UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

ESCUELA DE DOCTORADO DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
DOCTORADO EN MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL

"EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN ADRENAL EN EL PACIENTE CON SEPSIS O SHOCK SÉPTICO. CORTISOL Y ANDRÓGENOS ADRENALES COMO MARCADORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD".

Presentada por: **ROCÍO DE CASTRO FERNÁNDEZ**

Dirigida por: **Prof./Dr. MIGUEL SANTIBÁÑEZ MARGÜELLO**

Santander, Noviembre de 2019

D. Miguel Santibáñez Margüello, Doctor en Medicina, profesor contratado doctor en el Departamento de Enfermería (UC).

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado "EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN ADRENAL EN EL PACIENTE CON SEPSIS O SHOCK SÉPTICO. CORTISOL Y ANDRÓGENOS ADRENALES COMO MARCADORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD" que presenta Dña. ***Rocío de Castro Fernández*** para optar al grado de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las características de originalidad y rigor científico requeridas.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expido el presente certificado en Santander, a.

D. Miguel Santibáñez Margüello

“EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN ADRENAL EN EL PACIENTE CON SEPSIS O SHOCK SÉPTICO. CORTISOL Y ANDRÓGENOS ADRENALES COMO MARCADORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD”

Memoria presentada por

Rocío de Castro Fernández

para optar al grado de

Doctor en Ciencias de la Salud

Director

Dr. Miguel Santibáñez Margüello

Santander, Noviembre de 2019

A mi hija Jimena, mi porqué

Agradecimientos

Gracias, de todo corazón, a mi tutor y director, el Dr. Miguel Santibáñez. Gracias por su paciencia, criterio y dedicación. Ha sido un privilegio poder contar con su guía y experiencia.

Gracias al Dr. David Ruiz, al Dr. Jose Angel Lamsfus y al Dr. Bernardo Alio Lavín, parte imprescindible en este proyecto. Gracias por su colaboración y consejo.

Gracias a todos mis compañeros del servicio de Anestesiología del Hospital Sierrallana y al personal técnico del laboratorio de Bioquímica, tanto del Hospital Sierrallana como del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, que consiguieron que todo esto fuese más sencillo.

Gracias a David, por su apoyo, cariño y respeto incondicional.

Gracias a mis padres. Todos mis logros se deben en gran parte a la confianza que depositaron en mí. Gracias por los consejos que aún guían mi vida.

‘’Nuestra mayor debilidad es rendirse, la única manera de tener éxito es intentarlo siempre una vez más’’.

(Thomas A. Edison)

Fuentes de financiación

El presente trabajo no ha recibido financiación.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL 13

INDICE DE TABLAS 15

ÍNDICE DE FIGURAS 17

ABREVIATURAS 19

RESUMEN 24

SUMMARY 26

I. INTRODUCCIÓN 31

I.1. GLÁNDULA ADRENAL 31
I.1.1. HITOS HISTÓRICOS DE LA GLÁNDULA ADRENAL (Stewart, 2009) *31*
I.1.2. ANATOMÍA *32*
I.1.3. HISTOLOGÍA *35*
I.1.4. SÍNTESIS HORMONAS CORTEZA ADRENAL *36*
I.1.5. REGULACION DE LA ESTEROIDOGENESIS ADRENAL *43*
I.1.6. METABOLISMO Y ACCIONES DEL CORTISOL *47*
I.1.7. METABOLISMO Y ACCIONES DE LOS ANDRÓGENOS ADRENALES *49*
I.2. SEPSIS 50
I.2.1. DEFINICIÓN DE SEPSIS *50*
I.2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS *51*
I.2.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SEPSIS *52*
I.2.4. ESCALAS PRONÓSTICAS EN LA SEPSIS *53*
I.2.5. BIOMARCADORES EN LA SEPSIS *56*
I.2.6. FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS *59*
I.2.7. MORTALIDAD EN EL PACIENTE SÉPTICO *63*
I.3. EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-ADRENAL EN LA SEPSIS 65
I.3.1. CORTISOL EN LA SEPSIS *68*
I.3.2. ANDRÓGENOS ADRENALES EN LA SEPSIS *70*
I.4. JUSTIFICACIÓN 73

II. HIPÓTESIS 77

III. OBJETIVOS 81

III.1. OBJETIVO PRINCIPAL 81
III.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS 81

IV. MATERIAL Y MÉTODOS 85

IV.1. DISEÑO Y ÁMBITO DE ESTUDIO 85
IV.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN *85*
IV.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN *85*
IV.2. VARIABLES DE ESTUDIO 86
IV.2.1. VARIABLES-DEPENDIENTES PRINCIPALES *87*
IV.2.2. VARIABLES INDEPENDIENTES PRINCIPALES *87*
IV.2.3. VARIABLES INDEPENDIENTES SECUNDARIAS *87*

IV.3. MÉTODOS DE LABORATORIO 87
IV.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO 88
IV.5. ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL Y POTENCIA DEL ESTUDIO 90
IV.6 ASPECTOS ÉTICOS 90

V. RESULTADOS 95

V.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO 95
V.2. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS BIOMARCADORES Y ESCALAS DE GRAVEDAD ESTUDIADAS: ANÁLISIS DE CURVAS ROC Y ANÁLISIS DE REGRESIÓN 104
V.2.1. ANÁLISIS DE CURVAS ROC, AUC 104
V.2.2. FUERZA DE LAS ASOCIACIONES Y PATRÓN DOSIS-RESPUESTA 107

VI DISCUSIÓN 121

VI.1. DISCUSIÓN 121
VI.2. LIMITACIONES Y OTROS ASPECTOS METODOLÓGICOS DEL ESTUDIO. 127

VII. CONCLUSIONES 133

VIII. BIBLIOGRAFÍA 137

IX. ANEXOS 161

IX.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO 161
IX.2 AUTORIZACIÓN DEL CEIC 165
IX.3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS 167
IX.4 HOJA DE RECOGIDA DE DATOS 169
IX.5 PAQUETES DE MEDIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA SEPSIS GRAVE Y SHOCK SÉPTICO DE LA SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN. RESUMEN RECOMENDACIONES 2012 173
IX.6. DIFUSIÓN DE RESULTADOS Y PUBLICACIONES 179
IX.6.1. ARTÍCULOS EN REVISTAS CIENTÍFICAS 179
IX.6.2. DOCENCIA 179
IX.6.3. COMUNICACIONES ORALES EN CONGRESOS 179
IX.6.4. PÓSTERS EN CONGRESOS 180

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. RELACIONES ANATÓMICAS DE LAS GLÁNDULAS ADRENALES 33

TABLA 2. NOMBRES DE LA IUPAC Y HABITUALES DE VARIOS ESTEROIDES NATURALES Y SINTÉTICOS .. 38

TABLA 3. ESCALA SOFA 53

TABLA 4. ESCALA APACHE II 55

TABLA 5. MORTALIDAD SEGÚN PUNTUACIÓN ESCALA APACHE II 55

TABLA 6. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON RESPECTO A LA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA. 97

TABLA 7. I CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON RESPECTO A LA MORTALIDAD A 28 DÍAS.. 100

TABLA 8. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON RESPECTO A LA MORTALIDAD A 90 DÍAS 103

TABLA 9. ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) DE LOS BIOMARCADORES ADRENALES EN RELACIÓN CON LA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA, EN TODA LA MUESTRA Y RESTRINGIDA A LOS PACIENTES CON NIVELES DE ALBÚMINA BAJOS (< 2,5 G/DL) 104

TABLA 10. ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) DE LOS BIOMARCADORES NO ADRENALES Y DE LAS ESCALAS SOFA Y APACHE II EN RELACIÓN CON LA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA 105

TABLA 11. ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) DE LOS BIOMARCADORES ADRENALES EN RELACIÓN CON LA MORTALIDAD A 28 DÍAS, EN TODA LA MUESTRA Y RESTRINGIDA A LOS PACIENTES CON NIVELES DE ALBÚMINA BAJOS (< 2,5 G/DL) ..... .105

TABLA 12. ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) DE LOS BIOMARCADORES NO ADRENALES Y DE LAS ESCALAS SOFA Y APACHE II EN RELACIÓN CON LA MORTALIDAD A 28 DÍAS..... 106

TABLA 13. ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) DE LOS BIOMARCADORES ADRENALES EN RELACIÓN CON LA MORTALIDAD A 90 DÍAS, EN TODA LA MUESTRA Y RESTRINGIDA A LOS PACIENTES CON NIVELES DE ALBÚMINA BAJOS (< 2,5 G/DL)..... 106

TABLA 14. ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) DE LOS BIOMARCADORES NO ADRENALES Y DE LAS ESCALAS SOFA Y APACHE II EN RELACIÓN CON LA MORTALIDAD A 90 DÍAS……..…107

TABLA 15. ODDS RATIO CRUDAS (OR) Y AJUSTADAS (ORA) DE LOS BIOMARCADORES ADRENALES PARA EL RIESGO DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA POR CUALQUIER CAUSA……..…108

TABLA 16. ODDS RATIO CRUDAS (OR) Y AJUSTADAS (ORA) DE LOS BIOMARCADORES ADRENALES PARA EL RIESGO DE MORTALIDAD A 28 DÍAS POR CUALQUIER CAUSA ……109

TABLA 17. ODDS RATIO CRUDAS (OR) Y AJUSTADAS (ORA) DE LOS BIOMARCADORES ADRENALES PARA EL RIESGO DE MORTALIDAD A 90 DÍAS POR CUALQUIER CAUSA ……110

TABLA 18. ODDS RATIO CRUDA (OR) Y AJUSTADA (ORA) PARA LOS BIOMARCADORES NO ADRENALES Y ESCALAS SOFA Y APACHE II PARA EL RIESGO DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA POR CUALQUIER CAUSA……114

TABLA 19. ODDS RATIO CRUDA (OR) Y AJUSTADA (ORA) PARA LOS BIOMARCADORES NO ADRENALES Y ESCALAS SOFA Y APACHE II PARA EL RIESGO DE MORTALIDAD A 28 DÍAS POR CUALQUIER CAUSA……115

TABLA 20. ODDS RATIO CRUDA (OR) Y AJUSTADA (ORA) PARA LOS BIOMARCADORES NO ADRENALES Y ESCALAS SOFA Y APACHE II PARA EL RIESGO DE MORTALIDAD A 90 DÍAS POR CUALQUIER CAUSA……116

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. ESQUEMA SÍNTESIS HORMONAS ESTEROIDEAS 39

ABREVIATURAS

A: Androsterona

A5 DIOL: A5-androsterone-3beta,17beta-diol

Acetil-CoA: Acetil coenzima A

ACTH: Hormona adrenocorticotropa, corticotropina o corticotrofina

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico

AP-1: Activador de la proteína 1

APACHE II: Acute Physiology and Cronic Health Evaluation II (Evaluación de Fisiología aguda y Salud Crónica II)

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

AT-II: Angiotensina 2

AUC: Área bajo la curva

AVP: Arginina vasopresina u hormona antidiurética o argipresina

CARS: Síndrome compensatorio a la respuesta inflamatoria

CASH: Hormonas estimulantes de andrógenos corticales

CBG: Transcortina o proteína transportadora de corticoesteroides

CEIC: Comité ético de investigación de Cantabria

CD: Cúmulo de diferenciación

CIRCI: Critical illness related corticosteroid insufficiency (Insuficiencia adrenal relativa en el paciente crítico)

CLP: Ligadura cecal y punción

CO2: Dióxido de carbono

CORTICUS: The Corticosteroid Therapy of Septic Shock

CRH: Hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa

CRH-BP: Proteína transportadora de CRH

CYP19: Aromatasa

DHEA: Dehidroepiandrosterona

DHEAS: Dehidroepiandrosterona sulfato

DOC: Desoxicorticosterona

DMPP: Dimetilalil Pirofosfato

E1: Estrona

E2: Estradiol

EEUU: Estados Unidos

eNOS: Óxido nítrico sintetasa endotelial

FiO2: Fracción inspirada de oxígeno

FNA: Factor natriurétrico atrial

FPP: Farnesil Pirofosfato

FSH: Hormona estimuladora de folículos

GABA: Ácido gamma aminobutírico

GCS: Glasgow Coma Scor(Escala de Coma de Glasgow)e

GH: Hormona del crecimiento

GN: Gramnegativas

GP: Grampositivas

GPP: Pirofosfato de Geranilo.

GR: Receptor glucocorticoideo

HHA: Hipotálamo-hipófisis-adrenal

HLA-DR: Antígeno leucocitario humano isotipo DR

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HMG-CoA: Hidroximetilglutaril Coenzima A

HSD3B2: 3 beta-esteroide-Δ-isomerasa 2

HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

IA: Insuficiencia adrenal

ICAM-1: Molécula de adhesión intracelular

IGF-1: Factor de crecimiento tipo insulina

Iκβ: Inhibidor del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.

IL: Interleucina

IL-1Ra: Receptor antagonista de la interleucina 1

INF γ: Interferón gamma

IPP: Isopentil Pirofosfato

iNOS: Óxido nítrico sintetasa inducible

INR: International Normalized Ratio (Ratio Internacional Normalizado)

IOT: Intubación orotraqueal

IPP: Pirofosfato de Isopentilo

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry (Unión Internacional de química pura y aplicada)

LB: Linfocito B

LDL: Lipoproteína de baja densidad

LH: Hormona Luteinizante

LPS: Lipopolisacárido

LT: Linfocito T

LTC: Linfocito T citotóxico

LTH: Linfocito T helper o colaborador

MIF: Factor inhibidor de la migración de los macrófagos

MODS: Síndrome de fallo multiórgano

NAD: Nicotinamida adenina dinucleótido

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NF-κβ: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

NK: Natural killer

NO: Óxido nítrico

NOS: Óxido nítrico sintetasa

OR: Odds Ratio

ORa: Odds Ratio ajustada

ORa T3: Odds Ratio ajustada tercer tercil

PAM: Presión arterial media

PaO2: Presión arterial de oxígeno

PCR: Proteína C Reactiva

PCT: Procalcitonina

POMC: Proopiomelanocortina

qSOFA: Quick SOFA

RIC: Rango intercuartílico

ROC: Receiver operating characteristic (Característica Operativa del Receptor)

SaO2: Saturación arterial de oxígeno

SCS: Servicio Cántabro de Salud

SHBG: Proteina transportadora de esteroides sexuales

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

SOFA :Sepsis-related Organ Failure Assessment (Evaluación del fallo orgánico relacionado con la sepsis)

SR-B1: Scavenger receptor clase 1B para las HDL

StAR: Proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda

sTNFR: Receptor soluble del factor de necrosis tumoral alfa

SULT2A1: Sulfotransferasa 2A1

T: Testosterona

TNF α: Factor de necrosis tumoral alfa

TCR: Receptor de linfocitos T

TGF-β: Factor de crecimiento transformante

TLR: Toll-like receptor

TSH: Hormona estimulante del tiroides

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VCAM-1: Molécula de adhesión celular vascular 1

V1B : Receptor de arginina vasopresina

Δ: Delta (Incremento)

3β-HSDII: 3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2.

11βOH: 11 beta hidroxilasa

17αOH: 17 alfa hidroxilasa

17β-HSDIII: 17 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa

21αOH: 21 alfa hidroxilasa

RESUMEN

La activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) resulta fundamental para la adaptación al estrés y a la enfermedad grave. El desequilibrio entre la actividad antiinflamatoria del cortisol y la actividad proinflamatoria de los andrógenos adrenales, dihidroepiandrostendiona (DHEA) y dihidroepiandrostendiona sulfato (DHEAS) ha sido evaluada por diferentes autores. Existen resultados contradictorios acerca del valor del cortisol y los andrógenos adrenales como factor pronóstico de mortalidad en la sepsis.

Objetivos

Determinar la capacidad predictiva de las hormonas adrenales, sobre la mortalidad intrahospitalaria, a los 28 y 90 días del ingreso, en pacientes con sepsis grave o shock séptico.

Material y métodos

Pacientes diagnosticados de sepsis grave o shock séptico que ingresaron en la unidad de críticos del Hospital de Sierrallana, a los que se determinaron niveles de cortisol basal total, DHEA y DHEAS en las primeras 24 horas de ingreso. Además, se determinaron los niveles de albúmina, proteína C reactiva (PCR), lactato arterial, y el valor en las escalas "*Sequential Organ Failure assessment Score"* (SOFA) y *"Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II"* (APACHE II). Para cada uno de los marcadores se calculó el área bajo la curva "*Area Under Curve*" (AUC) junto con su intervalos de confianza al 95% (IC95%) mediante el uso de "*Receiver Operating Characteristic curves*" (curvas ROC). Los niveles de los marcadores se categorizaron ordinalmente en terciles, y como medida de asociación se calcularon "*Odds Ratios"* (OR) junto con sus IC95% ajustadas por edad al ingreso, sexo, escala SOFA y presencia de sepsis grave o shock séptico.

Resultados

Se obtuvieron datos de 139 pacientes: media de edad 67,15 años (±14,27); varones 86/139 (61,9%); mortalidad intrahospitalaria 18% (25/139), a 28 días 16,5% (23/139) y a 90 días 21,6% (31/139).

El cortisol presentó la mejor capacidad pronóstica, con un AUC de 0,758; 0,759 y 0,705 para la mortalidad intrahospitalaria, a 28 y 90 días, respectivamente. Las AUC para mortalidad a 28 días para las puntuaciones SOFA y APACHE II, y otros biomarcadores estudiados, como lactato o PCR, fueron de 0,644; 0,618, 0,643 y 0,647, respectivamente. Los niveles de cortisol situados en el tercil superior (>22,2 µg/dL) presentaron una asociación de fuerte magnitud y estadísticamente significativa para la mortalidad intrahospitalaria y a 28 días: OR ajustadas (ORa)= 10,13 y 9,45 respectivamente; así como una asociación también positiva y estadísticamente significativa, aunque de menor magnitud para la mortalidad a largo plazo (90 días): ORa 4,26; IC95% (1,34-13,56), p tendencia lineal 0,014. Con respecto a los andrógenos adrenales, únicamente se obtuvieron asociaciones positivas para DHEAS y la mayoría no alcanzaron significación estadística. Con respecto a los cocientes Cortisol/DHEA y Cortisol/DHEAS, estos cocientes no mejoraron la capacidad predictiva del cortisol. La única excepción fue el cociente Cortisol/DHEAS, que resultó el mejor predictor de mortalidad a los 90 días (AUC 0,737), presentando los pacientes en el tercil superior una ORa de 6,33; IC95% (1,77-22,60), p tendencia lineal 0,002.

Conclusiones

El cortisol basal total medido en las primeras 24 horas del proceso séptico fue el mejor factor pronóstico para la mortalidad intrahospitalaria y de 28 días, incluso superior a las puntuaciones en las escalas SOFA o APACHE II. La relación Cortisol/DHEAS fue un predictor independiente de la mortalidad a largo plazo.

SUMMARY

The activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HHA) axis is critical for adaptation to stress and serious illness. The imbalance between antiinflammatory activity of cortisol and proinflammatory activity of the adrenal androgens, dihidroepiandrostendiona (DHEA) and dihidroepiandrostendiona sulfate (DHEAS), has been evaluated by different authors. There are conflicting results about the value of cortisol and adrenal androgens as a predictor of mortality in sepsis.

Objectives

Determine the adrenal hormones ability to predict intrahospital, at 28 days and at 90 days mortality, in patients with severe sepsis or septic shock.

Material and methods

Patients diagnosed of severe sepsis or septic shock who were admitted to critical unit of Hospital of Sierrallana. Total basal cortisol, DHEA and DHEAS were determined in the first 24 hours of admission. In addition, levels of albumin, C reactive protein (PCR), blood lactate, and value in the Sequential Organ Failure assessment Score" (SOFA) and "Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II" (APACHE II) scales were determined. For each biomarker, "Area Under Curve" (AUC) and its 95% confidence interval (95%CI) were estimated by using "Receiver Operating Characteristic curves" (ROC curves). Levels of biomarkers were ordinal categorized in terciles, and as association measure Odds Ratios" (OR) with their 95%CI adjusted for age, sex, SOFA and presence of severe sepsis or septic shock were estimated

Results

Data were obtained from 139 patients: mean age 67,23 years (±14,27); 86/139 males (61,9%); mortality at 28 days 16,5% (23/139), in-hospital 18% (25/139), and at 90 days 21,6% (31/139).

Total basal cortisol showed the best predictive ability, with AUC of 0,758; 0,759 and 0,705 for in-hospital mortality, and 28-day and 90-day mortality, respectively. AUCS regarding 28 days mortality for SOFA and APACHE II

scores, and other biomarkers studied, such as lactate or reactive c protein, were 0,644; 0,618, 0,643 and 0,647, respectively. Associations between high cortisol levels (>22,2 µg/dL) and mortality were strong and statistically significant for in-hospital and 28-day mortality: adjusted OR (ORa) 10,13 and 9,45 respectively; and also a positive and statistically significant association, although of lesser magnitude was observed for long-term mortality (90 days): ORa 4,26 (95%CI: 1,34-13,56; linear p trend 0,014). Regarding adrenal androgens, only positive associations were obtained for DHEAS and most of these positive associations did not yield statistical significance. Regarding Cortisol/DHEA and cortisol/ DHEAS ratios, they did not improve the predictive ability of cortisol. The only exception was the Cortisol/DHEAS ratio, which was the best predictor of mortality at 90 days (AUC 0,737), ORa for highest Cortisol/DHEAS ratio values 6,33 (95%CI: 1,77-22,60; linear p trend 0,002).

Conclusions

Basal cortisol measured within the first 24 hours of the septic process was the best prognostic factor for in-hospital and 28-day mortality, even superior to the SOFA or APACHE II scores. The Cortisol/DHEAS ratio was an independent predictor of long-term mortality.

I. Introducción

I. INTRODUCCIÓN

I.1. GLÁNDULA ADRENAL

I.1.1. HITOS HISTÓRICOS DE LA GLÁNDULA ADRENAL (Stewart, 2009)

1563: Eustachius describe la anatomía de las glándulas adrenales.

1855: Thomas Addison describe las características clínicas y los hallazgos necrópsicos de 11 de las glándulas adrenales.

1856: Brown-Séquard, en experimentos de adrenalectomía, demuestra que las glándulas adrenales son esenciales para la vida.

1896: William Osler administra un estracto de glicerina por vía oral derivado de las adrenales de cerdo y demuestra un beneficio clínico en pacientes con enfermedad de Addison.

1905: Bulloch y Sequeria describen casos de pacientes con hiperplasia adrenal congénita.

1932: Harvey Cushing asocia el ``síndrome poliglandular´´ de la basofilia hipofisaria, descrita por primera vez por él en 1912, con hiperactividad del eje hipófiso-adrenal.

1936: Concepto descrito por Seyle del estrés y de su efecto sobre la función hipófiso-adrenal.

1937-1952: Aislamiento y caracterización estructural de las hormonas de la corteza adrenal.

1943: Choh Hao Li consigue aislar y purificar la hormona adrenocorticotropa pura a partir de la hipófisis de carnero.

1950: Hench, Kendall y Reichstei comparten el Premio Nobel de Medicina por su descripción de los efectos antiinflamatorios de la cortisona en pacientes con artritis reumatoide.

1953: Aislamiento y análisis de la estructura de la aldosterona, por Simpson y Tait.

1981: Caracterización y síntesis de la hormona liberadora de corticotropina.

1980-presente: La ``era molecular´´. Clonación y caracterización de los receptores de esteroides, enzimas esteroidogénicas y factores de transcripción adrenal. Definición de la base molecular de las enfermedades de las glándulas adrenales en los humanos.

I.1.2. ANATOMÍA

La corteza adrenal deriva de las células mesenquimales fijadas al revestimiento de la cavidad celómica adyacente al pliegue urogenital. Las glándulas adrenales fetales se manifiestan entre la sexta y octava semana de gestación, y aumenta rápidamente de tamaño de modo que, a la mitad de gestación, es mayor que el riñón adyacente. En la vida fetal y hasta los doce meses después del parto se hacen manifiestas dos zonas distintas, una zona fetal interna prominente y una zona externa definitiva que se diferencian en la glándula adrenal adulta (Stewart, 2009). Después del parto, la zona fetal regresa, y prolifera la zona definitiva, que contiene una zona interna fasciculada y una externa glomerular (Jaffe et al., 1998). La zona más interna, la zona reticular, se manifiesta después del primer año de vida (Stewart, 2009).

La glándula adulta es una estructura piramidal de aproximadamente 4 gramos de peso, y dimensiones de 2 cm de ancho, 5 cm de longitud y 1 cm de grosor, que se apoya inmediatamente sobre la cara posterointerna del riñón.

I.1.2.1. Relaciones anatómicas

Las glándulas adrenales tienen diferentes relaciones, según sea la derecha o la izquierda.

Tabla 1. Relaciones anatómicas de las glándulas adrenales

Cara anterior glándula adrenal derecha	*Medial*: Vena Cava Inferior. *Lateral*: Hígado. *Inferior*: Está cubierta de peritoneo hasta entrar en contacto con la superficie desnuda del hígado. En algunos casos contacta con el duodeno.
Cara anterior glándula adrenal izquierda	*Superior*: Estómago y recubierta por peritoneo. *Inferior*: Páncreas y arteria esplénica. (No tiene peritoneo).
Cara posterior	Pilares del diafragma.
Cara lateral / Cara basal	Polo superior y parte adyacente de la cara supero-interna renal.
Cara interna	Ganglios celíacos y ramas del plexo solar. En sus 2/3 superiores la arteria diafragmática inferior. Recibe las arterias adrenales superior y media y se adhiere a la fascia renal.
Cara inferior	Pedículo renal. Recibe las ramas de la arteria adrenal inferior y del plexo renal.

Adaptado de Molina V.

I.1.2.2. Vascularización

Las glándulas adrenales están irrigadas por tres arterias adrenales (superior, media e inferior) que, antes de llegar a la corteza, se ramifican dando múltiples arterias adrenales pequeñas. La arteria adrenal superior procede de la arteria frénica inferior; la arteria adrenal media de la cara lateral de la Aorta abdominal y la arteria adrenal inferior lo hace de una de las ramas colaterales de la arteria renal (McNicol, 1992). Este patrón vascular clásico es defendido por varios autores en diversos textos de anatomía, tales como Rouviere, Testut, Gray, Bouchet. Sin embargo otros autores como Toni R, Bianchi, Gagnon, Merklin, hacen énfasis en describir una gran variedad en cuanto al número y origen de las arterias adrenales, demostrando así que el patrón vascular de dichas glándulas está lleno de variaciones anatómicas (Antonetti et al., 2009).

De las arterias adrenales surgen unos capilares capsulares que irrigan la cápsula y unos *capilares sinusoidales fenestrados* que descienden por toda la corteza llegando hasta la médula. Estos capilares sinusoidales forman redes poligonales en toda la glándula, excepto en la capa media de la corteza (capa

fasciculada) en la que los capilares sinusoides se disponen formando columnas, más o menos paralelos entre sí.

De las arterias adrenales surgen también las arteriolas medulares que atraviesan la corteza hasta la médula donde acaban formando una red de capilares sinusoides medulares.

De los capilares sinusoides corticales y medulares surgen vénulas que drenan en venas colectoras medulosuprarrenales que confluyen para formar la venas medulosuprarrenales centrales. Estas desembocan en la vena cava inferior, en el caso de la derecha, o en la vena renal izquierda en el caso de la izquierda.

I.1.2.3. Inervación

La inervación de las glándulas adrenales es llevada a cabo por ramas del sistema nervioso autónomo procedentes de los plexos celíaco y renal. La corteza adrenal recibe inervación tanto del sistema nervioso simpático como del parasimpático mientras que la médula solo a través del sistema nervioso simpático.

El plexo celiaco es un plexo impar que se ubica en el retroperitoneo sobre la pared antero-lateral de la aorta situado entre las cápsulas adrenales, alrededor del origen del tronco celíaco y de la arteria mesentérica superior (Cura AB et al., 2016). Su parte inferior se extiende hasta las glándulas adrenales y el origen de las arterias renales.

El plexo celiaco tiene dos gánglios principales. Uno de ellos, situado a la la derecha, recibe al nervio esplácnico mayor y a las ramas celiacas del nervio vago, y el otro, situado a la izquierda, recibe las ramas de los nervios esplácnico mayor, esplácnico menor y frénico. Del plexo celíaco se originan plexos secundarios que siguen, por lo general, las arterias y se pueden distinguir en plexos pares (frénico, adrenal, renal, espermático o útero-ovárico) y plexos impares (esplénico, hepático, gástrico superior, mesentérico superior, aórtico abdominal, hipogástrico, pancreático e iliaco).

I.1.3. HISTOLOGÍA

Desde el punto de vista histológico, la glándula adrenal está formada por el estroma y el parénquima. El estroma es una cápsula gruesa de tejido conectivo denso que rodea a la glándula, desde la que penetran finos tabiques por los que acceden al parénquima glandular los vasos sanguíneos y nervios. El parénquima glandular se divide en dos zonas bien diferentes, la corteza y la médula. La corteza adrenal es la zona más superficial. Ocupa el 80-90 % del volumen de la glándula. La médula adrenal ocupa la zona central de la glándula. Las células endocrinas corticales secretan esteroides, mientras que las medulares secretan catecolaminas (Tello Ugarte et al., 2007).

La corteza adrenal se divide en tres zonas que se continúan sin límites bien definidos (Tello Ugarte et al., 2007).

- Zona glomerular

Es la capa más superficial y la más estrecha: supone el 15% del volumen de la corteza. Las células endocrinas están muy juntas y forman cúmulos o estructuras arqueadas rodeadas por una red de capilares sinusoides y fenestrados. Las células son pequeñas y acidófilas. Núcleo redondo hipercromático. Citoplasma con abundante retículo endoplásmico liso, aparato de Golgi y mitocondrias grandes. Hay poco retículo endoplásmico rugoso, algún gránulo de lipofucsina y pocas gotas lipídicas. La membrana celular encarada con los sinusoides tiene microvellosidades. Las células de esta capa secretan mineralocorticoides, fundamentalmente aldosterona, estimuladas por la angiotensina II. (Tello Ugarte et al., 2007).

- Zona fascicular

Es la capa intermedia y más gruesa: supone casi el 80% del volumen cortical. Las células endocrinas forman cordones rectos dispuestos radialmente de 1-2 células de espesor, separados por capilares sinusoides. Las células son grandes, poliédricas y ligeramente acidófilas, con un aspecto esponjoso (espongiocitos) debido a la gran cantidad de gotitas lipídicas que tienen. Núcleo

esférico central. El citoplasma tiene las características propias de una célula secretora de esteroides: retículo endoplásmico liso muy abundante, aparato de Golgi bien desarrollado, muchas mitocondrias con crestas tubulares, gran cantidad de gotitas lipídicas y retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado. Microvellosidades en la membrana celular adyacente a los sinusoides. Las células de esta capa, estimuladas por la hormona adrenocorticotropa (ACTH) hipofisaria, secretan glucocorticoides (cortisol) y una pequeña cantidad de andrógenos. (Tello Ugarte et al., 2007).

- Zona reticular

Es la capa más profunda, limita con la médula, y ocupa aproximadamente un 5 % del volumen cortical. Las células endocrinas forman cordones anastomosados con capilares sinusoides entre ellos. Las células son pequeñas y acidófilas, más oscuras cuantos más gránulos de lipofucsina tengan. Núcleo redondo hipercromático. Citoplasma con abundantes cisternas de retículo endoplásmico liso y abundantes y grandes gránulos de lipofucsina. Pocas gotitas lipídicas. Menos microvellosidades que en las células de las zonas más superficiales. Las células de esta capa, estimuladas por la ACTH hipofisaria, producen andrógenos (DHEA y DHEAS) y una pequeña cantidad de glucocorticoides. (Tello Ugarte et al., 2007).

I.1.4. SÍNTESIS HORMONAS CORTEZA ADRENAL

La corteza adrenal produce tres tipos principales de hormonas: glucocorticoides (cortisol, corticosterona), mineralocorticoides (aldosterona, desoxicorticosterona) y esteroides sexuales (principalmente androgénicos, DHEA y DHEAS). Todas las hormonas esteroideas derivan de la estructura ciclopenanoperhidrofenantreno. La nomenclatura de los esteroides se define de dos modos: bien sea por nombres comunes (por ejemplo, cortisol, aldosterona) o por la estructura química tal como la define la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). La clasificación de la IUPAC (Tabla 1) es inapropiada para el empleo clínico pero proporciona una información muy valiosa sobre la estructura de los esteroides. Los estrógenos tienen 18 átomos

de carbono, los andrógenos 19 átomos de carbono, y los glucocorticoides y progestágenos son derivados de esteroides con 21 átomos de carbono (Stewart, 2009).

Tabla 2. Nombres de la IUPAC y habituales de varios esteroides naturales y sintéticos

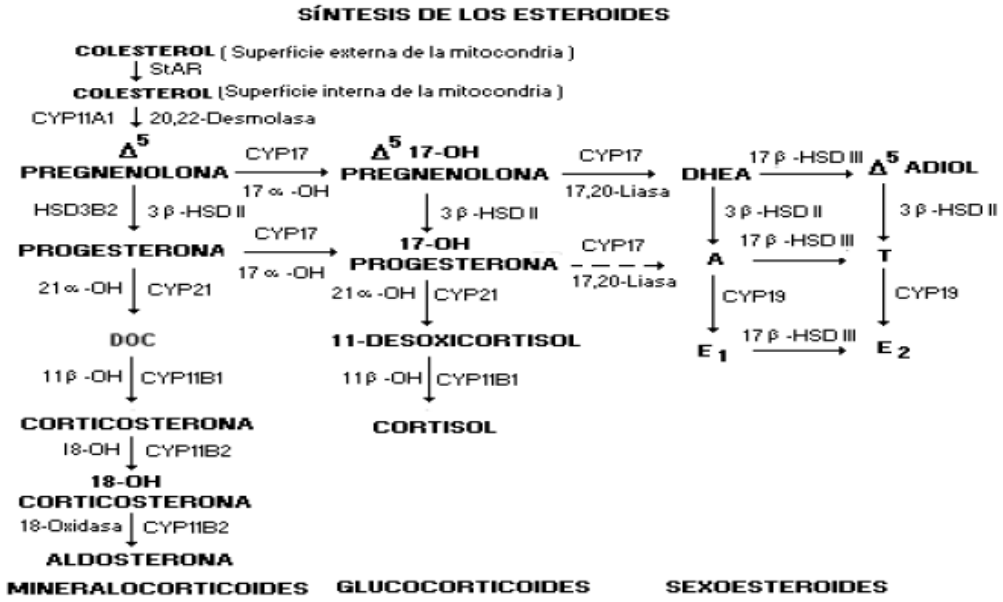
NOMBRE HABITUAL	NOMBRE DE LA IUPAC
Aldosterona	4-pregneno-11β,21-diol-3,18,20-triona
Androstenediona	4-androsteno-3,17-diona
Cortisol	4-pregneno-11β,17α,21-triol-3,20-diona
Cortisona	4-pregneno-17α,21-diol-3,11,20-triona
Dihidroepiandrosterona	5-androsteno-3β-ol-17-ona
Desoxicorticosterona	4-pregneno-21-ol-3,20-diona
Dexametasona	1,4-pregnadieno-9α-fluoro-16α-metil-11β,17α,21-triol-3,20-diona
Dihidrotestosterona	5α-androstano-17β-ol-3-ona
Estradiol	1,3,5(10)-estratrieno-3,17β-diol
Fludrocortisona	4-pregneno-9α-fluoro-11β,17α,21-triol-3,20-diona
17-hidroxiprogesterona	4-pregneno-17α-ol-3,20-diona
Metilprednisolona	1,4-pregnadieno-6α-metil-11β,17α,21-triol-3,20-diona
Prednisolona	1,4-pregnadieno-11β,17α,21-triol-3,20-diona
Prednisona	1,4-pregnadieno-17α,21-diol-3,11,20-triona
Pregnenolona	5-pregneno-3β-ol-20-ona
Progesterona	4-pregneno-3,20-diona
Testosterona	4-androsteno-17β-ol-3-ona
Triancinolona	1,4-pregnadieno-9α-fluoro-11β,16α,17α,21-tetrol-3,20-diona

Adaptado de Stewart PM, 2009

El colesterol es el precursor de toda la esteroidogénesis adrenal. La mayor parte de este colesterol es aportado en forma de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL). La captación se realiza por los receptores específicos de las LDL en la superficie celular presentes en el tejido adrenal (Faust et al., 1977). A continuación, las LDL son internalizadas por endocitosis mediada por receptores (Goldstein et al., 1979). Las vesículas resultantes se fusionan con lisozimas y se produce colesterol libre después de sufrir hidrólisis. Sin embargo, está claro que esta no puede ser la única fuente de colesterol adrenal. Los pacientes con abetalipoproteinemia que tiene LDL circulantes indetectables y los pacientes con receptores para las LDL defectuosos en el marco de la hipercolesterolemia familiar siguen teniendo un esteroidogénesis adrenal basal normal. El colesterol puede generarse de novo en la corteza adrenal a partir de la acetil-coenzima A (acetil-CoA). Además, existen evidencias de que la adrenal utiliza el colesterol de las lipoproteínas de alta

densidad (HDL) tras la captación mediante el scavenger receptor clase 1B para las HDL (SR-B1) (Hoekstra et al., 2013; Valacchi et al., 2011).

Figura 1. Esquema síntesis hormonas esteroideas



Adaptado de Perales et al., 2013

I.1.4.1. Síntesis de novo del colesterol

La síntesis de colesterol se hace en el citoplasma y los microsomas a partir del grupo acetato de dos carbonos de la molécula acetil-CoA. La acetil-CoA que se utiliza para la síntesis del colesterol deriva de una reacción de oxidación en las mitocondrias y es transportada al citoplasma (King, 2015).

El proceso de síntesis de colesterol tiene seis pasos importantes (King, 2015):

1. Acetil-CoA se convierte en hidroximetilglutaril Coenzima a (HMG-CoA) por acción de la enzima HMG-CoA sintetasa.

2. La HMG-CoA se convierte en mevalonato por acción de HMG-CoA reductasa.

3. El mevalonato es activado por dos fosforilaciones sucesivas (catalizadas por la mevalonato quinasa y la fosfomevalonato quinasa). Después de la fosforilación se produce una descarboxilación liberando dióxido de carbono (CO2) y dando lugar a la molécula pirofosfato de isopentilo (IPP).

4. Una molécula de IPP se condensa con una molécula de dimetilalil pirofosfato (DMPP) a pirofosfato de geranilo (GPP). GPP se condensa con una nueva molécula de IPP para dar farnesil pirofosfato (FPP). Por último, la enzima que requiere nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), la escualeno sintetasa, da lugar a una molécula de escualeno.

5. El escualeno experimenta una ciclización de dos etapas para generar el Lanosterol.

6. El lanosterol, a través de una serie de 19 reacciones se convierte en colesterol. La rección terminal en la síntesis del colesterol es catalizada por la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa, la cual requiere una molécula de NADPH.

I.1.4.2. Transporte del colesterol al interior de la mitocondria y su conversión en pregnenolona

El colesterol es una molécula insoluble, por lo que para su transporte por el citoplasma necesita estar incorporado en el interior de membranas, endosomas, o unido a proteínas transportadoras (proteína transportadora de lípidos 4,*StAR D4*).

En su paso al interior de la mitocondria adquiere gran importancia la proteína reguladora *StAR* (Miller & O'Callaghan, 1999; Soccio & Breslow,2003). Una vez en el interior de la mitocondria el colesterol sufre la primera transformación.

Esta primera etapa limitante en la síntesis de hormonas esteroideas está mediada por el enzima colesterol desmolasa, que permite la transformación de colesterol en pregnenolona. La síntesis de la proteína colesterol desmolasa es estimulada por el ACTH. La unión de este último a su receptor de membrana aumenta la concentración de adenosin monofosfato cíclico (AMPc), el cual estimula la actividad esterasa que libera colesterol de los ésteres almacenados y también aumenta las concentraciones de colesterol desmolasa o CYP11A1 al aumentar su transcripción. Este enzima se localizada en la membrana mitocondrial interna.

I.1.4.3. Sistemas enzimáticos

La pregnenolona puede ser metabolizada por tres vías diferentes (Audí, 1998), vía síntesis de aldosterona, vía síntesis de cortisol,y vía síntesis de esteroides sexuales. En estas tres vías juegan un papel importante diferentes sistemas enzimáticos:

- *Sistema 3 β-hidroxiesteroide deshidrogenasatipo II (3β-HSD II)*

Media la conversión de pregnenolona en progesterona, de 17-OH-pregnenolona en 17-OH-progesterona, y de dihidroepiandrosterona en androstendiona. Este paso es necesario para la síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales. El sistema enzimático está localizado en el retículo endoplásmico y requiere nicotinamida adenina dinucleótido (NAD). Es el único enzima de la esteroidogénesis adrenal no citocromo P-450. Realiza la reducción de un grupo 3β-hidroxilo a 3-cetona y la isomerización de un doble enlace 5,6 a 3,4. El gen codificador de este enzima se halla en el cromosoma 1 (1p13) (Audí, 1998).

- *Sistema 17α-hidroxilasa(17αOH) / 17,20 liasa o CYP17*

La conversión de pregnenolona en 17-OH-pregnenolona y de progesterona en 17-OH-progesterona requiere una hidroxilación en posición 17α. La conversión

de ambos esteroides en DHEA y androstendiona, respectivamente, requiere la actividad de 17,20-liasa. Ambas actividades enzimáticas son realizadas por una única proteína, llamada *17α-OH/17,20 liasa*. Esta proteína es necesaria para la síntesis de glucocorticoides y de esteroides sexuales, pero no de mineralocorticoides. Requiere una flavoproteína como intermediaria para la transferencia de electrones a partir del NADPH. El gen codificador de este enzima se halla en el cromosoma 10 (10q24-q25) (Audí, 1998).

- *Sistema 21 α-hidroxilasa (21-αOH) o CYP21*

La conversión de 17-OH-progesterona en 11-desoxicortisol y de progesterona en 11-desoxicorticoesterona es mediada por el enzima *21*-αOH. Esta proteína es necesaria para la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides, pero no de esteroides sexuales. Requiere, al igual que la anterior una flavoproteína como transportador intermedio de electrones. Se detecta en las tres zonas de la corteza adrenal pero es más abundante en las zonas glomerular y reticular. El gen codificador de este enzima se halla en el cromosoma6 (6p-21) (Audí, 1998).

- *Sistema 11β-hidroxilasa (11βOH) o CYP11B1*

En la zona glomerular, la desoxicorticosterona se convierte en corticosterona gracias a la acción del enzima *11β-OH*. Este enzima también actúa en la zona fascicular, mediando el paso de 11-desoxicortisol a cortisol. El gen codificador se halla en el cromosoma 8 (8q24) (Audí, 1998).

- *Sistema 18-hidroxilasa (18-OH)*

En la zona glomerular el enzima *18-OH* media el paso de corticosterona a 18-OH corticosterona. El gen codificador se halla en el cromosoma 8 (8q22) (Audí, 1998).

- *Sistema 18-oxidasa o aldosterona sintetasa o CYP11B2*

En la zona glomerular el enzima *18-deshidrogenasa* media el paso de 18-OH corticosterona hacia aldosterona. Este enzima no se halla en la zona fascicular. El gen codificador se halla en el cromosoma 8 (8q24) (Audí, 1998).

- *Sulfotransferasa*

La DHEA sintetizada a partir de la pregnenolona puede convertirse en DHEAS a través de la acción de una *sulfotransferasa* en el hígado o en la propia glándula adrenal, en la zona reticular (Audí, 1998).

I.1.5. REGULACION DE LA ESTEROIDOGENESIS ADRENAL

Los glucocorticoides son segregados en cantidades relativamente elevadas (cortisol,10-20 mg/d) a partir de la zona fasciculada bajo el control de la ACTH, y los mineralocorticoides se segregan en pequeñas cantidades (aldosterona, 100-150 µg/d) a partir de la zona glomerular bajo el principal control de la angiotensina II. Como clase, los andrógenos producidos por la glándula adrenal (DHEA, DHEAS, androstenediona) son los esteroides más abundantes segregados. La zona glomerular no puede sintetizar cortisol porque no expresa la 17α-OH. Por el contrario, la secreción de aldosterona resulta confinada a la zona glomerular externa por medio de la acción de la aldosterona sintetasa. En la zona reticular, la actividad de la 17,20-liasa permite la producción de andrógenos. La DHEA se sulfata en la zona reticular por la sulfotransferasa para formar DHEAS (Stewart, 2009).

I.1.5.1. Secreción de glucocorticoides

La ACTH es la principal hormona que estimula la biosíntesis y secreción de glucocorticoides en la glándula adrenal. La ACTH se sintetiza en el interior de la hipófisis a partir de la proopiomelanocortina (POMC).

I.1.5.1.1 *CRH Y AVP*

La secreción de POMC se halla muy estrechamente controlada por numerosos factores, especialmente por la hormona liberadora de hormona adrenoadrenocorticotropa (CRH) y la argipresina (AVP) (Lundblad & Roberts, 1988). Hay un control adicional por medio del ritmo circadiano endógeno, el estrés y una inhibición por retroalimentación negativa ejercida por el propio cortisol. La CRH es un péptido de 41 aminoácidos que es sintetizado en las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (Taylor & Fishman, 1988). Una vez en la circulación, se une a la proteína transportadora de CRH (CRH-BP) y con ella viajará hasta fijarse a los receptores específicos de tipo I en la hipófisis anterior, estimulando la trascripción del gen de la POMC.

La CRH es el principal estímulo para la secreción de ACTH, pero la AVP es capaz de potenciar la secreción mediada por la CRH actuando a través del receptor de arginina vasopresina (V1B) (Ehrhart-Bornstein et al., 1998). Otros secretagogos como la angiotensina II, colecistocinina, factor natriurétrico atrial y péptidos vasoactivos actúan también modulando el control de la CRH sobre la secreción de ACTH (Watanabe et al., 1989).

I.1.5.1.2. *Respuesta al estrés y eje endocrino-inmunológico*

Las citocinas proinflamatorias, en especial las interleucinas (IL) IL-1 e IL-6 y TNFα, aumentan también la secreción de ACTH, bien directamente o potenciando el efecto de CRH (Chrousos, 1995). El factor inhibidor de la leucemia, una citocina de la familia IL-6 es un posterior activador del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. (Ray et al., 1996). Esto explica la respuesta del eje a un estímulo inflamatorio. Los diversos tipos de estrés físico aumentan la secreción de ACTH y cortisol. Esto puede considerarse una respuesta contrarreguladora normal a la agresión. Los glucocorticoides secretados actúan como una retroalimentación negativa del sistema inmunitario.

I.1.5.1.3. *Ritmo circadiano*

La ACTH se segrega de manera pulsátil con un ritmo circadiano, de modo que los niveles son máximos al despertarse, declinan durante el día y alcanzan sus valores mínimos por la noche (Weitzman et al., 1971). La frecuencia de los pulsos de ACTH es mayor en los hombres adultos normales que en las mujeres, y parece que el ritmo circadiano de la secreción de ACTH está mediado principalmente por una mayor amplitud de pulsos entre las 5 y las 9 horas, pero también por una reducción de frecuencia de pulsos entre las 18 y 24 horas (Horroks et al., 1990). El ritmo circadiano depende de los patrones alternos día-noche (Boivin et al., 1996), y sueño-vigilia (Czeisler et al., 1992), y resulta desestructurado por los patrones de cambio de trabajo día-noche y por los viajes de largas distancias a través de distintas zonas horarias (Desir et al., 1981).

I.1.5.1.4. *Retroalimentación negativa*

Un aspecto importante de la secreción de CRH y de ACTH es el control por retroalimentación negativa ejercido por los propios glucocorticoides. Los glucocorticoides inhiben la transcripción del gen de la POMC en la hipófisis anterior (Lundblad & Roberts, 1988) y la síntesis y secreción del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del CRH y AVP en el hipotálamo (Davis et al., 1986; Keller-Wood & Dallman, 1984).

I.1.5.1.5. *Receptor de la ACTH y sus efectos sobre la glándula adrenal*

La ACTH se fija al receptor de melanocortina 2 acoplado a una proteína G (Mountjoy et al., 1992). La transducción de señales está mediada por la estimulación de la adenilato ciclasa y del monofosfato de adenosina cíclico (Cooke, 1999), aunque el calcio extra e intracelular también desempeña un papel importante (Enyeart et al., 1993).

Los efectos de la ACTH sobre la glándula adrenal comprenden efectos inmediatos y efectos a largo plazo. El resultado final es la estimulación de la esteroidogénesis y el crecimiento de las glándulas adrenales. De modo agudo,

la esteroidogénesis está estimulada por medio de un aumento de la liberación de colesterol mediada por la StAR en la membrana mitocondrial interna (Stocco & Clark, 1996). De modo crónico, la ACTH actúa aumentando la síntesis de todas las enzimas que forman parte de la esteroidogénesis (Simpson & Waterman, 1988). La ACTH también aumenta la síntesis de los receptores de las LDL y HDL, y de la HMG-CoA reductasa, el paso limitante de la velocidad en la biosíntesis del colesterol.

I.1.5.2. Secreción de mineralocorticoides: Eje Renina-angiotensina-aldosterona

La aldosterona se segrega a partir de la zona glomerular bajo el control de tres principales secretagogos: la angiotensina II, el potasio y en menor medida la ACTH. Otros factores, en especial la somatostatina, heparina, factor natriurético atrial y dopamina, pueden inhibir directamente la síntesis de aldosterona. La secreción de aldosterona y de sus metabolitos intermediarios se halla restringida a la zona glomerular debido a la expresión específica de la aldosterona sintetasa (Rainey, 1999).

La angiotensina II y el potasio estimulan la secreción de aldosterona aumentando la transcripción del gen de la aldosterona sintetasa. El efecto de la ACTH es leve y difiere en las situaciones agudas y crónicas (Stewart, 2009). Un bolo agudo de ACTH aumenta la secreción de aldosterona, principalmente al estimular las vías iniciales de la esteroidogénesis adrenal, pero la concentración circulante aumenta no más del 10-20% por encima de los valores basales. La ACTH no tiene efecto sobre la aldosterona sintetasa. La estimulación continua crónica con ACTH no tiene efecto o tiene un efecto inhibidor sobre la producción de aldosterona.

I.1.5.3. Secreción de andrógenos

La ACTH estimula la secreción de DHEA, DHEAS y androstenediona en la glándula adrenal. El equilibrio entre DHEA y DHEAS está regulado principalmente por la actividad del enzima DHEA sulfotransferasa.

La DHEA y la androstenediona muestran un ritmo circadiano similar al cortisol (McKenna et al., 1997). Sin embargo hay muchas discrepancias entre la síntesis de andrógenos y de glucocorticoides por la glándula adrenal, lo que ha llevado a sugerir posibles hormonas estimulantes de andrógenos corticales (CASH), como son péptidos derivados de la POMC, prolactina y el factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1), pero a día de hoy se carecen de pruebas definitivas. Existen varias pruebas que sugieren la existencia de una CASH (Stewart, 2009). La primera de ellas se demuestra en los estudios de supresión con dexametasona en los cuáles se aprecia una supresión completa del cortisol mientras que la DHEA lo hace solamente en un 20%. La segunda es el aumento de los niveles de DHEA que ocurre entre los 6 y 8 años de edad sin alteraciones en los niveles de cortisol. La tercera es que, en edades mayores, se produce una disminución de la producción de DHEA sin cambios en el cortisol. Y por último, el hecho de que en los enfermos de anorexia nerviosa disminuyen los niveles de DHEA, sin cambios o con aumento de los niveles de cortisol.

I.1.6. METABOLISMO Y ACCIONES DEL CORTISOL

El cortisol circula unido a proteínas en un 95% (70 % a la CBG y 25% a la albúmina). Solo el 5 % permanece en forma de cortisol libre.

El cortisol ejerce sus efectos después de la captación de la hormona libre de la circulación y de unirse a los receptores glucocorticoideos (GR) intracelulares. Estos receptores poseen un dominio C-terminal de unión al ligando, un dominio de unión central que interacciona con secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) específicas en los genes diana y una región N-terminal variable. Existen dos isoformas, GR-α y GR-β. GR-α es la isoforma predominante y la única que

tiene capacidad de unirse a la hormona y realizar funciones de activación o represión. GR-β se forma por un mecanismo alternativo de maduración y difiere de la isoforma α tan sólo en los aminoácidos del extremo C-terminal. Esta diferencia podría hacer que el receptor glucocorticoideo fuera incapaz de unirse a la hormona (Cosío et al., 2005).

Las interacciones del GR con dos factores de transcripción (Marik et al., 2008) en particular, son importantes en la mediación de los efectos antiinflamatorios. El activador de la proteína 1 (*AP-1)*, comprende las subunidades Fos y Jun, y es un factor de transcripción proinflamatorio. El complejo GR-ligando se une a la subunidad Jun evitando así la interacción de AP-1 con citocinas proinflamatorias (efecto represor de los corticoides). De modo similar, existe un antagonismo funcional entre GR y el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (*NF-κB)*. El NF-κB es un factor de transcripción que activa una serie de genes implicados en el desarrollo linfocitario, respuesta inflamatoria, defensa del huésped y apoptosis. Otros genes relacionados con el sistema inmune que también responden a la acción de los glucocorticoides son: el inhibidor del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células b activadas (IκB), la haptoglobina, el receptor de linfocitos T (TCR), los genes p21, p27, p57 y la lipocortina, como genes inducidos; e Interleucinas, el TNF-α, el interferón gamma (INF-γ), la selectina endotelial, la molécula de adhesión intracelular (ICAM-1), la ciclooxigenasa-2 y el enzima óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), como genes reprimidos.

A nivel del metabolismo de hidratos de carbono y lípidos, el cortisol aumenta el depósito de glucógeno hepático, la resistencia periférica a la insulina, la gluconeogénesis y la producción de ácidos grasos libres. A nivel del SNC, produce depresión y psicosis. En el hueso disminuye la formación ósea. En la piel y músculo da lugar al catabolismo proteíco con degradación del colágeno, adelgazamiento de la piel y atrofia muscular. A nivel del sistema endocrino produce disminución de la hormona luteinizante (LH), la hormona estimuladora de folículos (FSH), la hormona estimulante del tiroides (TSH) y la hormona de crecimiento (GH). En los sistemas cardiovascular y renal da lugar a retención

de sal y de agua e hipertensión arterial. Además, promueve la obesidad visceral, la formación de ulceraciones pépticas, y posee acción antiinflamatoria e inmunodepresora (Marik et al., 2008), disminuyendo el número y la acción de células inmunes como los linfocitos T (LT), los linfocitos B (LB), monocitos, neutrófilos, eosinófilos, citocinas y eicosanoides, y aumentando la acción del factor inhibidor de la migración de los macrófagos (MIF).

En condiciones normales, la vida media del cortisol es de 60-80 minutos, y su metabolismo tiene lugar en el hígado, en donde el cortisol es rápidamente catabolizado a tetrahidrocortisol y tetrahidrocortisona principalmente, siendo estos después conjugados con el ácido glucorónico y en menor proporción son sulfatados, para formar productos hidrosolubles que vuelven a la circulación por la vena hepática o son excretados a la luz intestinal por la bilis. Además en el riñón tiene lugar el metabolismo de cortisol a cortisona. El 90% del cortisol, sus metabolitos y conjugados, son excretados por el riñón en la orina, y el resto es eliminado por la vía intestinal.

I.1.7. METABOLISMO Y ACCIONES DE LOS ANDRÓGENOS ADRENALES

Los dos principales precursores de andrógenos adrenales son la androstendiona y la DHEA. Sólo son activos por metabolismo periférico y transformación en andrógenos activos, la testosterona y la dihidrotestosterona. Androstendiona y DHEA se unen con mayor afinidad a la proteína de transporte de los esteriodes sexuales (SHBG) que a la proteína transportadora del cortisol (CBG), pero sus afinidades para la SHBG son muy inferiores a la de los andrógenos testosterona y dihidrotestosterona. DHEAS es el metabolito sulfatado de DHEA, producido tanto a nivel de la corteza adrenal como a nivel hepático. Estos esteroides son metabolizados en parte en el hígado, pero una porción importante de su metabolismo tiene lugar en las gónadas, la piel y el tejido adiposo, formando parte de la interconversión entre los diversos esteroides sexuales. La vida media de la DHEA es de 25 minutos, mientras que la de DHEAS es de 8-11 horas.

Muchas de las acciones de los andrógenos adrenales se ejercen mediante su conversión a andrógenos o estrógenos activos. Los niveles de DHEA y DHEAS alcanzan un pico en la fase temprana de la edad adulta y luego disminuyen hasta un 70-80% a los 70 años. Este descenso ocurre en ambos sexos y está asociado con una disminución en el tamaño de la zona reticular de la glándula adrenal (Hazeldine et al., 2010).

Sus acciones biológicas son anabólicas, estimulan la eritropoyesis y el desarrollo. Actúan como reguladores lipídicos, disminuyen la tendencia a la arteriosclerosis y a la osteoporosis.

Durante años el único papel atribuido a la DHEA fue el ser un intermediario de la síntesis de hormonas sexuales, dando lugar al 30-50% de los andrógenos en hombres y al 100% de los estrógenos en mujeres postmenopaúsicas. Sin embargo, numerosos estudios han revelado un papel de la DHEA en la respuesta inmune, ejerciendo una acción inmunoestimuladora, muy a menudo, contrarrestando la acción inmunosupresora del cortisol (Svec & Porter, 1998).

I.2. SEPSIS

La sepsis es la primera causa de ingreso y la enfermedad con mayor prevalencia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

I.2.1. DEFINICIÓN DE SEPSIS

En 1991, la sepsis fue definida como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica del huésped (SIRS) en respuesta a una infección (Bone et al., 1992). La complicación de este síndrome con una disfunción orgánica fue llamada sepsis grave. Se definió también el concepto de shock séptico como un paso más en la progresión de la enfermedad en el cual aparece una "hipotensión que persiste a pesar de una adecuada reanimación con líquidos". Un grupo de trabajo de 2001 (Levy et al., 2003), reconoció las limitaciones de estas

definiciones, amplió la lista de criterios de diagnóstico pero no ofreció alternativas. Reconociendo la necesidad de unas nuevas definiciones, la Sociedad Europea de Medicina en Cuidados Intensivos y la Sociedad de Medicina en Cuidados Críticos se reunieron en 2014 para publicar en 2016 unas nuevas definiciones (Singer et al., 2016). En este tercer consenso, se define sepsis como una disfunción orgánica, que pone en riesgo la vida del paciente, debida a una respuesta no regulada del huésped a una infección, desapareciendo de este modo el término de sepsis grave. Además, se define shock séptico como un estado dentro de la sepsis en el cuál aparece un shock circulatorio subyacente en el que las anormalidades del metabolismo celular son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Durante la presente tesis se utilizará el término sepsis grave para enfatizar que los pacientes presentan fallo orgánico debido a infección y separarlos claramente de los que presentan una respuesta inflamatoria sin fallo orgánico debida a la infección, que en el segundo consenso hubieran sido definidos como sepsis (no grave), y en el tercer consenso ya no cumplen criterios para sepsis. Es decir, en la presente tesis el término sepsis grave se enmarca en el segundo consenso (que es cuando se inició este estudio), y que equivaldría en base al tercer consenso al término de sepsis. Los pacientes con sepsis (no grave) en base al segundo consenso, se excluyen de la definición de sepsis actual en el tercer consenso (publicado con posterioridad durante el desarrollo del presente estudio).

I.2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS

La sepsis es una enfermedad multifactorial compleja con un gran impacto económico y en la salud de los pacientes (Vincent et al., 2019).

En los últimos años la incidencia de la sepsis ha aumentado dramáticamente en todos los países del mundo. Este aumento está relacionado con el aumento de la esperanza de vida, la inmunosupresión y la aparición de resistencias. Además hay que tener en cuenta la relevancia que ha tenido en las campañas de sepsis el diagnóstico precoz. Martin et al (2003) analizaron los casos de

sepsis que se diagnosticaron en las Unidades de Cuidados Intensivos de Estados Unidos (EEUU) entre los años 1979-2000. Encontraron un aumento de la incidencia de 82,7 casos por cada 100000 habitantes detectados en 1979, a 240,4 casos por cada 100000 habitantes en el año 2000, lo que representa un aumento del 8,7% anual. Walkey et al (2013), hallaron un aumento en el número de casos, de 12,6 a 78 por cada 100000 habitantes en EEUU, durante los años 1998 y 2009.

La incidencia de la sepsis también varía entre las distintas razas y étnias, siendo menor en la raza blanca. Además, se ha visto que el género femenino resulta ser un factor protector para la sepsis. Angele et al (2014) sugirieron que niveles bajos de dihidrotestosterona o niveles altos de estradiol parecen ejercer efectos protectores en la sepsis. La incidencia es mayor entre los hombres jóvenes de raza negra.

El aumento en la incidencia de la sepsis ha hecho que sea una de las principales causas de ingreso en una unidad de críticos, con una mortalidad que va entre el 25-30% y que asciende a un 40-50% en caso de shock séptico (Vincent et al., 2014).

I.2.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SEPSIS

El diagnóstico de sepsis es un diagnóstico clínico. Como hemos comentado anteriormente, la sepsis es una disfunción orgánica debida a una infección. Esta disfunción orgánica se define como un valor ≥2 en la escala Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA).

Tabla 3. Escala SOFA

	0	1	2	3	4
PaO2/FiO2 (mmHg)	>400	<400	<300	<200	<100
o SatO2/FiO2		221-301	142-220	67-141	<67
Plaquetas ($10^3/mm^3$)	>150	<150	<100	<50	<20
Bilirrubina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,9-5,9	6,0-11,9	>12,0
Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM<70 mmHg	Dopamina < 5 Dobutamina	Dopamina 5,1-15 Epinefrina ≤0,1 Norepinefrina ≤0,1	Dopamina >15 Epinefrina >0,1 Norepinefrina >0,1
Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Creatinina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5,0
o flujo urinario (ml/d)				>500	>200

Fuente: elaboración propia

El término quick SOFA (qSOFA), hace referencia a una valoración de tres parámetros: alteración del estado mental, presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg y frecuencia respiratoria ≥ 22 respiraciones por minuto; que se realiza de forma rápida, a pie de cama del paciente, y que permite identificar a aquellos pacientes con una infección que tendrían un peor pronóstico.

El diagnóstico de shock séptico se haría en aquellos pacientes sépticos que precisasen del uso de vasopresores para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg y aquellos con unos niveles de lactato ≥ 2 mmol/l o 18 mg/dl (Singer et al, 2016).

I.2.4. ESCALAS PRONÓSTICAS EN LA SEPSIS

Tres factores importantes parecen determinar el efecto del proceso séptico en el huésped (Briceño, 2005). El primero es la severidad de la respuesta inflamatoria inicial; la presencia de shock o disfunción multiórgano en las primeras 24 horas conlleva un peor pronóstico. El segundo es la persistencia del SIRS más allá del segundo día. El tercero es la capacidad de adaptación

del huésped; las edades extremas y las enfermedades coexistentes predecirán un peor pronóstico.

Los enfermos sépticos presentan comorbilidades, y tienen diferentes niveles de gravedad desde el inicio, que pueden medirse mediante la utilización de escalas como el APACHE II o SOFA.

I.2.4.1. APACHE II

(Brown et al., 1993; Knaus et al., 1985)

Se compone de dos partes, la primera consta de 12 variables fisiológicas con puntuaciones entre 0-4. La puntuación del grado de Glasgow Coma Score (GCS) se calcula restando de 15 el valor para el paciente. La determinación se realiza en las primeras 24 horas y se utiliza la peor puntuación obtenida. El segundo componente recoge valores de edad de 0 a 6 y el estado previo de salud clasificado en postoperados de forma electiva, o de forma urgente o no quirúrgicos. La puntuación máxima es de 71 pero pocos con puntuaciones mayores de 55 sobreviven.

Tabla 4: Escala APACHE II

Puntuación APACHE II

APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (ºc)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	**36-38,4**	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		**70-109**		50-69		< 50
Frec. cardiaca	> 179	140-179	110-129		**70-109**		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	**12-24**	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FIO2 ≥ 0.5 (AaDO2)	> 499	350-499	200-349		**< 200**				
Si FIO2 ≤ 0.5 (paO2)					**> 70**	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	**7,33-7,49**		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	**130-149**		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	**3,5-5,4**	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		**0,6-1,4**		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	**30-45,9**		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	**3-14,9**		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									

Total APS	
15 - GCS	

EDAD	Puntuación
≤ 44	0
45 - 54	2
55 – 64	3
65 – 74	5
≥ 75	6

ENFERMEDAD CRÓNICA	
Postoperatorio programado	2
Postoperatorio urgente o Médico	5

Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)

Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)	

Enfermedad crónica:

Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático
Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)
Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar
Renal: diálisis crónica
Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicos

* Creatinina: Doble puntuación si FRA

Adaptado de Alvarado, 2016

Tabla 5. Mortalidad según puntuación escala APACHE II

Puntos APACHE II	**0-4**	**5-9**	**10-14**	**15-19**	**20-24**	**25-29**	**30-34**	**> 35**
Mortalidad paciente médico (%)	4	7	14	24	40	52	72	82
Mortalidad paciente quirúrgico (%)	2	4	7	12	30	36	72	88

Fuente: elaboración propia

I.2.4.2. SOFA

La escala de SOFA es la más utilizada en los pacientes sépticos. En ella se valora el grado de disfunción orgánica. Se calcula diariamente. La puntuación máxima es de 24 puntos. Puntuaciones mayores de 15 asocian una mortalidad del 90% (Ferreira et al., 2001; Hernández-Palazón et al., 2013; Vincent et al., 1998).

I.2.5. BIOMARCADORES EN LA SEPSIS

Se han estudiado hasta 178 moléculas como biomarcadores en la sepsis. De todos ellos solo 9 o 10 se utilizan en la práctica clínica diaria. A fecha de hoy se continúa la búsqueda de un parámetro que sirva como gold standard. Por su relevancia clínica destacan el recuento leucocitario, procalcitonina (PCT), PCR, citocinas y lactato.

I.2.5.1. PCT

En condiciones normales la calcitonina se produce en las células C de la glándula tiroidea a partir de la proteólisis de la PCT. En situaciones de infección con repercusión sistémica se puede encontrar PCT íntegra en el plasma. El lugar exacto de producción de PCT en la sepsis no es muy bien conocido, pero se cree que los macrófagos y monocitos del hígado y otros órganos ejercerían un papel importante en su producción (Brunkhorst et al., 1998). Niveles <0.5 ng/ml indican infecciones virales o procesos inflamatorios crónicos no infecciosos. Niveles entre 0.5-2 ng/ml se obtienen en pacientes politraumatizados, quemados o postquirúrgicos. Niveles >2 ng/ml se observan en pacientes con sepsis, siendo los niveles > 10 ng/dl en casos de sepsis grave o shock séptico. La especificidad y sensibilidad de la PCT como marcador de la sepsis es claramente superior a la de otros marcadores biológicos (Levy et al., 2003). No existen estudios que confirmen que los valores de PCT iniciales sean un factor predictivo de mortalidad, pero si llegan a la conclusión de su utilidad como guía para el tratamiento antibiótico (Andriolo et al., 2017; Matthaiou et al., 2012; Prkno et al., 2013).

I.2.5.2. PCR

Es una proteína de fase aguda, pentamérica y vitamina K dependiente, producida en el hígado, cuya síntesis se estimula por la IL-6. Es un marcador inespecífico de infección e inflamación (Gabay &, Kushner, 1999). Es empleada principalmente para detectar de forma precoz las fases iniciales de la sepsis ya

que en ese momento es cuando presenta una alta sensibilidad (Hofer et al., 2012). Povoa et al (Povoa, 2002) encontraron que un punto de corte de PCR ≥ 50 mg/l discriminaría el origen infeccioso de la respuesta inflamatoria de otra causas. Sin embargo, no se han encontrado diferencias en los niveles de PCR entre pacientes con sepsis, sepsis grave o shock séptico.

I.2.5.3. Citocinas

Las citocinas son proteínas que intervienen en la diferenciación y maduración de las células del sistema inmune. La determinación de citocinas con fines diagnósticos son especialmente la IL-6 y la IL-8, asociadas a procesos infecciosos de menor a mayor gravedad y que podrían ser marcadores útiles para el diagnóstico de varios procesos infecciosos. De entre todas ellas la más estudiada es la IL-6.

La IL 6 es un biomarcador proinflamatorio que contribuye a la maduración de los linfocitos B hacia células productoras de anticuerpos, y favorecen la expresión de distintas proteínas de fase aguda como el fibrinógeno, la α-1-antitripsina y la PCR. Además, produce activación de los LT, del sistema de coagulación y juega un papel en la modulación de la hematopoyesis (Borden & Chin, 1994; Van der Poll et al., 1994).

A parte de sus propiedades proinflamatorias, la IL-6 presenta actividad antiinflamatoria, inhibiendo la liberación de TNF-α e IL-1 (Schindler et al., 1990; Steensberg A, 2003), aumentando los niveles de sus receptores, el receptor antagonista de la IL-1 (IL-1Ra),y el receptor soluble del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFR) (Tilg et al., 1994); y promoviendo la liberación de IL-10 y del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) (Xiao et al., 2005) y del cortisol (Steensberg et al., 2003).

Existen estudios que apoyan el aumento de IL 6 como factor de mal pronóstico. Martin et al (1997), compararon la evolución de TNF α e IL 6 en pacientes con shock séptico y politraumatizados (con o sin shock hemorrágico). Identificaron una correlación positiva entre los niveles de IL 6 y mortalidad en los pacientes diagnosticados de shock séptico, no así en los pacientes politraumatizados.

Frink et al (2009), midieron los niveles de distintas citocinas en 143 pacientes ingresados en una unidad de politraumatizados de nivel I. IL-6 predijo desarrollo de síndrome de fallo multiórgano (MODS) con una precisión global de 84,7% (especificidad: 98,3%, sensibilidad: 16,7%). Determinaron valores umbrales de IL-6 de 761.7 pg/ml y 2176.0 pg/ml, como valores predictores der fallo multiórgano y mortalidad, respectivamente.

Andaluz-Ojeda et al (2012) encontraron niveles de IL-6 e IL-8 más elevados en el grupo de pacientes con diagnóstico de sepsis grave que fallecieron, en comparación con el grupo que sobrevivió

I.2.5.4. Lactato arterial

La presencia de lactato se produce tras la activación de la glucolisis anaeróbica al disminuir el aporte de oxígeno a los tejidos. Los niveles plasmáticos dependen del balance entre la producción y posterior eliminación, con aclaramiento hepático y renal principalmente. Valores altos se relacionan con mortalidad y detecta casos de sepsis grave antes del diagnóstico clínico de shock séptico, cuando todavía los mecanismos compensatorios del sujeto mantienen las constantes clínicas de normalidad. Su eliminación puede estar alterada en situaciones de insuficiencia hepática y/o renal. De ahí la importancia de su uso junto con otros biomarcadores e índices de gravedad.

Trzeciak et al (2007) midieron los niveles de lactato en pacientes con el diagnostico de infección y probable sepsis. Determinaron que niveles iniciales de lactato ≥4 mmol/l se asociaba con un aumento en seis veces de la probabildad de muerte, mientras que niveles <4 nmol/l no presentaban ningún impacto sobre la probabilidad de muerte. Shapiro et al (2005) determinaron los niveles de lactato en 1273 pacientes con diagnóstico de infección. Encontraron que niveles ≥4 mmol/l presentaban una sensibilidad del 55%; IC95% (41-68) y una especificidad del 95%; IC95% (90-93) para mortalidad a los 3 días del ingreso. Casserly et al (2015), encontraron que niveles de lactato >4 mmol/l, medidos en las primeras 6 horas del inicio del cuadro séptico, estaban fuertemente asociados a mortalidad intrahospitalaria. Tang et al (2015),

determinaron que niveles de lactato ≥2 y <4 mmol/l al ingreso, se relacionaban de forma significativa con un mayor riesgo de hipotensión, OR 3,76; IC95% (2,31-6,10), taquipnea, OR 1,97; IC95% (1,22-3,17), aumento de urea en sangre, OR 1,78; IC95% (1,11-2,83) y alteración del estado mental, OR 2,5; IC95% (1,54-4,06). Haas et al (2016), encontraron que niveles de lactato > 10 mmol/l se asociaban con un riesgo elevado de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos,OR 1,35; IC95% (1,23-1,49), principalmente en aquellos casos en los que no se conseguía un aclaramiento dentro las primeras 12 horas de ingreso.

I.2.6. FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

La sepsis es consecuencia de una respuesta inmunológica patológica a la infección donde se producen mediadores proinflamatorios que contribuyen a la erradicación de los microorganismos invasores y antiinflamatorios que modulan la respuesta (Annane et al., 2002).

La inducción de la sepsis se origina por la liberación de la endotoxina o lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias gramnegativas (GN), del ácido lipoteicoico y peptidoglicanos de las grampositivas (GP), y también de los antígenos víricos o fúngicos (Sanguesa & Dominguez, 2004). Es un mecanismo complejo que se inicia con la activación de la cadena inflamatoria a través de receptores celulares. En el caso del LPS, es necesaria su unión a una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado, denominada proteína ligante de LPS (Dentener et al., 1993)

El receptor celular, conocido como receptor CD 14, es una proteína transmembrana específica localizada en la membrana de monocitos y neutrófilos que, al ser activada, transmite una señal intracelular a través de otro receptor transmembrana llamado Toll like recepor (TLR) 4 para GN y TLR 2 para GP. Esta señal da lugar a la activación de mediadores intracelulares como la proteinquinasa y el NF-κB que inician los procesos de transcripción génica para el TNFα (Dougnac, 2000).

El TNFα y la IL-1 determinan la fisiopatología del estado séptico a través de sus efectos sobre la regulación de la temperatura, la resistencia y permeabilidad vascular, función cardíaca y le estado inotrópico del corazón, la médula ósea y numerosas enzimas, las cuales modifican el consumo de energía a través de los tejidos. Ambas estimulan la síntesis de otras citocinas, lo que desencadena un efecto cascada con múltiples funciones de amplificación y regulación (Briceño, 2005). De manera concomitante se producen sustancias anticitocinas específicas e inespecíficas, tales como los glucocorticoides, el antagonista inflamatorio del receptor de la IL-1 y los receptores solubles de citocinas, sTNFR e IL-1Ra. Además, algunas de las citocinas liberadas (IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, TGF-β) ejercen efectos antiinflamatorios, como por ejemplo, la reducción de la síntesis de IL-1 y TNF-α (Shoemaker & Grenvik, 1998).

En la sepsis se producen mecanismos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios. La teoría de Lewis Thomas por la cual existía una primera respuesta de hiperinflamación en respuesta a la infección ha sido analizada por otros autores. Bone et al (1997) aplicaron el término síndrome compensatorio a la respuesta inflamatoria (CARS) para definir un estado antiinflamatorio compensatorio al SIRS. Existen diversos estudios en los que se postula que ambos mecanismos, proinflamatorio/inmunoestimulador y antiinflamatorio/ inmunosupresión, actúan de forma concomitante. (Cavaillon et al, 2001; Heidecke et al., 1999; Munford & Pugin, 2001).

En la sepsis se produce una disfunción endotelial haciendo que estas células pasen de un fenotipo quiescente a uno activado. En este estado, la célula endotelial adquiere propiedades procoagulantes, proadhesivas y pérdida de la función barrera (Flores & Peralta, 2005). Los mediadores inflamatorios hacen que se produzca un aumento en la expresión del factor tisular en la superficie de los monocitos y macrófagos, haciendo que se active la vía extrínseca de la cascada de la coagulación. Se ha demostrado que junto con la activación de la vía extrínseca ocurre una marcada disminución de la actividad anticoagulante natural (Iba et al, 1998; Lorente et al., 1993). Frente a los mediadores inflamatorios el endotelio responde expresando en su superficie moléculas de adhesión tales como P-selectina, E-selectina, ICAM-1 y molécula de adhesión

celular vascular 1 (VCAM-1), favoreciendo el tráfico de leucocitos desde el torrente circulatorio al tejido subyacente (Peters et al., 2003). Estudios in vivo e in vitro han demostrado que el TNF-α es el responsable de la escisión enzimática de proteínas que forman parte de las uniones existentes entre las células endoteliales, favoreciendo la permeabilidad y la pérdida de fluidos al espacio extravascular (Peters et al., 2003).

Los mecanismos de regulación del tono vasomotor dependientes del endotelio dependen del balance existente entre la síntesis de moléculas vasoconstrictoras y vasodilatadoras. Una de las sustancias vasodilatadoras más importantes liberadas por el endotelio es el óxido nítrico (NO). Durante la sepsis se produce un aumento de la expresión del enzima iNOS por efecto directo sobre su transcripción (Kuhl & Rosen, 1998). Este enzima es una forma de óxido nítrico sintetasa (NOS) calcio-independiente, inducible en distintos tipos celulares como macrófagos, hepatocitos y neutrófilos, en respuesta a estímulos tales como LPS, TNF-α, IL-1, INF-γ. Esta isoforma cataliza la producción de una mezcla de aniones superóxido y de NO en cantidades altas, produciendo peroxinitritos con capacidad para producir toxicidad. El NO difunde desde el endotelio a las células musculares lisas adyacentes induciendo vasodilatación (Lorente et al., 1997).

Distintos estudios (Boomer et al., 2011; Limaye et al., 2008; Luyt et al., 2007) han argumentado este hecho sugiriendo que los pacientes sépticos entran en un estado de inmunosupresión.

1.2.6.1. Mecanismo de inmunosupresión en la sepsis

Distintos estudios (Boomer et al., 2011; Limaye et al., 2008; Luyt et al., 2007) han argumentado la existencia de un estado de inmunosupresión en los pacientes sépticos. Los linfocitos T helper (LTH) son las principales células del sistema inmune adaptativo. La respuesta T helper juega un papel importante en la respuesta a la infección (Li et al., 2014). Estos secretan citocinas con propiedades proinflamatorias (LTH-1) o antiinflamatorias (LTH 2). A través de las citocinas producidas, los LTH-1 activan la respuesta citotóxica, mientras

que los LTH-2 estimulan la producción de inmumoglobulinas (García de Lorenzo et al., 2000). Que un linfocito T virgen se convierta en LTH-1 o LTH-2 depende de múltiples factores, entre los cuales pudieran estar el tipo de patógeno, la cantidad de inóculo bacteriano y el sitio de infección (Briceño, 2005).

Se ha identificado un tercer tipo de LTH tras comprobar que las células T tratadas con péptidos microbianos en presencia de Borrelia Burgdorferi producían IL 17la cua no es elaborada por ni por los LTH-1 ni por los LTH-2, lo que implica la existencia de un nuevo subgrupo de LT (Infante Duarte et al., 2000). A estas células se las denomina LTH-17 y desempeñan un papel fundamental en la respuesta contra bacterias de crecimiento extracelular y hongos. Asimismo, se ha descrito en ellas un efecto proinflamatorio que les permite hacer de puente entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa (Bettelli et al., 2007; Matsuzaki & Umemura, 2007).

Un cuarto tipo de LTH son los linfocitos Treg. Estos suprimen activamente las respuestas inmunes patológicas y fisiológicas (Guzmán-Flores, 2013). Los principales mecanismos de supresión de las células Treg son a través de la síntesis de citocinas (Il-10, IL-9, TGF-β). Dependen en gran medida de la IL-2 para su proliferación y supervivencia por lo que de forma indirecta suprimen a los LT efectores al privarles de esta citocina. Además, a través de moléculas de superficie inducen la apoptosis de los linfocitos T cúmulo de diferenciación (CD) 8, los cuales son, en un 90 %, citotóxicos.

Durante la sepsis se producen distintos mecanismos de inmunosupresión. Uno de ellos es la anergia de los linfocitos T. La anergia se define como un estado donde no existe respuesta frente a un determinado antígeno. Las células T son anérgicas cuando falla su proliferación y producción de citoquinas en respuesta a antígenos específicos. Fenotípicamente, esta anergia se caracteriza por la expresión, en la superficie de estas células, de receptores inhibitorios (Yi et al, 2010). Heidecke et al examinaron la función de los linfocitos T en pacientes con peritonitis y encontraron una disminución en la función de los LTH-1 sin un aumento de los LTH-2 (Heidecke et al, 1999).

Otro de los mecanismos es el de apoptosis (genéticamente programadas para morir). Diversos estudios han demostrado que las células pueden morir por apoptosis. Algunos de ellos determinaron que, durante la sepsis, se producen mecanismos de apoptosis en células epiteliales gastrointestinales, células del bazo y linfocitos (Hotchkiss & Karl, 2003), lo cual induce fenómenos de anergia y síntesis de citocinas antiinflamatorias (Voll et al, 1997). Además de los LTH (CD4) otras células que también sufren fenómenos de apoptosis durante la sepsis son los linfocitos B (Hotchkiss et al., 2001) y las células dendríticas, pero no los linfocitos T citotóxicos (LTC) (CD8), las células natural killer o los macrófagos (Hotchkiss et al., 1999; Hotchkiss et al., 2002). Tanto el TNF-α como los glucocorticoides parecen ser los factores responsables de esta apoptosis. La apoptosis celular produce inmunosupresión a través de dos mecanismos principalmente. El primero es la pérdida de células del sistema inmune y la segunda es su efecto sobre la liberación de citocinas antiinflamatorias que empeoran la respuesta contra los patógenos (Adib-Conquy & Cavaillon, 2009). A diferencia del mecanismo de apoptosis, la necrosis celular ocasiona estimulación inmune y aumento de las defensas antimicrobianas (Hotchkiss et al, 2003).

Un tercer mecanismos que ocurre durante la sepsis es la disminución del antígeno leucocitario humano isotipo DR (HLA-DR) en la superficie de los monocitos (Hershman et al., 1990; Tschaikowsky et al., 2002), lo que resulta en una alteración en su capacidad para presentar antígenos (Ayala et al., 1996). Su evolución permite distinguir entre supervivientes y no supervivientes ya que se ha visto una persistencia de esta disminución en el grupo de los no supervivientes (Monneret et al., 2006; Tschaikowsky et al., 2002).

I.2.7. MORTALIDAD EN EL PACIENTE SÉPTICO

La sepsis presenta una alta mortalidad con rangos estimados entre 10-50 %. Martin et al (2003) revisaron los datos de 10319418 casos de sepsis registrados durante los años 1979-2000 en los hospitales de EEUU. Dividieron el estudio en dos periodos, el primero de 1979 a 1984, y el segundo de 1985 a

2000. Durante el primero determinaron una mortalidad del 27,8%, mientras que en el segundo la mortalidad fue del 17,9%. Sin embargo el aumento en el número de casos detectados entre los años 1979 y 2000, resulta en un aumento por tres del número de muertes hospitalarias relacionadas con la sepsis, de 43579 muertes en el año 1979 (21,9 % por 100000 habitantes) a 120491 en el año 2000 (43,9% por 100000 habitantes). En el estudio de Vincent et al (2006), del cual formaron parte 128 UCI, observaron una relación directa entre la gravedad clínica y la mortalidad. La mortalidad entre los pacientes sépticos fue del 27% en comparación con la mortalidad entre los pacientes no sépticos, que fue del 14%. La mortalidad entre los pacientes con sepsis grave fue del 32,2% y del 54,1% entre aquellos que presentaban shock séptico. Además, encontraron una relación directa entre el número de órganos afectados y la mortalidad. Pacientes sin disfunción orgánica presentaron una mortalidad del 6%, a diferencia de aquellos que presentaron fallo de 4 o más órganos, los cuales presentaron una mortalidad del 65%. Kaukonen et al (2014) realizaron un estudio durante los años 2000-2012 entre las UCI de Australia y Nueva Zelanda. La mortalidad entre los pacientes sépticos variaba desde un 35 % en el año 2000, a un 18,4% en el año 2012, lo que corresponde a un descenso anual del 1,3%.

Winters et al (2010) analizaron la mortalidad y calidad de vida a largo plazo (> 3 meses) en pacientes con sepsis y shock séptico a lo largo de la literatura. Demostraron que estos pacientes mostraban un aumento de la mortalidad y unos valores más bajos en las escalas de calidad de vida pasados tres meses. Quartin et al (2000) vieron como la mortalidad al año en los pacientes sépticos se multiplicaba por tres comparados con aquellos pacientes ingresados en una UCI sin signos de infección. En este estudio era difícil determinar con exactitud el papel que ejercía la morbilidad de los pacientes sépticos en el resultado final. Sin embargo Yende et al (2008) estudiaron pacientes con neumonía adquirida en la comunidad con o sin sepsis. Observaron como la mortalidad se multiplicaba por dos en los casos sépticos. Fleischmann et al (2016) llevaron a cabo un metaanálisis en el que se analizarón finalmente 27 estudios realizados

en países desarrollados durante los años 1979-2015. Determinaron una mortalidad del 17%, incrementándose hasta el 26% en el caso de sepsis grave.

I.3. EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-ADRENAL EN LA SEPSIS

En individuos sanos la secreción de cortisol está regulada por la ACTH secretada en la hipófisis, la cual es previamente regulada por la CRH hipotalámica. La secreción, tanto de la CRH como de la ACTH, es pulsatil. La ACTH regula la síntesis de cortisol en la zona fasciculada, y además, regula la síntesis de DHEA en la zona reticular. La secreción de cortisol ejerce un feedback negativo sobre la síntesis de CRH y ACTH. Sin embargo, la secreción de DHEA no lleva a cabo este efecto de supresión. La vasopresina también ejerce una estimulación en la síntesis de ACTH en presencia de CRH.

Durante la sepsis, no solo la ACTH, sino también las hormonas hipotalámicas, CRH y AVP, el sistema nervioso autonómico y las citocinas proinflamatorias liberadas (principalmente TNF α, lL-1 e IL-6) actúan como importantes moduladores del eje HHA (Chrousos, 1995). La influencia de estos factores sobre el eje HHA explicaría, en distintos estudios, la disminución de ACTH a pesar de la persistencia de un estado de hipercortisolismo. Además, existen otros factores que modulan el eje HHA durante la sepsis. Dentro de estos factores podemos destacar la endotelina, el factor natriurético atrial (FNA) y el MIF. El MIF es otro modulador del eje HHA que adquiere un papel importante durante la inflamación grave que ocurre en el shock séptico (Beishuizen et al., 2001). El MIF es a su vez inducido por los glucocorticoides y tiene la capacidad de contrarregular los efectos inmunosupresores del cortisol (Calandra et al., 1995). El MIF es liberado por células de la hipófisis en respuesta a una endotoxina (Bernhagen et al., 1993), y por células inmunes, principalmente monocitos y macrófagos, en respuesta a diferentes estímulos tanto infecciosos como inflamatorios (Calandra et al., 1994).

TNFα, lL-1 e IL-6 actúan sinérgicamente (Perlstein et al., 1993) estimulando la secreción de CRH y aumentando la secreción de ACTH en cifras superiores a

lo que lo haría la CRH por si sola (Chrousos, 1995; Mastorakos et al, 1993). La activación de la ACTH produce, no solo aumento en la libración de glucocorticoides y andrógenos adrenales, sino también una regulación sobre la esteroidogénesis adrenal (Simpson ER, 1988) y cambios estructurales en la glándula adrenal caracterizados por aumento de la vascularización, hipertrofia e hiperplasia celular (Bornstein, 1996). Las células adrenocorticales aumentan el número de mitocondrias mientras que su membrana interna forma un denso patrón vesicular (Bornstein et al., 1992).

Macrófagos, monocitos, células dendríticas y linfocitos se encuentran localizados dentro de la corteza adrenal. Los macrófagos se encuentran principalmente en la zona más interna de la corteza adrenal y expresan moléculas tales como, TNF-α (González-Hernández et al., 1996), IL-1 (González-Hernández et al., 1995), IL-6 (González-Hernández et al., 1994; Päth et al., 1997) y TGF-β (Nathan, 1987). En la zona interna de la corteza adrenal también se encuentran linfocitos, la mayoría LTH, CD4 positivos, que expresan receptores para la IL-2 (Hayasi et al., 1989). Además, las células adrenocorticales por si solas son capaces de sintetizar diversas citocinas. De forma similar a los macrófagos, contienen ARNm para TNF-α (González-Hernández et al., 1996), IL-1 (González-Hernández et al., 1995) e IL-6 (González-Hernández et al., 1994).

Existe evidencia de una interacción bidireccional entre la médula y la corteza adrenal regulada por los sistemas inmunológico y neuronal (Bornstein, 1998; Ehrhart-Bornstein et al., 1998). Adrenalina y noradrenalina aumentan la actividad transcripcional de gran parte de enzimas y factores involucrados en la esteroidogénesis adrenal (Güse-Behling et al., 1992). A su vez, CRH estimula la actividad del locus ceruleus, núcleo localizado en la región gris central, en la parte dorsal de la protuberancia, bajo el suelo del IV ventrículo, aumentando la secreción de noradrenalina, y esta, a su vez, estimula la secreción de CRH a través de receptores α1-adrenérgicos (Chrousos, 1995; Miller & O'Callaghan, 2002; Pacak & Palkovits, 2001), estableciéndose de esta forma, un lazo de retroalimentación positiva. CRH, AVP y las neuronas noradrenérgicas son estimulados por los sistemas serotoninérgico y colinérgico e inhibidos por el

ácido γ-aminobutírico, sistema ácido gamma aminobutírico (GABA) y péptidos opioides (Chrousos, 1995; Miller & O'Callaghan, 2002; Pacak & Palkovits, 2001).

Distintos estudios hablan sobre la no respuesta de la glándula adrenal a la ACTH exógena. Estos hallazgos hacen referencia a una glándula adrenal exhausta. Cortés-Puch et al (2014) analizaron el eje HHA en perros con sepsis secundaria a neumonía por S.aureus. En el momento del ingreso el test de ACTH producía un aumento significativo de los niveles de cortisol. A las 10 y 24 horas del ingreso la administración de ACTH no daba lugar a un incremento en los niveles del cortisol, lo que representaba una estimulación ya máxima de la glándula adrenal. Beishuizen et al (2002) incluyeron en su estudio 30 pacientes con shock séptico y 8 pacientes politraumatizados. Vieron como en los pacientes con shock séptico los niveles de DHEAS eran muy bajos mientras que los de cortisol estaban muy elevados. Hablan de un giro en la acción enzimática de la vía de los andrógenos hacia la vía de los glucocorticoides. Sugieren que los niveles de DHEAS podrían ser utilizados como factor pronóstico y como signo de una glándula adrenal exhausta. Una discrepancia entre las concentraciones de DHEAS y cortisol encontradas durante la sepsis indican un defecto en la estimulación de la síntesis de DHEAS por parte de la ACTH. La persistencia de niveles bajos de DHEAS junto con una disminución en la síntesis de aldosterona acompañada de un aumento en los niveles de renina son datos de que la glándula adrenal está exhausta (Findling et al., 1987). En contra de este estado de la glándula adrenal, Friedman et al (2007), encontraron una relación positiva entre los valores basales de cortisol y los valores del incremento (Δmax) tras estímulo con ACTH. Este último estudio estaba de acuerdo con el realizado por Lebrethon et al en 1994 (1994) en el que determinaron que tanto la ACTH como la angiotensina II (AT-II), estimulan por ellas mismas la transcripción y expresión de receptores de ACTH en las zonas fascicular y reticular de la glándula adrenal.

La activación de los TLR juega un papel importante en el inicio de la respuesta inmune innata. Algunos estudios experimentales sugieren una relación directa entre la respuesta inmune innata, evaluada por los niveles de TLR, y la respuesta del eje HHS, estableciéndose así un circuito bidireccional entre ambos sistemas. La activación adrenal al inicio de la sepsis depende de la estimulación hipotálamo-hipofisaria. Según avanza este estado patológico se va produciendo un cambio de una regulación endocrina a una regulación inmunológica. Los TLR juegan un papel importante dentro del eje HHA durante la sepsis (Kanczkowski et al., 2010). De hecho, las células de la corteza adrenal expresan TLR y secretan múltiples citocinas proinflamatorias como el TNF α e IL-6. Zacharowskia K et al (2006) revelaron que en condiciones experimentales de respuesta inflamatoria sistémica, TLR-4 juega un papel esencial como mediador de la respuesta adrenal. La ausencia de TLR-4 daña el eje HHA a nivel adrenal, evidenciando una acción directa de LPS sobre la glándula endocrina. Bornstein et al (2004) demostraron que la deficiencia de TLR 2 en ratones estaba asociada a niveles reducidos de cortisol y a alteraciones celulares en la glándula adrenal después de una situación de estrés inducida por bacterias. En ausencia de TLR 2, la respuesta de IL-1, IL-6 y TNF-α, está seriamente dañada. Kanczkowski et al (2013) encontraron que cuando se administraban ligandos de TLR 2, TLR 4 o TLR 9 en ratones, se producía una fuerte reacción sistémica y una inflamación de la glándula adrenal junto con un aumento de la acción de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF α. Además, ligandos de TLR promueven una apoptosis de las células adrenales.

I.3.1. CORTISOL EN LA SEPSIS

Durante la sepsis, los niveles plasmáticos de cortisol superan los niveles fisiológicos para adaptarse a la situación de estrés. Además, se pierde el ritmo circadiano en la liberación de la ACTH y por tanto el pico de cortisol matutino (Aun et al., 1984). El cortisol aumenta para cumplir funciones principalmente antiinflamatorias, además de aportar energía y protección al organismo, lo cuál

se ve reflejado en un aumento de la gluconeogénesis, el mantenimiento del tono vascular y la integridad vascular mediante la reducción de la vasodilatación inducida por el óxido nítrico y la modulación de la síntesis del angiotensinógeno (Schuetz & Muller, 2006).

Existen varios estudios como los de Minneci et al (2004) y Annane et al (2002), que demuestran una reducción significativa de la mortalidad en pacientes con shock séptico diagnosticados de insuficiencia adrenal cuando se les administraban dosis bajas de corticoides, si bien, estos resultados no pudieron reproducirse posteriormente en otros estudios, como ‘‘The Corticosteroid Therapy of Septic Shock´´ (CORTICUS) (Sprung et al., 2008), una revisión sistemática en el 2012 (Patel & Balk, 2012) y The Hypress Trial (Keh et al., 2016). Por otro lado, diversos estudios han encontrado una asociación positiva entre niveles elevados de cortisol y mortalidad especialmente en pacientes sépticos (Annane et al., 2000), por lo que parece que este aumento de mortalidad no está ligado exclusivamente a una hipofunción adrenal durante el estado de estrés, si no que pudiera existir además una resistencia periférica al cortisol.

Se ha visto en distintos estudios, una resistencia a la acción de los glucocorticoides en los pacientes críticos, particularmente en sepsis grave y shock séptico. Cuando la producción de citoquinas es excesiva se produce una disminución tanto en el número como en la afinidad de los receptores glucocorticoideos, además de otras alteraciones postreceptor. Marik et al (2008) describieron el término Insuficiencia adrenal relativa del paciente crítico (CIRCI) como una inadecuada actividad corticoidea para la severidad de la enfermedad. CIRCI es el resultado bien de una disminución en producción de hormonas adrenales, o bien de una resistencia tisular a las mismas. Es un proceso dinámico y reversible, y afecta al balance entre las vías proinflamatoria y antiinflamatoria. Ledderose et al (2012) determinaron que un aumento en los niveles de GR-β con una disminución en el ratio GR-α/ GR-β contribuía a la resistencia de los glucocorticoides durante la inflamación. Siebig et al (2010) analizaron la unión de 3H-dexametasona a los receptores glucocorticoideos en 20 controles sanos y en 50 pacientes críticos, 24 horas antes de la intubación

orotraqueal (IOT) y 3 días después de la extubación, concluyendo que durante situaciones de estrés se produce una disminución de la unión del cortisol a su receptor.

Durante la sepsis, la semivida del cortisol está también aumentada. Boonen et al (2013), analizaron aspectos acerca del metabolismo del cortisol en 158 pacientes ingresados en las unidades de críticos y en 64 controles. Encontraron una eliminación renal de cortisol elevada mientras que sus metabolitos mantenían niveles normales o incluso más bajos, lo que sugería una disminución en el metabolismo del cortisol en los pacientes críticos. En este estudio, los niveles elevados de cortisol se debían en un 83% al aumento en su síntesis y un 17% a la disminución en su metabolismo.

Como ya hemos referido anteriormente, en la sepsis se producen fenómenos de apoptosis en los LTH, LB y células dendríticas, y no así, en los LTC, células natural killer (NK) y macrófagos. Este suceso está potenciado por la acción de los glucocorticoides.

I.3.2. ANDRÓGENOS ADRENALES EN LA SEPSIS

Como consecuencia de la activación del HHA que ocurre en la sepsis, no solo se produce un aumento de la síntesis del cortisol, sino también se produce una estimulación en la síntesis de DHEA y de su forma sulfatada, DHEAS. Además de jugar un papel como intermediarios en la síntesis de los esteroides sexuales, se ha visto que ejercen un papel en la regulación del sistema inmune del organismo, provocando una estimulación de la actividad inmune y contrarrestando, al menos en parte, el efecto inmunosupresor de los glucocorticoides (Svec & Porter, 1998).

La mayoría de los datos que atribuyen este papel dentro de la inmunidad a los andrógenos adrenales provienen de estudios en los que se investigaba su efecto sobre la liberación de citocinas. Suzuki et al (1991) demostraron que los LT humanos expuestos a concentraciones fisiológicas de DHEA aumentaban la síntesis de IL-2 ante distintos estímulos. Estos hallazgos estaban de acuerdo

con los encontrados por Daynes et al (1993), que hallaron un aumento en la producción de IL-2 en los ratones estimulados con respecto a los controles. La DHEA promueve la secreción de citocinas por parte de los LTH 1, mientras que parece que ejerce una regulación negativa sobre la acción de los LTH 2, disminuyendo la liberación de IL-6 (Daynes et al., 1993; Straub et al., 1998) e IL-10 (Spencer et al., 1996). Como consecuencia de estos datos, se había propuesto que los cambios que se producían en los niveles de DHEA con el paso de los años, contribuían a este disbalance entre citocinas pro y antiinflamatorias que aparece en individuos mayores. Sin embargo, en distintos estudios se han visto niveles de IL-6 altos en los ratones añosos (Daynes et al., 1993) y mayores niveles de IL-10 en los esplenocitos de ratones añosos comparados con los ratones más jóvenes (Spencer et al., 1996).

Oberbeck et al (2001) realizaron un estudio experimental de sepsis abdominal con ratones mediante la técnica ligadura cecal y punción (CLP) acompañado o no de tratamiento con DHEA. Observaron una disminución significativa de los valores de TNF-α entre los ratones tratados con DHEA cuando se les comparaba con aquellos que no recibieron este tratamiento (20,7 ± 1,4 pg/ml vs 32,4 ± 6,6 pg/ml, $p < 0,01$). Los niveles de IL-1β no alcanzaron una diferencia significativamente estadística pero fueron menores en los ratones que recibieron tratamiento con DHEA (20,9 ± 2,1 pg/ml vs 26,1 ± 8,5 pg/ml). Los macrófagos son la principal fuente tanto de TNF-α como de IL-1β durante la sepsis. El hecho de que en este estudio no se pudiesen demostrar cambios significativos en cuanto a los niveles de IL-1β pudiera deberse a la diferente cinética de liberación que presentan ambos marcadores (Ertel et al., 1991, Riché et al., 2000). Además, el hecho de que la DHEA actúe sobre diferentes tipos de receptores, podría hacer que afectase a la liberación de TNF-α y de IL-1β a través de diferentes vías (Hauser et al., 1995; Seatter et al., 1994).

La sepsis está asociada con una disminución de la actividad del enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) y un aumento de la síntesis de iNOS, lo que da lugar a daño a nivel microvascular. DHEA, pero no DHEAS, mejora la

expresión del enzima eNOS, favoreciendo así el aumento de flujo sanguíneo mediante vasodilatación.

DHEAS es el esteroide adrenal más abundante, aunque solamente la DHEA es la que posee actividad biológica. La conversión de DHEA a DHEAS está regulada por la sulfotransferasa 2A1 (SULT2A1) presente en la corteza adrenal. Durante la sepsis se produce una disminución de la actividad de este enzima, lo que puede ocasionar que los niveles de DHEAS no reflejen adecuadamente los niveles de DHEA. Arlt. et al (2006) determinaron los niveles de DHEA y DHEAS en pacientes en shock séptico y su asociación con niveles de cortisol en el contexto de severidad y mortalidad. Encontraron un índice DHEA/DHEAS cinco veces mayor cuando se comparaba con los controles sanos. Estos datos estaban en consonancia con los encontrados por Kim et al (2004) que describieron una disminución de la actividad de la SULT2A1 en un estudio experimental en el cual se inducía un estado de sepsis en ratones a través de la inyección de LPS. Solerte et al (1999) encontraron un aumento en la citotoxicidad de las células NK en pacientes en tratamiento con DHEAS. Actualmente se conoce que las células presentadoras de antígenos expresan el enzima esteroide sulfatasa, por lo que cabe la posibilidad de que el efecto descrito anteriormente sea mediado a través de la conversión de DHEAS en DHEA (Hennebold & Daynes, 1994). Se necesitan más estudios para conocer mejor el mecanismo responsable de la disociación entre los niveles de DHEA y DHEAS que se observan en los pacientes en shock séptico.

I.4. JUSTIFICACIÓN

La sepsis es un proceso fisiopatológico en el que se ponen en marcha diferentes vías, dando lugar a la activación e inhibición de múltiples biomarcadores. Esto ha dado lugar al estudio de muchos biomarcadores como factores pronóstico de mortalidad en los pacientes sépticos. Muchos de estos estudios se basan en la utilidad de los marcadores lactato arterial y PCR. Niveles altos de lactato se han correlacionado con mortalidad en los pacientes sépticos (Shapiro et al., 2005; Trzeciak et al., 2007). En cuánto a los niveles de PCR esta correlación es más discutida. Diversos autores defienden su papel para identificar pacientes con mal pronóstico (Povoa, 2011), mientras que otros no encuentran esta asociación (Suberviola et al., 2012; Silvestre 2009). El papel de estos biomarcadores como factores pronóstico de mortalidad en el paciente séptico presenta cierta controversia, ya que sus concentraciones pueden verse alteradas por distintas condiciones clínicas y demográficas (Schuetz & Muller, 2009). Además, la gravedad de los pacientes con sepsis y su mayor o menor disfunción orgánica, puede actuar como factor de confusión y alterar los niveles plasmáticos de estos marcadores. Por tanto, plantear un estudio que evalúe nuevos biomarcadores ajustados por escalas de gravedad y de fallo orgánico, puede ser útil con el objetivo final de estimar su papel como factores pronósticos de mortalidad. El reconocimiento clínico precoz de la sepsis, su clasificación en diferentes estadios de gravedad, así como su pronóstico de mortalidad mediante biomarcadores fiables ajustados por escalas de gravedad, puede permitir poner en marcha medidas específicas de tratamiento anticipado.

Como ha sido expuesto a lo largo de la introducción, la adecuada activación del eje HHA resulta fundamental para la adaptación al estrés y a la enfermedad grave. Aunque los resultados de algunos estudios son contradictorios (Annane et al., 2000; Dimopoulou et al., 2007; Marx et al., 2003; Mueller et al., 2014; Venkatesh et al., 2015; Zhang et al., 2014), el cortisol basal total, medido en las primeras 24 horas del diagnóstico de sepsis, podría ser un importante factor pronóstico independiente de mortalidad tanto a corto (mortalidad

intrahospitalaria) como a medio y largo plazo (28 y 90 días respectivamente). Los cocientes Cortisol/DHEA y, especialmente Cortisol/DHEAS, también podrían tener un papel como predictores independientes.

II. Hipótesis

II. HIPÓTESIS

En el paciente con sepsis grave o shock séptico, la concentración plasmática de las hormonas adrenales cortisol, DHEA, y DHEAS presentan patrones de síntesis y metabolismo que pueden convertirlas en factores pronósticos independientes de mortalidad.

Un incremento de los niveles de cortisol en las primeras fases del cuadro séptico puede desestabilizar la balanza hacia el estado hipoinmune y tener, por tanto, un efecto negativo en el pronóstico.

Asimismo, la elevación de los cocientes Cortisol/DHEA o Cortisol/DHEAS podría identificar a los pacientes sépticos con alto riesgo de desarrollar una insuficiencia adrenal (IA) a más largo plazo, repercutiendo asimismo en la mortalidad a largo plazo.

III. Objetivos

III. OBJETIVOS

III.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la capacidad pronóstica de las hormonas adrenales, cortisol basal total, DHEA y DHEAS, así como los cocientes Cortisol/DHEA y Cortisol/DHEAS, para predecir mortalidad por cualquier causa durante el total del ingreso hospitalario, a los 28, y 90 días en pacientes con sepsis grave o shock séptico, postquirúrgicos o médicos.

III.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar la capacidad pronóstica de las hormonas adrenales restringiendo a los pacientes hipoalbuminémicos.

Comparar la capacidad pronóstica de mortalidad de las hormonas adrenales con la capacidad predictiva de los niveles de lactato, PCR y puntuación de las escalas de gravedad APACHE II y SOFA.

Estimar la capacidad predictiva de diferentes combinaciones de las escalas de gravedad APACHE II y SOFA, niveles de las hormonas adrenales y biomarcadores.

Estimar y comparar la fuerza de las asociaciones, así como los posibles patrones dosis-respuesta entre los niveles de las hormonas adrenales, resto de biomarcadores y escalas de gravedad.

IV. Material y métodos

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1. DISEÑO Y ÁMBITO DE ESTUDIO

Estudio de cohortes prospectivo llevado a cabo en la UCI del Hospital Comarcal Sierrallana (Torrelavega) con todos los pacientes consecutivos que cumplieron los criterios de inclusión.

Entre Noviembre de 2011 y Diciembre de 2017 se reclutaron 139 pacientes basándonos en los criterios de inclusión y exclusión (desarrollados en los siguientes apartados) y que aceptaron firmar el consentimiento (ANEXO 1), bien el propio paciente, o bien, el familiar responsable en el caso de que el paciente no fuese capaz de tomar decisiones o su estado físico o psíquico no le permitiese hacerse cargo de su situación, a criterio del médico responsable de la asistencia, después de haber sido informado, tanto verbalmente como por escrito, por uno de los investigadores del estudio. El estudio fue valorado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria (CEIC) (ANEXO 2).

IV.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes sucesivos ≥ 18 años que ingresaron en la UCI del Hospital Sierrallana, dentro de las 24 horas siguientes al diagnóstico de sepsis grave o shock séptico según los criterios de 2001 International Sepsis Definitions Conference (Levy et al, 2003) (ANEXO 3), cuya estancia prevista fura superior a las 24 horas y no presentara ningún criterio de exclusión.

IV.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que fallecieron en las primeras 24 horas del ingreso.
- Pacientes que recibieron tratamiento con corticoides por vía endovenosa, oral o inhalatoria en los seis meses previos al ingreso.

- Pacientes que recibieron tratamiento con ketoconazol, progestágenos, etomidato u otros fármacos que afectan a la función adrenal, en los seis meses previos al ingreso.
- Enfermedad conocida del eje HHA. Pacientes que presentaron insuficiencia adrenal conocida, insuficiencia hepática aguda o hepatopatía crónica en estadio Child B o C.
- Pacientes que fueron incluidos en un anterior ingreso en el presente estudio.

IV.2. VARIABLES DE ESTUDIO

Todos los pacientes fueron reclutados durante las primeras 24 horas de su ingreso en la unidad. Una vez aceptaron participar en el estudio, se determinaron los niveles de cortisol basal total, DHEA, DHEAS entre las 8:00 y las 10:00 AM. Así mismo se extrajeron muestras para la determinación de la PCR, lactato arterial y demás analíticas dentro de la rutina de la Unidad. Se determinó la puntuación al ingreso en la escala APACHE II y SOFA.

Además, se recogieron datos en cuanto a edad, sexo, número de historia clínica, fuente de infección, comorbilidades, uso de inotrópicos, de ventilación mecánica, fecha de éxitus, retirada del estudio y su motivo, fecha de alta de UCI y seguimiento a los 28 y 90 días (ANEXO 4).

Los pacientes recibieron el tratamiento correspondiente al diagnóstico de sepsis grave y shock séptico, según la definición de la 2001 International Sepsis Definition Conference con arreglo a las recomendaciones de las guías de la Surviving Sepsis Campaing 2012 (Dellinger et al., 2013) (ANEXO 5). Los clínicos responsables de los pacientes no tuvieron acceso a los resultados de las determinaciones hormonales durante el tratamiento, ya que fueron custodiadas por un endocrinólogo miembro del equipo investigador, que no tuvo responsabilidad directa en el tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Desde un punto de vista analítico las variables se clasificaron en:

IV.2.1. VARIABLES-DEPENDIENTES PRINCIPALES

Mortalidad por cualquier causa durante el ingreso hospitalario, a los 28 y a los 90 días. Seguimiento del paciente durante su ingreso o mediante llamada telefónica a su domicilio los días 28 y 90 tras la entrada del sujeto en el estudio, o comprobando su estado vital en la historia clínica electrónica del Servicio Cántabro de Salud (SCS).

IV.2.2. VARIABLES INDEPENDIENTES PRINCIPALES

Determinación de los niveles plasmáticos de cortisol basal total, DHEAS y DHEA entre las 8:00 y 10:00 AM de las primeras 24 horas del ingreso. Las analíticas hormonales se procesaron en el laboratorio del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) para las muestras de DHEAS y DHEA, y en el del Hospital Sierrallana para las determinaciones de cortisol basal total, según las técnicas habituales de cada laboratorio.

De las determinaciones analíticas hormonales se obtuvieron los parámetros calculados cociente Cortisol/DHEA y cociente Cortisol /DHEAS.

IV.2.3. VARIABLES INDEPENDIENTES SECUNDARIAS

Se analizaron como variables independientes secundarias los valores en las escalas SOFA y APACHE II, y las determinaciones de los niveles de lactato y PCR.

IV.3. MÉTODOS DE LABORATORIO

Se recogieron muestras de sangre del paciente entre las 8:00 10:00 a.m, en las primeras 24 horas de ingreso. Para ello se emplearon 3 tubos de analítica. El primero, empleado para la determinación del cortisol en suero, con gel activador de coagulación y un gel separador del suero. Los otros dos, para la

determinación de DHEA y DHEAS en suero, contienen gel separador y trombina. Todas las muestras se procesaron antes de que transcurriera una hora desde la extracción. El primero se centrifugó en frío (4ºC) durante 15 minutos.

Para la determinación cuantitativa del cortisol basal total se empleó el inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas ARCHITECT Cortisol, que presenta una sensibilidad ≤ 1 µg/dL (límite de cuantificación) y una especificidad que se determinó estudiando la reactividad cruzada de compuestos cuya estructura química o uso simultáneo podría interferir en el ensayo ARCHITECT Cortisol de Abbott (ABBOT,Wiesbaden, Germany), siendo ésta de 0-0,9%, excepto para la fludrocortisona (36.6%) y prednisolona (12.3%). Valores de referencia por edad y sexo.

Los niveles de DHEA se cuantificaron en suero mediante Radioinmunoensayo específico de DRG (DRG Instruments, Marburg, Germany). Sensibilidad: 0.06 ng/ml. Especificidad: Muy baja reactividad cruzada <0.001% con DHEA-s, Isoandrosterona, Androstenediona y otros esteroides relacionados. La reproducibilidad intraensayo del método es del <3.8 % y la interensayo <8.6%. Valores de Referencia por edad y sexo.

Los niveles de DHEAS se cuantificaron en suero mediante inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida en un IMMULITE 2000 de Siemens (Siemens Health Care Diagnostics, Gwynedd, UK). Sensibilidad: 10 g/dl. Especificidad: Reactividad cruzada <0.1% con esteroides relacionados: DHEAS, Aldosterona, Androstenediona, Cortisol, Estradiol, Estriol, Progesterona y Testosterona. La reproducibilidad intraensayo del método es del 7.1 % y la interensayo 9.8%. Valores de Referencia por edad y sexo.

IV.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables categóricas se estimaron proporciones con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%, utilizando la prueba ji-

cuadrado de Pearson para realizar comparaciones, o alternativamente el test exacto de Fisher (Armitage & Berry, 1987). Para las variables continuas se estimaron medias con su desviación estándar (DE), así como medianas y rangos intercuartílicos (RIC) en caso de distribuciones asimétricas. Se utilizaron los tests de Student o Mann-Whitney para analizar la relación entre variables cuantitativas y variables categóricas con 2 niveles. Se comprobó previamente la condición de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Para determinar y comparar las capacidades predictivas de cada marcador sobre el riesgo de evolución desfavorable (fallecimiento), se construyeron curvas ROC y se determinaron las áreas bajo la curva (AUC).

Por último, se estimaron las AUCS de diferentes combinaciones de las escalas APACHE II, y SOFA y cada biomarcador, a través de modelos logísticos.

Los datos se analizaron globalmente y de forma restrictiva en los pacientes hipoalbuminémios (<2,5 g/dl).

Para estimar la fuerza de las asociaciones entre los niveles de los biomarcadores y la mortalidad, cada variable independiente relativa a los biomarcadores se categorizó en dos valores (bajo, alto) en base a la mediana y en tres categorías (bajo, medio y alto) en base a los terciles de la distribución de cada biomarcador. La categoría baja fue la categoría de referencia (bajo la hipótesis de que a mayores niveles mayor mortalidad), excepto para DHEA y DHEAS en los que la categoría de referencia fueron los niveles altos (bajo la hipótesis de qué a menores niveles, mayor mortalidad). Como medida de asociación, se estimaron OR crudas y ajustadas junto con sus intervalos de confianza al 95%, mediante regresión logística no condicional. Las variables confundidoras preestablecidas fueron la edad (variable continua), el sexo, la escala SOFA (variable continua) y el diagnóstico de sepsis grave o shock séptico.

Asimismo, se calcularon test de tendencia lineal mediante modelos logísticos, que incluyeron la variable categórica ordinal introducida como variable continua, en un modelo multivariable con las variables confundidoras

predefinidas, usando el test estadístico de razón de probabilidades (likelihood ratio test statistic) con un grado de libertad.

El análisis se llevó a cabo con los paquetes estadísticos SPSS 22.0 y Stata 13.0 para Windows. El nivel de significación estadística se fijó para una p menor de 0.05 y todas las p fueron bilaterales.

IV.5. ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL Y POTENCIA DEL ESTUDIO

Para la estimación del cálculo del tamaño muestral, se consideró la prevalencia de exposición (niveles bajos de marcadores) en un 50 % (con el punto de corte en base a la mediana), por lo que la razón no expuestos / expuestos sería de 1 aproximadamente. Estimamos en un 30% la evolución desfavorable (mortalidad) en no expuestos pues la bibliografía reporta una mortalidad hospitalaria conjunta de estos pacientes (sepsis grave y shock séptico) del 30%.

Nuestro estudio, con un N aproximado de 140 pacientes, tendría una potencia de al menos el 80% (1-β >= 80%) con un riesgo alfa del 5% para detectar OR mayores o iguales a 2.6 en modelos de regresión bivariables. Siguiendo la 'regla empírica' aplicable al análisis multivariable, en la fase de diseño, se esperaban encontrar 42 efectos (140x30 / 100), lo cual permitiría incluir al menos 4 variables independientes en los modelos de regresión multivariables.

IV.6 ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio ha sido aprobado por el CEIC. Es un estudio prospectivo observacional, de no-intervención, por tanto y de acuerdo a las evaluaciones planteadas, este tipo de estudio no supone ningún tipo de interferencia con los hábitos de tratamiento del médico y se realizó según la práctica habitual.

Se consideró que la participación del sujeto en este estudio no implicaría ningún riesgo, esto es, el riesgo es el que tendría el paciente en la práctica clínica sin mediar su participación en el estudio.

A cada paciente o, en caso necesario, representante se le informó por escrito con un documento denominado “hoja de información al paciente” que contuvo la información relevante para poder participar en el estudio. Se pidió al paciente o representante su consentimiento informado. En el consentimiento se hizo constar la fecha y firma del médico investigador y del paciente o representante. Se informó también verbalmente en qué consistía la realización del estudio.

La confidencialidad de los datos fue condición indispensable. La identidad de los pacientes participantes no ha sido comunicada a terceros y el uso de los datos ha sido única y exclusivamente para los fines protocolizados y comunicados a las autoridades. De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos, los datos personales del paciente han sido tratados siguiendo todas las leyes y normativas aplicables.

El sujeto participante en el estudio pudo revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derivara para él responsabilidad ni perjuicio alguno.

V. Resultados

V. RESULTADOS

V.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron 139 pacientes, 86 hombres (61,9%) y 53 mujeres (38,1%). La edad media fue de 67,15 años (±14,27). El 33,1% de los pacientes presentaron al ingreso clínica de shock séptico. La mortalidad intrahospitalaria fue del 18% (25/139), a los 28 días del 16.5% (23/139), y a los 90 días del 21,6% (31/139).

- *Población de estudio con respecto a la mortalidad intrahospitalaria*

Las características basales de los pacientes con respecto a la mortalidad intrahospitalaria se muestran en la tabla 6. La edad media fue mayor en el grupo de los no supervivientes: 72,60 (±11,79) versus 65,96 (±14,54), p = 0,035. Encontramos una mayor mortalidad en el grupo de mujeres, 56% versus 44%, p = 0,042.

El valor en la escala SOFA fue mayor en el grupo de los no supervivientes: mediana = 7,00; rango intercuartílico (4,00-9,00) versus 6,00; (3,00-7,00), p = 0,032. La puntuación en la escala APACHE II fue mayor en el grupo de los no supervivientes, sin alcanzar las diferencias la significación estadística.

Tanto los niveles de PCR como los del lactato fueron mayores entre los no supervivientes. La mediana de los valores de PCR en el grupo de los no supervivientes fue de 304,40 mg/l; (156,50-369,90), mientras que en el grupo de los supervivientes fue 185,15 mg/l; (125,10-263,87), p = 0,005. La mediana de los valores de lactato en el grupo de los no supervivientes fue de 1,80 mmol/l; (1,35-5,10), mientras que en el grupo de los supervivientes fue 1,50 mmol/l; (1,17-2,25), p = 0,029.

Los niveles de cortisol fueron significativamente más altos en el grupo de los no supervivientes: mediana = 27,50 µg/dl; (17,45-41,45), en comparación con el grupo de los supervivientes: mediana = 16,25 µg/dl; (12,72-22,85), p < 0,001. No encontramos diferencias significativas con respecto a los niveles de DHEA y

DHEAS. Con respecto a los cocientes Cortisol/DHEA y Cortisol/DHEAS, los niveles de ambos fueron más altos dentro del grupo de los no supervivientes. La mediana para el cociente Cortisol/DHEA fue 8,44 $\mu g \cdot dl^{-1}/ng \cdot ml^{-1}$; (5,31-14,09), en el grupo de los no supervivientes y 5,82 $\mu g \cdot dl^{-1}/ng \cdot ml^{-1}$; (4,07-8,96), en el grupo de los supervivientes, p = 0,014. La mediana para el cociente Cortisol/DHEAS fue 0,69 $\mu g \cdot dl^{-1}/ \mu g \cdot dl^{-1}$; (0,34-1,09), en el grupo de los no supervivientes y 0,27 $\mu g \cdot dl^{-1}/ \mu g \cdot dl^{-1}$; (0,16-0,68), en el grupo de los supervivientes, p = 0,003.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a días de estancia en UCI, días de estancia hospitalaria y días de empleo de fármacos vasopresores. Con respecto a los días de ventilación mecánica se encontraron diferencias entre ambos grupos. La media en el grupo de los no supervivientes fue de 11,75 días (±8,88), mientras que en el grupo de los supervivientes fue de 5,85 días (±4,96), p = 0,050.

Tabla 6. Características de los pacientes con respecto a la mortalidad intrahospitalaria

	Total (n=139)	*Supervivientes (n= 114)*	*No supervivientes (n=25)*	*p*
Edad, (años), media (DE)	67,15 (14,27)	65,96 (14,54)	72,60 (11,79)	*0,035*
Sexo, hombre (H), mujer (M), n (%)	H: 86 (61,90) M: 53 (38,10)	H:75 (65,80) M:39 (34,20)	H:11 (44,00) M:14 (56,00)	*0,042*
Índice Charlson, mediana (RIC)	1,00 (0,00-3,00)	1,00 (1,00-3,00)	2,00 (0,50-2,50)	*0,272*
Sepsis grave, n (%)	93 (66,90)	79 (69,30)	14 (56,00)	*0,201*
Shock séptico, n (%)	46 (33,10)	35 (30,70)	11 (44,00)	
Tipo de infección				*0,148*
Abdominal n (%)	51 (36,70)	40 (35,10)	11 (44,00)	
Pulmonar n (%)	35 (25,20)	27 (23,70)	8 (32,00)	
Urogenital n (%)	32 (23,00)	31 (27,20)	1 (4,00)	
Bacteriemia n (%)	11 (7,90)	9 (7,90)	2 (8,00)	
Otros, n (%)	10 (7,20)	7 (6,10)	3 (12,00)	
APACHE II, mediana (RIC)	18,00 (12,00-22,00)	17,50 (11,00-21,00)	18,00 (14,50-23,00)	*0,342*
SOFA, mediana (RIC)	6,00 (4,00-7,00)	6,00 (3,00-7,00)	7,00 (4,00-9,00)	*0,032*
Unidad de hospitalización				*0,008*
Médico, n (%)	102 (73,40)	89 (78,10)	13 (52,00)	
Quirúrgico, n (%)	37 (26,60)	25 (21,90)	12 (48,00)	
PCR (mg/l), mediana (RIC)	206,50 (133,80-280,70)	185,15 (125,10-263,87)	304,40 (156,50-369,90)	*0,005*
Lactato arterial,(mmol/l), mediana (RIC)	1,60 (1,20-2,40)	1,50 (1,17-2,25)	1,80 (1,35-5,10)	*0,029*
ACTH (pgr/ml), mediana (RIC)	19,00 (13,00-40,00)	18,00 (11,50-34,50)	21,00 (14,00-53,00)	*0,248*
Cortisol (µg/dl) mediana (RIC)	17,50 (13,10-26,00)	16,25 (12,72-22,85)	27,50 (17,45-41,45)	*<0,001*
DHEA (ng/ml), mediana (RIC)	2,70 (1,80-4,40)	2,70 (1,80-4,15)	2,80 (1,90-4,90)	*0,53*
DHEAS (µg/dl), mediana (RIC)	54,30 (22,70-112,00)	56,00 (22,15-118,25)	38,80 (26,75-67,10)	*0,384*
Cortisol/DHEA,(µg·dl⁻¹/ng·ml⁻¹), mediana (RIC)	6,29 (4,28-9,61)	5,82 (4,07-8,96)	8,44 (5,31-14,09)	*0,014*
Cortisol/DHEAS, (µg•dl⁻¹/ µg•dl⁻¹), mediana (RIC)	0,33 (0,17-0,79)	0,27 (0,16-0,68)	0,69 (0,34-1,09)	*0,003*
Ventilación mecánica (No), n (%)	114 (82,00)	99 (86,80)	15 (60,00)	*0,002*
Ventilación mecánica (Si), n (%)	25 (18,00)	15 (86,80)	10 (40,00)	
Duración ventilación mecánica Días, media (DE)	8,68 (7,59)	5,85 (4,96)	11,75 (8,88)	*0,05*
Vasopresores (No), n (%)	81 (58,30)	68 (59,60)	13 (52,00)	*0,482*
Vasopresores (Si), n (%)	58 (41,70)	46 (40,40)	12 (48,00)	
Duración vasopresores, Días, media (DE)	3,33 (4,46)	2,61 (2,14)	5,06 (7,41)	*0,198*
Estancia en UCI, días, media (DE)	*8,57 (20,05)*	*7,75 (21,56)*	*11,42 (13,38)*	*0,371*
Estancia en hospital, días media (DE)	22,76 (24,40)	23,00 (26,36)	21,90 (16,14)	*0,826*

- *Población de estudio con respecto a la mortalidad a los 28 días*

Las características basales de los pacientes con respecto a la mortalidad a los 28 días se muestran en la tabla 7. La edad media fue asimismo mayor en el grupo de los no supervivientes: 73,84 (±11,93) versus 65,83 (±14,37), p = 0,013. Encontramos también una mayor mortalidad a los 28 días en el grupo de mujeres: 60,90% versus 39,10%, p = 0,014.

El valor en la escala SOFA fue mayor en el grupo de los no supervivientes: mediana = 7,00; rango intercuartílico (4,00-9,00) versus 5,50; (3,00-7,00), p = 0,028. La puntuación en la escala APACHE II fue mayor en el grupo de los no supervivientes, sin alcanzar las diferencias la significación estadística.

Tanto la PCR como el lactato fueron asimismo mayores entre los no supervivientes. La mediana de los valores de PCR en el grupo de los no supervivientes fue de 235,20 mg/l; (148,50-331,60), mientras que en el grupo de los supervivientes fue de 188,90 mg/l; (126,30-272,95), p = 0,026. La mediana de los valores de lactato en el grupo de los no supervivientes fue 1,80 mmol/l; (1,40-6,00) mientras que en l grupo de los supervivientes fue 1,50 mmol/l (1,20-2,20), p = 0,030.

Los niveles de cortisol fueron asimismo significativamente más altos en el grupo de los no supervivientes: mediana = 27,70 µg/dl; (15,90-45,20), en comparación con el grupo de los supervivientes: mediana = 16,25 µg/dl; (12,72-22,95), p < 0,001. No encontramos tampoco diferencias significativas con respecto a los niveles de DHEA y DHEAS. Con respecto a los cocientes Cortisol/DHEA y Cortisol/DHEAS, los niveles de ambos fueron también más altos dentro del grupo de los no supervivientes. La mediana para el cociente Cortisol/DHEA fue 8,44 $\mu g \cdot dl^{-1}/ng \cdot ml^{-1}$; (5,32-14,57), en el grupo de los no supervivientes y 5,86 $\mu g \cdot dl^{-1}/ng \cdot ml^{-1}$; (4,02-9,16), en el grupo de los supervivientes, p = 0,014. La mediana para el cociente Cortisol/DHEAS fue 0,69 $\mu g \cdot dl^{-1}/ \mu g \cdot dl^{-1}$; (0,39-1,16) en el grupo de los no supervivientes y 0,27 $\mu g \cdot dl^{-1}/ \mu g \cdot dl^{-1}$; (0,16-0,70) en el grupo de los supervivientes, p = 0,002.

No encontramos diferencias significativas en cuanto a días de estancia en UCI, de estancia hospitalaria y días de empleo de fármacos vasopresores y ventilación mecánica.

Tabla 7. Características de los pacientes con respecto a la mortalidad a 28 días

	Total (n=139)	*Supervivientes (n= 116)*	*No supervivientes (n=23)*	*p*
Edad, (años), media (DE)	67,15 (14,27)	65,83 (14,37)	73,84 (11,93)	*0,013*
Sexo, hombre (H), mujer (M), n (%)	H: 86 (61,90) M: 53 (38,10)	H:77 (66,40) M:39 (33,60)	H:9 (39,10) M:14(60,90)	*0,014*
Índice Charlson, mediana (RIC)	1,00 (0,00-3,00)	1,00 (1,00-3,00)	2,00 (0,00-3,00)	*0,430*
Sepsis grave, n (%)	93 (66,90)	80 (69,00)	13 (56,50)	*0,247*
Shock séptico, n (%)	46 (33,10)	36 (31,00)	10 (43,50)	
Tipo de infección				*0,188*
Abdominal n (%)	51 (36,70)	41 (35,30)	10 (43,50)	
Pulmonar n (%)	35 (25,20)	28 (24,10)	7 (30,40)	
Urogenital n (%)	32 (23,00)	31 (26,70)	1 (4,30)	
Bacteriemia n (%)	11 (7,90)	9 (7,80)	2 (8,70)	
Otros, n (%)	11 (7,90)	8 (6,90)	3 (13,10)	
APACHE II, mediana (RIC)	18,00 (12,00-22,00)	17,00 (11,00-21,00)	19,00 (15,00-23,00)	*0,075*
SOFA, mediana (RIC)	6,00 (4,00-7,00)	5,50 (3,00-7,00)	7,00 (4,00-9,00)	*0,028*
Unidad de hospitalización				*0,045*
Médico, n (%)	102 (73,40)	89 (76,70)	13 (56,50)	
Quirúrgico, n (%)	37 (26,60)	27 (23,30)	10 (43,50)	
PCR (mg/l), mediana (RIC)	206,50 (133,80-280,70)	188,90 (126,30-272,95)	235,20 (148,50-331,60)	*0,026*
Lactato arterial, (mmol/l), mediana (RIC)	1,60 (1,20-2,40)	1,50 (1,20-2,20)	1,80 (1,40-6,00)	*0,030*
ACTH (pgr/ml), mediana (RIC)	19,00 (13,00-40,00)	18,00 (11,00-31,00)	23,00 (14,00-90,00)	*0,044*
Cortisol (µg/dl), mediana (RIC)	17,50 (13,10-26,00)	16,60 (12,82-22,95)	27,70 (15,90-45,20)	*<0,001*
DHEA (ng/ml), mediana (RIC)	2,70 (1,80-4,40)	2,70 (1,80-4,07)	3,00 (1,90-4,60)	*0,531*
DHEAS (µg/dl), mediana (RIC)	54,30 (22,70-112,00)	56,00 (22,55-120,70)	38,80 (26,30-60,10)	*0,328*
Cortisol/DHEA,(µg·dl⁻¹/ng·ml⁻¹), mediana (RIC)	6,29 (4,28-9,61)	5,86 (4,02-9,16)	8,44 (5,32-14,57)	*0,014*
Cortisol/DHEAS, (µg•dl⁻¹/ µg•dl⁻¹), mediana (RIC)	0,33 (0,17-0,79)	0,27 (0,16-0,70)	0,69 (0,39-1,16)	*0,002*
Ventilación mecánica (No), n (%)	114 (82)	100 (86,20)	14 (60,90)	*0,004*
Ventilación mecánica (Si), n (%)	25 (18)	16 (13,80)	9 (39,10)	
Duración ventilación mecánica días, media (DE)	8,68 (7,59)	8,00 (8,12)	9,89 (6,83)	*0,561*
Vasopresores (No), n (%)	81 (58,30)	70 (60,30)	11 (47,80)	*0,266*
Vasopresores (Si), n (%)	58 (41,70)	46 (39,70)	12 (52,20)	
Duración vasopresores, días media (DE)	3,33 (4,46)	3,26 (4,42)	3,58 (4,79)	*0,826*
Estancia en UCI, días, media (DE)	8,57 (20,05)	8,65 (21,79)	8,17 (6,28)	*0,918*
Estancia en hospital, días media (DE)	22,76 (24,40)	23,96 (25,96)	16,70 (12,87)	*0,193*

- *Población de estudio con respecto a la mortalidad a los 90 días*

Las características basales de los pacientes con respecto a la mortalidad a 90 días se muestran en la tabla 8. La edad media fue también mayor en el grupo de los no supervivientes: 72,27 años (±13,16) versus 65,69 (±14,30), p = 0,023. Encontramos también una mayor mortalidad en el grupo de mujeres: 54,80% versus 45,20%, p = 0,030.

Las puntuaciones en las escalas SOFA y APACHE II fueron mayores en el grupo de los no supervivientes, si bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística.

Tanto los niveles de PCR como los del lactato fueron también mayores entre los no supervivientes teniendo en cuenta el punto de corte de 90 días. La mediana de los valores de PCR en el grupo de los no supervivientes fue 243,70 mg/l; (168,80-331,60), mientras que en el grupo de los supervivientes fue 178,85 mg/l; (124,72-273,96), p = 0,003. La mediana de los valores de lactato en el grupo de los no supervivientes fue 1,80 mmol/l; (1,35-5,10), mientras que en el grupo de los supervivientes fue 1,50 mmol/l; (1,17-2,25), si bien en este periodo estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

Los niveles de cortisol fueron también significativamente más altos en el grupo de los no supervivientes: mediana = 26,50 µg/dl; (15,40-37,40) en comparación con el grupo de los supervivientes: mediana = 16,60 µg/dl; (12,82-22,78), p = 0,001. En el caso de los andrógenos adrenales, encontramos unos niveles de DHEAS más bajos en el grupo de los no supervivientes: mediana = 36,40 µg/dl; (18,20-57,90) versus 60,80 µg/dl; (23,60-122,00), en el grupo de los supervivientes, p = 0,024.

Con respecto a los cocientes Cortisol/DHEA y Cortisol/DHEAS, encontramos niveles más altos de ambos dentro del grupo de los no supervivientes. La mediana para el cociente Cortisol/DHEA fue 8,50 $\mu g \cdot dl^{-1}/ng \cdot ml^{-1}$; (5,32-14,57) en el grupo de los no supervivientes y 5,70 $\mu g \cdot dl^{-1}/ng \cdot ml^{-1}$; (4,02-8,44), en el grupo de los supervivientes, p = 0,024 La mediana para el cociente Cortisol/DHEAS fue 0,74 $\mu g \cdot dl^{-1}/\mu g \cdot dl^{-1}$; (0,40-1,16), en el grupo de los no supervivientes y 0,25 $\mu g \cdot dl^{-1}/\mu g \cdot dl^{-1}$; (0,15-0,64) en el grupo de los supervivientes, p < 0,001.

No encontramos tampoco diferencias significativas en cuanto a días de estancia en UCI, de estancia hospitalaria, de empleo de fármacos vasopresores y ventilación mecánica.

Tabla 8. Características de los pacientes con respecto a la mortalidad a 90 días

	Total (n=139)	*Supervivientes (n=108)*	*No supervivientes (n=31)*	*p*
Edad, (años),media (DE)	67,15 (14,27)	65,69 (14,30)	72,27 (13,16)	*0,023*
Sex, hombres (H), mujer (M), n (%)	H: 86 (61,90) M: 53 (38,10)	H:72 (66,70) M:36 (33,30)	H:14 (45,20) M:17 (54,80)	*0,030*
Índice Charlson, mediana (RIC)	1,00 (0,00-3,00)	1,00 (0,00-3,00)	2,00 (0,00-3,00)	*0,224*
Sepsis grave, n (%)	93 (66,90)	77 (71,30)	16 (51,60)	*0,040*
Shock séptico, n (%)	46 (33,10)	31 (28,70)	15 (48,40)	
Tipo de infección				*0,047*
Abdominal n (%)	51 (36,70)	39 (36,10)	12 (38,70)	
Pulmonar n (%)	35 (25,20)	26 (24,10)	9 (29,00)	
Urogenital n (%)	32 (23,00)	30 (27,80)	2 (6,50)	
Bacteriemia n (%)	11 (7,90)	8 (7,40)	3 (9,70)	
Otros, n (%)	10 (7,90)	5 (4,60)	5 (16,10)	
APACHE II, mediana (RIC)	18,00 (12,00-22,00)	17,00 (11,00-21,00)	19,00 (15,00-23,00)	*0,057*
SOFA, mediana (RIC)	6,00 (4,00-7,00)	5,50 (3,00-7,00)	6,00 (4,00-9,00)	*0,051*
Unidad de hospitalización				*0,205*
Médico, n (%)	102 (73,40)	82 (75,90)	20 (64,50)	
Quirúrgico, n (%)	37 (26,60)	26 (24,10)	11 (35,50)	
PCR (mg/l), mediana (RIC)	206,50 (133,80-280,70)	178,85 (124,72-273,95)	243,70 (168,80-331,60)	*0,003*
Lactato arterial, (mmol/l), mediana (RIC)	1,60 (1,20-2,40)	1,50 (1,20-2,20)	1,80 (1,30-3,50)	*0,060*
ACTH (pgr/ml), mediana (RIC)	19,00 (13,00-40,00)	18,50 (11,25-35,75)	20,50 (14,00-51,00)	*0,343*
Cortisol (µg/dl) mediana (RIC)	17,50 (13,10-26,00)	16,60 (12,82-22,78)	26,50 (15,40-37,40)	*0,001*
DHEA (ng/ml), mediana (RIC)	2,70 (1,80-4,40)	2,70 (1,82-4,25)	2,60 (1,60-4,50)	*0,873*
DHEAS (µg/dl), mediana (RIC)	54,30 (22,70-112,00)	60,80 (23,60-122,00)	36,40 (18,20-57,90)	*0,024*
Cortisol/DHEA, (µg·dl⁻¹/ng·ml⁻¹), mediana (RIC)	6,29 (4,28-9,61)	5,70 (4,02-8,44)	8,50 (5,32-14,57)	*0,003*
Cortisol/DHEAS, (µg•dl⁻¹/µg•dl⁻¹), mediana (RIC)	0,33 (0,17-0,79)	0,25 (0,15-0,64)	0,74 (0,40-1,16)	*<0,001*
Ventilación mecánica (No), n (%)	114 (82,00)	95 (88,00)	19 (61,30)	*0,001*
Ventilación mecánica (Si), n (%)	25 (18,00)	13 (12,00)	12 (38,70)	
Duración ventilación mecánica días, media (DE)	8,68 (7,59)	5,85 (4,96)	11,75 (8,88)	*0,059*
Vasopresores (No), n (%)	81 (58,30)	67 (62,00)	14 (45,20)	*0,093*
Vasopresores (Si), n (%)	58 (41,70)	41 (38,00)	17 (54,80)	
Duración vasopresores, días,media (DE)	3,33 (4,46)	2,61 (2,14)	5,06 (7,41)	*0,198*
Estancia en UCI, días, media (DE)	8,57 (20,05)	7,75 (21,56)	11,42 (13,38)	*0,198*
Estancia en hospital, días media (DE)	22,76 (24,40)	23,00 (26,36)	21,90 (16,14)	*0,826*

V.2. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS BIOMARCADORES Y ESCALAS DE GRAVEDAD ESTUDIADAS: ANÁLISIS DE CURVAS ROC Y ANÁLISIS DE REGRESIÓN

V.2.1. ANÁLISIS DE CURVAS ROC, AUC

- *Mortalidad intrahospitalaria*

Entre los factores pronósticos estudiados, el cortisol fue el biomarcador adrenal que presentó una mayor capacidad predictiva en cuanto a la *mortalidad intrahospitalaria*, tanto en la muestra total como en aquellos pacientes con albúmina inferior a 2,5 g/dl (AUC = 0,758 y 0,772 respectivamente) (Tabla 9). Por otro lado, la capacidad predictiva de los andrógenos adrenales de forma aislada (DHEA y DHEAS) fue menor con respecto al cortisol: AUC = 0,460 y 0,556 respectivamente (Tabla 9).

La capacidad pronóstica para los cocientes Cortisol/DHEA y Cortisol/DHEAS tampoco fue mayor a la del cortisol de forma aislada: AUC = 0,658 y 0,689 respectivamente (Tabla 9).

Tabla 9. Área bajo la curva (AUC) de los biomarcadores adrenales en relación con la mortalidad intrahospitalaria, en toda la muestra y restringida a los pacientes con niveles de albúmina bajos (<2,5 g/dl)

	Total			**Albumina <2,5 (g/dL)**		
	AUC	**(IC**	**95%)**	**AUC**	**(IC**	**95%)**
Cortisol (µg/dl)	0,758	0,658	0,857	0,772	0,670	0,875
DHEA (ng/ml)	0,460	0,335	0,585	0,461	0,324	0,598
DHEAS (µg/dl)	0,556	0,441	0,671	0,539	0,411	0,668
***Cortisol/DHEA* (µg•dL^{-1}/ng•ml^{-1})**	0,658	0,539	0,777	0,658	0,528	0,788
Cortisol/DHEAS (µg•dl^{-1}/ µg•dl^{-1})	0,689	0,583	0,796	0,672	0,552	0,792

Las AUC para SOFA, APACHE II, lactato y PCR fueron de 0,636; 0,561; 0,639 y 0,682, respectivamente (Tabla 10). La adición de cortisol al modelo logístico aumentó la capacidad pronóstica en relación con la escala SOFA aislada para la

mortalidad intrahospitalaria: SOFA aislado (AUC=0,636), SOFA + Cortisol (AUC = 0,759) (Tabla 10).

Tabla 10. Área bajo la curva (AUC) de los biomarcadores no adrenales y de las escalas SOFA y APACHE II en relación con la mortalidad intrahospitalaria

Variables	AUC	(IC	95%)
SOFA	0,636	0,524	0,748
APACHE II	0,561	0,441	0,680
Lactato (mmol/l)	0,639	0,513	0,765
PCR (ng/ml)	0,682	0,553	0,810
SOFA + Cortisol (µg/dl)	0,759	0,654	0,864

- *Mortalidad a 28 días*

En cuanto a la *mortalidad a los 28 días*, el AUC para el cortisol fue de 0,759, superior al área bajo la curva de la DHEA y a la de la DHEAS (AUC = 0,459 y 0,565 respectivamente) (Tabla 11). Las AUC para los cocientes Cortisol/DHEA y Cortisol/DHEAS fueron de 0,662 y 0,705 respectivamente (Tabla 11).

Tabla 11. Área bajo la curva (AUC) de los biomarcadores adrenales en relación con la mortalidad a 28 días, en toda la muestra y restringida a los pacientes con niveles de albúmina bajos (<2,5 g/dl)

Biomarcadores adrenales	Total			Albúmina <2,5 g/dl		
	AUC	(IC	95%)	AUC	(IC	95%)
Cortisol (µg/dl)	0,759	0,652	0,866	0,775	0,665	0,886
DHEA (ng/ml)	0,459	0,327	0,591	0,458	0,313	0,603
DHEAS (µg/dl)	0,565	0,452	0,677	0,546	0,420	0,673
Cortisol/DHEA **(µg•dl^{-1}/ng•ml^{-1})**	0,662	0,541	0,784	0,660	0,527	0,793
Cortisol/DHEAS (µg•dl^{-1}/ µg•dl^{-1})	0,705	0,603	0,808	0,690	0,574	0,806

Los resultados para mortalidad a medio plazo (28 días) se mantuvieron al restringir el análisis en pacientes hipoalbuminémicos: AUC= 0,775 para el cortisol, 0,458 y 0,546 para DHEA y DHEAS, y 0,660 y 0,690 para los cocientes Cortisol/DHEA y Cortisol/DHEAS (Tabla 11).

Las AUC para las escalas SOFA, APACHE II y los biomarcadores lactato y PCR fueron 0,644, 0,618, 0,643 y 0,647, respectivamente (Tabla 12). La adición de

cortisol al modelo logístico aumentó la capacidad pronóstica en relación con la escala SOFA aislada para la mortalidad a 28 días: SOFA aislado (AUC=0,644), SOFA + Cortisol (AUC = 0,770) (Tabla 12).

Tabla 12. Área bajo la curva (AUC) de los biomarcadores no adrenales y de las escalas SOFA y APACHE II en relación con la mortalidad a 28 días

Variables	AUC	(IC	95%)
SOFA	0,644	0,533	0,755
APACHE II	0,618	0,502	0,733
Lactato (mmol/l)	0,643	0,512	0,775
PCR (ng/ml)	0,647	0,513	0,780
SOFA + Cortisol (µg/dl)	0,770	0,661	0,880

- *Mortalidad a 90 días*

Con respecto a la *mortalidad a los 90 días*, se obtuvieron AUC similares: AUC = 0,705 para el cortisol (Tabla 13) y AUC = 0,614, 0,612, 0,611 y 0,677 para las escalas de gravedad SOFA, APACHE II y los biomarcadores lactato y PCR, respectivamente (Tabla 14). La adición de cortisol al modelo logístico aumentó la capacidad pronóstica en relación con la escala SOFA aislada para la mortalidad a 90 días: SOFA aislado (AUC=0,614), SOFA + Cortisol (AUC = 0,717) (Tabla 14).

Tabla 13. Área bajo la curva (AUC) de los biomarcadores adrenales en relación con la mortalidad a 90 días, en toda la muestra y restringida a los pacientes con niveles de albúmina bajos (<2,5 g/dl)

Biomarcadores adrenales	Total			Albúmina <2,5 g/dl		
	AUC	(IC	95%)	AUC	(IC	95%)
Cortisol (µg/dl)	0,705	0,601	0,809	0,712	0,602	0,822
DHEA (ng/ml)	0,509	0,39	0,629	0,523	0,393	0,654
DHEAS (µg/dl)	0,633	0,526	0,741	0,631	0,512	0,749
Cortisol/DHEA **(µg•dl^{-1}/ng•ml^{-1})**	0,675	0,564	0,787	0,684	0,563	0,804
Cortisol/DHEAS (µg•dl^{-1}/ µg•dl^{-1})	0,737	0,641	0,833	0,730	0,624	0,837

Tabla 14. Área bajo la curva (AUC) de los biomarcadores no adrenales y de las escalas SOFA y APACHE II en relación con la mortalidad a 90 días

Variables	AUC	(IC	95%)
SOFA	0,614	0,507	0,722
APACHE II	0,612	0,507	0,717
Lactato (mmol/l)	0,611	0,492	0,729
PCR (ng/ml)	0,677	0,568	0,787
SOFA + Cortisol (µg/dl)	0,717	0,607	0,827

La capacidad pronóstica de los andrógenos adrenales de forma aislada, tanto de la DHEA como de la DHEAS, fue de nuevo menor en comparación con el cortisol para la mortalidad a largo plazo: AUC=0,509 y 0,633 respectivamente (Tabla 13).

En cuanto a los cocientes, el cociente Cortisol/DHEA mostró un área bajo la curva para la mortalidad a largo plazo (90 días) de 0,675, superior a las áreas mostradas por las escalas de gravedad SOFA, APACHE II y los biomarcadores lactato y PCR. El cociente Cortisol/DHEAS mostro un AUC = 0,737, superior incluso al del cortisol (Tabla 13).

Los resultados para mortalidad a largo plazo (90 días) también se mantuvieron al restringir el análisis en pacientes hipoalbuminémicos: AUC = 0,712 para el cortisol, 0,684 para el cociente Cortisol/DHEA y 0,730 para el cociente Cortisol/DHEAS (Tabla 13).

V.2.2. FUERZA DE LAS ASOCIACIONES Y PATRÓN DOSIS-RESPUESTA

Las tablas 15, 16 y 17 muestran la fuerza de las asociaciones y los patrones dosis-respuesta de los biomarcadores adrenales en relación con la mortalidad intrahospitalaria, y a los 28 y 90 días, respectivamente.

Tabla 15. Odds ratio crudas (OR) y ajustadas (ORa) de los biomarcadores adrenales para el riesgo de mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa

		Supervivientes	No supervivientes					
	Punto de corte	***N=114***	***N=25***	***OR***	***(IC***	***95%)***	***ORa***	***(IC***	***95%)***
Cortisol (µg/dL) (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 17,5	65	6	1	--		1	--	
Alto	17,6+	49	19	4,20	1,56	11,3	3,8	1,34	10,79
Cortisol (µg/dL) (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 14,4	46	2	1	--		1	--	
Medio	14,5 – 22,2	37	8	4,97	0,99	24,85	6,86	1,25	37,52
Alto	22,3+	31	15	11,13	2,38	52,13	10,13	2,05	50,04
p tendencia lineal				*p=0,001*			*p=0,003*		
DHEA (ng/ml)(Mediana)									
Alto (referencia)	2,8+	53	13	1	--		1	--	
Bajo	<= 2,7	61	12	0,80	0,22	1,88	0,88	0,34	2,25
DHEA (ng/ml)(Terciles)									
Alto (referencia)	3,5+	34	10	1	--		1	--	
Medio	2,3 – 3,4	37	7	0,64	0,22	1,88	0,57	0,18	1,83
Bajo	<= 2,2	43	8	0,63	0,23	1,78	0,72	0,23	2,23
p tendencia lineal				*p=0,385*			*p=0,569*		
DHEAS (µg/dl)(Mediana)									
Alto (referencia)	54,4+	60	9	1	--		1	--	
Bajo	<= 54,3	54	16	1,98	0,81	4,84	1,65	0,63	4,31
DHEAS (µg/dl)(Terciles)									
Alta (referencia)	79,1+	41	5	1	--		1	--	
Medio	33,7 – 79,0	35	11	2,58	0,82	8,13	1,81	0,52	6,33
Bajo	<= 33,6	38	9	1,94	0,60	6,31	1,63	0,46	5,76
p tendencia lineal				*p=0,315*			*p=0,499*		
Cortisol/DHEA, (µg•dl⁻¹/ng•ml⁻¹) (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 6,296	62	8	1	--		1	--	
Alto	6,297+	52	17	2,53	1,01	6,34	2,72	1,02	7,29
Cortisol/DHEA, (µg•dl⁻¹/ng•ml⁻¹) (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 5,093	42	4	1	--		1	--	
Medio	5,094 – 8,292	39	8	2,15	0,60	7,72	2,31	0,59	9,12
Alto	8,293+	33	13	4,14	1,23	13,87	4,47	1,18	16,86
p tendencia lineal				*p=0,017*			*p=0,023*		
Cortisol/DHEAS (µg•dl⁻¹/µg•dl⁻¹) (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 0,326	64	6	1	--		1	--	
Alto	0,327+	50	19	4,05	1,51	10,9	3,59	1,26	10,28
Cortisol /DHEAS (µg•dl⁻¹/µg•dl⁻¹) (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 0,202	43	4	1	--		1	--	
Medio	0,203 - 0,608	38	8	2,26	0,63	8,12	1,96	0,51	7,54
Alto	0,609+	33	13	4,23	1,26	14,19	3,21	0,88	11,73
p tendencia lineal				*p=0,016*			*p=0,072*		

ORa: Odds ratios adjustadas por edad, sexo, escala SOFA y diagnóstico de sepsis grave o shock séptico

Tabla 16. Odds ratio crudas (OR) y ajustadas (ORa) de los biomarcadores adrenales para el riesgo de mortalidad a 28 días por cualquier causa

		Supervivientes	***No supervivientes***					
	Puntos de corte	***N=116***	***N=23***	***OR***	***(IC***	***95%)***	***ORa***	***(IC***	***95%)***
Cortisol (µg/dL) (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 17,5	65	6	1	--	--	1	--	--
Alto	17,6+	51	17	3,61	1,33	9,82	3,24	1,12	9,40
Cortisol (µg/dL) (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 14,4	46	2	1	--	--	1	--	--
Medio	14,5 – 22,2	38	7	4,24	0,83	21,61	6,48	1,13	37,05
Alto	22,3+	32	14	10,06	2,14	47,35	9,45	1,87	47,72
p tendencia lineal				*p=0,001*			*p=0,005*		
DHEA (ng/ml) (Mediana)									
Alto (referencia)	2,8+	54	12	1	--	--	1	--	--
Bajo	<= 2,7	62	11	0,80	0,33	1,95	0,89	0,33	2,38
DHEA (ng/ml) (Terciles)									
Alto (referencia)	3,5+	34	10	1	--	--	1	--	--
Medio	2,3 – 3,4	39	5	0,44	0,14	1,4	0,35	0,1	1,27
Bajo	<= 2,2	43	8	0,63	0,22	1,78	0,72	0,23	2,30
p tendencia lineal				*p=0,384*			*p=0,575*		
DHEAS (µg/dl) (Mediana)									
Alto (referencia)	54,4+	61	8	1	--	--	1	--	--
Bajo	<= 54,3	55	15	2,08	0,82	5,28	1,70	0,62	4,64
DHEAS (µg/dl) (Terciles)									
Alta (referencia)	79,1+	42	4	1	--	--	1	--	--
Medio	33,7 – 79,0	35	11	3,30	0,96	11,28	2,16	0,56	8,25
Bajo	<= 33,6	39	8	2,15	0,60	7,72	1,73	0,44	6,80
p tendencia lineal				*p=0,287*				*p=0,513*	
Cortisol/DHEA, (µg•dl⁻¹/ng•ml⁻¹) (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 6,296	62	8	1	--	--	1	--	--
Alto	6,297+	54	15	2,15	0,85	5,47	2,40	0,87	6,63
Cortisol/DHEA (µg•dl⁻¹/ng•ml⁻¹) (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 5,093	43	3	1	--	--	1	--	--
Medio	5,094 – 8,292	39	8	2,94	0,73	11,87	3,74	0,81	17,30
Alto	8,293+	34	12	5,06	1,32	19,37	6,40	1,41	29,01
p tendencia lineal				*p=0,015*			*p=0,015*		
Cortisol/DHEAS (µg•dl⁻¹/µg•dl⁻¹) (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 0,326	65	5	1	--	--	1	--	--
Alto	0,327+	51	18	4,59	1,6	13,2	4,21	1,36	13,05
Cortisol /DHEAS (µg•dl⁻¹/µg•dl⁻¹) (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 0,202	44	3	1	--	--	1	--	--
Medio	0,203 – 0,608	38	8	3,09	0,76	12,47	2,81	0,64	12,38
Alto	0,609+	34	12	5,18	1,35	19,81	3,98	0,95	16,72
p tendencia lineal				*p=0,013*			*p=0,060*		

ORa: Odds ratios adjustadas por edad, sexo, escala SOFA y diagnóstico de sepsis grave o shock séptico

Tabla 17. Odds ratio crudas (OR) y ajustadas (ORa) de los biomarcadores adrenales para el riesgo de mortalidad a 90 días por cualquier causa

		Supervivientes	No supervivientes					
	Puntos de corte	***108***	***N=31***	***OR***	***(IC***	***95%)***	***ORa***	***(IC***	***95%)***
Cortisol (µg/dL) (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 17,5	61	10	1	--		1	--	
Alto	17,6+	47	21	2,73	1,17	6,34	2,37	0,97	5,82
Cortisol (µg/dL) (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 14,4	43	5	1	--		1	--	
Medio	14,5 –22,2	36	9	2,15	0,66	6,99	3,05	0,85	10,92
Alto	22,3+	29	17	5,04	1,67	15,19	4,26	1,34	13,56
p tendencia lineal				*p= 0,003*			*p=0,014*		
DHEA (ng/ml)(Mediana)									
Alto (referencia)	2,8+	51	15	1	--		1	--	
Bajo	<= 2,7	57	16	0,95	0,43	2,12	1,13	0,47	2,71
DHEA (ng/ml)(Terciles)									
Alto (referencia)	3,5+	33	11	1	--		1	--	
Medio	2,3 – 3,4	36	8	0,67	0,24	1,86	0,63	0,21	1,92
Bajo	<= 2,2	39	12	0,92	0,36	2,36	1,13	0,40	3,23
p tendencia lineal				*p=0,890*			*p=0,786*		
DHEAS (µg/dl) (Mediana)									
Alto (referencia)	54,4+	60	9	1	--		1	--	
Bajo	<= 54,3	48	22	3,06	1,29	7,25	2,71	1,07	6,85
DHEAS (µg/dl) (Terciles)									
Alta (referencia)	79,1+	41	5	1	--		1	--	
Medio	33,7 –79,0	34	12	2,89	0,93	9,03	2,05	0,6	7,04
Bajo	<= 33,6	33	14	3,48	1,14	10,65	3,01	0,91	10,00
p tendencia lineal				*p=0,032*			*p=0,072*		
Cortisol/DHEA, (µg•dl⁻¹/ng•ml⁻¹) (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 6,296	60	10	1	--		1	--	
Alto	6,297+	48	21	2,63	1,13	6,10	2,84	1,14	7,09
Cortisol/DHEA, (µg•dl⁻¹/ng•ml⁻¹) (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 5,093	41	5	1	--		1	--	
Medio	5,094 – 8,292	38	9	1,94	0,60	6,31	2,13	0,59	7,72
Alto	8,293+	29	17	4,81	1,59	14,51	5,71	1,63	19,99
p tendencia lineal				*p=0,004*			*p=0,004*		
Cortisol/DHEAS (µg•dl⁻¹/µg•dl⁻¹) (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 0,326	64	6	1	--		1	--	
Alto	0,327+	44	25	6,06	2,30	15,99	5,93	2,08	16,88
Cortisol /DHEAS (µg•dl⁻¹/µg•dl⁻¹) (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 0,202	43	4	1	--		1	--	
Medio	0,203 - 0,608	38	8	2,26	0,63	8,12	2,1	0,55	8,07
Alto	0,609+	27	19	7,57	2,32	24,64	6,33	1,77	22,6
p tendencia lineal				*p=0,000*			*p=0,002*		

ORa: Odds ratios adjustadas por edad, sexo, escala SOFA y diagnóstico de sepsis grave o shock séptico

- *OR para Cortisol*

Los niveles altos de cortisol basal total dicotomizados de acuerdo a la mediana, presentaron una fuerte asociación en relación con la *mortalidad intrahospitalaria*, con una OR ajustada (ORa) de 3,80 (Tabla 15). Al categorizar los valores de cortisol en terciles, las asociaciones mostraron un patrón dosis-respuesta estadísticamente muy significativo: OR ajustada para el tercil más alto (ORa T3) = 10,13; IC95% (2,05-50,04), p tendencia lineal = 0,003. (Tabla 15).

Se encontraron asociaciones de magnitud similar en relación a la *mortalidad a los 28 días*: ORa para valores por encima de la mediana = 3,24; IC95% (1,12-9,40). ORa T3 = 9,45; IC95% (1,87-47,72), p tendencia lineal = 0,005. (Tabla 16).

En relación con la *mortalidad a los 90 días*, la asociación fue de menor magnitud estando al borde de la significación estadística: ORa para valores por encima de la mediana = 2,37; IC95% (0,97-5,82). El patrón dosis-respuesta se mantuvo, aunque con magnitudes menores: ORa T3 = 4,26; IC95% (1,34-13,56), p tendencia líneal = 0,014. (Tabla 17).

- *OR para DHEA y DHEAS*

Con respecto a los andrógenos adrenales, únicamente se obtuvieron asociaciones positivas para la DHEAS y estas no alcanzaron significación estadística con la excepción de los niveles por debajo de la mediana para la mortalidad a largo plazo (90 días): ORa = 2,71; IC95% (1,07-6,85) (Tabla 17). Tampoco se obtuvieron patrones dosis-respuesta estadísticamente significativos al categorizar en terciles: ORa para los niveles más bajos (ORa T3) = 1,63; IC95% (0,46-5,76), p tendencia lineal = 0,499 para mortalidad intrahospitalaria; ORa T3 = 1,73; IC95% (0,44-6,80), p tendencia lineal = 0,513 para mortalidad a 28 días; y ORa T3 = 3,01; IC95% (0,91-10,00), p tendencia lineal = 0,072 para mortalidad a 90 días (Tablas 15-17). Con respecto a la DHEA, se obtuvieron las siguientes asociaciones: ORa T3 = 0,72; IC95% (0,23-2,23), p tendencia lineal = 0,569 para mortalidad intrahospitalaria; ORa T3 = 0,72 IC95% (0,23-2,30), p tendencia lineal = 0,575, para mortalidad a 28 días y ORa T3 = 1,13; IC95% (0,40-3,23), p tendencia lineal = 0,786, para mortalidad a 90 días (Tablas 15-17).

- *OR para los cocientes Cortisol/DHEA y Cortisol/DHEAS*

Con respecto al cociente Cortisol/DHEA, este cociente se asoció de forma estadísticamente significativa con la mortalidad intrahospitalaria: ORa para valores del cociente Cortisol/DHEA por encima de la mediana = 2,72; IC95% (1,02-7,29). Asimismo, se encontró un patrón dosis-respuesta: ORa T3 = 4,47; IC95% (1,18-16,86), p tendencia lineal = 0,023 (Tabla 15). Para la mortalidad a 28 días la ORa para valores del cociente Cortisol/DHEA por encima de la mediana fue 2,40; IC95% (0,87-6,63) y para valores en el tercer tercil (ORa T3) fue 6,40; IC95% (1,41-29,01), p tendencia lineal = 0,015 (Tabla 16).

En el caso del cociente Cortisol/DHEAS, la ORa para valores por encima de la mediana para mortalidad intrahospitalaria fue 3,59; IC95% (1,26-10,28), y la ORa T3 fue 3,21; IC95% (0,88-11,73), p tendencia lineal = 0,072 (Tabla 15). La ORa para valores del cociente Cortisol/DHEAS por encima de la mediana para la mortalidad a 28 días fue 4,21 IC95% (1,36-18,05) y la del tercer tercil (ORa T3) fue 3,98; IC95% (0,95-16,72), p tendencia lineal = 0,060 (Tabla 16). Sin embargo, estas asociaciones fueron de menor magnitud que las asociaciones encontradas para el cortisol en relación con la mortalidad inhospitalaria y a los 28 días (Tablas 15 y 16).

Por el contrario, en el caso de la mortalidad a los 90 días, las asociaciones fueron mayores para ambos cocientes con respecto al cortisol basal: ORa T3 para Cortisol/DHEA = 5,71; IC95% (1,63-19,99), p tendencia lineal 0,004; y ORa T3 para Cortisol/DHEAS = 6,33; IC95% (1,77-22,60), p tendencia lineal 0,002 (Tabla 17).

- *OR para las escalas de gravedad SOFA y APACHE II*

Se obtuvieron asociaciones crudas positivas no significativas para las puntuaciones en las escalas SOFA y APACHE II (cuanto mayor es la puntuación, mayor es el riesgo de mortalidad). En relación a la mortalidad intrahospitalaria, la OR cruda para los valores situados en el tercil más alto (OR T3) para la escala APACHE II, fue de 1,79; IC95% (0,58-5,51), p tendencia lineal = 0,319; y para la escala SOFA, la OR cruda fue de 2,10; IC95% (0,68-6,48), p

tendencia lineal = 0,203 (Tabla 18). Sin embargo, después de ajustar por la edad, el sexo y presencia de sepsis grave o shock séptico, estas asociaciones positivas desaparecieron para la escala APACHE II y disminuyeron para la escala SOFA (Tabla 18). Los mismos patrones se observaron para mortalidad a los 28 y 90 días (Tablas 19 y 20).

Tabla 18. Odds ratio crudas (OR) y ajustadas (ORa) para los biomarcadores no adrenales y escalas SOFA y APACHE II para el riesgo de mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa

		Supervivientes	No supervivientes						
Variables	***Puntos de corte***	***N=114***	***N=25***	***OR***	***(IC***	***95%)***	***ORa***	***(IC***	***95%)***
APACHE II (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 18	63	13	1	--		1	--	
Alto	19+	51	12	1,14	0,48	2,71	0,57	0,21	1,51
APACHE II (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 14	43	6	1	--	--	1	--	
Medio	15 - 20	35	10	2,05	0,68	6,19	0,85	0,24	3,04
Alto	21+	36	9	1,79	0,58	5,51	0,52	0,13	2,04
p tendencia lineal				*p=0,319*			*p=0,311*		
SOFA (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 6	73	12	1	--	--	1	--	--
Alto	7+	41	13	1,93	0,81	4,62	1,45	0,56	3,73
SOFA (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 4	44	7	1	--	--	1	--	--
Medio	5 – 7	46	10	1,37	0,48	3,91	1,19	0,39	3,58
Alto	8+	24	8	2,10	0,68	6,48	1,49	0,41	5,33
p tendencia lineal				*p=0,203*			*p=0,545*		
Lactato arterial, mmol/l (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 1,6	63	10	1	--	--	1	--	--
Alto	1,7+	51	15	1,85	0,77	4,47	1,14	0,44	2,99
Lactato arterial, mmol/l (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 1,3	42	6	1	--	--	1	--	--
Medio	1,4 - 2,0	39	8	1,44	0,46	4,51	1,14	0,34	3,87
Alto	2,1+	33	11	2,33	0,78	6,97	1,26	0,37	4,24
p tendencia lineal				*p=0,124*			*p=0,712*		
PCR, mg/l (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 206,5	62	8	1	--	--	1	--	--
Alto	206,6+	52	17	2,53	1,01	6,34	2,10	0,79	5,57
PCR, mg/l (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 150,2	41	6	1	--	--	1	--	--
Medio	150,3 - 251,9	40	6	1,02	0,30	3,45	0,98	0,27	3,52
Alto	252,0+	33	13	2,69	0,92	7,85	2,70	0,85	8,56
p tendencia lineal				*p=0,057*			*p=0,074*		

ORa: Odds ratio ajustadas por edad, sexo, escala SOFA y diagnóstico de sepsis grave o shock séptico.

Tabla 19. Odds ratio crudas (OR) y ajustadas (ORa) para los biomarcadores no adrenales y escalas SOFA y APACHE II para el riesgo de mortalidad a 28 días por cualquier causa

		Supervivientes	No supervivientes						
Variables	***Puntos de corte***	***N=114***	***N=25***	***OR***	***(IC***	***95%)***	***ORa***	***(IC***	***95%)***
APACHE II (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 18	66	10	1	--		1	--	
Alto	19+	50	13	1,72	0,70	4,23	0,90	0,33	2,48
APACHE II (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 14	45	4	1	--		1	--	
Medio	15 – 20	36	9	2,81	0,8	9,88	1,15	0,28	4,72
Alto	21+	35	10	3,21	0,93	11,12	0,98	0,23	4,19
p tendencia lineal				*p=0,069*			*p=0,912*		
SOFA (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 6	75	10	1	--	--	1	--	--
Alto	7+	41	13	2,38	0,96	5,90	1,79	0,66	4,82
SOFA (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 4	45	6	1	--	--	1	--	--
Medio	5 – 7	46	10	1,63	0,55	4,86	1,42	0,44	4,53
Alto	8+	25	7	2,1	0,64	6,94	1,45	0,37	5,68
p tendencia lineal				*p=0,217*			*p=0,581*		
Lactato arterial, mmol/l (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 1,6	75	10	1	--	--	1	--	--
Alto	1,7+	41	13	1,91	0,77	4,77	1,13	0,41	3,10
Lactato arterial, mmol/l (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 1,3	43	5	1	--	--	1	--	--
Medio	1,4 - 2,0	39	8	1,76	0,53	5,85	1,52	0,41	5,55
Alto	2,1+	34	10	2,53	0,79	8,10	1,38	0,37	5,08
p tendencia lineal				*p=0,116*			*p=0,670*		
PCR, mg/l (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 206,5	62	8	1	--	--	1	--	--
Alto	206,6+	54	15	2,15	0,85	5,47	1,76	0,64	4,79
PCR, mg/l (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 150,2	41	6	1	--	--	1	--	--
Medio	150,3 – 251,9	40	6	1,02	0,3	3,45	0,95	0,26	3,49
Alto	252,0+	35	11	2,15	0,72	6,40	2,06	0,63	6,77
p tendencia lineal				*p=0,154*			*p=0,209*		

ORa: Odds ratio ajustadas por edad, sexo, escala SOFA y diagnóstico de sepsis grave o shock séptico.

Tabla 20. Odds ratio crudas (OR) y ajustadas (ORa) para los biomarcadores no adrenales y escalas SOFA y APACHE II para el riesgo de mortalidad a 90 días por cualquier causa

		Supervivientes	No supervivientes						
Variables	***Puntos de corte***	***N=114***	***N=25***	***OR***	***(IC***	***95%)***	***ORa***	***(IC***	***95%)***
APACHE II (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 18	62	14	1	--	--	1	--	--
Alto	19+	46	17	1,64	0,73	3,66	0,94	0,38	2,30
APACHE II (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 14	44	5	1	--	--	1	--	--
Medio	15 – 20	32	13	3,57	1,16	11,04	1,90	0,55	6,61
Alto	21+	32	13	3,57	1,16	11,04	1,53	0,42	5,63
p tendencia lineal				*p=0,03*			*p=0,649*		
SOFA (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 6	69	16	1	--	--	1	--	--
Alto	7+	39	15	1,66	0,74	3,72	1,11	0,46	2,71
SOFA (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 4	42	9	1	--	--	1	--	--
Medio	5 – 7	43	13	1,41	0,55	3,65	1,14	0,41	3,14
Alto	8+	23	9	1,83	0,64	5,24	1,05	0,31	3,49
p tendencia lineal				*p=0,258*			*p=0,927*		
Lactato arterial, mmol/l (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 1,6	60	13	1	--	--	1	--	--
Alto	1,7+	48	18	1,73	0,77	3,88	1,06	0,44	2,57
Lactato arterial, mmol/l (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 1,3	39	9	1	--	--	1	--	--
Medio	1,4 - 2,0	39	8	0,89	0,31	2,54	0,67	0,22	2,09
Alto	2,1+	30	14	2,02	0,77	5,3	1,07	0,36	3,18
p tendencia lineal				*p=0,143*			*p=0,849*		
PCR, mg/l (Mediana)									
Bajo (referencia)	<= 206,5	60	10	1	--	--	1	--	--
Alto	206,6+	48	21	2,62	1,13	6,10	2,23	0,91	5,47
PCR, mg/l (Terciles)									
Bajo (referencia)	<= 150,2	41	6	1	--	--	1	--	--
Medio	150,3 – 251,9	35	11	2,15	0,72	6,40	2,17	0,68	6,93
Alto	252,0+	32	14	2,99	1,03	8,65	3,02	0,97	9,40
p tendencia lineal				*p=0,044*			*p=0,058*		

ORa: Odds ratio ajustadas por edad, sexo, escala SOFA y diagnóstico de sepsis grave o shock séptico.

- *OR para lactato y PCR*

Con respecto al lactato y la PCR en relación con la mortalidad intrahospitalaria, la ORa T3 para los niveles de lactato fue 1,26; IC95% (0,37-4,24), p tendencia lineal = 0,712; y la ORa T3 para los niveles de PCR fue 2,70; IC95% (0,85-8,56), p tendencia lineal = 0,074 (Tabla 18). Se obtuvieron asociaciones similares para la mortalidad a los 28 y 90 días (Tablas 19 y 20).

VI. Discusión

VI. DISCUSIÓN

VI.1. DISCUSIÓN

Una adecuada activación del eje HHA resulta fundamental para la adaptación y supervivencia del individuo ante un cuadro séptico. Nuestros resultados sugieren que el cortisol basal total, medido en las primeras 24 horas del diagnóstico de sepsis, es un importante factor pronóstico independiente de mortalidad tanto a corto (mortalidad intrahospitalaria) como a medio y largo plazo (28 y 90 días respectivamente). Los cocientes Cortisol/DHEA y, especialmente Cortisol/DHEAS, parecen tener un papel como predictores independientes centrados en la mortalidad a más largo plazo (90 días).

En este sentido, la capacidad predictiva de una única determinación de cortisol, determinada a través de las curvas ROC y el AUC, fue superior al resto de escalas pronósticas más complejas que incluyen múltiples parámetros clínicos y bioquímicos (APACHE II y SOFA), y a los biomarcadores clásicamente empleados (lactato y PCR), para predecir el riesgo de mortalidad en el paciente séptico. La asociación entre los niveles de cortisol por encima de la mediana (>17,5 µg/dl), y el aumento de la mortalidad intrahospitalaria y a los 28 días, persistió tras ajustar por las principales variables confusoras como edad, sexo, valor en la escala SOFA y estado de sepsis grave o shock séptico. Es más, al añadir el cortisol al modelo, aumentó la capacidad pronóstica en relación al SOFA aislado: SOFA aislado (AUC 0,636) versus SOFA + Cortisol (AUC 0,759).

Diferentes estudios han explorado la relación entre los niveles de cortisol y la mortalidad en los pacientes sépticos. Annane et al (2000) encontraron que los niveles basales de cortisol total eran un buen factor pronóstico de mortalidad en los pacientes con shock séptico. Determinaron un punto de corte de 34 µg/dl, por encima del cuál la mortalidad a los 28 días era ≥ 67% ($p< 0,001$). Arlt et al (2006) compararon en el momento del ingreso el cortisol plasmático basal y tras estímulo con 250 µg de ACTH en 181 pacientes con shock séptico, 31 pacientes con fractura de cadera y 60 sujetos sanos. En el grupo de pacientes

sépticos supervivientes los niveles basales de cortisol fueron significativamente menores que en los no supervivientes: mediana en supervivientes = 1060 (630-1367) nmol/l versus 1280 (836-1964) nmol/L en no supervivientes, p < 0,014, y ambas fueron significativamente más elevadas con respecto a sujetos sanos (p<0,001). Sam et al (2004) analizaron los niveles de cortisol total en 100 pacientes diagnosticados de sepsis grave o shock séptico. Dividieron los resultados en cuatro grupos según los niveles de cortisol determinados (grupo 1: ≤345 nmol/l; grupo 2: 345-552 nmol/l; grupo 3: 552-1242 nmol/l; grupo 4: ≥1242 nmol/l). Encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad hospitalaria y a los 90 días entre los cuatro grupos (p <0,01). Sin embargo, esta diferencia era principalmente debida a la alta mortalidad encontrada entre los pacientes del grupo 4 (81% intrahospitalaria y 87% a los 90 días). Al excluir a este grupo del análisis, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad entre los otros tres grupos. Bendel et al (2008) determinaron los valores de cortisol total en 125 pacientes, 62 con sepsis grave y 63 en shock séptico. Los fallecidos presentaron niveles de cortisol total mayores que los supervivientes, media = 980 (±458) nmol/l versus 704 (±383) nmol/l; p= 0,002. Zhang et al (2014) hallaron una asociación entre el cortisol total basal y la mortalidad a los 28 días entre los pacientes con signos de sepsis que llegaban al departamento de urgencias. Describieron que los niveles de cortisol basal total eran mayores entre los pacientes que presentaban sepsis grave y shock séptico, comparados con los pacientes con sepsis. Determinaron que los niveles de cortisol basal total eran un factor independiente de mortalidad a los 28 días en los pacientes sépticos: OR = 1,45; IC95% (1,30-1,73), p<0,001. Jurney et al (1987) analizaron la respuesta adrenal en 70 pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. Determinaron los niveles de cortisol antes y a los 30 y 60 minutos después de una dosis de 250 µg de ACTH. Los niveles de cortisol basal entre los no supervivientes eran mayores que entre los supervivientes, media= 43,3 (± 5,6) µg/dl versus 30,6 (± 3,0) µg/dl; p<0,03. Bouachour et al (1995) analizaron los niveles de cortisol basal durante las primeras 72 horas y tras la estimulación con ACTH (250 µg) en 40 pacientes en shock séptico. Observaron como los niveles de cortisol basal iban aumentando

(día1: media = 38,9 (±3,8) µg/dl vs día 3: 66,7 (± 17,1) µg/dl; p = 0,046) y como estos eran significativamente mayores que los hallados entre los supervivientes. Venkatesh et al (2014) analizaron los niveles de cortisol total y cortisol libre plasmático (mediante la técnica de espectometría de masa) en 80 pacientes con sepsis grave los días 0, 1, 3 y 5. Vieron como los niveles de ambos se mantenían elevados durante los 5 días y eran mucho más elevados que en los hallados entre los controles, dos veces más en el caso del cortisol total y 20 veces más en el caso del cortisol libre. Encontraron una asociación positiva con la mortalidad a los 90 días (p=0,030 tanto para el cortisol total como para el cortisol libre). Por el contrario, Marx et al (2003) y Schroeder et al (2001) encontraron niveles de cortisol basal al ingreso menores entre los pacientes que fallecieron. Marx et al., estudiaron el patrón de evolución del cortisol basal en pacientes con diagnóstico de sepsis grave. Al inicio, los niveles de cortisol eran mayores en los supervivientes, media = 750 (± 121) nmol/l vs 454 (± 92) nmol/l, p <0,08, si bien, iban descendiendo a lo largo de la evolución de la sepsis (p<0,007). Schroeder et al., encontraron niveles basales de cortisol total más bajos entre los pacientes con sepsis grave no supervivientes, media = 288,8 (± 29,1) nmol/l vs 468,1 (± 18,6) nmol/l, p <0,01).

Así pues, según nuestro conocimiento de acuerdo a la bibliografía existente, la mayoría de estudios apoyan el papel del cortisol como predictor de un peor pronóstico, relacionando los niveles más elevados con un mayor riesgo de mortalidad. Apoyando esta hipótesis, nuestros resultados apoyan asimismo la existencia de un patrón dosis-respuesta, al categorizar los niveles en terciles. Esto sugeriría causalidad, al ser el patrón dosis-respuesta uno de los criterios de Bradford Hill de causalidad, así como la fuerza de asociación ya que los pacientes con niveles muy altos (tercer tercil), presentaron 10 veces más riesgo de mortalidad intrahospitalaria y a los 28 días, con un AUC de casi el 80%.

En cuanto a un modelo teórico sobre el papel perjudicial de unos niveles elevados de cortisol y el riesgo de mortalidad, hoy en día se acepta que el proceso séptico tiene un transcurso dinámico en el que resulta fundamental un adecuado equilibrio entre la respuesta hiperinmune y la inmunosupresión (Hotchkiss et al., 2003). El cortisol es una hormona con reconocidas acciones

antiinflamatorias e inmunosupresoras, la mayoría mediadas a través de su unión al GR y modificación de la expresión génica, pero con otras acciones aparentes en minutos, independientes de los efectos transcripcionales desencadenados por su unión al GR (Coutinho & Chapman, 2011). Aunque clásicamente se han relacionado las complicaciones de la sepsis con una respuesta inflamatoria incontrolada, esta hipótesis deriva en gran parte de trabajos en modelos animales. En realidad, el uso de agentes antiinflamatorios para el tratamiento de la sepsis y el shock séptico no ha demostrado beneficios en humanos e incluso pueden ocasionar efectos perjudiciales si se emplean durante la fase hipoinmune, (Freeman & Natanson, 2000; Oberholzer et al., 2001, Zeni F et al., 1997). Por tanto, un incremento excesivo de los niveles de cortisol en las primeras fases del cuadro séptico pudiera desestabilizar la balanza hacía el estado hipoinmune en un momento inapropiado y tener un efecto negativo en el pronóstico, especialmente si el paciente no presenta una insuficiencia adrenal acompañante (Ai et al., 2015). Por otro lado, recientemente se ha descrito como el uso glucocorticoides puede disminuir la capacidad de fijación del cortisol al GR lo que puede conducir a aumentar la resistencia periférica a sus acciones (Bergquist et al., 2015).

En contraposición con el cortisol, los andrógenos adrenales han demostrado acciones inmunomoduladoras tanto en animales como en humanos (Hazeldine et al., 2010). En nuestro estudio la capacidad predictiva, tanto para la DHEA como para la DHEAS fue menor que la del cortisol para cada uno los periodos de mortalidad, siendo ligeramente superior para la DHEAS en relación a la DHEA (AUC = 0,556 frente a 0,460, para mortalidad intrahospitalaria). Sin embargo, los cocientes, Cortisol/DHEA y especialmente Cortisol/DHEAS se mostraron como los biomarcadores con mejor capacidad predictiva en cuanto a mortalidad a más largo plazo (90 dias), ya que el AUC para ambos índices fue superior al del resto de biomarcadores aislados incluyendo el cortisol basal total o escalas pronósticas como SOFA y APACHE II.

Pocos estudios han evaluado el papel de los andrógenos adrenales en la sepsis. Dimopoulou et al (2007) analizaron los niveles de DHEAS en una población de pacientes críticos. Encontraron como, entre los pacientes

fallecidos (n=54) los niveles plasmáticos de DHEAS fueron más bajos que en los supervivientes (n=149) y se produjo un menor incremento en los niveles de cortisol total y DHEAS tras estímulo con ACTH. Observaron niveles de DHEAS menores en los no supervivientes con respecto a los supervivientes pero tampoco pudieron determinar su valor como factor pronóstico (p=0,52). Marx et al (Marx et al., 2003) analizaron el patrón evolutivo tanto de DHEA como de DHEAS en pacientes con sepsis grave. Al inicio de la sepsis, los niveles de DHEA y de DHEAS eran mayores en los supervivientes con respecto a los no supervivientes ($p < 0,05$ y $p = 0,0001$, respectivamente). A su vez, encontraron como el cociente DHEA/cortisol iba disminuyendo a lo largo de la evolución en los supervivientes ($p < 0,006$) y no así en los no supervivientes. No encontraron diferencias significativas en cuanto al cociente DHEAS/Cortisol entre supervivientes y no supervivientes. Mueller et al (2014) determinaron que los niveles de DHEAS eran factor pronóstico de severidad, mientras que los de DHEA lo eran para mortalidad, OR = 2,62; IC95% (1,28-5,34), $p = 0,008$), Además, relacionaron niveles altos en los índices Cortisol/DHEA ($p = 0,010$), Cortisol/DHEAS ($p<0,001$) y DHEA/DHEAS ($p = 0,023$), con una mayor severidad del cuadro en pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad. Beishuizen et al (2002) midieron los niveles seriados de DHEAS en 30 pacientes en shock séptico. Encontraron como los niveles de DHEAS permanecían bajos mientras que los de cortisol se mantenían elevados. En el momento de ingreso en la unidad de críticos los pacientes en shock séptico que no sobrevivieron, presentaban niveles más bajos de DHEAS que los supervivientes, media 0,4 (± 0,3) µmol/l vs 1,7 (± 1,1) µmol/l, $p < 0,01$. Además, DHEAS se relacionaba de forma inversa con las escalas APACHE II ($p < 0,01$) y SOFA ($p < 0,05$) y con niveles de IL-6 ($p < 0,01$). Arlt et al (2006) compararon en el momento del ingreso los niveles de DHEA y DHEAS de forma basal y tras estímulo con 250 µg de ACTH en 181 pacientes con shock séptico, 31 pacientes con fractura de cadera y 60 sujetos sanos. Los niveles de DHEA entre los supervivientes fueron mayores que entre los fallecidos, aunque sin alcanzar significación estadística, mediana = 67 (36-138) nmol/l vs 65 (27-146) nmol/l; $p = 0,45$, y ambas significativamente mayores que en sujetos sanos,

mediana = 32; (36-138) nmol/l, p < 0,001. Los niveles plasmáticos de DHEAS a nivel basal no presentaron diferencias significativas entre supervivientes y no supervivientes al shock séptico, si bien ambos grupos presentaron niveles significativamente inferiores que los controles sanos. Con respecto al cociente Cortisol/DHEA, encontraron niveles más elevados entre los pacientes con shock séptico que fallecieron, con respecto a los supervivientes (p = 0,026).

Durante la sepsis se produce un incremento de los niveles de cortisol especialmente en relación con una disminución de su metabolismo periférico e independiente de la ACTH (Boonen et al., 2013). Este aumento mantenido de cortisol de forma prolongada puede producir una inhibición del eje HHA por feedback negativo y llevar a una depleción del contenido lipídico de las glándulas adrenales y de la expresión los genes regulados por la ACTH con el consiguiente riesgo de desarrollar una insuficiencia adrenal (Boonen et al., 2014). Desafortunadamente, ninguna de las pruebas clásicamente empleadas para la valoración del eje HHA resulta suficiente, especialmente en las fases precoces de la enfermedad, dado que se basan en la determinación de cortisol cuyos niveles se ven influenciados por los cambios en el metabolismo periférico, como se ha expresado previamente. La DHEAS es la hormona esteroidea más abundante en la circulación y casi en su totalidad es secretada por la zona reticular de la corteza adrenal bajo el estímulo de la ACTH hipofisaria, por estos motivos, recientemente se ha demostrado su utilidad como indicador de la integridad del eje HHA (Charoensri et al., 2017; Dennedy et al., 2017). Nuestra hipótesis es que la DHEAS puede ser una herramienta adecuada para el diagnóstico precoz de los pacientes sépticos con alto riesgo de desarrollo de insuficiencia adrenal (IA). La elevación del cociente Cortisol/DHEAS podría identificar a los pacientes con una mayor supresión del eje HHA y pérdida del efecto trófico de la ACTH sobre las glándulas adrenales, y por tanto un mayor riesgo a largo plazo de IA. Esta situación podría explicar por qué el cociente Cortisol/DHEAS es el biomarcador con mayor capacidad predictiva para la mortalidad a más largo plazo (90 dias) en nuestro estudio. Serían necesarios nuevos estudios prospectivos diseñados específicamente para comprobar esta hipótesis.

VI.2. LIMITACIONES Y OTROS ASPECTOS METODOLÓGICOS DEL ESTUDIO

Los estudios de cohortes prospectivos son semejantes a los ensayos clínicos aleatorizados en el sentido de que los sujetos de estudio se siguen de acuerdo con la exposición de interés para comparar la ocurrencia de algún evento de interés, pero a diferencia del ensayo clínico aleatorizado, donde el investigador asigna la exposición, en los estudios de cohortes el investigador observa a los sujetos una vez ocurrida esta (Breslow & Day, 1987; Lazcano-Ponce et al., 2000).

Aunque se reconoce que los estudios de cohortes representan un diseño menos sujeto a errores sistemáticos o sesgos en comparación con otros estudios observacionales como los estudios transversales o casos y controles, se deben tener en consideración las limitaciones inherentes a cualquier estudio de cohortes prospectivo, como las pérdidas en el seguimiento. Ninguno de nuestros pacientes revocó el consentimiento informado y dadas las características del estudio (pacientes ingresados en la unidad de críticos con sepsis o shock séptico) las pérdidas en el seguimiento han sido inexistentes en este sentido.

Para disminuir la posibilidad de prácticas clínicas diferenciales entre grupos, todos nuestros pacientes recibieron el mismo tratamiento correspondiente al diagnóstico de sepsis grave y shock séptico, según la definición de la 2001 International Sepsis Definition Conference con arreglo a las recomendaciones de las guías de la Surviving Sepsis Campaing 2012 (Dellinger et al., 2013). Además, los clínicos responsables de los pacientes no tuvieron acceso a los resultados de las determinaciones hormonales durante el tratamiento, ya que fueron custodiadas por un endocrinólogo miembro del equipo investigador, que no tuvo responsabilidad directa en el tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Por lo que se refiere a sesgos de confusión, en los estudios observacionales es importante considerar factores que se asocien independientemente tanto con la exposición como con el evento estudiado, y que no sean pasos intermedios en

el proceso causal, ya que éstos pueden hacer aparecer una asociación ficticia o espurea entre la exposición y el factor en estudio. Para el control del sesgo de confusión se obtuvieron ORa mediante regresión logística no condicional, estableciendo como principales factores de confusión la edad (variable continua), el sexo, la escala SOFA (variable continua) y el diagnóstico de sepsis grave o shock séptico (Suberviola et al., 2013).

Otra de las limitaciones inherentes a cualquier estudio analítico puede ser la falta de potencia estadística al finalizar el estudio. Esta limitación ha tratado de ser minimizada calculando la potencia a priori para el tamaño muestral propuesto en escenarios conservadores. No obstante, al categorizar ordinalmente los niveles de biomarcadores, muchas asociaciones a pesar de ser mayores de 2,6, no alcanzaron significación estadística debido a la estratificación de la muestra. Así pues, una de las limitaciones de nuestro estudio podría ser la potencia estadística insuficiente en el análisis de los patrones dosis-respuesta. Posteriores estudios con mayor tamaño muestral, o metaanálisis deben corroborar y profundizar en estos resultados.

La validez externa es una de las principales limitaciones de los ensayos clínicos aleatorizados. Estos problemas de validez pueden también afectar los estudios de cohortes basados en reclutamiento con unos criterios de inclusión y exclusion estrictos (Persaud N & Mamdani MM, 2006). En nuestro estudio se han tratado de seguir las recomendaciones de estos autores en un esfuerzo porque los pacientes representen los de la práctica clínica habitual. La inclusión consecutiva de todos los pacientes hasta alcanzar el tamaño muestral previsto entendemos que minimiza, asimismo, la posibilidad de un sesgo de selección en pro, asimismo, de la validez externa.

En cuanto a posibles limitaciones a la hora de determinar la función adrenal, debe ser mencionado que se ha empleado la determinación de cortisol total cuyos valores se ven influenciados por los niveles de proteínas transportadoras como la albúmina. Por ello, se decidió hacer un análisis de sensibilidad restringiendo a pacientes hipoalbuminémicos, dado que el 81% de nuestros pacientes presentaron un nivel de albúmina inferior a 2,5 g/dl. Sin embargo, la

capacidad pronóstica del cortisol se mantuvo en ese grupo de pacientes con niveles bajos de albúmina, apoyando la validez del cortisol total como biomarcador predictivo de mortalidad. Por otro lado, la determinación de cortisol libre es una técnica laboriosa que se realiza en muy pocos centro especializados y que por tanto resultaría difícil de aplicar en la práctica clínica rutinaria. Otra limitación de nuestro estudio podría ser la realización de una determinación única. Son bien conocidos los cambios en los valores de las hormonas adrenales a lo largo del proceso séptico y por tanto nuestros resultados pueden ser reproducibles si la extracción se realiza en las primeras 24 horas del proceso séptico.

El presente estudio también presenta importantes fortalezas, ya mencionadas, como su naturaleza prospectiva, la minuciosidad en los criterios de inclusión con una exhaustiva exclusión de todos los pacientes que habían recibido drogas que interfirieran con el eje HHA y la extracción siempre en las mismas condiciones y a las mismas horas del día. En este sentido, el diseño unicentrico aportaría ventajas en la homogeneidad de las mediciones y en la celeridad para garantizar unas condiciones preanalíticas óptimas.

Dado que las determinaciones a estudio se conocieron retrospectivamente, esto garantiza como ya se ha comentado, que el manejo clínico de los pacientes haya sido no diferencial en base a los resultados, minimizando sesgos.

VII. Conclusiones

VII. CONCLUSIONES

1. El cortisol plasmático, medido en las primeras 24 horas del diagnóstico de sepsis, es un importante factor pronóstico independiente de mortalidad tanto intrahospitalaria, como a medio y largo plazo (28 y 90 días respectivamente).
2. En este sentido, la capacidad predictiva del cortisol, determinada a través de curvas ROC y AUC, fue superior a la de las escalas de gravedad y biomarcadores clásicos empleados en la práctica clínica habitual.
3. La capacidad predictiva individual de los andrógenos adrenales DHEA y DHEAS fue menor a la del cortisol para cada uno de los periodos de mortalidad.
4. Los cocientes Cortisol/DHEA y, especialmente Cortisol/DHEAS, parecen tener un papel como predictores independientes centrado en la mortalidad a más largo plazo (90 días).

VIII. Bibliografía

VIII. BIBLIOGRAFÍA

Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. Thromb Haemost. 2009;101:36-47.

Ai J, Gou L, Zheng Z, Wang SX, Huang B, Li XA. Corticosteroid therapy benefits septic mice with adrenal insufficiency but harms septic mice without adrenal insufficiency. Crit Care Med. 2015;43:490-498.

Alvarado FO. Utilidad de los puntajes BISAP y APACHE II como predictores de severidad de pancreatitis aguda en pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo-2016 [Tesis]. Lima: Universidad nacional mayor de San Marcos; 2017.7p.

Angele MK, Pratscheke S, Hubbard WJ, Chaudry IH. Gender differences in sepsis. Cardiovascular and immunological aspects. Virulence. 2014;5:12-19.

Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, Almansa R, Rico L, Gandía F, et al. A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. Cytokine 2012;57:332-336.

Andriolo BN, Andriolo RB, Salomão R, Atallah AN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1:CD010959.

Annane D, Maxime V, Ibrahim F, Alvarez JC, Abe E, Boudou P. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:1319-1326.

Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with sepsis shock. JAMA. 2002;288:862-871.

Annane D, Sébille V, Troché G, Raphael JC, Gajdos P, Bellisant E. A 3-level prognostic classification in sepsis shock based on cortisol level and cortisol response to corticotropin. JAMA. 2000;283:1038-1045.

Antoneti C, Sánchez Y, Solórzano E, Villasmil H. Irrigación de las cápsulas adrenales en humanos. Revista de la Facultad de Medicina. 2009;32:96-100.

Arafah BM. REVIEW: Hypothalamic Pituitary Adrenal Function during Critical Illness: Limitations of Current Assessment Methods. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:3725-3745.

Arlt W, Hammer F, Sanning P, Butcher SK, Lord JM, Allolio B, et al. Dissociation of serum dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in septic shock. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2548-2554.

Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. Oxford, U.K: Blackwell Scientific Publications; 1987.

Audí L. Biosíntesis hormonal. En: Sociedad española de Endocrinología pediátrica, dirección. 4º Curso de Postgrado. Corteza Suprarrenal. Girona, 1998. p 3-21.

Aun F, McIntosh TK, Lee A, Egdahl RH. The effects of surgery on the circadian rhythms of cortisol. Int Surg. 1984;69:101-105.

Ayala A, Ertel W, Chaudry IH. Trauma-induced suppression of antigen presentation and expression of major histocompatibility class II antigen complex in leukocytes. Shock.1996;5:79-90.

Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Decreased levels of dehydroepiandrosterone sulphate in sever critical illness: a sign of exhausted adrenal reserve?. Crit Care.2002;6:434-438.

Beishuizen A, Thijs LG, Haanen C, Vermes I. Macrophage migration inhibitory factor and hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:2811-2816.

Bendel S, Karlsson S, Pettilä V, Loisa P, Varpula M , Ruokonen E. Free Cortisol in Sepsis and Septic Shock. Anesth Analg. 2008;106:1813-1819.

Bergquist M, Lindholm C, Strinnholm M, Hedenstierna G, Rylander C. Impairment of neutrophilic glucocorticoid receptor function in patients treated with steroids for septic shock. Intensive Care Med Exp. 2015;3:23.

Bernhagen J, Calandra T, Mitchell RA, Martin SB, Tracey KJ, Voelter W et al. MIF is a pituitary-derived cytokine that potentiates lethal endotoxaemia. Nature. 1993:365-756-759.

Bettelli E, Korn T, Kuchroo UK. Th 17: The third member of the effector T cell trilogy. Curr Opin Immunol. 2007;19:652-657.

Boivin DB, Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA. Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light. Nature.1996;379:540-542.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest.1992;101:1644-1655.

Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest. 1997;121:235-243.

Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure. JAMA. 2011;306:2594-2605.

Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, et al. Reduced Cortisol Metabolism during Critical Illness. N Engl J Med. 2013;368:1477-1488.

Boonen E, Langouche L, Janssens T, Meersseman P, Vervenne H, De Samblanx E, et al. Impact of duration of critical illness on the adrenal glands of human intensive care patients. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:4214-4222.

Borden EC, Chin P. Interleukin-6: a cytokine with potential diagnostic and therapeutic roles. J Lab Clin Med. 1994;123:824-829.

Bornstein SR. The adrenal functional unit. Georg Thieme Verlag. Stuttgart; 1996:1-172.

Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Güse-Behling H, Scherbaum WA. Structure and dynamics of adrenal mitochondria following stimulation with corticotropin releasing hormone (CRH). Anat Rec. 1992;234:255-262.

Bornstein SR, Vaudry H. Paracrine and neuroendocrine regulation of the adrenal gland-basic and clinical aspects. Horm Metab Res. 1998;30:292-296.

Bornstein SR, Zacharowski P, Schumanni RR, Barthel A, Tran N, Papewalis C, et al. Impaired adrenal stress response in Toll-like receptor 2-deficient mice. PNAS. 2004;101:16695-16670.

Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier P. Adrenocortical function during septic shock. Intensive Care Med. 1995;21:57-62.

Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. The design and analysis of cohort studies. Lyon, Francia: IARC Scientific Publications, 1987;vol. I.

Briceño I. Revisión. Sepsis: Definiciones y aspectos fisiopatológicos. Medcrit. 2005;2:164-178.

Brown PE, McClave SA, Hoy NW, Short AF, Sexton LK, Meyer KL. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II classification system is a valid marker for physiologic stress in the critically ill patient. Crit Care Med. 1993;21:363-367.

Brunkhorst FM, Heinz U, Foryeki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. Int Care Med. 1998;24:888-889.

Calandra T, Bernhagen J, Metz CN, Spiegel LA, Bacher M, Donnelly T, el al. MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production. Nature. 1995;377:68-71.

Calandra T, Bernhagen J, Mitchell RA, Bucala R. The macrophage is an important and previously unrecognized source of macrophage migration inhibitory factor. Journal of Experim Medic. 1994;79:1895-1902.

Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. Crit Care Med. 2015;43:567-573.

Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Cloëz-Tayarani I, Fitting C. Immunodepression in sepsis and SIRS assessed by ex vivo cytokine production is not a generalized phenomenon: a review. J Endotoxin Res 2001;7:85-93.

Charoensri S, Chailurkit L, Muntham D, Bunnag P. Serum dehydroepiandrosterone sulfate in assessing the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. J Clin Transl Endocrinol. 2017;7:42-46.

Chrousos G.P. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. N Engl J Med. 1995;332:1351-1362.

Cooke BA. Signal transduction involving cyclic ANP-dependent and cyclic AMP-independent mechanism in the control of steroidogenesis. Mol Cell Endocrinol. 1999;151:25-35.

Cosío BG, Torrego A, Adcock IM. Mecanismos moleculares de los glucocorticoides. Arch Bronconeumol. 2005;41:34-41.

Cortés-Puch I, Hicks CW, Sun J, Solomon SB, Eichacker PQ, Sweeney DA, et al. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis in lethal canine Staphylococcus aureus pneumonia. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014;307:E999-E1008.

Couthinho AE, Chapman KE. The anti-inflamatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. Moll Cell Endocrinol.2011;335:2-13.

Cura AB, Salto VA, Renzo Mestas Nuñez RS, Mestas Nuñez FA, Canosa HA. Neurolisis del plexo celiaco: Una alternativa eficaz en el tratamiento del dolor abdominal persistente.Revista Argentina de Diagnóstico por imágenes. 2016;5:59-63.

Czeisler CA, Dumont M, Duffy JF, Steinberg JD, Richardson GS, Brown EN, et al. Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemarker. Lancet. 1992;340:933-936.

Davis LG, Arentzen R, Reid JM, Manning RW, Wolfson B, Lawrence KL, et al. Glucocorticoid sensitivity of vaspressin mRNA levels in the paraventricular nucleus of the rat. Proc Natl Acad Sci USA. 1986;83:1145-1149.

Daynes RA, Araneo BA, Ershler WB, Maloney C, Li GZ, Ryu SY. Altered regulation of IL-6 production with normal aging. Possible linkage to the age associated decline in dehydroepiandrosterone and its sulphated derivative. J Immunol. 1993;15:5219-5230.

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41:580-637.

Dennedy MC, Annamalai AK, Prankerd-Smith O, Freeman N, Vengopal K, Graggaber J, et al. Low DHEAS: a sensitive and specific test for detection of subclinical hypercortisolism in adrenal incidentalomas. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:786-792.

Dentener MA, Bazil V, Von Asmuth EJU, Ceska M, Buurman WA. Involvement of the CD 14 in lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor, IL-6 and IL-8 release by human monocytes and alveolar macrophages. J Immunol.1993;150:2885-2891.

Desir D, Van Cauter E, Fang VS, Martino E, Jadot C, Spire JP, et al. Effects of jet lag on hormonal patterns: I. Procedures, variations in total plasma proteins and disruption of adrenocorticotropin-cortisol periodicity. J Clin Endocrinol Metab. 1981;52:628-641.

Dimopoulou I, Stamoulis K, Ilias I, Tzanela M, Lyberopoulos P, Orfanos S, et al. A prospective study on adrenal cortex responses and outcome prediction in acute critical illness: results from a large cohort of 203 mixed ICU patients. Intensive Care Med. 2007;33:2116-2121.

Dougnac A. Sepsis y shock séptico. Apuntes de Medicina Intensiva (Internet). Pontificia Universidad Católica de Chile. 2000;1-9. Disponible en: htpp://www.escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/MedicinaIntensiva/Sepsis.html.

Enyeart JJ, Mlinar B, Enyeart JA. T-type Ca2+ channels are required for adrenocorticotropin-stimulated cortisol production by bovine adrenal zona fasciculate cells. Mol Endocrinol. 1993;7:1031-1040.

Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. Endocr Rev. 1998;19:101-143.

Ertel W, Morrison MH, Wang P, Ba ZF, Ayala A, Chaudry IH. The complex pattern of cytokines in sepsis. Ann Surg. 1991;214:141-148.

Faust JG, Goldstein JL, Brown MS. Receptor-mediated uptake of low density lipoprotein and utilization of its cholesterol for steroid synthesis in cultured mouse adrenal cells. J Biol Chem. 1977;252:4861-4871.

Ferreira FL, Bota P, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patient. JAMA. 2001;286:1754-1758.

Findling JW, Waters VO, Raff H. The dissociation or renin and aldosterone during critical illness. J Clin Endocrin Metab. 1987;64:592-595.

Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 193:259-272.

Flores VT, Peralta JG. Endotelio y sepsis. Med Intensiva. 2005;29:142-150.

Freeman BD, Natanson C. Anti-inflamatory therapies in sepsis and septic shock. Expert Opin Investig Drugs.2000;9:1651-1663.

Friedman DL, Sprung CL, Laterre PF, Weiss Y, Goodman SV, Vogeser M, et al; for the Corticus Study Group. Adrenal function in sepsis: The retrospective Corticus cohort study. Crit Care Med. 2007;35:1012-1018.

Frink M, Van Griensven M, Kobbe P, Brin T, Zeckey C, Vaske B, et al. IL-6 predicts organ dysfunction and mortality in patients with multiple injuries. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2009;27;17:49.

Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Eng J Med 1999;340:448-454.

García de Lorenzo y Mateos A, López Martínez J, Sánchez Castilla M. Revisión: respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores. Med Intensiva. 2000;24:353-360.

Goldstein JL, Anderson RGW, Brown MS. Coated pits, coated vesicles, and receptor-mediated endocytosis. Nature. 1979;279:679-685.

González-Hernández JA, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Geschwend JE, Gwosdow AR, Jirikowski GF, et al. Interleukin 1 is expressed in human adrenal gland in vivo. Possible role in a local immuneadrenal axis. Clin Exp Immunol. 1995;99:137-141.

González-Hernández JA, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Späth-Schwalbe E, Jirikowski GF, Scherbaum WA. Interleukin-6 messenger ribonucleic acid expression in human adrenal gland in vivo: new clue to a paracrine or autocrine regulation of adrenal function. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79:1492-1497.

González-Hernández JA, Ehrhart-Bornstein M, Späth-Schwalbe E, Scherbaum WA, Bornstein SR. Human adrenal cells express TNFα-mRNA: evidence for a paracrine control of adrenal function. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:807-813.

Güse-Behling H, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR, Waterman MR, Scherbaum WA, Adler G. Regulation of adrenal steroidogenesis by adrenaline: expression of cytochrome P450 genes. J Endocrinol. 1992;135:229-237.

Guzmán-Flores JM. Mecanismo de suppression de las células T reguladoras (Treg). Gaceta de Médica de México. 2013;149:630-638.

Haas SA, Lange T, Saugel B Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. Intensive Care Med. 2016;42:202-210.

Hauser CJ, Lagoo S, Lagoo A, Hale E, Hardy KJ, Barber WH, et al. Tumor necrosis factor a gene expression in human peritoneal macrophages is suppressed by extra-abdominal trauma. Arch Surg. 1995;130:1186-1191.

Hayashi Y, Hiyoshi T, Takemura T, Kurashima C, Hirokawa K. Focal lymphocytic infiltration in the adrenal cortex of the elderly: immunohistological analysis of infiltrating lymphocytes. Clin Exp Immunol. 1989;77:101-105.

Hazeldine J, Arlt W, Lord JM. Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. J Steroid Bioch and Molec Biol. 2010;120:127-136.

Heidecke CD, Hensler T, Weighardt H, Zanti N, Wagner H, Siewert JR, et al. Selective defects of T lymphocyte function in patients with lethal intraabdominal infection. Am J Surg. 1999;178:288-292.

Hennebold JD, Daynes RA. Regulation of macrophage dehydroepiandrosterone sulphate metabolism by inflammatory cytokines. Endocrinology. 1994;135:67-75.

Hernández-Palazón J, Fuentes-García D, Burguillos-López S, Domenech-Asensi P, Sansano-Sánchez TV, Acosta-Villegas F. Análisis de la insuficiencia de órganos y mortalidad en la sepsis por peritonitis secundaria. Med Intensiva. 2013;37:461-467.

Hershman MJ, Cheadle WG, Wellhausen SR, Davidson PF, Polk HC. Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patients. Br J Surg. 1990;77:204-207.

Hoekstra M, Van der Sluis RJ, Van Eck M, Van Berkel TJ. Adrenal-Specific Scavenger Receptor BI Deficiency Induces Glucocorticoid Insufficiency and Lowers Plasma Very-LowDensity and Low-Density Lipoprotein Levels in Mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33:e39-e46.

Hofer N, Zacharias E, Muller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. Neonatology 2012;102:25-36.

Horrocks PM, Jones AF, Ratcliffe WA, Holder G, White A, Holder R, et al. Patterns of ACTH and cortisol pulsatility over twenty fou hours in normal males and females. Clin Endocrinol (Oxf). 1990;32:127-134.

Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Eng J Med. 2003;348:138-150.

Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. Crit Care Med. 1999;27:1230-1251.

Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Grayson MH, Osborne DF, Wagner TH, et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. J Immunol. 2002;168:2493-2500.

Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Grayson MH, Osborne DF, Wagner TH, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. J Immunol. 2001;166:6952-6963.

Iba T, Kidokoro A, Yagi Y. The role of the endothelium in changes in procoagulant activity in sepsis. J Am Coll Surg. 1998;187:321-329.

Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, Kamradt T. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. J Immunol. 2000;165:6107-6115.

Jaffe RB, Mesiano S, Smith R, Coulter CL, Spencer SJ, Chakravorty A. The regulation and role of fetal adrenal development in human pregnancy. Endocr Res. 1998;24:919-926.

Jurney TH, Cockrell JL, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. Chest. 1987;92:292-295

Kanczkowski W, Alexaki VI, Tran N, GroBklaus S, Zacharowski K, Martinez A, et al. Hypothalamo-pituitary and immune-dependent adrenal regulation during systemic inflammation. Proc Natl Acad sci U S A. 2013;110:14801-14806.

Kanczkowski W, Zacharowski K, Bornstein SR. Role of Toll-Like Receptors and Inflammation in adrenal gland insufficiency. Neuroimmunomodulation. 2010;17:180-183.

Kasssem LS, El Sibai K, Chaiban J, Abdelmannan D, Arafah BM. Measurement of serum DHEA and DHEA sulphate levels improve the accuracy of the low dose cosyntropin test in the diagnosis of central adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:3655-3662.

Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. JAMA. 2014; 311:1308-1316.

Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S, et al. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316:1775-1785.

Keller-Wood ME, Dallman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. Endocr Rev. 1984;5:1-24.

Kim MS, Shigenaga J, Moser A, Grunfeld C, Feingold KR. Suppression of DHEA sulfotransferase (Sult2A1) during the acute-phase response. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004;287:E731-E738.

King MW. The medicalbiochemistry page. [Internet]. Colesterol: Síntesis, Metabolismo,Regulación.1996-2017 [uptodate 2015 May 31]. Disponible en: https://themedicalbiochemistrypage.org/es/cholesterol-sp.php.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13:818-819.

Kuhl S, Rosen H. Nitric Oxide and Septic Shock. WJM. 1998;168:176-181.

Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-martínez E, Hernández-Ávila M. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. Salud Pública de México. 2000;42:230-241.

Ledderose C, Möhnle P, Limbeck E, Schütz S, Weis F, Rink J, et al. Corticosteroid resistance in sepsis is influenced by microRNA-124-induced downregulation of glucocorticoid receptor-[alpha]. Crit Care Med. 2012;40:2745-2753.

Lebrethon MC, Naville D, Begeot M, Saez JM. Regulation of corticotropin receptor number and messenger RNA in cultured human adrenocortical cells by corticotropin and angiotensin II. J Clin Invest. 1994;93:1828 -1833.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003;31:1250-1256.

Li J, Li M, Su L, Wang H, Xiao K, Deng J, et al. Alterations of Thelper Lymphocyte subpopulation in sepsis, severe sepsis and septic shock: A prospective observational Study. Inflamation. 2015;38:995-1002.

Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. JAMA. 2014;312:90-92.

Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. JAMA. 2008;300:413-422.

Lorente JA, García-Frade LJ, Landín L, de Pablo R, Torrado C, Renes E, et al. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. Chest. 1993;103:1536-1542.

Lorente JA, Landín L, Esteban A. Nitric oxide biology in sepsis and shock states. En: Fein AM, editor. Sepsis and multiorgan failure. USA: Williams&Wilkins. 1997:124-38.

Lundblad JR, Roberts JL. Regulation of proopiomelanocortin gene expresssion in pituitary. Endocr Rev. 1988;9:135-158.

Luyt CE, Combes A, Deback C, Aubriot-Lorton MH, Nieszkowska A, Trouillet JL, et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:935-942.

Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2008;36:1937-1949.

Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege J-L. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. Crit Care Med. 1997;25:1813-1819.

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003;348:1546-1554.

Marx C, Petros S, Bornstein SR, Weise M, Wendt M, Menschikowski M, et al. Adrenocortical hormones in survivors and nonsurvivors of severe sepsis: Diverse time course of dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone-sulfate, and cortisol. Crit Care Med. 2003;31:1382-1388.

Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant inteleukin-6 activates the hypothalamic pituitary adrenal axis in humans. J Clin Endocrinol Metab. 1993;77:1690-1694.

Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 as an effector molecule of innate and acquired immunity against infections. Microbiol Immunol. 2007;51:1139-1147.

Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. Intensive Care Med. 2012;38(6):940.

McKenna TJ, Fearon U, Clarke D, Cunnigham SK. A critical review of the origin and control of adrenal androgens. Balliere Clin Obstet Gynaecol. 1997;11:229-248.

McNicol AM. The human adrenal gland. Aspects of structure, fuction and pathology. James VHT (ed). The Adrenal Gland, 2ª ed. New York: 1-42, Raven Press Ltd;1992:1-42.

Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. Metabolism. 2002;51:5-10.

Miller WL, Strauss JF. 3rd Molecular pathology and mechanism of action of steroidogenic acute regulatory protein, StAR. J Steroid Biochem Mol Biol. 1999;69:131-141.

Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depend on the dosis. Ann Intern Med. 2004;141:47-56.

Molina V [Internet]. nd.Mural.uv.es [Consultado 03,05,2016].Disponible en mural.uv.es>monavi>disco>primero>anatomía>Tema49.pdf.

Monneret G, Lepape A, Voirin N, Bohé J, Venet F, Debard AL, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. Intensive Care Med. 2006;32:1175-1183.

Mountjoy KG, Robbins LS, Mortrud MT. The cloning of a family of genes that encode the melanocortin receptors. Science.1992;257:1248-1251.

Mueller C, Blum CA, Trummler M, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, et al. Association of Adrenal Function and Disease Severity in Community-Acquired Pneumonia. PLoS ONE. 2014;9:e99518.

Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:316-321.

Nathan CF. Secretory products of macrophages. J Clin Invest.1987;79:319-326.

Nishiyama FJ, Thlaygi H, Zayour DH, Hejal R, Arafah BM. Increased salivary cortisol concentrations in critically ill patients: a practical approach in determining free cortisol in the circulation. Program of the 87th Annual Meeting of The Endocrine Society, San Diego, CA, 2005 (Abstract P3-440).

Oberbeck R, Dahlweid M, Koch R, Van Griensven M, Emmendörfer A, Tscherne H, et al. Dehydroepiandrosterone decreases mortality rate and improves cellular immune function during polymicrobial sepsis. Crit Care Med. 2001;29:380-384.

Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. Shock. 2001;16:83-96.

Pacak K, Palkovits M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. Endocr Rev. 2001;22:502-548.

Patel GP, Balk RA. Systemic steroids in severe sepsis and septic shock. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185:133-139.

Päth G, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA. Interleukin-6 and the interleukin-6 receptor in the human adrenal gland: expression and effects on steroidogenesis. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:2343-2349.

Pemberton PA, Stein PE, Pepys MB, Potter JM, Carrell RW. Hormone binding globulins undergo serpin conformational change in inflammation. Nature. 1988;336:257-258.

Perales JI, Bina B, De Arriba A, Mayayo E, Labarta JI, Loidi L. Hiperplasia suprarrenal congénita debida a deficiencia de 17α-hidroxilasa: a propósito de una nueva mutación en el gen CYP17A1. An Pediatr.2015;82:e64-e67.

Perlstein RS, Whitnall MH, Abrams JS, Mougey EH, Neta R. Synergistic roles of interleukin-6, interleukin-1 and tumor necrosis factor in adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide in vivo. Endocrinology. 1993;132:946-952.

Persaud N, Mamdani MM. External validity: the neglected dimension in evidence ranking. J Eval Clin Pract. 2006;12:450-53.

Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick J. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. Cardiovasc Res. 2003;60:49-57.

Povoa P. C-Reactive protein: a valuable marker of sepsis. Intensive Care Med. 2002:28:235-243.

Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2013;17:R291.

Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN. Prior healthcare utilization as a predictor of survival for medical intensive care unit patients. Crit Care Med. 2000;28:3053-3059.

Rainey WE. Adrenal zonation: clues from 11 beta-hydroxilase and aldosterone synthase. Moll Cell Endocrinol. 1999;151:151-160.

Ray DW, Ren SG. Melmed S. Leukemia inhibitory factor (LIF) stimulates proopiomelanocortin (POMC) gene expression in a corticotroph cell line. Role of STAT pathway. J Clin Invest. 1996;97:1852-1859.

Riché C, Cholley BP, Panis YH, Laisné MJ, Briard CG, Graulet AM et al. Inflammatory cytokine response in patients with septic shock secondary to generalized peritonitis. Crit Care Med. 2000;28:433-437.

Sanguesa JR, Dominguez E. Fisiopatología de la sepsis posquirúrgica. En Gilsanz F, Roses R. editors. Sepsis en el paciente quirúrgico. Barcelona: Glosa SL.2004:17-46.

Sam S, Corbridge TC, Mokhlesi B, Comellas AP, Molitch ME. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. Clin Endocrinol. 2004;60:29-35.

Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA. Correlations and interactions in the production of Interleukin-6 (IL-6), IL-1, and Tumor Necrosis Factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. Blood. 1990;75:40-47.

Schroeder S, Wichers M, Klingmüller D, Höfer M, Lehmann LE, Von Spiegel T, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: altered response to corticotropin-releasing hormone. Crit Care Med. 2001;29:310-316.

Schuetz P, Muller B. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. Endocrinol Metab North Am. 2006;35:823-838.

Seatter SC, Bennet T, Li MH, Bubrick MP, West MA. Macrophage endotoxin tolerance. Tumor necrosis factor and interleukin-1 regulation by lipopolysaccharide pretreatment. Arch Surg. 1994;129:1263-1269.

Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. Ann Emerg Med. 2005;45:524-528.

Shoemaker A, Grenvik H. Citoquinas. Tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. 3ª edición. Buenos Aires.Argentina: Editorial Panamericana; 1998:154-160.

Siebig S, Meinel A, Rogler G, Klebl F, Wrede CE, Gelbmann C, et al. Decreased cytosolic glucocorticoid receptor levels in critically ill patients. Anaesth Intensive Care. 2010;38:133-140.

Silvestre J, Povoa P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? Intensive Care Med 2009;35:909-913.

Simpson ER, Waterman MR. Regulation of the synthesis of steroidogenic enzymes in adrenal cortical cells by ACTH. Annu Rev Physiol. 1988;50:427-440.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315:801-810.

Soccio RE, Breslow JL. StAR-related lipid transfer (START) proteins: mediators of intracellular lipid metabolism. J Biol Chem. 2003;278:22183-22186.

Solerte SB, Fioravanti M, Vignati G, Giustina A, Cravello L, Ferrari E. Dehydroepiandrosterone sulphate enhances natural killer cell cytotoxicity in humans via locally generated immunoreactive insulin-like growth factor I. J Clin. Endocrinol Metab. 1999;84:3260-3267.

Spencer NFL, Norton DD, Harrison LL, Li GZ, Daynes RA. Dysregulation of IL-10 production with aging: possible linkage to the age-associated decline in DHEA and its sulphated derivative. Exp. Gerontol. 1996;31:393-408.

Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al, for the CORTICUS Study Group.Hydrocortisone therapy for patient with sepsis shock. N Engl J Med. 2008;358:111-124.

Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. Am J of Physiol Endocrinol Metab. 2003;285:E433-E437.

Stewart PM. La corteza suprarrenal. En: Kronenberg HM. Williams Tratado de Endocrinología. Edición en español de la 11ª edición inglesa Williams Textbook of Endocrinology. Barcelona: Elsevier; 2009:453-512.

Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. Endocr Rev. 1996;17:221-244.

Straub RH, Konecna L, Hrach S, Rothe G, Kreutz M, Scholmerich J, et al. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in man in vitro: possible link between endocrinosenescence and immunesenescence. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:2012-2017.

Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. Intensive Care Med. 2013;39:1945-52.

Suzuki T, Suzuki N, Daynes RA, Engleman EG. Dehydroepiandrosterone enhances IL2 production and cytotoxic effector function of human T cells. Clin Immunol Immunopathol. 1991;61:202-211.

Svec F, Porter JR. The actions of exogenous dehydroepiandrosterone in experimental animals and humans. P Soc Exp Biol Med. 1998;218:174-191.

Tang Y, Choi J, Kim D, Tudtud-Hans L, Li J, Michel A, et al. Clinical predictors of adverse outcome in severe sepsis patients with lactate 2-4 mM admitted to the hospital. QJM. 2015,108:279-287.

Taylor AL, Fishman LM. Corticotropin-releasing hormone. N Engl J Med. 1988;319:213-222.

Tello Ugarte VJ, Rivera Espinoza G, Flores Omonte RM, Aguilar Oviedo RA, Juárez Franco R, Mamani Huamaní M, et al. Histología de las glándulas endocrinas. Universidad Nacional San AntonioAbad.Cusco;2007. Disponible en http://www.monografias.com/trabajos58/histologia-glandulas-endocrinas/histologia-glandulas-endocrinas2.shtml.

Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. Blood. 1994;83:113-118.

Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. Intensive Care Med. 2007;33:970-977.

Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A, Bremer F, Schywalsky M, Schüttler J. Coincidence of pro- and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: Longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients. Crit Care Med. 2002;30:1015-1023.

Valacchi G, Sticozzi C, Lim Y, Pecorelli A. Scavenger receptor class B type I: a multifunctional receptor. Ann N Y Acad Sci. 2011;1229:E1-7.

Van der Poll T, Levi M, Hack CE, ten Cate H, van Deventer SJ, Eerenger AJ, et al. Elimination of interleukin 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. J Exp Med. 1994;179:1253-1259.

Venkatesh B, Imeson L, Kruger P, Cohen J, Jones M, Bellomo R; on behalf of the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group and the STATINS Trial Investigators.Elevated Plasma Free Cortisol Concentrations and Ratios Are Associated With Increased Mortality Even in the Presence of Statin Therapy in Patients With Severe Sepsis. Crit Care Med. 2015;43:630-635.

Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Crit Care Med. 1998;26:1793-800.

Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006;34;344-353.

Vincent JL, Jones G, David S Olariu E, Cadwell KK, et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2019;23:196-207.

Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. Lancet Respir Med. 2014;2:380-386.

Vining RF, McGinley RA. The measurements of hormones in saliva: possibilities and pitfalls. J Steroid Biochem. 1987;27:81-94

Voll RE, Herrmann M, Roth EA, Stach C, Kalden JR, Girkontaite I. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. Nature 1997;390:350-351.

Walkey AJ, Renda S, Lindenauer PK. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: A population-based study.Crit Care Med. 2013;41:1450-1457.

Watanabe T, Oki Y, Orth DN. Kinetic actions and interactions of arginine vasopressin, angiotensine II and oxytocin on adrenocorticotropin secretion by rat anterior pituitary cells in the microperifusion system. Endocrinology. 1989;125:1921-1931.

Weitzman ED, Fukushima DK, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1971,33:14-22.

Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: A systematic review. Crit Care Med. 2010;38:1276-1283.

Xiao LZ, Topley N, Ito T, Phillips A. Interleukin-6 regulation of transforming growth factor (TGF)-β receptor compartmentalization and turnover enhances TGF-β1 signaling. J Biol Chem. 2005;280:12239-12245.

Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, weissfeld L, Fine J, Welch RD, et al. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:1242-1247.

Yi JS, Cox MA, Zajac AJ. T-cell exhaustion: characteristics, causes and conversion. Immunology. 2010;129:474-481.

Zhang Q, Dong G, Zhao X, Wang M, Li C-S. Prognostic significance of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones in early sepsis: a study performed in the emergency department. Intensive Care Med. 2014;40:1499-1508.

Zacharowskia K, Zacharowskia PA, Kocha A, Babana A, Trana N, Berkelsa R, et al. Toll-like receptor 4 plays a crucial role in the immune-adrenal response to systemic inflammatory response syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A . 2006;103:6392-6397.

Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflamatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. Crit Care Med.1997;25:1095-1100.

IX. Anexos

IX. ANEXOS

IX.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Investigador principal: Dra. Rocío de Castro Fernández. FEA Anestesiología y Reanimación. Hospital Sierrallana.

Estudio: ***"Evaluación de la función adrenal en el paciente séptico"***

Introducción: La siguiente información describe el estudio y su papel como participante. El investigador le contestará todas las preguntas que le puedan surgir sobre esta información o sobre el estudio. Por favor, lea atentamente esta hoja y no dude en preguntar cualquier cosa sobre la información presentada a continuación.

Objetivo: Se pretende valorar; los niveles de las principales hormonas secretadas por las glándulas adrenales en aquellos pacientes que padecen infección generalizada grave, llamada sepsis grave o shock séptico, y su posible asociación con el pronóstico de dicha enfermedad.

Inclusión: Se le invita a participar en este estudio si cumple las condiciones establecidas, es decir, si usted es > 18 años e ingresa en la unidad de cuidados intensivos del hospital Sierrallana (Cantabria).

Pruebas, visitas y medicación: Para la consecución del objetivo se llevarán a cabo una extracción sanguínea en las mismas condiciones de la práctica clínica habitual. En ningún caso esto supondrá modificaciones en el tratamiento planificado por su médico responsable. A los 28 y 90 días de la realización de las pruebas uno de los investigadores se pondrá en contacto con usted para valorar la evolución de su proceso patológico.

Beneficios y riesgos: Se trata de un estudio que se realiza en condiciones de práctica clínica habitual por lo que no se realizarán pruebas que no sean normales para el control de su enfermedad. Su participación no implica ningún riesgo adicional.

Confidencialidad: Su nombre no aparecerá en ningún documento del estudio. En ningún caso se le identificara en las publicaciones que puedan realizarse con los resultados de este estudio. Se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de "Protección de Datos de Carácter Personal". Al dar su consentimiento usted concede permiso para utilizar sus datos en el estudio, permite al investigador del estudio el acceso a su historia clínica para realizar su trabajo, al CEIC correspondiente y a las Autoridades Sanitarias en caso de inspección, para que tengan acceso a los documentos clínicos que le identifican, y al Consentimiento Informado aceptado por usted. Todas las partes citadas se comprometen formalmente a guardar la más estricta confidencialidad acerca de sus datos.

Participación voluntaria: Su participación en este estudio es voluntaria. Puede rehusar participar en este estudio o retirarse de el en cualquier momento sin que ello repercuta en la relación médico-paciente.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Yo, (nombre y apellidos) _____

He leído la hoja de información sobre el estudio: "*Evaluación de la función adrenal en el paciente crítico*".

- Se me ha informado ampliamente.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He hablado con el doctor_____
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:

  Cuando quiera.

  Sin tener que dar explicaciones.

  Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Expreso libremente mi conformidad para participar en el estudio y para que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación.

Firma del paciente o representante: Fecha: / /

Firma del investigador: Fecha: / /

Firma de revocación: Fecha: / /

IX.2 AUTORIZACIÓN DEL CEIC

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE CANTABRIA
IDIVAL

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, Secretario/a del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: **Evaluación de la función adrenal en el paciente con sepsis grave o shock séptico. Cortisol y Andrógenos adrenales como marcadores pronósticos de mortalidad.**

TIPO DE ESTUDIO: **Proyecto de Investigación (Código interno: 2015.001)**

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL SIERRALLANA**, actuando como investigador principal el Dr./Dra. **ROCIO DE CASTRO FERNANDEZ.**

Como queda reflejado en el Acta: **01/2015**.

Lo que firmo en Santander, a **30 de enero de 2015**

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA CEIC

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO
Secretario/a del CEIC

Fundacion Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL) - C.I.F.: G39788773

Edificio IDIVAL, 3ª Planta • Avenida Cardenal Herrera Oria s/n • 39011 SANTANDER (Cantabria)
Tlfno: 942 315 515 • Fax: 942 315 517 • www.idival.org • e-mails: eclinicos3@idival.org y eclinicos4@idival.org

IX.3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

CRITERIOS DE SEPSIS GRAVE Y SHOCK SEPTICO

A. *SEPSIS GRAVE*

Fallo orgánico secundario a una inflamación sistémica debida a una infección.

Fallo orgánico: Al menos uno de los siguientes criterios:

1. Hipoxemia arterial: PaO2 /FiO2 < 300.
2. Oliguria aguda: Diuresis < 0.5 ml/kg/h durante al menos 2 horas a pesar de reanimación con fluidos, o niveles de [creatinina] plasmática > 2 mg/dl o incremento de ≥ 0.5 mg/dl sobre la basal.
3. Alteración de la coagulación: INR > 1.5 o trombocitopenia: < 100.000 células/µl.
4. Hiperbilirrubinemia: > 2 mg/dl.
5. TAS < 90 mmHg, TAM < 70 mmHg o una disminución de la TAS > 40 mmHg.

B. *SHOCK SÉPTICO*

Diagnóstico de “sepsis grave” con existencia de fallo circulatorio, caracterizado por hipotensión arterial (TAS < 90 mmHg, TAM < 70 mmHg o una disminución de la TAS > 40 mmHg) persistente, tras la administración de 30 ml/kg/h de cristaloides.

IX.4 HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

HOJA RECOGIDA DE DATOS

1**.** IDENTIFICACIÓN Nº Paciente:……..

- Fecha: ……/……/…….
- Tipo de Paciente: □ Médico □ Quirúrgico

2. DATOS DEMOGRÁFICOS

- Sexo: □H □M - Fecha de Nacimiento:……/……/……. – Edad:……..años.

3. DATOS CLÍNICOS

- Diagnóstico al ingreso
  - □ Sepsis grave
  - □ Shock séptico
- Foco infección:
  - □ Bacteriemia
  - □ Respiratorio: Pulmonar, ORL, pleural.
  - □ Abdominal: Cualquier espacio u órgano intraabdominal.
  - □ Genitourinario: Riñón, vías urinarias, próstata, útero y anejos.
  - □ Piel, partes blandas y hueso
  - □ Otros

4. ANTECEDENTES-COMORBILIDAD

Se registrarán de acuerdo con la clasificación de Charlson. Únicamente será necesario la consignación del antecedente en historia clínica o el antecedente de tratamiento con fármacos para el proceso concreto.

Table 1 Charlson index components and weights [7]

Comorbid condition	Weight
Myocardial infarct	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Hemiplegia	2
Moderate or severe renal disease	2
Diabetes with end-organ damage	2
Any tumor	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate or severe liver disease	3
Metastatic solid tumor	6
AIDS	6

Puntuación índice de Charlson:

5. DATOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS

	PRIMERAS 24 H
APACHE II	
SOFA	
Cortisol	
DHEA	
DHEAS	
Cortisol/DHEA	
Cortisol/DHEAS	
PCR	
Lactato arterial	

6. OTRAS VARIABLES

6.1. Ventilación mecánica □ Sí □ No

Días Ventilación mecánica:

6.2. Uso inotrópicos:□ Sí □ No

Días inotrópicos:

6.3. Infección nosocomial □ Sí □ No

Localización infección:

6.4. Fecha ingreso UCI: _____/_____/_____ Días UCI: __

Fecha alta UCI: _____/_____/_____

6.5. Fecha ingreso hospital: _____/_____/_____ Días hospital: __

Fecha alta hospital: _____/_____/_____

6.6. MORTALIDAD

Éxitus □ Sí□ No

Fecha Éxitus: _____/_____/_____

Éxitus 28 días: □ Sí □ No

Éxitus 90 días: □ Sí □ No

6.7. ABANDONO ESTUDIO

Abandono: □ Sí □ No

Motivo:

IX.5 PAQUETES DE MEDIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA SEPSIS GRAVE Y SHOCK SÉPTICO DE LA SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN. Resumen Recomendaciones 2012

A. Completar en las **3 primeras horas** de diagnóstico:

-Determinar niveles de lactato arterial

-Extraer hemocultivos antes de administración de antibióticos.

-Administrar antibióticos de amplio espectro.

-Si hipotensión o lactato arterial elevado, administrar 30 mL Kg-1.

B. Completar dentro de las **6 primeras horas** del diagnóstico:

-Administrar vasopresores si la hipotensión no responde a la sobrecarga inicial de fluidos, con el objetivo de TAM ≥ 65 mmHg.

-Mantener la PVC ≥ 8 mmHg

-Mantener la SvcO2 ≥ 70%

C. Otras terapias de soporte en la sepsis grave

C.1. Reanimación con fluidos: Puede realizarse con cristaloides. En pacientes que se sospeche hipovolemia pueden administrarse 30 ml/kg en 30 minutos y repetirse en base a respuesta (aumento de la tensión arterial, diuresis), o tolerancia (evidencia de sobrecarga de volumen), los objetivos a alcanzar son los reseñados en el apartado de reanimación inicial.

C.2. Tratamiento con vasopresores: Se recomienda una TAM ≥ 65 mmHg. Todos los pacientes que precisen vasopresores deben estar monitorizados a través de un catéter arterial para la monitorización de la tensión arterial de forma invasiva.

Cuando una administración apropiada de fluidos no sea capaz de restaurar una tensión arterial y una perfusión de los órganos adecuada, se debe iniciar tratamiento con agentes vasopresores; siendo el vasopresor de primera elección para corregir la hipotensión asociada al shock séptico la noradrenalina, administrada a través de un acceso venoso central. No se deben administrar dopamina a dosis bajas usadas como protección renal como parte del tratamiento de la sepsis grave.

La utilización de vasopresina pude considerarse en paciente con shock séptico refractario a pesar de una adecuada reanimación con fluidos y dosis altas de vasopresores convencionales, la velocidad de administración es de 0.01-0.4 UI minuto-1.

C.3. Tratamiento inotrópico: En pacientes con bajo gasto cardiaco a pesar de una reanimación de fluidos adecuada, la dobutamina pude usarse para aumentar el gasto cardiaco, si se usa en presencia de tensión arterial baja se debe combinar con tratamiento vasopresor.

C.4. Tratamiento con esteroides: Corticosteroides endovenosos (hidrocortisona 200 mg/24h) están recomendados en pacientes con shock séptico con pobre respuesta en tensión arterial a vasopresores y reanimación con fluidos. No se recomienda el tratamiento con esteroides en ausencia de shock.

C.5. Tratamiento con hemoderivados: Transfusión de concentrado de hematíes cuando hemoglobina < 7 g/dl, para mantener la hemoglobina entre 7-9 g/dl. No se recomienda el tratamiento con eritropoyetina específicamente para el tratamiento de la anemia asociada a la sepsis, únicamente esta aceptada en situaciones que el fallo renal compromete la producción de hematíes.

No se recomienda la utilización de plasma fresco para corregir las alteraciones analíticas de la coagulación en ausencia de sangrado o previsión de procedimientos invasivos.

En pacientes con sepsis grave se sugiere administrar plaquetas cuando estás sean < 5000 /mm³, puede considerarse en caso de 5000-30.000 /mm³ si existe riesgo significativo de hemorragia, > 50.000 /mm³ suelen requerirse en caso de cirugía o procedimientos invasivos.

C.6. Ventilación mecánica en el daño pulmonar agudo (Acute Lung Injury, ALI) – Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) inducido por la sepsis: Se recomienda un Volumen tidal de 6 ml/kg (peso ideal) con unas presiones meseta ≤ 30 cm H2O, se recomienda establecer una Presión al final de la espiración (PEEP) para evitar el colapso alveolar al final de la espiración. si fuera necesario para mantener estas recomendaciones se permiten cifras de Pa CO2 por encima de las basales del paciente ("hipercapnia permisiva"). Los pacientes con ventilación mecánica, a menos que esté contraindicado, se recomienda mantener la cabecera de la cama elevada 30-45º.

Se recomienda la aplicación de las medidas de profilaxis de la neumonía asociada a la ventilación mecánica de la campaña "Neumonía Zero".

C.7. Sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular: Se recomienda el establecer protocolos de sedación y objetivos de sedación en pacientes con sepsis con ventilación mecánica. Deben evitarse en lo posible los fármacos bloqueantes neuromusculares.

C.8. Control de la glucemia: Se recomienda que tras la estabilización de los pacientes con sepsis grave e hiperglucemia ingresados en UCI reciban insulina

endovenosa para la reducción de la glucemia, cuando el paciente presente dos registros consecutivos > 180 mg/dl. Se sugiere un protocolo que ajuste la insulina para mantener un objetivo de glucemia ≤ 180 mg/dl, monitorizando los niveles de glucosa en sangre cada 1-2 horas.

C.9. Terapias de depuración renal: Se sugiere que la depuración renal continúa y la hemodiálisis intermitente son equivalentes en pacientes con sepsis grave e insuficiencia renal aguda, pero se sugiere que las técnicas de depuración continúa facilitan el balance de líquidos en el paciente hemodinámicamente inestable con sepsis.

C.10. Tratamiento con bicarbonato: No se recomienda el tratamiento con bicarbonato con la intención de mejorar la hemodinámica o reducir los requerimientos de vasopresores en pacientes con acidosis láctica inducida por hipoperfusión tisular con pH ≥ 7,15.

C.11. Profilaxis de la trombosis venosa profunda: Se recomienda que los pacientes con sepsis grave reciban profilaxis de la trombosis venosa profunda con bajas dosis de heparina no fraccionada, dos o tres veces al día, o una dosis diaria de heparina de bajo peso molecular, a menos que exista contraindicación. Se recomienda que los pacientes sépticos con contraindicación para heparinas reciban profilaxis mecánica con medias compresivas o dispositivos de compresión mecánica intermitente. A los pacientes de muy alto riesgo se les debe aplicar combinación de las anteriores medidas.

C.12. Profilaxis de la úlcera de estrés: Se recomienda la profilaxis de la hemorragia digestiva alta por ulceras de estrés en pacientes con sepsis grave utilizando bloqueantes H2 o inhibidores de la bomba de protones.

C.13. Nutrición: Administrar nutrición oral o enteral (si es preciso) antes que ayuno o glucosa intravenosa durante las primeras 48 horas del diagnóstico de la sepsis grave/shock séptico. Utilizar glucosa intravenosa y nutrición enteral antes que nutrición parenteral total sola o en conjunción con nutrición enteral, en los primeros siete días tras el diagnóstico de la sepsis grave/shock séptico.

IX.6. DIFUSIÓN DE RESULTADOS Y PUBLICACIONES

IX.6.1. ARTÍCULOS EN REVISTAS CIENTÍFICAS

Rocío de Castro, David Ruiz, Bernardo-Alio Lavín, Jose Ángel Lamsfus, Luis Vázquez, Coral Montalbán, Gilberto Marcano, Raquel Sarabia, María Paz-Zulueta, Cristina Blanco, Miguel Santibañez. Cortisol and adrenal androgens as independent predictors of mortality in septic patients. Plos One.2019;14:e0214312.

IX.6.2. DOCENCIA

Profesor en el curso mixto online ``Actualizaciones en Cuidados Intensivos (1ª edición)´´.Tema: Insuficiencia Cortical. Desarrollado entre el 07 de Julio de 2017 y el 01 de Marzo del 2018. Organizado por la Sección de Cuidados Intensivos de la SEDAR.

Docente en el curso de ``Uso clínico de corticoides: evidencias y controversias´´. Organizado por la Gerencia de Atención Especializada Áreas III-IV Hospital Sierrallana-Tres Mares, celebrado en el Hosptital Sierrallana del 24 de Abril al 28 de Abril de 2017.

IX.6.3. COMUNICACIONES ORALES EN CONGRESOS

JA Lamsfus Prieto, J rodríguez García, R de Castro Fernández, A Hernández García, G Marcano Rodríguez. `` Valoración del paciente con sepsis grave y shock séptico mediante lactato y algunos índices gasométricos como predictores de riesgo de mortalidad´´. Presentado en el XXXII Congreso Nacional de la SEDAR, celebrado en Santander del 15 al 17 de Octubre de 2016.

IX.6.4. PÓSTERS EN CONGRESOS

De Castro Férnandez R, Ruiz Ochoa D, Lamsfus Prieto JA, Lavín Gómez BA, Marcano Rodríguez G, Santibañez Margüello. ``Relación entre el índice Cortisol/DHEA y la vitamina D con mortalidad intrahospitalaria y a 90 días en pacientes sépticos´´. Presentado en la VIII Reunión de la Sección de Cuidados Intensivos de la SEDAR, celebrado del 5 al 7 de Mayo de 2016 en Valencia. Primer premio comunicación tipo póster.

Rocío De Castro Fernández, David Ruiz Ochoa, Jose Ángel Lamsfus Prieto, Bernardo Alio Lavín Gómez, Iñigo Tejado Elviro, Gilberto Marcano Rodríguez, Miguel Santibañez Margüello. ``Adrenal hormones as independent predictor factors of mortality during sepsis or septic shock´´.Presentado en el 18th European Congress of Endocrinology 2016, celebrado en Munich (Alemania) entre los días 28 y 31 de Mayo de 2016.

De Castro Férnandez R, Ruiz Ochoa D, Lamsfus Prieto JA, Lavín Gómez BA, Marcano Rodríguez G, Santibañez Margüello. `` Índice Cortisol/DHEA y mortalidad intrahospitalaria y a los 90 días en pacientes sépticos´´. Presentado en la VIII Reunión de la Sección de Cuidados Intensivos de la SEDAR, celebrado del 5 al 7 de Mayo de 2016 en Valencia.

De Castro Férnandez R, Ruiz Ochoa D, Lamsfus Prieto JA, Lavín Gómez BA, Marcano Rodríguez G, Santibañez Margüello. `` Vitamina D y mortalidad intrahospitalaria y a los 90 días en pacientes sépticos´´. Presentado en la VIII Reunión de la Sección de Cuidados Intensivos de la SEDAR, celebrado del 5 al 7 de Mayo de 2016 en Valencia.

R De Castro Fernández, JA Lamsfus Prieto, M Santibañez Margüello, D Ruiz Ochoa, BA Lavín Gómez, G Marcano Rodríguez. `` Evaluación de la función adrenal como marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis grave o shock séptico´´. Presentado en el XXXII Congreso Nacional de la SEDAR, celebrado en Santander del 15 al 17 de Octubre de 2016.

R De Castro Fernández, D Ruiz Ochoa, AM Hernández García, M Ruiz de Infante Pérez, JA Lamsfus Prieto, G Marcano Rodríguez. ``Calcificación de los cartílagos auriculares e insuficiencia adrenal: una relación a tener en cuenta´´. Presentado en el XXXIII Congreso Nacional de la SEDAR, celebrado en Alicante del 04 al 06 de Mayo de 2017.