

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“RESERVA DE LA FUNCIÓN SUPRARRENAL EN EL ESPECTRO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.”**

**Por**

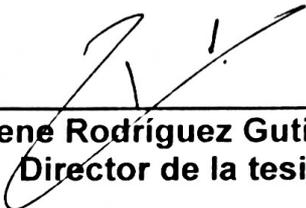
**DR. ALBERTO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**DICIEMBRE, 2020**

**“RESERVA DE LA FUNCIÓN SUPRARRENAL EN EL ESPECTRO DE  
LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.”**

**Aprobación de la tesis:**



---

**Dr. Rene Rodríguez Gutiérrez  
Director de la tesis**



---

**Dr. Juan Francisco Moreno Hoyos Abril  
Coordinador de Enseñanza**



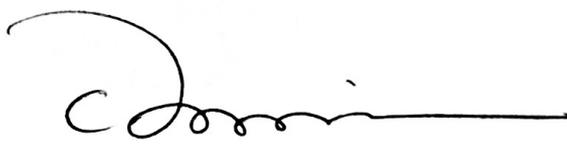
---

**Dr. Juan Fernando Góngora Rivera  
Coordinador de Investigación**



---

**Dr. med. Homero Nández Terreros  
Profesor Titular del Programa**



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado**

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dedico este trabajo a mis padres la Maestra María Teresa Rodríguez de León y el Sr. Alberto Martínez Rodríguez, que me han apoyada en cada paso de mi vida lo que incluye mi educación hasta estos niveles de estudios de posgrado, gracias por su amor, su educación, su tiempo y su esfuerzo; sin ellos no podría estar donde estoy ahora, estudiando esta especialidad; terminando este trabajo de tesis; siendo una persona de la cual se que se siente orgullosos. Gracias por todo.

También dedico este trabajo a mi novia Ana Karen Morales, el amor de mi vida, gracias por tu apoyo; gracias por siempre tener una palabra de ayuda, gracias por siempre intentar hacerme sentir mejor en los días difíciles, gracias por tu comprensión del tiempo que absorbe en algunas ocasiones el hospital, el estudio, la tesis por el cual a veces teníamos que esperar a otro día para vernos. Gracias por estar ahí para mi, TE AMO.

Agradezco primeramente a mi director de tesis el Dr. Rene Rodríguez Gutiérrez, gracias por acompañarme a lo largo de todo este proyecto, gracias por su guía, gracias por poner a mi disposición herramientas y recursos sin los cuales este trabajo no podría haber salido a flote, gracias por tirar de las riendas cuando el trabajo no llevaba el ritmo que debería o no se estaban logrando los objetivos, gracias por su amplio conocimiento en investigación que beneficio favorablemente esta tesis.

Gracias al Dr. Javier Isordia Martínez por su contribución a este trabajo, sobre todo por sus conocimientos con respecto a la enfermedad renal, parte fundamenta para el diseño de este estudio.

Gracias al Dr. Erick Burciaga Jiménez, por todo el esfuerzo y tiempo dedicado en este trabajo, gracias por realizar una de las partes mas laboriosas de este proyecto, gracias por tus contribuciones en el reclutamiento, la recolección de datos y el análisis estadístico. Gracias por hacer que este trabajo continuara avanzando cuando yo me encontraba más ocupado con otras actividades de mi formación académica. Te deseo mucho éxito, por lo capaz que eres se que lo lograras.

Agradesco al personal del Departamento de Endocrinología, KER Unit México y Consulta de Medicina interna en especial a Dra. C. Adriana Sánchez García, Dr. Ricardo Cesar Solis, Dr. Alejandro Colmenero Días González; Tomas Alvarado Peña, Patricio Guillermo Garcia Espinoza, Rodolfo Alan Aguilar Torres y Edgar Botello Hernandez.

Agradecimiento especial al Dr. Med. José Gerardo González González, Jefe del Departamento de Endocrinología del Hospital Universitario, gracias por su apoyo fundamental para la realización de este proyecto, y al departamento que usted dirige, gracias a su organización e instalaciones de primer nivel, necesarias durante el proceso de reclutamiento, interrogatorio, toma de muestras y análisis de laboratorio. Sin ninguno de estos elementos el trabajo no se podría haber realizado, gracias.

# TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN .....	9
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN .....	11
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS .....	13
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS .....	14
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	15
Capítulo VI	
6. RESULTADOS .....	18
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN .....	23
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN .....	25

## Capítulo IX

9. ANEXOS .....	26
9.1 Formato Consentimiento Informado .....	26
9.2 Formato de Recolección de datos .....	32

## Capítulo X

10.BIBLIOGRAFÍA .....	33
-----------------------	----

## Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO .....	36
----------------------------------	----

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Características basales de los pacientes en diferentes etapas ERC .....	19
2. Valores de cortisol a la prueba de estimulación en 4 grupos .....	21
3. Valores de cortisol a la prueba de estimulación en 3 grupos .....	21
4. Valores de cortisol dividido de acuerdo con el nivel BUN 2 grupos .....	22

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ERC:** Enfermedad Renal Crónica

**TRR:** Terapia de Reemplazo Renal

**TFG:** Tasa de Filtrado Glomerular

**IQR:** Rango Intercuartílico

**IS:** Insuficiencia Suprarrenal

**HHS:** Eje Hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

**IMC:** Índice de Masa Corporal

**BUN:** Nitrógeno ureico en sangre

## Capítulo I RESÚMEN

Introducción: Alteraciones en los niveles de cortisol han sido asociados con un incremento en la mortalidad y una disminución en la calidad de vida relacionado al estado de salud en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC). En pacientes con ERC en etapa terminal se ha descrito la presencia de niveles de cortisol en rangos normales a elevados después de la prueba de estimulación con hormona adrenocorticotropica (ACTH), la respuesta suprarrenal a la prueba de estimulación no ha sido descrita en todo el espectro de la ERC que incluya paciente en etapas mas tempranas incluyendo etapa 3, 4 y 5 con y sin terapia de remplazo renal (TRR). Por lo tanto, nosotros realizamos un estudio transversal que incluyera el espectro de la ERC, desde etapa 3 hasta etapa 5 con y sin TRR, con el fin de evaluar la función suprarrenal usando una prueba de estimulación a dosis baja de cosintropina (1  $\mu$ g de ACTH sintética).

Método: se reclutaron pacientes adultos (edad mayor de 18 años) con diagnostico previo de ERC etapa 3<sup>a</sup> hasta 5, se dividieron en 4 grupos de acuerdo con la tasa de filtrado glomerular (TFG): A) ERC etapa 3; B) ERC etapa 4; C) ERC etapa 5 sin TRR; D) ERC etapa 5 con TRR. Después de que los pacientes dieran su consentimiento informados aceptando participar, una dosis de 1  $\mu$ g de ACTH sintética era inyectada en bolo. Muestras para medición de cortisol sérico eran recolectadas a los 0, +30 y +60 minutos después de la estimulación.

Resultados: Un total de 60 pacientes con ERC en etapa 3, 4 y 5 con y sin TRR, 15 en cada grupo, fueron incluidos. La edad media de los participantes fue de  $54.3 \pm 10.7$  años; 27 fueron mujeres (45%) y la duración promedio desde el diagnostico de ERC expresado en meses fue de 13 meses (IQR; 8-45). Ninguno de los pacientes incluidos presento Insuficiencia Suprarrenal (IS). La correlación observada entre los niveles de cortisol basal, 30 minutos y 60 minutos después de la estimulación y la tasa de filtrado glomerular fueron todos negativos y

estadísticamente significativos ( $r = -0.39$ ,  $p = 0.002$ ,  $r = -0.363$ ,  $p = 0.004$ ,  $r = -0.4$ ,  $p = 0.002$ , respectivamente).

Conclusiones: Ninguno de los pacientes incluidos cumplía los criterios de IS después del resultado de la prueba de estimulación con dosis baja ( $1 \mu\text{g}$ ) de cosintropina. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que el cortisol se eleva con la disminución de la TFG incluso en etapas tempranas de la ERC. Por consiguiente, podemos declarar con seguridad que no es necesario un tamizaje rutinario para IS en los pacientes con ERC.

## Capítulo II INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es mundialmente una de las condiciones crónicas más prevalentes (entre 10.6 y 13.4 %) (1-5) y devastadoras debido a la disminución de la calidad de vida (6,7), morbilidad y mortalidad (7) que conlleva. Descontrol en el eje Hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) ha sido descrito en pacientes con ERC, particularmente descontrol en la hormona adrenocorticotropica (ACTH), andrógenos suprarrenales, aldosterona y cortisol (8-11). De hecho, alteraciones en los niveles de la aldosterona y el cortisol debido a esta aparente disfunción se ha asociado a un aumento en la mortalidad y una disminución en la calidad de vida asociada a la salud en pacientes con ERC (11-13).

Síntomas y alteraciones en laboratorios (fatiga, anorexia, náusea, vómito, alteración del estado mental, somnolencia, hiponatremia, hiperkalemia, acidosis entre otros) en la ERC y en la disfunción suprarrenal son similares y se superponen, por lo tanto, en el contexto de la ERC y otras comorbilidades, el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal (IS) se puede pasar por alto, incluso para un médico experimentado. Estudios previos que valoran la función suprarrenal en pacientes con ERC se enfocaban en su mayoría en pacientes con terapia de remplazo renal (TRR). En estos estudios, pacientes con ERC en etapa terminal presentaban niveles de cortisol sérico de normales a elevados después de la prueba de estimulación con cosintropina a una dosis entre 1 µg (dosis baja) a 250 µg (dosis estándar). Sin embargo, estos estudios tienen un tamaño de muestra pequeños; los sujetos de estudio estaban limitados a ERC en etapa terminal y la dosis utilizada para estudiar la función suprarrenal difiere entre los estudios (14-20). Algo que llama la atención es que la reserva de la función suprarrenal nunca ha sido descrita en pacientes en etapas más tempranas del espectro de la ERC que incluya etapa 3, 4 y 5 con y sin TRR.

Por lo tanto, nosotros decidimos realizar un estudio transversal en pacientes en todo el espectro de la ERC (etapa 3 a 5 con y sin TRR) para evaluar la función suprarrenal usando una prueba de estimulación con cosintropina a dosis baja (1  $\mu\text{g}$  de ACTH sintética).

## Capítulo III HIPÓTESIS

### **Hipótesis principal:**

La respuesta suprarrenal se modifica en las diferentes etapas del espectro de la enfermedad renal crónica.

### **Hipótesis nula:**

La respuesta suprarrenal no se ve afectada en el paciente con enfermedad renal crónica.

### **Hipótesis alterna o secundaria:**

La respuesta suprarrenal esta disminuida en los pacientes con niveles elevados de BUN.

La respuesta suprarrenal mejora en los pacientes con enfermedad renal etapa 5 con terapia de remplazo renal en comparación a los pacientes sin terapia de remplazo renal.

## Capítulo IV OBJETIVOS

Determinar si hay variación en la función suprarrenal en las diferentes etapas del espectro de la enfermedad renal crónica, comparando los resultados de los niveles de cortisol durante la prueba de estimulación con cosintropina.

Analizar si hay variaciones en los niveles de cortisol durante la prueba de estimulación, dependiendo del grado de uremia, mediante el análisis de 2 grupos divididos de acuerdo con el nivel de BUN.

Comparar la respuesta a la prueba de estimulación en los pacientes con enfermedad renal etapa 5 con terapia contra los pacientes sin terapia de remplazo renal.

## Capítulo V MATERIAL Y MÉTODOS

Los participantes del estudio son pacientes adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico previo de ERC en etapa 3a a 5 de acuerdo con los criterios KDIGO (21) que acude a la consulta de Nefrología, Medicina Interna y Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José E. González.” fueron consecutiva y aleatoriamente invitados a participar en el estudio. Los pacientes fueron después divididos en 4 grupos de acuerdo con la tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada por la fórmula CKD-EPI (22): A) tasa de filtrado glomerular de 59 a 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (ERC etapa 3); B) tasa de filtrado glomerular de 29 a 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (ERC etapa 4); C) tasa de filtrado glomerular menor a 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> sin TRR (ERC etapa 5 sin TRR); D) tasa de filtrado glomerular menor a 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> con TRR (ERC etapa 5 con TRR). Pacientes con cualquier infección aguda reciente en los 6 meses previos, el uso de medicamentos conocidos por alterar el eje HHS o historia de enfermedad suprarrenal, oncológica o tiroidea fueron excluidos. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José E. González.” de la Universidad Autónoma de Nuevo León con el número de registro MI19-00004.

Después de que los participantes aceptaran participar en el estudio y firmaran el consentimiento informado, una historia clínica era obtenida para conocer sus antecedentes. Las muestras de laboratorio eran obtenidas después de un ayuno de 8 horas. Un catéter intravenoso 23G (BD Vacutainer® Safety-Lok™ Blood Collection Set) fue colocado en la vena antecubital de los participantes. Una dosis de 1 µg de ACTH sintética (Cortrosyn®, Amphastar Pharmaceuticals, Inc, Rancho Cucamonga, CA, USA) fue administrada en bolo. Múltiples muestras de sangre para medición de cortisol sérico fueron recolectadas a los 0, +30 y +60 minutos después de la estimulación en un tubo de tapa roja sin aditivos. El expediente clínico fue utilizado para recabar los resultados más recientes de biometría hemática y química sanguínea. IS fue definida como un

pico en las concentraciones de cortisol por debajo de 496 nmol/L a los 30 o 60 minutos después de la estimulación.

Los datos de peso y altura fueron medidos con una báscula SECA® 700 y un estadiómetro (TAQ Sistemas Médicos, S.A. de C.V., Ciudad de México, México). Índice de Masa Corporal (IMC) fue calculado dividiendo el peso por la altura al cuadrado. Presión arterial sistólica y diastólica fue obtenida usando un esfigmomanómetro automático (Model BP3MS1-4K, Microlife Corporation, Nei-Hu, Tapei) tomando mediciones de ambos brazos después de permanecer sentado por al menos 3 minutos. Cortisol fue medido por electroquimioluminiscencia usando el analizador COBAS e-411 (Roche, SA de CV) mediante un kit de reactivos disponible comercialmente provisto por Roche. Le coeficiente de variación intra- e inter-test fue de 1.23% y 1.57%, respectivamente. Todas las muestras fueron centrifugadas y almacenadas a -20°C. Todas las muestras fueron analizadas simultáneamente.

En el análisis estadístico el tamaño de la muestra se calculó utilizando una diferencia media en los picos de cortisol de 8.6 µg/dl entre pacientes con ERC con y sin TRR derivada de un estudio previo. Para alcanzar un poder estadístico del 80%, se necesitaron 12 pacientes para cada grupo dividido de acuerdo con la etapa de la ERC (18). Sin embargo, se decidió un total de 15 participantes por grupo para lograr mayor poder estadístico. La normalidad se verificó mediante una prueba de Shapiro-Wilks. Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión como media  $\pm$  desviación estándar y mediana y rango intercuartílico (IQR) para variables numéricas paramétricas y no paramétricas, respectivamente. Las variables categóricas se describieron en frecuencia y porcentajes. Para las comparaciones entre grupos de variables numéricas, se realizó una prueba de ANOVA, y la prueba de Kruskal-Wallis para las variables paramétricas y no paramétricas, respectivamente. Los análisis post-hoc se realizaron utilizando una corrección de Bonferroni; para las variables categóricas se realizó un análisis de Chi<sup>2</sup>. Para evaluar la correlación

entre la filtración glomerular y el cortisol sérico, se realizó una correlación de Pearson. Se utilizó un coeficiente de Pearson  $> 0.5$  como evidencia de una correlación lineal moderada. Para todos los resultados, se estableció como estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05. La gestión y el análisis de los datos se realizaron con IBM SPSS Statistics v25 (IBM Corp., Nueva York, Estados Unidos de América, [www.ibm.com](http://www.ibm.com), 2019).

## Capítulo VI RESULTADOS

Se incluyeron un total de 60 pacientes con ERC en estadios 3, 4 y 5 sin y con TRR (15 en cada grupo). Las características iniciales se muestran en la Tabla 1. La edad media de los participantes fue  $54.3 \pm 10.7$  años; 27 eran mujeres (45%) y la duración de la ERC expresada en meses tuvo una mediana de 13 (IQR; 8-45) y la tasa de filtración glomerular media fue de  $39 \pm 7.8$ ;  $21 \pm 4.2$ ;  $9.8 \pm 3.9$ ; y  $8 \pm 3.3$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> en las etapas 3, 4 y 5 sin y 5 con TRR, respectivamente. Las características basales fueron similares entre los grupos sin diferencias estadísticamente significativas excepto por la proporción de pacientes con dislipidemia ( $p = 0.01$ ), hemoglobina ( $p = 0.01$ ), linfocitos ( $p = 0.001$ ), nitrógeno ureico en sangre (BUN) ( $p < 0.001$ ), cloro ( $p < 0.001$ ) y potasio ( $p = 0.007$ ), Tabla 1.

### Prevalencia de insuficiencia suprarrenal (IS) y comparación de cortisol sérico

Ninguno de los pacientes incluidos presentó IS, tabla 2. Sin embargo, la concentración plasmática de cortisol a los 60 minutos posterior a la estimulación mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $895.6 \pm 157.1$ ;  $931.5 \pm 164.4$ ;  $1083 \pm 342.6$ ; y  $1112.1 \pm 221.5$  nmol/L en la etapa 3, 4 y 5 sin y con TRR, respectivamente,  $p = 0.03$ ). El cortisol basal y el cortisol posterior a la estimulación a los 30 minutos fueron similares entre los cuatro grupos, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.05$ ;  $p = 0.09$ , respectivamente). Se observó un aumento en el cortisol plasmático dentro de las categorías de ERC ( $418.2 \pm 121.8$  en la etapa 3;  $469 \pm 124$  en la etapa 4;  $594.2 \pm 301.1$  en la etapa 5 sin TRR; y  $590.6 \pm 228$  en la etapa 5 con TRR en los niveles de cortisol basal). Aunque, cuando los pacientes en etapa 5 sin y con TRR se analizaron como un grupo, observamos una diferencia estadísticamente significativa en los picos de cortisol ( $p = 0.02$ ), la concentración de cortisol basal ( $p = 0.02$ ), a los 30 minutos ( $p = 0.042$ ) y a los 60 minutos ( $p = 0.012$ ) entre los tres grupos (Tabla 3).

**Table 1. Baseline characteristics of patients with CKD at different stages**

	Stage 3	Stage 4	Stage 5 without renal replacement	Stage 5 with renal replacement	P
Age (SD)	58 (9.6)	55.2 (8.2)	52.4 (8.7)	51.8 (15)	0.36 <sup>a</sup>
Sex Female (%)	9 (60)	5 (33.3)	6 (40)	7 (46.7)	0.5 <sup>c</sup>
Creatinine (SD)	1.6 (.42)	3 (.57)	6.2 (2.3)	7.3 (3.3)	<0.001 <sup>a, d</sup>
GR <sup>e</sup> (SD)	39 (7.8)	21 (4.2)	9.8 (3.9)	8 (3.3)	<0.001 <sup>a, e</sup>
Months with CKD (IQR)	12 (6 - 36)	12 (8 - 24)	12 (7 - 24)	24 (12 - 72)	0.37 <sup>b</sup>
Weight (SD)	75 (15)	79.4 (21.5)	76 (15)	71.2 (21.6)	0.69 <sup>a</sup>
BMI (SD)	30 (6.1)	29.5 (5.9)	29.2 (6.9)	26.8 (6.5)	0.53 <sup>a</sup>
Systolic BP (SD)	144 (12.6)	136 (23)	133.8 (25.3)	148.4 (20.3)	0.2 <sup>a</sup>
Dyastolic BP (SD)	77.5 (10.3)	73.6 (1)	75.7 (14.9)	82.2 (15.7)	0.3 <sup>a</sup>
Hypertension (%)	15 (100)	14 (93.3)	15 (100)	15 (100)	0.3 <sup>c</sup>
DM (%)	11 (73.3)	11 (73.3)	13 (86.7)	14 (93.3)	0.3 <sup>c</sup>
Dyslipidemia (%)	11 (73.3)	4 (26.7)	3 (20)	5 (33.3)	0.01 <sup>c, f</sup>
Acute Myocardial Infarction (%)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 <sup>c</sup>
Stroke (%)	4 (26.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0.12 <sup>c</sup>
Heart Failure (%)	4 (26.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (6.7)	0.32 <sup>c</sup>

CKD: Chronic Kidney Disease, DM: Diabetes Mellitus, BP: Blood Pressure, SD: Standard Deviation, IQR: Interquartile range

a. ANOVA analysis, b. Kruskal-Wallis analysis, c. Chi2 analysis, d. Post-hoc analysis: 3 vs 5 without RR P<0.001, 3 vs 5 with RR P<0.001, 4 vs 5 without RR P<0.001, 4 vs 5 with RR P<0.001 (Bonferroni analysis), e. Post-hoc analysis: all comparisons have P= 0.000 less 5 without RR vs 5 with RR P=1.000 (Bonferroni analysis), f. Post-hoc analysis: 3 vs 4, 5 with and without RR P< 0.001, g. Calculated with CKD-EPI formula, h. Post-hoc analysis: 5 with RR vs 3, 4, 5 without RR P< 0.001, i. Post-hoc analysis: 3 vs 5 without RR P= 0.041 (Bonferroni analysis), j. Post-hoc analysis: 3 vs 5 with RR P= 0.005 (Bonferroni analysis), k. Post-hoc analysis: 3 vs 5 with RR P= 0.01, 3 vs 5 without RR P= 0, 3 vs 4 P= 0.009, 4 vs 5 without RR P= 0.04, 5 with RR vs 5 without RR P= 0.02 (Mann-Whitney analysis), l. Post-hoc analysis: 5 with RR vs 3 P= 0.003, 4 vs 5 with RR P= 0.000, 5 with RR vs 5 without RR P< 0.001 (Bonferroni analysis), m. Post-hoc analysis: 5 with RR vs 5 without RR P= 0.009 (Bonferroni analysis)

**Table 1. Baseline characteristics of patients with CKD at different stages (continuation)**

	Stage 3	Stage 4	Stage 5 without renal replacement	Stage 5 with renal replacement	P
<b>Antihypertensives (%)</b>	15 (100)	14 (93.3)	15 (100)	15 (100)	0.38 <sup>c</sup>
<b>Hipoglycemic agents (%)</b>	3 (20)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0.52 <sup>c</sup>
<b>Insulin (%)</b>	8 (53.3)	9 (60)	10 (66.7)	8 (53.3)	0.86 <sup>c</sup>
<b>Aspirine (%)</b>	3 (20)	3 (20)	2 (13.3)	1 (6.7)	0.69 <sup>c</sup>
<b>Statins (%)</b>	12 (80)	10 (66.7)	8 (53.3)	2 (13.3)	0.002 <sup>c, h</sup>
<b>Fibrates (%)</b>	1 (6.7)	2 (13.3)	0	1 (6.7)	0.54 <sup>c</sup>
<b>Diuretics (%)</b>	9 (60)	12 (80)	10 (66.7)	5 (33.3)	0.06 <sup>c</sup>
<b>Hemoglobin (SD)</b>	11.6 (1.5)	11.1 (1.7)	9.8 (1.3)	9.8 (2.53)	0.014 <sup>a, i</sup>
<b>WBC (SD)</b>	8.3 (2.5)	7.4 (1.7)	7.3 (1.3)	7.8 (2.8)	0.63 <sup>a</sup>
<b>Neutrophils (SD)</b>	5.1 (2.5)	4.3 (1.2)	4.7 (1.1)	5.5 (2.3)	0.36 <sup>a</sup>
<b>LYN (SD)</b>	2.2 (.5)	2.2 (.8)	1.6 (.6)	1.4 (.6)	0.001 <sup>a, j</sup>
<b>Platelets (SD)</b>	240.80 (64.79)	235.86 (57.68)	218.53 (56.72)	194.6 (99.7)	0.29 <sup>a</sup>
<b>BUN (SD)</b>	25.20 (14.71)	40.13 (15.09)	64.16 (22.66)	38.51 (16.69)	<0.001 <sup>b, k</sup>
<b>GLU (IQR)</b>	107 (93 - 138)	116 (90 - 131)	111 (101 - 127)	136 (107 - 159)	0.25 <sup>b</sup>
<b>Na (SD)</b>	138.4 (3.1)	137.3 (4.4)	137.3 (4)	135.3 (5.5)	0.27 <sup>a</sup>
<b>Cl (SD)</b>	104.6 (4.9)	106.6 (3.6)	106.2 (5.9)	97.6 (5.7)	<0.001 <sup>a, l</sup>
<b>K (SD)</b>	4.5 (.6)	4.7 (.7)	4.8 (.7)	4 (.6)	0.007 <sup>a, m</sup>
<b>Ca (SD)</b>	8.7 (.4)	8.6 (.7)	8.2 (.5)	8.7 (1.3)	0.34 <sup>a</sup>

CKD: Chronic Kidney Disease, WBC: White blood cells, LYN: Lymphocytes, BUN: Blood urea nitrogen, GLU: Glucose, SD: Standard Deviation

a, ANOVA analysis, b. Kruskal-Wallis analysis, c. Chi2 analysis, d. Post-hoc analysis: 3 vs 5 without RR P< 0.001, 3 vs 5 with RR P< 0.001, 4 vs 5 without RR P<0.001, 4 vs 5 with RR P<0.001 (Bonferroni analysis), e. Post-hoc analysis: all comparisons have P= 0.000 less 5 without RR vs 5 with RR P=1.000 (Bonferroni analysis), f. Post-hoc analysis: 3 vs 4, 5 with and without RR P< 0.001, g. Calculated with CKD-EPI formula, h. Post-hoc analysis: 5 with RR vs 3, 4, 5 without RR P< 0.001, i. Post-hoc analysis: 3 vs 5 without RR P= 0.041 (Bonferroni analysis), j. Post-hoc analysis: 3 vs 5 with RR P= 0.005 (Bonferroni analysis), k. Post-hoc analysis: 3 vs 5 with RR P= 0.01, 3 vs 5 without RR P= 0, 3 vs 4 P= 0.009, 4 vs 5 without RR P= 0.04, 5 with RR vs 5 without RR P= 0.02 (Mann-Whitney analysis), l. Post-hoc analysis: 5 with RR vs 3 P= 0.003, 4 vs 5 with RR P= 0.000, 5 with RR vs 5 without RR P< 0.001 (Bonferroni analysis), m. Post-hoc analysis: 5 with RR vs 5 without RR P= 0.009 (Bonferroni analysis)

La correlación observada entre la concentración de cortisol basal, a los 30 minutos y a los 60 minutos después de la estimulación y la tasa de filtración glomerular fue negativa y estadísticamente significativa ( $r = -0.39$ ,  $p = 0.002$ ,  $r = -0.363$ ,  $p = 0.004$ ,  $r = -0.4$ ,  $p = 0.002$ , respectivamente).

**Table 2. Cortisol values (nmol/l) before and after administration of 1 mcg of CORTROSYN in 4 groups**

	Stage 3	Stage 4	Stage 5 without renal replacement	Stage 5 with renal replacement	P
<b>Basal cortisol (SD)</b>	418.2 (121.8)	469 (124)	594.2 (301.1)	590.6 (228)	0.05 <sup>a</sup>
<b>Cortisol at 30 min (SD)</b>	825.6 (165.3)	828.4 (98)	957.1 (305)	971 (201.8)	0.09 <sup>a</sup>
<b>Cortisol at 1 H (SD)</b>	895.6 (157.1)	931.5 (164.4)	1083 (342.6)	1112.1 (221.5)	0.03 <sup>a, b</sup>
<b>Peak (SD)</b>	915.3 (164.8)	943.2 (146.7)	1083 (342.6)	1112.1 (221.5)	0.05 <sup>a</sup>
<b>Delta cortisol (SD)</b>	497 (160.3)	474.2 (140.5)	488.7 (163.7)	521.4 (116.4)	0.84 <sup>a</sup>

Nmol/l: nanomoles per liter, Mcg: micrograms, min: minutes, H: hour, SD: Standard deviation

a. ANOVA analysis, b. Post-hoc analysis: all comparisons have  $P > 0.05$

**Table 3. Cortisol values (nmon/l) before and after administration of 1 mcg of CORTROSYN in 3 groups**

	Stage 3 (n=15)	Stage 4 (n=15)	Stage 5 with and without renal replacement (n=30)	P
<b>Basal cortisol (SD)</b>	418.2 (121.8)	469 (124)	592.4 (262.4)	0.021 <sup>a, b</sup>
<b>Cortisol at 30 min (SD)</b>	825.6 (165.3)	828.4 (98)	964.1 (254.2)	0.042 <sup>a, c</sup>
<b>Cortisol at 1 H (SD)</b>	895.6 (157.1)	931.5 (164.4)	1097.5 (283.8)	0.012 <sup>a, d</sup>
<b>Peak (SD)</b>	915.3 (164.8)	943.2 (146.7)	1097.5 (283.8)	0.022 <sup>a, e</sup>
<b>Delta cortisol (SD)</b>	497 (160.3)	474.2 (140.5)	505.1 (140.6)	0.79 <sup>a</sup>

Nmol/l: nanomoles per liter, Mcg: micrograms, min: minutes, H: hour, SD: Standard deviation

a. ANOVA analysis, b. Post-hoc analysis: 3 vs 5  $P = 0.029$  (Bonferroni analysis), c. Post-hoc analysis: all comparatons have  $P > 0.05$  (Bonferroni analysis), d. Posthoc analysis: 3 vs 5  $P = 0.024$  (Bonferroni analysis), e. Post-hoc analysis: 3 vs 5  $P = 0.045$  (Bonferroni analysis)

## Objetivos secundarios

Como parte de nuestros objetivos secundarios, dividimos nuestra población de acuerdo con un nivel de BUN clínicamente elevado (> 60) o no clínicamente elevado (<60), Tabla 4. Al comparar los niveles de cortisol sérico, encontramos una diferencia en el cortisol basal ( $p = 0,01$ ), a los 60 minutos posterior estimulación ( $p = 0,04$ ) y picos posterior estimulación ( $p = 0,03$ ).

**Table 4. Cortisol values (nmol/l) before and after administration of 1 mcg of CORTROSYN in divided groups according to the serum level of BUN**

	<60	>60	P
<b>Basal cortisol (SD)</b>	479.8 (167.4)	688.3 (321.7)	0.01 <sup>a</sup>
<b>Cortisol at 30 min (SD)</b>	876.1 (180.2)	1022.4 (299.4)	0.84 <sup>a</sup>
<b>Cortisol at 1 H (SD)</b>	971.6 (198.5)	1156.7 (371.4)	0.04 <sup>a</sup>
<b>Peak (SD)</b>	981.2 (193.3)	1156.7 (371.4)	0.033 <sup>a</sup>
<b>Delta cortisol (SD)</b>	501.4 (138)	468.3 (171.5)	0.46 <sup>a</sup>

Nmol/l: nanomoles per liter, Mcg: micrograms, min: minutes, H: hour, SD: Standard deviation

a. ANOVA analysis

## Capítulo VII DISCUSIÓN

En este estudio integral para determinar la reserva de la función suprarrenal dentro del espectro completo de la ERC, ningún paciente incluido cumplió con los criterios de IS como resultado de una prueba de estimulación con cosintropina a dosis baja (1 ug) (23). Sin embargo, encontramos diferencias significativas en las concentraciones de cortisol entre los grupos de ERC (etapa 3, 4 y 5 sin y con TRR) basal ( $p = 0.02$ ), a los 30 minutos ( $p = 0.04$ ) y a los 60 minutos ( $p = 0,02$ ) posterior a la estimulación mostrando niveles más altos a medida que disminuye la TFG. Apoyando esta afirmación, se observó una correlación negativa entre las concentraciones de cortisol y la tasa de filtración glomerular en la toma basal ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,002$ ), a los 30 minutos ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,004$ ) y a los 60 minutos ( $r = -0,4$ ,  $p = 0,002$ ) después de la estimulación.

La literatura previa se ha centrado en la relación entre el cortisol sérico y la tasa de filtración glomerular más que en la incidencia de IS en los pacientes con ERC terminal. Remarcablemente, no encontramos ningún paciente con IS ni en las etapas tempranas ni en las etapas terminales de la ERC (14-20). No obstante, la IS se ha relacionado en pacientes con ERC en estudios en los que se utilizó cortisol salival. Se reportó una prevalencia del 26% de IS en pacientes con TRR que presentaban hipotensión (24-26). En nuestro estudio, la ausencia de IS se puede explicar por la falta de pacientes que reportaran hipotensión y el uso de la prueba de estimulación con medición de cortisol sérico. Se deben realizar estudios que exploren la concordancia entre el cortisol sérico y el cortisol salival en pacientes con ERC para evaluar la validez del uso de este método para detectar IS en pacientes que presentan hipotensión (27).

Es esperado que el cortisol aumente en situaciones estrés como lo puede ser la ERC (28); esto podría explicarse por una disminución en el aclaramiento renal y la inactividad de la 11beta-hidroesteroide-deshidrogenasa tipo2 (29). Sin embargo, tres estudios que utilizaron sujetos sanos como controles no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el cortisol sérico

utilizando la prueba de estimulación con ACTH y el cortisol salival (15,20,24). Nuestros resultados demostraron que la concentración de cortisol aumentó a medida que disminuyó la TFG, ocurriendo desde etapas tempranas de la ERC, lo que no se había informado en la literatura previa. Estos hallazgos sugieren un efecto protector contra la IS en pacientes con ERC terminal (14-20).

Los resultados de nuestro estudio ayudan a esclarecer la polémica existente sobre una alteración del eje HHS en pacientes con ERC. Aunque algunos valores de laboratorio y síntomas de ambas enfermedades pueden superponerse, en nuestro estudio no se encontraron pacientes con IS. Por lo tanto, podemos afirmar con confianza que el tamizaje de rutina para la IS no es necesario para los pacientes con ERC. Se necesitarán más estudios para explicar la etiología del aumento de la concentración de cortisol en pacientes con ERC y su significado clínico.

#### Fortalezas y Limitaciones

Las fortalezas de nuestro estudio incluyen que reclutamos un amplio espectro de pacientes con ERC (etapa 3 a 5) con un tamaño de muestra mayor en comparación con estudios anteriores. En nuestra población, observamos pocas diferencias demográficas y bioquímicas (dislipidemias y uso de estatinas) entre los cuatro grupos. Sin embargo, ninguna de estas diferencias se ha relacionado previamente con la disfunción de la glándula suprarrenal (30). Como limitación, la mayoría de nuestros pacientes incluidos tenían diabetes tipo 2 y eran relativamente jóvenes (alrededor de 50-55 años).

## Capítulo VIII CONCLUSIÓN

No se consideraría necesario evaluar la función suprarrenal de manera rutinaria en pacientes con ERC ya que no se observó IS en pacientes dentro del espectro completo de estadios de ERC.

Se determinó una correlación negativa entre el cortisol sérico y la tasa de filtración glomerular en la toma basal ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,002$ ), a los 30 minutos ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,004$ ) y a los 60 minutos ( $r = -0,4$ ,  $p = 0,002$ ) después de la estimulación. Se desconoce las implicaciones clínicas que este incremento en los niveles de cortisol pueda tener por lo que más estudios son necesarios para explicar este punto.

## Capítulo IX ANEXOS

### FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

<b>Título del Estudio</b>	Función suprarrenal en diferentes etapas de la enfermedad renal crónica.
<b>Nombre del Investigador Principal</b>	Dr. Med. José Gerardo González González
<b>Servicio/Departamento</b>	Servicio de Endocrinología. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Universidad Autónoma de Nuevo León
<b>Teléfono de Contacto</b>	8182729315
<b>Persona de Contacto</b>	Dr. Alberto Martínez Rodríguez
<b>Versión de Documento</b>	2.0
<b>Fecha de Documento</b>	Junio 2019

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

#### ¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de este estudio es identificar si las personas con enfermedad del riñón tienen algún descontrol en la producción de hormonas producidas en la glándula suprarrenal. Se le pide participar porque usted cumple con las características de los pacientes que estamos estudiando, las cuales son personas con algún grado de enfermedad en el riñón. La investigación en la que Usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera determinar si la enfermedad del riñón hace más propensas a las personas a tener problemas con la glándula suprarrenal y las hormonas que produce.

#### ¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de 6 meses. Pero su participación solo será durante esta visita, en la cual recabaremos la información y tomaremos las muestras que necesitamos. Se incluirán 60 pacientes en diferentes grados de enfermedad del riñón, que acuden al Hospital Universitario a su consulta normal.

#### ¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los Pacientes que queremos incluir en el estudio son personas con un diagnóstico de enfermedad renal crónica en etapas 3a, 3b, 4 y 5, con o sin terapia de remplazo renal, con una edad entre 18 a 70 años. Se excluirán a los pacientes que tuvieran cualquier tipo de infección reciente; uso reciente de medicamentos que contengan esteroides, unos medicamentos llamados azoles o un medicamento llamado etomidato por ser medicamentos que interfieren con la función de la glándula suprarrenal; cualquier tipo de cáncer; diagnóstico previo de enfermedad de la glándula suprarrenal; personas con enfermedades de la tiroides;

enfermedades que afecten la glándula suprarrenal donde hay acumulación de proteínas o células que causan inflamación en el cuerpo, o inflamación de los vasos sanguíneos.

**¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?**

Durante este estudio no se probará ningún medicamento o tratamiento médico.

**¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?**

Los procedimientos que se le realizarán serán los siguientes:

Se hará una prueba llamada prueba de estimulación con cosyntropina, en la cual se colocará una jeringa en el brazo por el cual se administra una sustancia que estimula la producción de cortisol en el cuerpo, la cual es una hormona que produce la glándula suprarrenal. Además por la misma jeringa se tomarán muestras de sangre para medir los niveles de cortisol, antes de la estimulación, a los 30 minutos y a los 60 minutos después de la estimulación con la cosyntropina.

**¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Sus responsabilidades consistirán principalmente en contestar con honestidad a las preguntas para conocer sus antecedentes, cooperar para la realización de la prueba de estimulación con cosyntropina y toma de muestras de sangre.

**¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?**

Los riesgos de los procedimientos del estudio incluyen molestia o dolor leve en la obtención de sangre y en la aplicación del medicamento, hinchazón, algún moretón en el sitio y mareos. Estos inconvenientes son propios de una extracción de sangre normal, y el medicamento que se va a utilizar es ampliamente usado para este tipo de estudios al valorar la función de las glándulas suprarrenales, como es una hormona propia del cuerpo humano y eleva los niveles de hormonas suprarrenales naturalmente, no conlleva ningún riesgo para la persona que recibe este medicamento y aparte que la dosis que se va a utilizar es demasiado pequeña.

**¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?**

Si los resultados del estudio dan positivo para una mala función de la glándula suprarrenal se contactará a usted para informarle y brindar orientación y tratamiento en caso de que sea requerido. Además los resultados obtenidos al participar en este estudio pueden ayudar a los médicos a comprender mejor como la enfermedad renal puede influir en las hormonas que secreta su cuerpo en específico la glándula suprarrenal y que repercusiones podría tener.

**¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?**

Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea.

**¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?**

No habrá costos para Usted por participar en este estudio.

Se realizarán pruebas o procedimientos que son parte de este estudio, los cuales serán pagados por el médico del estudio, y otros exámenes y procedimientos que son parte de su cuidado médico habitual que no

serán pagados. Si Usted no cuenta con un seguro médico o su seguro no cubre los gastos de atención médica habitual, Usted será el responsable de cubrir esos gastos.

**¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?**

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

**¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?**

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio

**¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?**

Autorizar el almacenamiento de sus muestras de sangre o tejidos para futuras investigaciones de su enfermedad no le generará un costo a Usted. Sus muestras serán utilizadas sólo para esta investigación y no se comercializarán ni serán usadas para crear líneas celulares inmortales. La investigación que se realice con ellas puede llevar al desarrollo de nuevos productos o medicamentos en un futuro. Usted no recibirá ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras. Las muestras serán almacenadas en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario por un lapso de 3 años.

**¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

**¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?**

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

**¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?**

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.

**3**

Formato de Consentimiento Informado  
V2.0 Jun 19

- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

#### **¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?**

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

#### **4**

Formato de Consentimiento Informado  
V2.0 Jun 19

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.  
**SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?**

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

**Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.**

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n  
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.  
CP 66460  
Teléfonos: (81) 83294000 ext. 2870 a 2874  
Correo electrónico: [investigacionclinica@meduanl.com](mailto:investigacionclinica@meduanl.com)

**RESUMEN CONSENTIMIENTO  
PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN**

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mis materiales biológicos (sangre, orina, tejidos) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.

**5**

Formato de Consentimiento Informado  
V2.0 Jun 19

Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Sujeto de Investigación

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

-----  
**PRIMER TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
Nombre del Primer Testigo

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación con el Sujeto de Investigación

-----  
**SEGUNDO TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
Nombre del Segundo Testigo

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación con el Sujeto de Investigación

**PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO**

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

**6**

Formato de Consentimiento Informado  
V2.0 Jun 19



Protocolo de investigación

“Función suprarrenal en diferentes etapas de la enfermedad renal crónica.”

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Ficha de identificación:

Iniciales: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Raza: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_ Telef: \_\_\_\_\_

Datos enfermedad renal:

Creatinina: \_\_\_\_\_ Tasa filtrado glomerular: \_\_\_\_\_ Etapa enf renal: \_\_\_\_\_

Tiempo enf renal: \_\_\_\_\_ Tipo de remplazo renal: Sin terapia  hemodiálisis  peritoneal

Tiempo con terapia de remplazo: \_\_\_\_\_

Prueba con cortrosyn:

Cortisol basal: \_\_\_\_\_ 30 minutos: \_\_\_\_\_ 60 min: \_\_\_\_\_ delta cortisol: \_\_\_\_\_

Signos vitales:

Presión arterial: \_\_\_\_\_ Fre cardiaca: \_\_\_\_\_ Fre respiratoria: \_\_\_\_\_ Temp: \_\_\_\_\_

Comorbilidades:

Hipertensión <input type="checkbox"/>	Diabetes mellitus <input type="checkbox"/>	Dislipidemia <input type="checkbox"/>	Infartos al miocardio <input type="checkbox"/>
Tuberculosis <input type="checkbox"/>	Reumatológicas <input type="checkbox"/>	Hepatopatía crónica <input type="checkbox"/>	Crisis convulsivas <input type="checkbox"/>
Epoc <input type="checkbox"/>	Asma <input type="checkbox"/>	Hipotiroidismo <input type="checkbox"/>	EVC <input type="checkbox"/>
Insuficiencia cardiaca <input type="checkbox"/>			

Especificar:

[Empty box for specifying comorbidities]

Medicamentos:

Antihipertensivos <input type="checkbox"/>	Hipoglucemiantes orales <input type="checkbox"/>	Insulina <input type="checkbox"/>	Antidepresivos <input type="checkbox"/>
Aspirina <input type="checkbox"/>	Estatinas <input type="checkbox"/>	Fibratos <input type="checkbox"/>	Anticonvulsivantes <input type="checkbox"/>
Diuréticos <input type="checkbox"/>	Antiarrítmicos <input type="checkbox"/>		

Especificar:

[Empty box for specifying medications]

Hemoglobina		Plaquetas		Cl	
Leucocitos		BUN		K	
Neutrofilos		Glucosa		Ca	
Linfocitos		Na			

## Capítulo X BIBLIOGRAFÍA

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, Callaghan AO, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(7):1–18.
2. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int*. 2015;88(5):950–7.
3. Brück K, Jager KJ, Dounousi E, Kainz A, Nitsch D, Ärnlöv J, et al. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: A systematic literature review. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:iv6–16.
4. De Nicola L, Zoccali C. Chronic kidney disease prevalence in the general population: Heterogeneity and concerns. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(3):331–5.
5. Hu JR, Coresh J. The public health dimension of chronic kidney disease: What we have learnt over the past decade. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(February):ii113–20.
6. Hoshino J, Muenz D, Zee J, Sukul N, Speyer E, Guedes M, et al. Associations of Hemoglobin Levels With Health-Related Quality of Life, Physical Activity, and Clinical Outcomes in Persons With Stage 3-5 Nondialysis CKD. *J Ren Nutr*. 2020;1–11.
7. Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: Estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017;13(2):104–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.163>
8. Valdivielso JM, Jacobs-Cachá C, Soler MJ. Sex hormones and their influence on chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(1):1–9.
9. Belarbia A, Noura S, Sahtout W, Guedri Y, Achour A. Aldosterone Renin Ratio and Chronic Kidney Disease. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2015;26(5):931–40.
10. Asao T, Oki K, Yoneda M, Tanaka J, Kohno N. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with the prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients. *Endocr J*. 2016;63(2):119–26.
11. Meuwese CL, Carrero JJ. Chronic kidney disease and hypothalamic-pituitary axis dysfunction: The chicken or the egg? *Arch Med Res*. 2013;44(8):591–600.

12. Drechsler C, Ritz E, Tomaschitz A, Pilz S, Schönfeld S, Blouin K, et al. Aldosterone and cortisol affect the risk of sudden cardiac death in haemodialysis patients. *Eur Heart J*. 2013;34(8):578–85.
13. Ros S, Carrero JJ. Endocrine alterations and cardiovascular risk in CKD: Is there a link? *Nefrologia*. 2013;33(2):181–7.
14. Clodi M, Riedl M, Schmaldienst S, Vychytil A, Kotzmann H, Kaider A, et al. Adrenal function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(1):52–5.
15. Grekas D, Tourkantonis A, Pharmakiotis A. Adrenal Responsiveness During And After Intermittent Hemodialysis. *Clin Exp Dial Apheresis*. 1983;7(3):197–205.
16. McDonald WJ, Golper TA, Mass RD, Kendall JW, Porter GA, Girard DE, et al. Adrenocorticotropin-cortisol axis abnormalities in hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;48(1):92–5.
17. Ramirez G. Evaluation of the hypothalamic hypophyseal adrenal axis in patients receiving long-term hemodialysis. *Arch Intern Med*. 1982;142(8):1448–52.
18. Siamopoulos KC, Dardamanis M, Kyriaki D, Pappas M, Sferopoulos G, Alevizou V. Pituitary adrenal responsiveness to corticotropin-releasing hormone in chronic uremic patients. *Perit Dial Int*. 1990;10(2):153–6.
19. Siamopoulos KC, Eleftheriades EG, Pappas M, Sferopoulos G, Tsolas O. Ovine Corticotropin-Releasing Hormone Stimulation Test in Patients with Chronic Renal Failure: Pharmacokinetic Properties, and Plasma Adrenocorticotropic Hormone and Serum Cortisol Responses. *Horm Res Paediatr*. 1988;30:17–21.
20. Luger A, Lang I, Kovarik J, Stummvoll HK, Templ H. Abnormalities in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis in Patients With Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis*. 1987;9(1):51–4.
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1).
22. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro III AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate Disclosure of conflicts of interest: We have received confirmation from Drs. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–12.

23. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364–89.
24. Arregger AL, Cardoso EML, Zucchini A, Aguirre EC, Elbert A, Contreras LN. Adrenocortical function in hypotensive patients with end stage renal disease. *Steroids* [Internet]. 2014;84:57–63. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039128X14000622>
25. Arregger AL, Cardoso EML, Tumilasci O, Contreras LN. Diagnostic value of salivary cortisol in end stage renal disease. *Steroids.* 2008;73(1):77–82.
26. Harvey CJ, Gower PE, Hawkins PN, Pepys MB, Phillips ME. Occult adrenal insufficiency secondary to amyloidosis in the context of chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(7):1237–9.
27. Bastin P, Maiter D, Gruson D. Salivary cortisol testing: Preanalytic and analytic aspects. *Ann Biol Clin (Paris).* 2018;76(4):393–405.
28. Elbuken G, Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2011;6(1):35–48.
29. N’Gankam V, Uehlinger D, Dick B, Frey BM, Frey FJ. Increased cortisol metabolites and reduced activity of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in patients on hemodialysis. *Kidney Int.* 2002;61(5):1859–66.
30. Mazziotti G, Formenti AM, Frara S, Roca E, Mortini P, Berruti A, et al. Management of endocrine disease risk of overtreatment in patients with adrenal insufficiency: Current and emerging aspects. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(5):R231–48.
31. González-González JG, De La Garza-Hernández NE, Mancillas-Adame LG, Montes-Villarreal J, Villarreal-Pérez JZ. A high-sensitivity test in the assessment of adrenocortical insufficiency: 10  $\mu$ g vs 250 cosyntropin dose assessment of adrenocortical insufficiency. *J Endocrinol.* 1998;159(2):275–80.

## Capítulo XI RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Soy Alberto Martínez Rodríguez, nací el 19 de octubre de 1992, en Monterrey Nuevo León, hijo de María Teresa Rodríguez de León y Alberto Martínez Rodríguez. Durante mis primeros años viví en el Cercado, Santiago, Nuevo León con mis padres y mi hermana mayor Jessica Karina Martínez Rodríguez. A la edad de 6 años me mudé a otra casa, pero estaba relativamente cerca de la anterior a 15 minutos en carro, en El Álamo, Santiago, Nuevo León, donde actualmente siguen viviendo mis padres. Fue un gran cambio porque dejé de ver a algunos de mis amigos mas cercanos, pero hice nuevos amigos, a pesar del cambio de domicilio seguí acudiendo a la misma escuela primaria.

Acudí a la escuela primaria Profa. Julia Garza Almaguer, de 1998 a 2004, hice muy buenos amigos y me encantaba jugar futbol a la hora del recreo. Durante toda la primaria tuve buenas calificaciones y fui el 1er lugar de mi generación. Y el segundo lugar regional en el examen de desempeño académico en sexto año. Me destacaba por mis conocimientos en Matemáticas, mis padres, sobre todo mi madre siempre me inculcó la importancia de la educación y el valor de la responsabilidad.

La escuela secundaria la realice en Esc. Sec. Prof. Antonio Moreno, de 2004 a 2007, continué con un buen desempeño académico, mis calificaciones siguieron estando entre las mejores, y participe en varias actividades extra a las clases, como proyectos en laboratorio de ciencias, y concursos de conocimiento académicos inter secundarias, en segundo grado, se participo en uno que incluía secundarias de diferentes municipios de la región no conurbada de Nuevo León que se trasmitía por la radio y había incentivos económicos a los ganadores, en el cual obtuvimos el primer lugar. Fui el 3er lugar de mi generación durante la secundaria.

Acudí a la Preparatoria No. 20 de la UANL en el Bachillerato Bilingüe Progresivo de 2007 a 2009, desarrolle mis habilidades en el idioma ingles muy necesarias en las siguientes etapas de mi educación y de la vida, quede en 3er lugar de mi generación. Me llevo muchas experiencias y amistades que aun duran hasta ahora. En esta etapa decidí que carrera me interesaba y la cual se terminaría convirtiendo en mi vocación.

Ingrese a la Facultad de Medicina de la UANL en agosto del 2009, para estudiar la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero, una experiencia totalmente nueva, múltiples cambios, un nuevo ambiente, llegar a la facultad desde mi casa me tomaba mínimo 1:30 horas, me tenia que tomar casi 2 horas para llegar a tiempo con comodidad, y el mismo tiempo de regreso, el ritmo de estudio y la complejidad de la información eran mas difíciles a lo que estaba acostumbrado y aunque al principio fue difícil, logre adaptarme bien gracias a la disciplina que me inculcaron desde niño. Fui progresando año con año, mejorando mis calificaciones, haciendo nuevos amigos. En 2012 me tuve que mudar cerca de la facultad porque se venían años mas intensos de mi formación académica,

con guardias y reducir el tiempo en los traslados era esencial para un mejor aprovechamiento, me logre adaptar bien a estos cambios. Me gradué en julio del 2015, obtuve el Premio CENEVAL al desempeño de excelencia-EGEL por desempeño sobresaliente en examen EGEL en medicina general presentado en diciembre de 2015 y me gradué con mención honorifica que consideraba el resultado de este examen y las calificaciones durante la carrera, fruto de muchas horas de estudio y de esfuerzo.

Realicé mi servicio social de agosto 2015 a julio 2016 en el Instituto Mexicano del Seguro Social en la UMF no. 8, en el servicio de atención medica continua y consultorio de medicina familiar. Adquirí mucha experiencia aquí, me llevé muchos conocimientos y sobre todo habilidades útiles en establecer una adecuada relación médico-paciente.

Actualmente estoy cursando el ultimo año de la Especialidad en Medicina Interna, inicie en marzo del 2017, han sido años llenos de momentos, un crecimiento acelerado, como persona y como doctor, lleno de personas que son un ejemplo que seguir entre mis Maestro y también entre mis compañeros de residencia. Hubo momentos en que en que sentía que no podía dar más, pero se salió adelante y momentos maravillosos, estoy satisfecho con la decisión de haber emprendido este camino y no me queda más que seguir esforzándome para alcanzar las metas que me he propuesto.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**DR. med. FERNANDO MONTES TAPIA**  
Secretario Académico del Área Clínica  
Presente.-

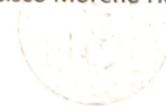
Por medio de la presente hago constar que la tesis titulada "Reserva De la Función Suprarrenal en el Espectro de la Enfermedad Renal Crónica" cuyo autor es el Dr. Alberto Martínez Rodríguez del programa "Especialidad de Medicina Interna", ha sido revisada por el programa Turnitin, encontrando un 23% de similitud y después de la interpretación de los datos se ha llegado a la conclusión que no existe evidencia de plagio de la tesis.

Quedó a sus órdenes para cualquier duda o aclaración.

Atentamente  
"Alere Flammam Veritatis"  
Monterrey, N.L. a 18 de enero de 2021

**DR. JUAN FERNANDO GÓNGORA RIVERA**  
Coordinador de Investigación  
Departamento de Medicina Interna

c.c.p Jefe del Departamento de Jefatura de Medicina Interna (Dr. med. Homero Nañez Terreros)  
c.c.p. Jefe del Programa de Enseñanza de Posgrado de Medicina Interna (Dr. Francisco Moreno Hoyos)



Depo. de  
Medicina Interna

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
Av Francisco I. Madero Pte s/n y Av Gonzalitos, Col. Mitras Centro,  
C.P. 64460 Monterrey, N.L., México  
Tels. 81 8333 7798 y 81 8348 8928  
E-mail: medicinainterna.hu@uanl.mx



INFORME DE ORIGINALIDAD

---

**23%**

INDICE DE SIMILITUD

**20%**

FUENTES DE  
INTERNET

**17%**

PUBLICACIONES

**9%**

TRABAJOS DEL  
ESTUDIANTE

---

ENCONTRAR COINCIDENCIAS CON TODAS LAS FUENTES (SOLO SE IMPRIMIRÁ LA FUENTE SELECCIONADA)

---

3%

★ Management of Chronic Kidney Disease, 2014.

Publicación

---

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Activo