides (cortisol y cortisona).^{18,19}

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares producidos para el transporte de moléculas ricas en lípidos. Están constituidas por una pared fosfolipídica que resguarda un núcleo lipídico (colesterol, triglicéridos y ésteres de colesterol), que en conjunto con apolipoproteínas situadas en su superficie son reconocidas por receptores celulares localizadas tanto en el hígado como en tejidos periféricos,

permitiendo el intercambio de lípidos. Las lipoproteínas se clasifican en 5 grandes grupos de acuerdo a su densidad relativa: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL).²⁰

La mayor parte del colesterol proviene de la forma circulante de las LDL (lipoproteínas de baja densidad) y HDL (lipoproteínas de alta densidad), siendo la primera la más importante, por el reconocimiento de receptores presentes en el tejido suprarrenal.²¹

El colesterol es el principal precursor de la biosíntesis de esteroides en tejidos esteroideogénicos. En un número de pasos y secuencias enzimáticas, el colesterol es metabolizado por el citocromo P-450 a aldosterona, dehidroepiandrosterona, androstenediona y cortisol, el paso limitante es la formación de pregnenolona a cortisol.^{22,23} El colesterol puede ser generado de novo dentro de la corteza suprarrenal mediante la acetil-coenzima A.²³

En reposo y durante el estrés alrededor de un 80% del cortisol circulante es derivado del colesterol del plasma, el 20% restante es sintetizado in situ a acetato y otros precursores.^{18,24,25}

El cortisol es una hormona glucocorticoide circulante del plasma, esta libre y en forma activa en un 5 a 10%, e inactiva y unida de manera reversible a las proteínas en 90%, las dos proteínas transportadoras son la albumina y la globulina

fijadora de cortisol (CBG). El cortisol entra a las células de manera pasiva y unida a un receptor citosólico soluble a través el receptor tipo II, el complejo receptor-glucocorticoide entra al núcleo e interactúa directamente con sitios específicos de DNA inhibiendo o activando la transcripción de los genes. El cortisol es metabolizado por el hígado (reducido o conjugado) y por el riñón en donde es convertido a su metabolito inactivo cortisona, por la enzima 11- β hidroxisteroide deshidrogenasa.^{18,26,27.}

En ratones se ha encontrado un receptor Clase B tipo 1 (SR-B1) y en humanos se ha encontrado un homólogo (CLA-1), que ha sido identificado como un receptor de alta afinidad a las HDL por las uniones de colesterol selectivas. Estos receptores son expresados a altas concentraciones en el parénquima hepático, en las células esteroideogénicas de las glándulas suprarrenales, ovario y testículo. El RNA m de CLA-1 es altamente expresado en las glándulas suprarrenales y es regulado por la ACTH.^{4,5,28,29,30.}

La producción de cortisol y la secreción es estimulado por la hormona adrenocorticotropica (ACTH) producida en la hipófisis anterior; las catecolaminas, la angiotensina II, la serotonina y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) estimula también la secreción de ACTH, al igual que algunas citocinas inflamatorias como la IL-1, IL-2, IL-6 y el factor de necrosis tumoral α . La liberación de las hormonas del eje hipotálamo- hipófisis es de manera pulsátil de acuerdo al ritmo circadiano, sin embargo la cantidad de glucocorticoides puede no ser suficiente en condición

de estrés en donde la secreción se vuelve continua, de tal manera que alteraciones en la síntesis del cortisol dará como consecuencia insuficiencia suprarrenal.^{31,32,33.}

Los glucocorticoides participan en la regulación del tono vascular, la integridad endotelial, la contractilidad miocárdica, favorecen el efecto de las catecolaminas, además de regular la respuesta metabólica, inmune e inflamatoria durante el estrés. Durante un evento agudo el eje hipotálamo hipófisis suprarrenal se activa a diferentes niveles y la respuesta evocada no es igual a la producida en pacientes que no tienen una enfermedad grave ante una prueba de estimulación.^{34,35,36.}

La integridad del eje hipotálamo – hipófisis- suprarrenal se evalúa por la prueba de estimulación con ACTH (cosintropin) a dosis bajas de 1 µg o dosis altas de 250 µg IV obteniéndose muestras para cortisol al inicio, a los 30 y 60 minutos después, pudiendo realizarse cualquiera de las dos pruebas en pacientes con choque séptico e inadecuada reserva adrenal; en estos pacientes puede ser benéfico el reemplazo con glucocorticoides. Sin embargo en los pacientes la prueba ya comentada es incapaz de evaluar la integridad del eje hipotálamo - hipófisis - suprarrenal y se prefiere utilizar el nivel de cortisol sérico debido al estrés endógeno.^{37,38.}

En pacientes con sepsis los niveles de colesterol y HDL caen rápidamente hasta un 50% durante los primeros tres días, seguidos de un incremento paulatino a los

28 días; esta reducción es secundaria a la disminución en la síntesis de colesterol. La hipocolesterolemia en la fase aguda se asocia a un aumento moderado de triglicéridos ocasionado por la elevación de lipoproteínas de muy baja densidad.^{39,40,41.}

Los niveles bajos de colesterol y HDL se asocian con un riesgo incrementado de infecciones nosocomiales en pacientes quirúrgicos, falla orgánica múltiple, mayor escala de APACHE, días de estancia y muerte.⁴²

En los pacientes quirúrgicos admitidos a la UCI con niveles bajos de apolipoproteínas A-1, la respuesta inflamatoria sistémica es mayor en comparación con pacientes que tienen niveles elevados de lipoproteínas. Con mayor riesgo de infecciones perioperatorias hasta en 73% de los pacientes que tienen concentraciones de colesterol < 105 mg/dl, comparado con aquellos que tienen valores superiores a esta cifra.^{43,44,45.}

Las lipoproteínas específicamente las HDL neutralizan los lipopolisacáridos (LPS), por lo que se han tratado de utilizar HDL reconstituidas (rHDL) que consisten en apolipoproteínas A-1 purificadas y fosfatidilcolina, efectivas para neutralizar las endotoxinas. Las lipoproteínas pueden competir con las proteínas que se unen a los LPS, estas lipoproteínas unidas a las proteínas ligadoras de LPS activan al receptor de las células mononucleares toll CD 14 activando la cascada proinflamatoria.^{46,47,48.}

Los efectos de la HDL y las r-HDL puede influenciar sobre la vía fibrinolítica y sobre la función plaquetaria, altas concentraciones de HDL activan al plasminogéno. Las HDL afectan la función de las plaquetas a través de las glicoproteínas IIb-IIIa y compiten por la unión del fibrinógeno a las plaquetas, dando como resultado inhibición en la agregación plaquetaria.^{49,50.}

II. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA

El choque séptico representa uno de los principales motivos de ingreso a nuestra unidad, por lo que es necesario identificar los factores que pueden modificar el curso clínico en los pacientes.

La hipocolesterolemia puede predisponer a un paciente crítico a sepsis y a falla suprarrenal.

De manera que la insuficiencia suprarrenal en pacientes con choque séptico debe ser investigada en nuestra población y sospechar de su presencia para actuar de manera oportuna en cada paciente.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En el paciente grave o en estado crítico se han encontrado que los niveles de colesterol, de HDL y LDL disminuyen rápidamente en un 50% en los primeros días, estos niveles bajos se han asociado a un mayor riesgo de infecciones y complicaciones en los pacientes por lo que nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál será la incidencia de insuficiencia suprarrenal y la mortalidad de los pacientes sépticos ingresados de a la unidad de cuidados intensivos del hospital de especialidades CMN Siglo XXI del 15 de mayo del 2006 al 15 de agosto del 2007?

¿Que correlación existirá entre los niveles séricos de cortisol y el perfil de lípidos?

IV. OBJETIVOS:

GENERAL:

Determinar la incidencia y la mortalidad de la insuficiencia suprarrenal en los pacientes con choque séptico ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del 15 de mayo del 2006 al 15 de agosto del 2007.

ESPECIFICOS:

Medir los niveles séricos de cortisol.

Medir los niveles de HDL, LDL, colesterol y triglicéridos.

Comparar los niveles de HDL, LDL, colesterol y triglicéridos entre los grupos de cortisol.

Correlacionar los niveles séricos de cortisol con el perfil de lípidos en el paciente con choque séptico e insuficiencia suprarrenal.

Comparar la mortalidad por grupos.

MATERIAL Y MÉTODOS:

1. Diseño del estudio.

Transversal, observacional, prospectivo comparativo y analítico.

2. Universo de trabajo

Población: Pacientes que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI del 15 de mayo del 2006 al 15 de agosto del 2007.

Sede del estudio: Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

3. Descripción de las variables.

Variable Independiente:

- a) Choque Séptico.
- b) Niveles de Cortisol.
- c) Niveles de Colesterol y lipoproteínas.
 - ◆ HDL
 - ◆ LDL
 - ◆ Triglicéridos
- d) APACHE II.

Variable Dependiente:

- a. Insuficiencia suprarrenal
- b. Mortalidad
- c. Correlación entre lípidos y cortisol.

Descripción operativa de las variables:

Variable Independiente:

a) Choque Séptico: Persistencia de hipotensión arterial definida por presión arterial sistólica menor a 90 mmHg o una presión arterial media menor a 60 mmHg o una disminución de la presión sistólica mayor de 40 mmHg a la basal, a pesar de una adecuada reanimación y en ausencia de otra causa de hipotensión, así como el requerimiento de fármacos vasoactivos para mantener una presión arterial suficiente para mantener una relación aporte/consumo (VO_2/DO_2).

Tipo y escala de medición de la variable: cualitativa nominal, dicótoma (presente/ausente).

b) Cortisol: Hormona esteroidea derivada del colesterol que se produce en la glándula suprarrenal a nivel de la zona fasciculada la cual compone el 60% de la corteza suprarrenal. La secreción basal de cortisol es de 8 a

20 mg por día en condiciones basales normales regulada por el ritmo circadiano. En condiciones de enfermedad aguda grave o estado crítico, la secreción se modifica produciéndose de 5 hasta 10 veces más siendo su liberación continua mientras persista la condición de estrés. Por lo que sus efectos en enfermedad aguda grave son principalmente inmunológicos, genéticos, anti-inflamatorios y hemodinámicas. El cortisol será medido con el analizador IMMULITE 2000, para la determinación cuantitativa de cortisol en suero (hidrocortisona compuesto F) mediante inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida, con un volumen requerido de 10 µl de suero que se conservara hasta 7 días de 2 a -8 °C o 3 meses a -20°C.

Tipo y escala de medición de la variable: cuantitativa continua de razón, que se medirá en µg/dl.

- c) Colesterol: Principal esteroide en los tejidos animales, es anfipático con un grupo de cabeza polar y un cuerpo hidrocarbonado apolar y un cuerpo hidrocarbonado apolar, constituyente de las membranas celulares y de donde se derivan diversas hormonas esteroideas.

Su valor normal es de 150-200 mg/dl.

Tipo y escala de medición de la variable: cuantitativa, continua, de razón, que se medirá en mg/dl.

- i. HDL: Lipoproteína que contiene relativamente poco colesterol y nada de ésteres, contienen apoC-1 y apoC-II así como la

enzima lecitina colesterol acil transferasa que cataliza la formación de ésteres de colesterol a partir de lecitina (fosfatidilcolina) y colesterol. Sus valores van de 35 a 85 mg/dl, con un cantidad ideal mayor de 40 mg/dl.

Tipo y escala de medición de la variable: cuantitativa, continua, de razón, que se medirá en mg/dl.

- ii. LDL: Muy rica en colesterol y esterés de colesterol y conteniendo apoB-100 como principal apoproteína, las LDL transportan colesterol a los tejidos periféricos con receptores específicos de superficie que reconocen la apoB-100. Los valores normales van de 50 a 130 mg/dl, teniendo como meta mantener niveles < 100 mg/dl.

Tipo y escala de medición de la variable: cuantitativa, continua, de razón, que se medirá en mg/dl.

- iii. Triglicéridos: Lípidos obtenidos a partir de los ácidos grasos también llamados triacilgliceroles, grasas o grasas neutras. Están compuestos de tres ácidos grasos en enlace éster con un solo glicerol. Tomando como valores normales de 50 a 150 mg/dl.

Tipo y escala de medición de la variable: cuantitativa, continua, de razón, que se medirá en mg/dl.

- d) APACHE II: Escala pronóstica elaborada y validada en pacientes en estado crítico que predice la mortalidad y en donde se incluyen la edad y algunos parámetros fisiológicos agudos. Tipo y escala de medición de la variable: cualitativa, nominal, dicotómica (> 25 puntos o < 25 puntos).

Variable Dependiente:

- a. Insuficiencia suprarrenal: Respuesta de mala adaptación en el paciente con enfermedad aguda grave o estado crítico con producción anormal baja de cortisol.

Los valores para clasificación de la respuesta suprarrenal son los siguientes:

- Insuficiencia suprarrenal real cortisol sérico < 15 ug/dl
- Insuficiencia suprarrenal relativa cortisol sérico 15-25 ug/dl
- Respuesta suprarrenal apropiada cortisol sérico > 25-34ug/dl
- Respuesta suprarrenal elevada cortisol sérico >34-45 ug/dl

Tipo y escala de medición de la variable: cuantitativa, continua de razón, que se medirá en ug/dl.

b. Mortalidad: Deceso del paciente durante su estancia en UCI.

Tipo y escala de medición de la variable: cualitativa, nominal, dicotómica.

c. Mortalidad a 28 días:

Deceso del paciente a partir de habersele diagnosticado choque séptico a su ingreso a durante su estancia en la UCI hasta los 28 días siguientes.

Tipo y escala de medición de la variable: cualitativa nominal, dicótoma (si/no).

d. Correlación entre lípidos y cortisol.

También llamado coeficiente r , medida de la relación lineal entre dos mediciones numéricas hechas en el mismo conjunto de sujetos.

Oscila de -1 a +1, con el cero indicando la ausencia de la relación, también se llama momento producto de Pearson.

Tipo y escala de medición de la variable:

Poca o ninguna relación (0 a 0.25)

Mínima relación (0.25 a 0.50)

Relación de moderada a buena (0.50 a 0.75)

Relación buena a excelente (> 0.75)

SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

a) Tamaño de muestra:

Se realizará un estudio comprendido en el periodo del 15 de mayo al 15 agosto del 2007, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, por lo que no requiere cálculo de tamaño de muestra.

b) Criterios de selección:

i) Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 17 años.
- Ambos sexos
- Choque séptico

ii) Criterios de no inclusión:

- Insuficiencia hepática aguda
- Desorden endocrinológico no conocido
- Pacientes que rechacen ser incluidos en el protocolo de estudio

iii) Criterios exclusión:

- Mujeres embarazadas
- Menores de 17 años
- Pacientes con ingesta crónica de esteroides
- Pacientes con muerte cerebral
- Reingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos de pacientes con diagnóstico previo de choque séptico e insuficiencia suprarrenal los cuales hayan sido tratados con esteroides

PROCEDIMIENTO:

El médico hará el diagnóstico de choque séptico.

El médico encargado del estudio obtendrá en una hoja de captura los datos demográficos como edad, sexo, factores de riesgo, diagnóstico de ingreso y se utilizarán escalas pronósticos de mortalidad (APACHE II) al ingreso de los pacientes.

Se tomará a todo paciente que ingrese a la unidad con diagnóstico de choque séptico o bien aquellos pacientes que desarrollen durante su internamiento choque

séptico muestras sanguíneas para determinación de cortisol, perfil de lípidos completos que incluye (HDL, LDL, colesterol y triglicéridos).

Se iniciará manejo sustitutivo con hidrocortisona de manera continua a dosis de 200 mg al día en aquellos pacientes con persistencia de estado de choque a pesar de la reanimación y se dará seguimiento a la evolución de los pacientes durante su estancia en la UCI hasta su egreso para determinar si sobrevivió o murió.

Se tomarán en cuenta las complicaciones durante la estancia en su unidad como neumonía, insuficiencia renal, arritmias, infarto agudo al miocardio entre otras.

Al término del tiempo establecido se efectuará el análisis de los datos para determinar los objetivos.

Se continuará en seguimiento a los pacientes por espacio de 28 días para determinar la sobrevivencia en este tiempo.

Laboratorio:

Se utilizará el equipo IMMULITE 2000 Cortisol para la determinación de cortisol en suero (hidrocortisona Compuesto F), esta prueba realizada es un ensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida con un ciclo de incubación de 1 x 30 minutos, se recogerá la muestra y se centrifugará con un

aproximado de 10 μ l de suero, en una conservación de hasta 7 días a una temperatura de 2 – 8°C o tres meses a -20°C.

Para el análisis de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos se utilizó el analizador Roche/Hitachi 917, el límite de detección equivale a la menor concentración medible de analito que puede distinguirse de cero. Las muestras deberán de ser centrifugadas con una estabilidad de 5 a 7 días a 2-8°C o hasta tres meses a (-15)-(-25) °C.

Análisis estadístico:

Se utilizarán proporciones, medidas de tendencia central: media y mediana, medidas de dispersión: desviación estándar, así como rangos, percentiles y cuartiles.

La comparación de las variables entre los grupos se llevará a cabo empleando la prueba T student, para variables numéricas de distribución normal y U-Mann Withney para las de distribución libre. Para las variables nominales se empleará la Prueba Ji^2 . Se utilizará correlación de Pearson para la relación lineal entre dos mediciones numéricas hechas en el mismo conjunto de sujetos.

Se realizará el análisis empleando el paquete Informático SPSS para Windows versión 12.0 (SPSS Inc.).

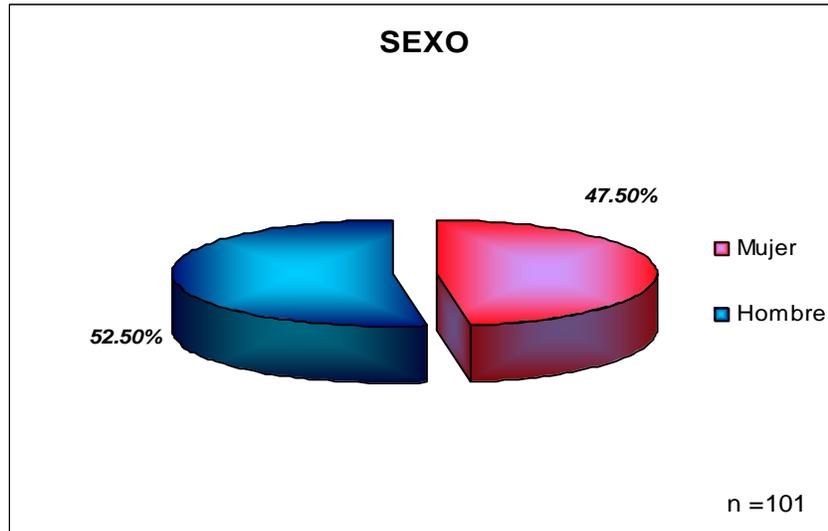
Aspectos éticos:

De acuerdo al reglamento de la ley general de Salud en materia de investigación para la salud, título segundo, capítulo 1, categoría I, se considera ésta investigación como de riesgo mínimo, sin embargo se realizara hoja de consentimiento informado (Anexo 2).

RESULTADOS.

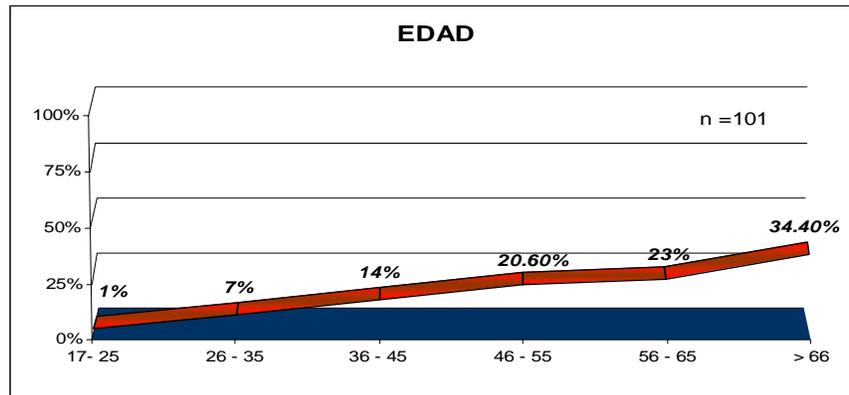
Se estudiaron 101 pacientes 53 hombres (52.5%) y 48 mujeres (47.5%) con una relación 1.06:0.9 (Grafico 1).

Grafico 1. Proporción de hombres y mujeres incluidas en el estudio.



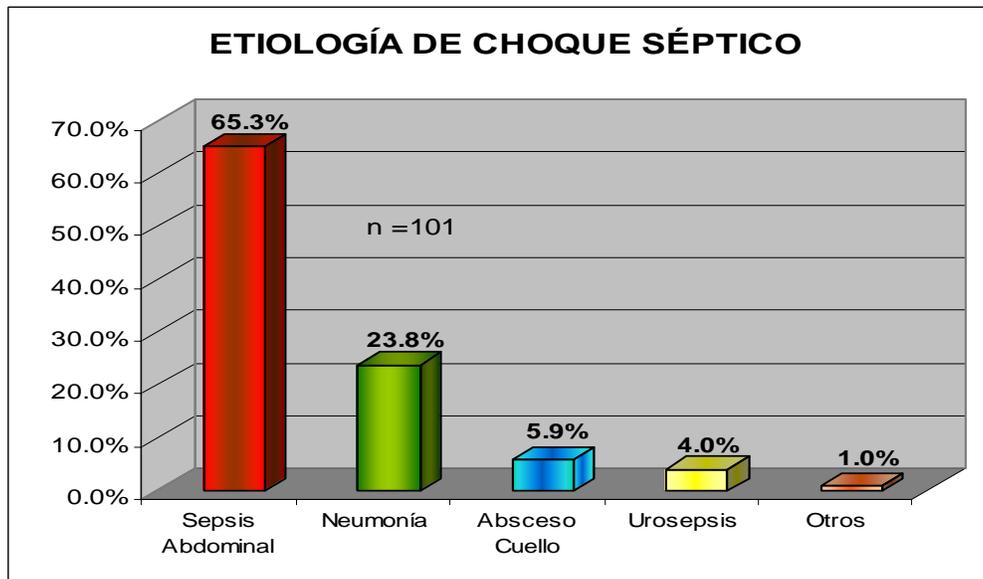
La edad promedio de los pacientes estudiados fue de de 58.29 \pm 15.17 años. El porcentaje por rango de edad de los pacientes se muestra en el Gráfico 2.

Grafico 2. Rango de edad de los pacientes estudiados.



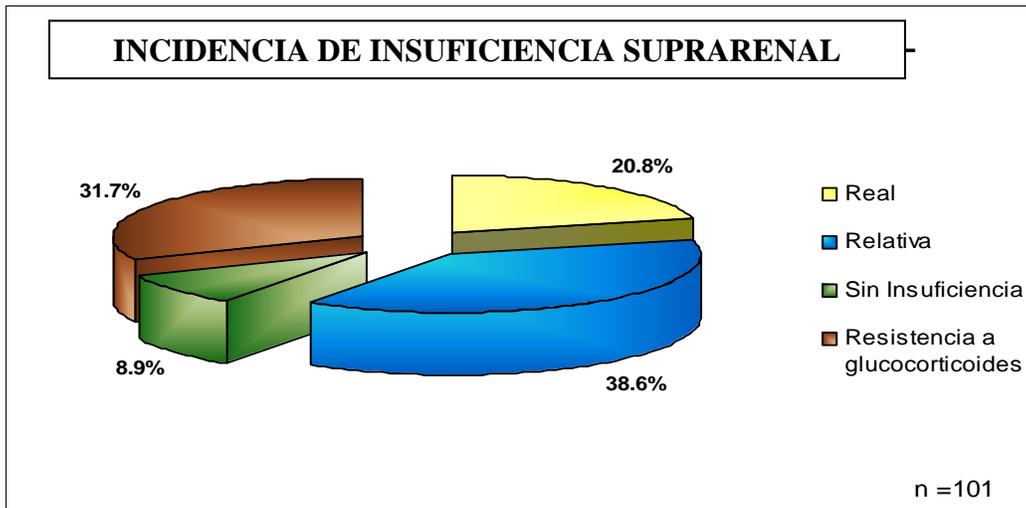
Las tres principales causas de choque séptico fueron sepsis abdominal 65.3%, neumonía 23.8% y absceso profundo de cuello 5.9% (Grafico 3).

Grafico 3. Etiología del choque séptico



La incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa fue de 38.6% y la resistencia a glucocorticoides represento un 31.7%. (Grafico 4).

Grafica 4. Incidencia de insuficiencia suprarrenal.



Se determino el nivel basal de cortisol en todos los pacientes siendo en aquellos que murieron de $36 \mu\text{g/dl}$ y en los que vivieron de $18.36 \mu\text{g/dl}$. Con una $p < 0.001$.

La mortalidad por grupos de niveles de cortisol se muestra en la tabla 1.

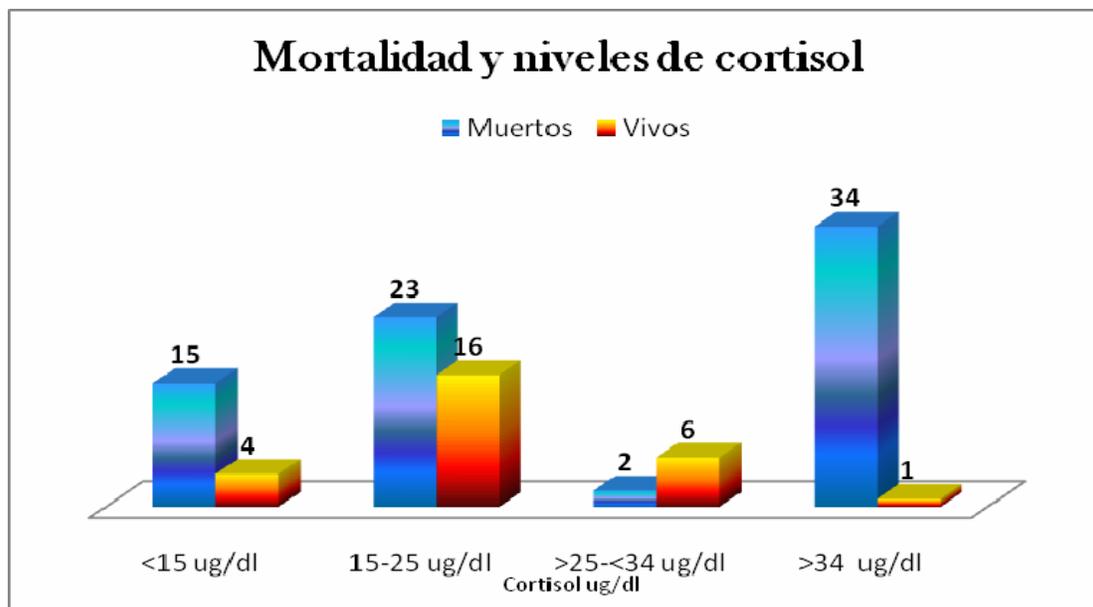
Tabla 1. Mortalidad por grupos de cortisol.

GRUPO	1	2	3	4	P
n (%)	19(18.8)	39(38.6)	8(7.9)	35(34.7)	
Muerto	15(48)	23(22.76)	2(1.97)	34(33.70)	.0001 *
42(41.58)					
Vivo	4(3.93)	16(15.83)	6(5.9)	1(0.99)	.0001*
59(58.4)					

* Kruskal-Wallis

Los niveles de cortisol y la mortalidad en nuestra población estudiada se representa en la grafica 5.

Grafico 5. Proporción de mortalidad y niveles de cortisol.



Se obtuvo el resultado del perfil completo de lípidos de los cuatro grupos, los cuales se compararon y los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Comparación de medianas por grupo de cortisol del perfil de lípidos.

GRUPO	Mediana general	1	2	3	4	P
n (%)	74.5	20 (18.8)	39 (38.6)	8(7.9)	35(34.7)	
Colesterol mg/dl	72	74	72	74	72	0.93*
HDL mg/dl	16	15	17	30	17	0.22*
LDL mg/dl	29	30	30	32	26	0.53*

Triglicéridos mg/dl	106	101	120	105	98	0.39*
---------------------	-----	-----	-----	-----	----	-------

* Kruskal Wallis

Se realizó la correlación de cortisol y los niveles de lípidos completos que se presenta en la tabla 3.

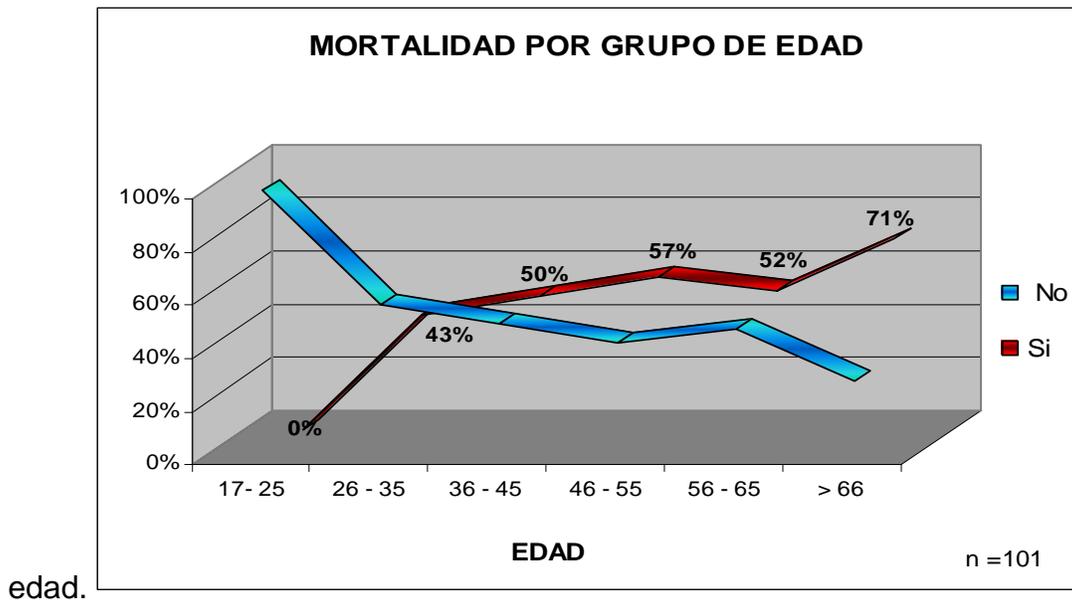
Tabla 3. Correlación de nivel de cortisol y nivel de lípidos

Perfil de lípidos	Cortisol	p
n = 101		
HDL	r = - 0.115	0.251 ***
LDL	r = - 0.024	0.819***
Colesterol	r = 0.58	0.562***
Triglicéridos	r = - 0.029	0.773***

*** Spearman.

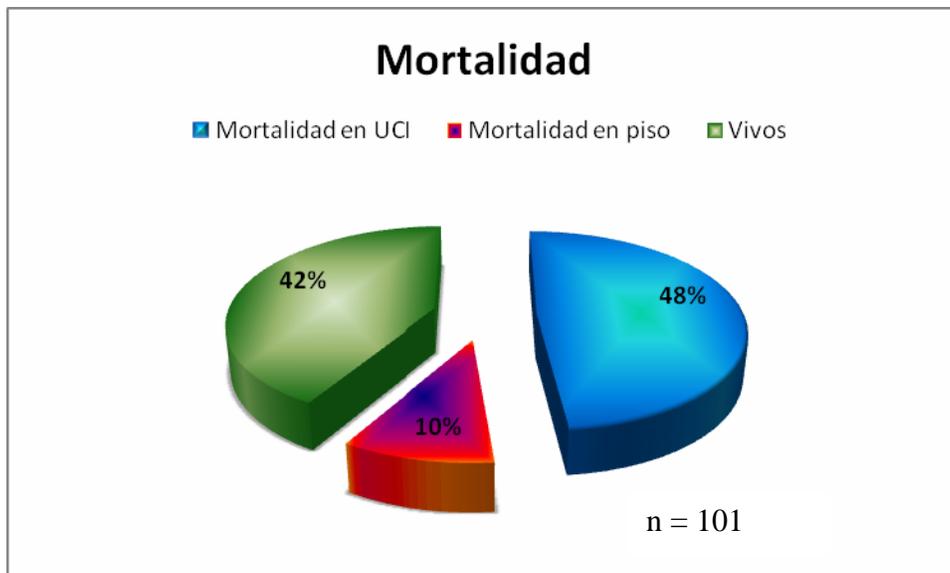
La mortalidad general por grupo de edad se observa en el grafico numero 6.

Grafico 6. Mortalidad por grupo de



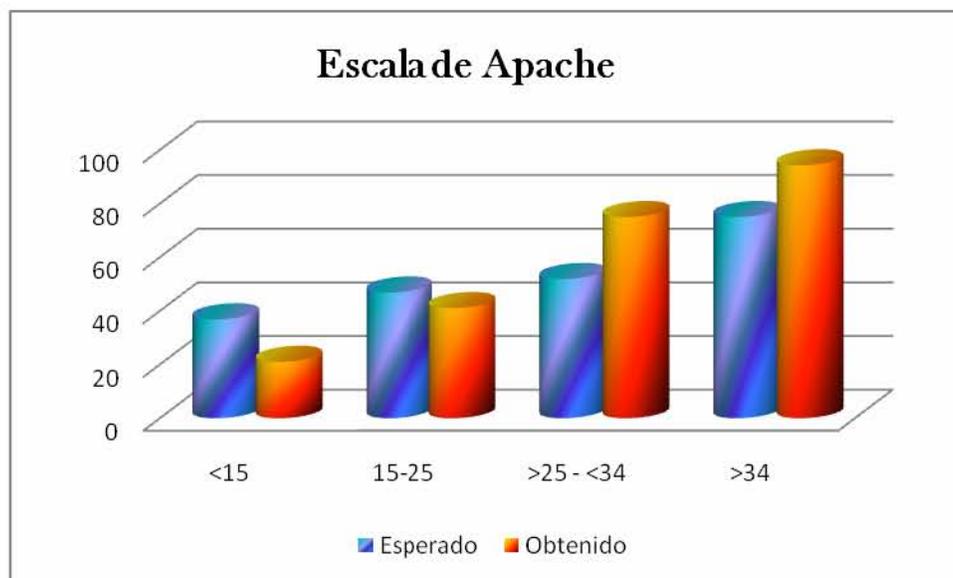
La mortalidad general fue de 58%, correspondiendo un 48.5% a la UCI y 9.9% en pacientes egresados a piso. (Grafico 7).

Grafico 7. Mortalidad general en choque séptico.



Se realizó una comparación entre la mortalidad esperada por la Escala de Apache al ingreso y la obtenida en el estudio, la media de la mortalidad esperada por Escala de Apache fue de 47.56% y la mortalidad obtenida de 59.40% con una $p < 0.05$ (Grafico 8).

Grafica 8. Mortalidad esperada por Escala de Apache y obtenida.



DISCUSION.

La edad promedio en nuestros pacientes fue de 58.29 ± 15.17 años, similar a la literatura cuyo pico más importante se encuentra en la sexta década de la vida. Hay factores de riesgo que predisponen a choque séptico como el cáncer, las inmunodeficiencias, factores genéticos y el género. En nuestro estudio la relación hombre: mujer fue de 1.06 : 0.9 respectivamente.¹

Las etiología del choque séptico a nivel mundial es secundaria a infección pulmonar (36%), abdominal (19%), relacionadas a bacteremias (20%) y genitourinario (13%) siendo todas estas responsables de más del 80% de los casos^{2,8}. La principal causa de sepsis en nuestra unidad fue abdominal (65.3%), probablemente relacionado al tipo de pacientes ingresados, por ser de origen quirúrgico.⁵⁷

La sepsis severa posquirúrgica abdominal continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. A pesar de los avances en el entendimiento de la condición inmune en la sepsis abdominal, existe una alta incidencia (9% a 12%) con una mortalidad del 42% hasta el 80% originado por complicaciones posterior a una cirugía abdominal mayor. En nuestra población las causas de sepsis abdominal son en la gran mayoría por peritonitis secundaria y terciaria. Los agentes microbiológicos aislados con más frecuencia son: bacterias gram negativas (E. coli, Enterobacter, Klebsiella), gram positivas (Enteroco y

Estafilococo), bacterias anaerobias y hongos estos últimos principalmente en peritonitis terciaria.^{57,58.}

La incidencia de insuficiencia suprarrenal a nivel mundial se ha documentado de 25 a 40% en los pacientes con choque séptico y normalmente es sugerida en aquellos pacientes con requerimientos escalados de aminas vasoactivas. Annane sugiere considerar su presencia con valores de cortisol serico < a 20 µg/dl. Briegel y colaboradores documentaron que hasta el 65% de pacientes con choque séptico tienen niveles de cortisol < 25 µg/dl, mientras que Moran y colaboradores reportan un 49% de incidencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con choque séptico. En nuestra población estudiada el 59.4% presento niveles de cortisol < 25 µg/dl, de los que 38.6% mostraron un valor < 15 µg/dl y 20.8% valores entre 15 µg/dl y 25 µg/dl. El 31.7% de los pacientes mostró un valor de cortisol >34 µg/dl probablemente relacionado a resistencia a glucocorticoides.¹⁴

En el estudio CORTICUS el nivel basal de cortisol en los pacientes que no sobrevivieron fue de 29.5 ± 33.5 µg/dl comparado con aquellos que sobrevivieron 24.3 ± 16.5 µg/dl. En nuestra población se obtuvo un promedio de cortisol ≥ 36 µg/dl en aquellos pacientes que murieron y en los que sobrevivieron de 18.36 µg/dl, similar a lo reportado por Annane^{55,56} con una $p < 0.001$. De acuerdo a este autor los niveles mayores de 34 µg/dl se asocian a falla suprarrenal y muerte.

Se ha propuesto la resistencia a los glucocorticoides, los mecanismos por el cual ocurren estos fenómenos son secundarios a disminución del cortisol debido a la respuesta inflamatoria, además de la reducción en la circulación de las globulinas transportadoras de cortisol (CGB), alteración en la separación del cortisol con la CGB, reducción en el número y la afinidad de los receptores de glucocorticoides e incremento en la conversión de cortisol a cortisona por un aumento en la actividad de la enzima 11- β hidroxisteroide deshidrogenasa estimulada por las IL-2, IL-4 y IL-3.¹⁴

Lipiner-Friedman entre otros autores ha sugerido la prueba de estimulación con ACTH en pacientes con niveles de cortisol sérico basal < 25 μ g/dl así como aquellos con valores > 34 μ g/dl encontrando en estos últimos un valor pronóstico de mortalidad al no tener una respuesta en la delta de cortisol mayor a 9 μ g/dl.⁵⁶

En la glándula suprarrenal hay una gran expresión de niveles de SRB1 principalmente en la superficie de la zona fasciculada y reticular de la corteza. Con el descubrimiento de los receptores Toll en 1990 como sensores primarios a infecciones microbianas se inició el estudio de la patogénesis de la sepsis para determinar las diferencias entre bacterias gram- negativas y gram- positivas, se ha pensado que la manipulación de estos receptores pudiera ser un blanco para el tratamiento de la sepsis. En la insuficiencia suprarrenal se ha pensado que hay una deficiencia en las señales de los receptores toll especialmente en las glándulas suprarrenales (receptores Toll 2 y 4).^{4,5}

Se conoce desde 1960 el rol de la hipófisis y de la glándula suprarrenal en la movilización de los lípidos y las lipoproteínas descritos inicialmente en animales a los que se les sometía a supra-adrenalectomía o hipofisectomía, alterando de manera secundaria el metabolismo de lípidos.⁴⁴

Se determinó en nuestra población el perfil de lípidos completo obteniendo una media de colesterol de 72 mg/dl, HDL de 16 mg/dl, LDL de 29 mg/dl y triglicéridos de 29 mg/dl sin significancia estadística para cada grupo de cortisol. Se conoce que el riesgo de infecciones perioperatorias es de 65% en pacientes que tienen niveles de colesterol < 105 mg/dl comparado con un 35% de los pacientes con concentración normales de colesterol ($p \leq 0.001$).⁵⁴ El 100% de nuestra población estudiada tiene un nivel de colesterol ≤ 100 mg/dl; Rodríguez y Canturk entre otros, comentan que los niveles de colesterol, HDL-C, LDL-C y albumina reflejan el estado nutricional del paciente relacionándose con mayor tiempo de estancia, infecciones nosocomiales y muerte intrahospitalaria⁶⁴.

El papel de las lipoproteínas en la sepsis se ha relacionado con la inmunidad innata, el metabolismo de estas proteínas no se conoce con precisión durante la sepsis, sin embargo se han relacionado específicamente con los lipopolisacáridos. Se sabe que las concentraciones de lipoproteínas se reducen hasta un 50% de manera inicial, con una disminución de las HDL, posteriormente se depleta el colesterol y la apolipoproteína A-1. Se ha encontrado que la concentración de estas lipoproteínas son útiles para determinar la sobrevida y el riesgo de morir.²⁵

Las HDL además han demostrado neutralizan los lipopolisacáridos in vitro, se demuestra modulan la adhesión al endotelio por lo tanto se cree existe un efecto inmunomodulador de ahí que se proponga la utilización de r-HDL, incrementando el FNT- α en modelos animales evitando el daño a órgano blanco, daño por isquemia o reperfusión, autorregulación del oxido nítrico y del estrés oxidativo.^{64,65,66.}

La mortalidad del choque séptico varia de un 35% a un 70% dependiendo de: comorbilidad, edad, sexo, presencia de daño pulmonar agudo, insuficiencia renal aguda, escala pronostica de severidad y tiempo de ingreso a la UCI. Sinchen y col. documentan que el retardo del ingreso del paciente a la UCI ya sea en aquellos hospitalizados o los que se encuentran en un servicio de admisión continua es determinante en el pronóstico del paciente.

Buisson y col. encontraron que la mortalidad temprana en UCI (< 3 días de ingreso) se relaciona con el número de órganos involucrados, pH arterial < 7.33 y escala de APACHE II mayor de 25 puntos; en nuestra población la mortalidad obtenida por esta escala fue de 59.4%.

Shapiro a documentado que la mortalidad a 28 días se correlaciona con la severidad de la enfermedad, la existencia de disfunción orgánica y la edad, esta

ultima es un factor determinante en la mortalidad en nuestro estudio en pacientes mayores de 65 años (71%).⁵⁹

I. CONCLUSIONES:

Las principales causas de ingreso a nuestra unidad de cuidados intensivos fue sepsis abdominal 65.3%, neumonía 23.8% y absceso profundo de cuello 5.9%.

El 59.4% de los pacientes estudiados presentan niveles de cortisol sérico menor a 25 $\mu\text{g/dl}$, de estos el 38.6% corresponden a insuficiencia suprarrenal relativa. El 31.7% evidencio probable resistencia a glucocorticoides.

Se determino el nivel basal de cortisol en todos los pacientes siendo en aquellos que murieron de $\geq 36 \mu\text{g/dl}$ y en los que vivieron de 18.36 $\mu\text{g/dl}$.

No encontramos correlación entre niveles de cortisol y perfil de lípidos.

La mortalidad general por choque séptico en nuestro estudio fue 58%; la mortalidad en la UCI correspondió a 48.5% y 9.9% en los pacientes egresados a piso.

La edad es un factor independiente para mortalidad.

En nuestra población la mortalidad obtenida por escala de APACHE II fue de 59.4% en aquellos pacientes con puntuación ≥ 25 al ingreso.

I. ANEXOS

Fecha: / /2007

Cama de UCI:

ANEXO 1.

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS DE LOS PACIENTES.

Paciente número: _____

1. Nombre: _____
2. Afiliación: _____
3. Edad: _____
4. Teléfono: _____
5. Diagnóstico(s): _____
6. Fecha de ingreso: _____
7. Fecha de egreso : _____
8. Sexo : Mujer (1) Hombre (2)
9. Antecedentes patológicos: Si (1) No (2)
 Tipo _____

Escala				
10. Ingreso	APACHE II(1)	SAPS II(2)	MODS(3)	SOFA (4)
11. Egreso	APACHE II(1)	SAPS II(2)	MODS(3)	SOFA (4)

12. Taller arteriovenoso ingreso E% (1)_____ Qs/Qt(2)_____ Sat ven 02%(3)_____
13. Taller arteriovenoso egreso E%(1)_____ Qs/Qt(2)_____ Sat ven 02% (3)_____

	Complicaciones	Si (1)	No (2)
	14. Neumonía		
	15. SIRA		
	16. Reintervenciones		
	17. Reingreso		
	18. Muerte		
	19. Otras.		

20. Muerte**si (1) no (2)**

Manejo					
				Día inicio (hrs)	Retiro (hrs)
21.	Inotrópicos	Si (1)	No (2)		
22.	Norepinefrina	Si (1)	No(2)		
23.	Dopamina	Si (1)	No(2)		
24.	Dobutamina	Si (1)	No(2)		
25.	Otros	Si (1)	No(2)		
26.	Hidrocortisona				

27. Glucosa 1 (80-110) 2 (110-150) 3 (150-250) 4 (>250)

28.Cortisol	
29. LDL	
30. HDL	
31. Colesterol	
32. Triglicéridos	
33. Creatinina ingreso	
34.Leucocitos totales	
35.Neutrofilos	
36.Albumina	

37. Estancia hospitalaria _____

38. Seguimiento a los 28 días de haber sido dado de alta de la unidad. _____

ANEXO 2.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLINICA.

Lugar y fecha _____

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

“INCIDENCIA DE INSUFICIENCIA SUPRARENAL Y CORRELACIÓN ENTRE EL NIVEL SÉRICO DE CORTISOL Y EL PERFIL DE LÍPIDOS EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO”.

Registrado ante el Comité Local de Investigación con el número: 048/2007 .

El objetivo de estudio es:

Medir los niveles de cortisol y perfil de lípidos completos._____.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: Tomar dos tubos para química sanguínea de aproximadamente 10 ml para la realización de las pruebas de laboratorio_____.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio que son los siguientes:

El investigador responsable se ha comprometido a darme la información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaran a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho a retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador responsable me ha dado seguridades de que no me identificara en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

**Nombre y firma del paciente
o familiar responsable.**

Nombre, firma y matrícula del Investigador responsable.

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio.

Testigos:

Este formato constituye sólo un modelo que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación y sin omitir información relevante del estudio.

Clave : 2810-009-013.

I. BIBLIOGRAFÍA:

1. Angus D, Was R. Epidemiology of sepsis: An update. *Critical Care* 2001; S29:S109-S116.
2. Annane D, Bellissant E, Cavillon. Septic shock. *Lancet* 2005; 365: 63-68.
3. Van Amersfoort E, Van Berkel T, Kuiper J. Receptors, mediators and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 379-414.
4. Leaver S, Finney S, Gaffney A. Sepsis since the discovery of Toll like receptors: Disease concepts and the therapeutic opportunities. *Critical Care Med* 2007; 35: 1404-1410.
5. Tran N, Koch A, Berkels R. Toll- like receptor 9 expression in murine and human adrenal glands and possible implications during inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2773-2783.
6. Kummur A, Short J. Genetic factors in sepsis shock. *JAMA* 1999; 282: 579-581.
7. Hann J, Hajjar D, Febbraio M, Nicholson A. Native and Modified low density lipoproteins increase the functional expression of the macrophage class B scavenger receptor CD36. *The Journal of Biological Chemistry* 1997; 272: 21654-21659.
8. Glauser M. Pathophysiologic basis of sepsis: Considerations for future strategies of intervention. *Crit Care Med* 2000; 28:S4-S8.
9. Arafath B. Review: Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness:limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91: 3725-3745.
10. Mechanick J, Brett E. Endocrine and metabolic issues in the management of the chronically ill patient. *Critical Care Clinic* 2002;18: 619-641

11. Dimopoulou I, Tsagarakis S. Hypothalamic-pituitary dysfunction in critically ill patients with traumatic and non traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2005; 31:1020-1028.
12. Gibson S, Hartman D, Schenck J: The endocrine response to critical illness: update and implications for emergency medicine. *Emerg Med Clin N Am* 2005; 23: 909-929.
13. Morel J, Venet C, Donati Y. Adrenal axis function does not appear to be associated with hemodynamic improvement in septic shock patients systematically receiving glucocorticoid therapy. *Crit Care Clin* 2003; 32:376-382
14. Gonzalez H, Nardi O, Annane D. Relative adrenal failure in the ICU: an identifiable problem requiring treatment. *Crit Care Clin* 2006; 22:105-118.
15. Annane D, Sébille. Hydrocortisone and fludrocortisone improved 28 day survival in septic shock and adrenal insufficiency. *JAMA* 2002;288:862-71.
16. Marik P, Zaloga G. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:141-145.
17. Marik P, Zaloga G. Adrenal insufficiency in the critically ill. A new look at an old problem. *Chest* 2002;122: 1784-1796.
18. Cooper M, Stewart P. Corticosteroid Insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34
19. Fujieda K, Tajima T. Molecular basis of adrenal insufficiency. *Pediatr Res* 2005.57:62-69.
20. Liu J, Heikkila P, Meng QH. Expression of low and high density lipoprotein receptor genes in human adrenals. *European Journal of Endocrinology* 2000; 142: 677-682.
21. Leeuwen H, Heezius EM, Dallinga G. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 1359-1366
22. Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G. Interleukin 1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotrophin releasing factor. *Science* 1987; 238: 522-534.

23. Schroeder S, Wichers M, Klingmuller D. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: altered response to corticotrophin releasing hormone. *Crit Care Med* 2001; 29 :310-316.
24. Gordon BR, Parker TS, Levine DM, et al. Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 1563-8.
25. Chenaud C, Merlani PG, Roux O, et al. Low apolipoprotein A-1 level at intensive care unit admission and systemic inflammatory response syndrome exacerbation. *Crit Care Med* 2004; 32:632-7.
26. Rydvall A, Brändström. Plasma cortisol is often decreased in patients treated in a intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000;26:545-551.
27. Vanhorebeek I, Peeters R, Van der Bergue G. Cortisol response to critical illness: effect of intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006.91:3803-3813.
28. Hamrahian A, Oseni T, Arafah B. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl Med* 2004;350 :1629-38.
29. Widmer I, Puder J, König C. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90 :4579-4586.
30. Rigotti A, Miettinen H, Krieger M. The role of the high density lipoprotein receptor SR-BI in the lipid metabolism of endocrine and other tissues. *Endocrine Reviews* 2003; 24:357-387.
31. Casares V, Puigdevall R, Rota A. Choque séptico e insuficiencia suprarrenal relativa. *Med Intensiva* 2003; 27(8):525-30.
32. Chanques G, Annane D, Jaber S. Enlarged adrenals during septic shock. *Intensive Care Med.* 2007. online.
33. Leardi S, Altília F, Delmonaco S, et al. Blood levels of cholesterol and postoperative septic complications. *Ann Ital Chir* 2000;71: 233–7.

34. Pajkart D, Lerch PG, van der PT, et al. Differential effects of reconstituted high-density lipoprotein on coagulation, fibrinolysis and platelet activation during human endotoxemia. *Thromb Haemost* 1997;77: 303–7.
35. Jong M, Beishuizen A, Spijkstra J. Relative adrenal insufficiency as a predictor of disease severity, mortality, and beneficial effects of corticosteroid treatment in septic shock. *Crit Care Med* 2007;35;1-8.
36. Rivers E, Gaspari M, Abi Sadd G. Adrenal insufficiency in high-risk surgical ICU patients. *Chest* 2001;119: 889-896.
37. Siraux V, De Backer D, Yalavatti G. Relative adrenal insufficiency with septic shock: Comparison of low-dose and conventional corticotrophin tests. *Crit Care Med* 2005; 33:2479-248.
38. Salvotari R. Adrenal Insufficiency. *JAMA* 2005; 294: 2481-2488.
39. Marik P. Dyslipidemia in the Critically Ill. *Crit Care Clin* 2006; 22: 151
40. Marik P, Gayowsky T, Starzi T. The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. *Crit Care Med* 2005;33; 1254-1259.
41. Marik P. Adrenal-exhaustion syndrome in patient with liver disease. *Intensive Care Med* 2006.32:275-280.
42. Marik PE. Mechanism and clinical consequences of critical illness associated adrenal insufficiency. *Curr Opin Crit Care* 2007; 363-369 Shenker Y, Skatrud J. Adrenal insufficiency in critically patient. *Am J Respir Crit Care Med*.2001;163: 1520-1523.
43. Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The neuroendocrine response to critical illness is a dynamic process. *Critical Care Clin* 2006;22 :1-10.
44. Shafir E, Sussman E, Steinberg. Role of the pituitary and the adrenal in the mobilization of free fatty acids and lipoproteins. *J Lipid Research* 1960;1: 459-465.
45. Murch O, Collin M, Hinds C. Lipoproteins in inflammation and sepsis I. *Intensive Care Med* 2007;33:13-24.

46. Simons K, Eehalt. Cholesterol, lipid rafs, and disease. *J Clin Invest* 2002; 110: 597-603.
47. Wendel M, Paul R, Heller A. Lipoproteins in inflammation and sepsis II: *Intensive Care Med* 2007;33 :25-35.
48. Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 385-340.
49. Jeong J, McMahoan. Cholesterol modification of Hedgehog family proteins. *J Clin Invest* 2002;110: 591-596.
50. Kaufman D. Introduction to the lipoprotein series. *Intensive Care Med* 2007;33: 11-12.
51. Landshuiz K, Pathak R, Rigotti A. Regulation of scavenger receptor, class B, tipe 1, a high density lipoprotein receptor, in liver and steroidogenic tissues of the rat. *J Clin Invest* 1996;98: 984-995.
52. Tabas I. Cholesterol in health and disease. *J Clin Invest* 2002; 110:583-590.
53. Annane D, Bellissant E. Prognostic value of cortisol response in septic shock. *JAMA* 2000;284: 308-309.
54. Canturk N, Canturk Z, Okay E. Risk of nosocomial infections and effects of total cholesterol, HDL cholesterol in surgical patients. *Clinical Nutrition* 2002;21: 431-436.
55. Marik P, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29: 2264-70.
56. Lipiner –Friedman D, Annane D, Sprung C. Adrenal Function in sepsis: The retrospective Corticus cohort study. *Crit Care Med*; 27;35 :1012-1018.
57. Marshall J, Innes M. Intensive care unit management of intra abdominal infection. *Critical Care Med* 2003; 31:2228-2237.
58. Florence R, Boutron C, Valleur P. Adrenal response in patients with septic shock of abdominal origin: relationship to survival. *Intensive Care*. 2007. On line.

59. Simchen E. Survival of critically ill patients hospitalized in and out of intensive care. *Crit Care Med* 2007; 35:449–457.
60. Szumita P, Enfanto C, Greenwood B. Vasopresina for vasopressor-dependent septic shock. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62: 1931-6.
61. Szumita P, Greenwood B, Lowry C. Using the high dose corticotrophin test to diagnose relative adrenal insufficiency in vasopressor dependent septic shock. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:466-71.
62. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE. Corticosteroids for severes sepsis and septic shock: a systematic review and meta analysis. *BMJ* 2004; 9:1-9.
63. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE. Corticosteroids for treating severe sepsis and septic shock. *Cochrane* 2007.
64. Delgado RM, Medina CM, Gómez OA. Cholesterol and serum albumin levels as predictors of cross infection, death, and length of hospital stay. *Arch Surg* 2002;137: 805-812.
65. Blanco C, Tunon J, Ventura M. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney International* 2003; 63:12-23.
66. Kruger P, Fitzsimmons K, Cook D. Statins therapy is associated with fever deaths in patients with bacteraemia. *Intensive Care Med* 2006;32: 75-79.
67. Mekontso A, Brun BC: Statins: the next step in adjuvant therapy for sepsis. *Intensive Care Med* 2006;32: 11-14.
68. Vincent JL. Endpoints in sepsis trials: More than just 28-day mortality. *Crit Care Med* 2004;S32:S209-S213.
69. Merx M, Weber C. Statins in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2006;12: 309-314.
70. Terblanche M, Almog Y, Rosenson R. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007;7: 358-68.
71. Terblanche M, Almog Y, Rosenson R. Statins:panacea for sepsis? *Lancet Infect Dis* 2006;6:242-248

72. Nyle E, Seam N, Khosla R. Endocrine markers of severity and prognosis in critical illness. *Crit Care Clin* 2006; 22:161-179.
73. Chih Ho H, Chapital A, Yu M. Hypothyroidism and adrenal insufficiency in sepsis and hemorrhagic shock. *Arch Surg* 2004; 139: 1199-1203.
74. Dorin R, Qualls C, Crapo L. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 139: 194-204.
75. Annane D, Cavillon JM: Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside. *Shock* 2003;20: 197-207.
76. Annane D. Corticosteroids for septic shock. *Crit Care Med* 2001;S29: S117-S120.
77. Britt R, Devine A, Swallen K. Corticosteroid use in the intensive care unit. *Arch Surg* 2006;141: 145-149.
78. Coursin D, Liddy B, Wood K. Corticosteroid replacement in critical illness. *Clin Pulm Med* 2003;10: 278-287.
79. Coursin D, Wood K. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA* 2002;287 236-240.
80. Jacobi J. Corticosteroid replacement in critically ill patients. *Crit Care Clin* 2006;22: 245-253.
81. Keh D, Goodman S, Sprung C. Corticosteroid therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *Seminars in respiratory and Critical Care Medicine* 2004;25: 713-719.
82. Kenyon N, Albertson T. Steroids and sepsis: time for another reevaluation. *J Intensive Care Med* 2002;17: 68-74.
83. Minneci P, Deans K, Banks S. Meta analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depend on the dose. *Ann Intern Med* 2004;141:47-56
84. Annane D, S ebile V, Troch e G. A 3 level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotrophin. *JAMA* 2000; 283: 1038-1045.

85. Al- Musalhi, Chapman J, Thomas D. Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:105-114.
86. Vincet A, Miller J. Statins for sepsis: a cautionary note. *Intensive Care Med* 2006;32: 795.
87. Hernández G, Bruhn A, Romero C. Management of septic shock with a norepinephrine based haemodynamic algorithm. *Resuscitation* 2005;66: 63-69.
88. Malchoff C, Malchoff D. Clinical syndromes of glucocorticoid resistance and hypersensitivity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2006;13: 242-247.
89. Gupta S, Jonas M. Sepsis, septic shock and multiple organ failure. *Intensive Care* 2006;7: 143-146.