



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE SALUD

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN**

PROGRAMA DE RESIDENCIA MÉDICA EN MEDICINA INTERNA

PROTOCOLO DE TESIS:

**“VARIABLES INDIRECTAS DE INSUFICIENCIA
SUPRARRENAL RELATIVA EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME HEPATORRENAL EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE 2016 A 2019”**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. EDUARDO RAMÍREZ BUTANDA

DIRECTOR:

DR. JOSÉ GOTÉS PALAZUELOS

Ciudad de México, julio de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

TÍTULO DE TESIS

"VARIABLES INDIRECTAS DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL RELATIVA EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME HEPATORRENAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE 2016 A 2019"

PRESENTA

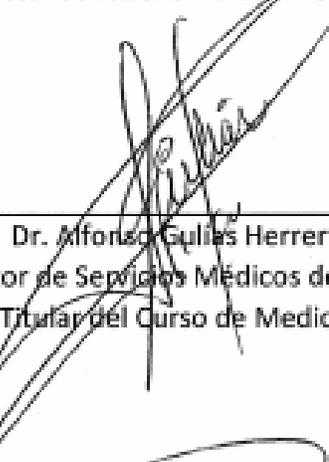
Eduardo Ramírez Butanda



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Alfonso Guillés Herrero
Subdirector de Servicios Médicos del INCMNSZ
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna



Dr. José Gotés Palazuelos
Médico Adscrito a la Dirección Médica del INCMNSZ
Responsable del Centro Institucional de Farmacovigilancia
Tutor de la tesis

DEDICATORIA

Les dedico este trabajo, sin su apoyo mi rumbo sería otro muy distinto.

Mi familia

Papá, Mamá, Alejandra y Ana Lucía

Ustedes han sido y serán mi más grande ejemplo, valorar la vida y lo importante de la misma se lo debo a ustedes. Siempre te siento conmigo papá.

Mi esposa, Salma

Con la que comparto todo, te agradezco infinitamente tu apoyo igual de infinito, juntos hemos hecho realidad nuestros anhelos más profundos, de ti aprendí una forma de amor que complementa a todo ser humano.

Mis amigos

Todos son importantes, cada uno de ustedes ha dejado su impronta en mí, les agradezco a todos mis amigos del Instituto y fuera de él tanto cariño que me manifiestan.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, a todas las personas que dedican su trabajo, esfuerzo y conocimiento para servir a los enfermos y a los que los rodean; ahí aprendí que un médico ejemplar es, ante todo, una buena persona.

Contenido

.....	2
Abreviaturas y acrónimos	7
Introducción	8
Antecedentes	9
Descripción del síndrome hepatorenal.....	9
Epidemiología.....	9
Fisiopatología	10
Diagnóstico.....	10
Tratamiento.....	13
Terlipresina	14
Noradrenalina	14
Midodrina y octreótide.....	14
Albúmina	15
Trasplante hepático ortotópico (THO)	15
Descripción del síndrome hepatoadrenal.....	15
Síndrome hepatoadrenal y hepatorenal: más que un juego de palabras.....	17
Variables indirectas de deficiencia de esteroides corticosuprarrenales	19
Acidosis metabólica con brecha aniónica normal como dato indirecto de insuficiencia suprarrenal en pacientes con cirrosis	22
Eosinofilia	22
Hipotensión.....	23
Hipoalfalipoproteinemia	23
Hipercalcemia	23
Planteamiento del problema.....	24
Pregunta de investigación.....	25
Justificación	25
Objetivos	25
General.....	25
Específicos	25
Metodología.....	25

Diseño del estudio.....	25
Horizonte temporal	25
Universo de estudio	26
Criterios de inclusión.....	26
Criterios de exclusión.....	26
Plan de análisis.....	26
Exposición de las variables.....	26
Resultados.....	28
Caracterización de los casos	29
Distribución por sexos.....	29
Distribución por edad	29
Características clínicas basales.....	29
Características clínicas del episodio	30
Características de laboratorio	30
Uso de diuréticos y variables indirectas de hipocortisolismo en pacientes con y sin hiperkalemia.....	31
Características de laboratorio de los pacientes con y sin AMNAG	32
Mortalidad	33
Discusión	33
Conclusiones	34
Limitaciones del estudio.....	34
Consideraciones éticas	35
Referencias bibliográficas	35

Abreviaturas y acrónimos

SHR: síndrome hepatorenal

SHA: síndrome hepatoadrenal

HHA: eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

LRA: lesión renal aguda

ICA: Club Internacional de la Ascitis

ICA-AKI: clasificación de la lesión renal aguda del Club Internacional de la Ascitis

CMC: cardiomiopatía cirrótica

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

MELD: modelo para enfermedad hepática avanzada

THO: trasplante hepático ortotópico

PBE: peritonitis bacteriana espontánea

TAM: tensión arterial media

CIRCI: insuficiencia de corticoesteroides relacionada a la enfermedad crítica

ACTH: hormona corticotropa

GTC: globulina transportadora de cortisol

SNS: sistema nervioso simpático

ADH: hormona antidiurética

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa

IL-1: interleucina 1

IL-6: interleucina 6

LPS: lipopolisacárido

CHC: carcinoma hepatocelular

CBP: colangitis biliar primaria

SIADH: secreción inapropiada de hormona antidiurética

ATR: acidosis tubular renal

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

HCO₃⁻: bicarbonato

NaHCO₃: bicarbonato de sodio

AMNAG: acidosis metabólica con brecha aniónica normal

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima revisión

HTD: hemorragia del tubo digestivo

HAI: hepatitis autoinmune

NASH: esteatohepatitis no alcohólica

CEP: colangitis esclerosante primaria

HVC: virus de hepatitis C

VHB: virus de hepatitis B

PCO₂: presión parcial de dióxido de carbono

Introducción

Los pacientes con cirrosis hepática, independientemente del grado, poseen una homeostasis muy distinta de aquellos pacientes con insuficiencia de otros órganos. Debido a que el hígado cumple diversas funciones tal como filtrar y almacenar sangre, metabolizar carbohidratos, proteínas, grasas y compuestos químicos extraños, formación de bilis, depósito de vitaminas, hierro y síntesis de los factores de la coagulación; todas ellas, funciones que guardan relación íntima. Por lo tanto, una vez que existe insuficiencia hepática, en este caso, debida a cirrosis, se ponen de manifiesto, de manera simultánea, numerosas alteraciones de las funciones corporales.

Una de las complicaciones directamente relacionada a mortalidad en pacientes con cirrosis es la lesión renal aguda (LRA), que puede ser desencadenada por múltiples estímulos: fármacos, hipovolemia, infecciones y el síndrome hepatorenal (SHR). Este último, con un mecanismo de aparición único: una vasodilatación esplácnica extrema seguida de una hipoperfusión renal no relacionada al estado de volemia (1).

El paciente que desarrolla un SHR posee una mortalidad casi igual a la del paciente con cirrosis hepática descompensada por cualquier causa, esto apunta a que independiente del tipo de descompensación, la causa final de la muerte en pacientes con cirrosis hepática presenta una relación directa con el desarrollo de dicho síndrome (2) (3).

La insuficiencia suprarrenal es un trastorno identificado desde hace ya mucho tiempo, aunque poco tomado en cuenta, que existe en los pacientes con cirrosis hepática avanzada y que se ha denominado como síndrome hepatoadrenal (SHA). Dicho síndrome se debe, en términos generales, a la disminución en el metabolismo de lípidos y al desajuste del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) en pacientes con cirrosis, que lleva a una menor producción de hormonas corticosuprarrenales (4). En fechas recientes, se ha demostrado que el hipocortisolismo relativo que existe en pacientes con situaciones extremas de estrés durante la sepsis, es uno de los factores que influyen en la vasodilatación exagerada que presentan los sujetos en su forma de presentación más extrema, el choque séptico. Además, la administración de esteroides exógenos mejora los parámetros hemodinámicos disminuyendo el requerimiento de apoyo vasopresor, días de estancia en la terapia intensiva y la mortalidad (5) (6).

Con base en lo anterior se formula la siguiente pregunta: ¿será que parte de los mecanismos fisiopatológicos que favorecen la vasodilatación esplácnica exagerada

del SHR sea algún grado de hipocortisolismo relativo y, por lo tanto, la aparición concomitante SHR-SHA?

El objetivo de este trabajo es describir, de forma retrospectiva, variables clínicas y de laboratorio de hipocortisolismo en pacientes con cirrosis y SHR, con el propósito de encontrar de forma indirecta la aparición del SHA en pacientes con SHR. Aunque el SHR puede ocurrir en el contexto de un paciente sin cirrosis hepática (por ejemplo, una hepatitis alcohólica en hígado no cirrótico), se decidió no incluir a pacientes sin cirrosis, ya que el SHR ha sido descrito únicamente en el contexto de cirrosis hepática.

Antecedentes

Descripción del síndrome hepatorenal

La LRA es un trastorno común en pacientes con cirrosis, con frecuencias reportadas de hasta 49% de los pacientes con cirrosis ingresados por complicaciones de la misma (1).

El SHR es una forma única de LRA en pacientes con cirrosis avanzada y su aparición en un factor de mal pronóstico, con un promedio de sobrevida de 3.4 meses aún con tratamiento correcto y oportuno (1).

Recientemente, la definición de LRA en cirrosis ha sido modificada a la par de la clasificación de dicha entidad en pacientes sin cirrosis, con la intención de realizar un diagnóstico más oportuno e instaurar un tratamiento más temprano que tenga impacto benéfico en la mortalidad. Esto llevó a que en el año 2012 el Club Internacional de la Ascitis (ICA, por sus siglas en inglés) realizara un consenso para redefinir la LRA en pacientes con cirrosis. Dicho consenso dio origen a la clasificación de la LRA en pacientes con cirrosis (ICA-AKI) que se ejemplifica en la tabla 1 (7).

Epidemiología

La incidencia del SHR en pacientes con cirrosis descompensada varía a lo largo del tiempo, siendo del 18% al año y del 39 % a los 5 años (8). A pesar de los avances en el entendimiento de su fisiopatología, prevención y tratamiento (tanto farmacológico y no farmacológico), su mortalidad actual, aún con el tratamiento farmacológico adecuado, sigue siendo elevada, con un promedio del 57% a los 3 meses (2).

Los pacientes que desarrollan la entidad por lo usual padecen una hepatopatía avanzada, con complicaciones previas en otros sistemas (encefalopatía hepática, hemorragia digestiva, ascitis con y sin episodios de peritonitis bacteria espontánea)

por lo que la prevalencia de la enfermedad está relacionada con el grado de insuficiencia hepática.

Fisiopatología

Debido a que el drenaje del sistema venoso profundo de la mitad inferior del cuerpo debe atravesar el hígado, es fácil comprender que cuando existe un impedimento a su paso por fibrosis, se favorece el aumento de la presión hidrostática de dicha zona, que da origen a los rasgos clínicos más representativos de la cirrosis avanzada: la ascitis y el edema de miembros inferiores. A nivel más básico, dicho aumento de la presión hidrostática trata de ser compensado por una mayor producción de sustancias vasodilatadoras a nivel hepático con la intención de franquear la obstrucción venosa al paso por el hígado. Con el paso del tiempo dicha producción de sustancias vasodilatadoras, principalmente óxido nítrico y en menor medida otras sustancias como el monóxido de carbono, glucagón, entre otros; contribuyen a una vasodilatación esplácnica (tanto arterial como venosa) exagerada que ocasiona un aumento de la capacitancia y una reducción en el volumen arterial efectivo. En el paciente con cirrosis en etapa compensada, la disminución del volumen arterial efectivo es contrarrestada, principalmente, por un aumento del gasto cardíaco. Sin embargo, en etapas más avanzadas dicha compensación se ve sobrepasada debido a una disminución de la capacidad contráctil del corazón y por lo tanto del aumento compensatorio del gasto cardíaco en la denominada cardiomiopatía cirrótica (CMC). Por contrarregulación, se produce una constante activación del sistema humoral renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), vasopresina y el sistema nervioso simpático, que favorecen la absorción renal de sal, agua, incremento del edema, y a una hipoperfusión renal que, en etapas iniciales, son contrarrestados por una mayor producción de sustancias vasodilatadoras a nivel renal que en etapas tardías son insuficientes, ocasionando una hipoperfusión por una vasoconstricción renal intensa, base de la LRA de etiología funcional propia del SHR (1) (9).

Diagnóstico

El diagnóstico actual del síndrome se basa en criterios clínicos y bioquímicos. Antes de enunciar los criterios diagnósticos es importante mencionar la importancia de valorar de forma adecuada la función renal en pacientes con cirrosis y algunas limitaciones actuales de dicha valoración:

1. Determinar la función renal es de vital importancia para establecer un pronóstico en pacientes con cirrosis, tal como lo incluye el modelo para enfermedad hepática avanzada (MELD).
2. Detectar de forma oportuna la LRA en esta población ayuda a iniciar un tratamiento oportuno.
3. La función renal en el paciente con cirrosis es difícil de valorar por los métodos convencionales.

4. Los pacientes suelen tener comorbilidades que afectan la función renal, por lo que no se puede ver desde un sólo modelo.

Algunas causas comunes de lesión renal aguda de pacientes con cirrosis es la inducida por nefrotóxicos (diuréticos, analgésicos, etc.), la asociada a comorbilidades relacionadas o no a la causa de cirrosis (consumo de alcohol, por ejemplo), la lesión renal post-paracentesis o la asociada a peritonitis bacteriana espontánea, sepsis, entre otros.

Es importante tomar en cuenta que existen problemas particulares en la determinación de la función renal en los pacientes con cirrosis y que la adecuada valoración de la misma es de vital relevancia para establecer un pronóstico (10). De acuerdo a las guías actuales, el diagnóstico de la LRA se basa en los niveles de creatinina sérica y el gasto urinario. En el 2012, debido al reconocimiento de la necesidad en unificar los criterios diagnósticos de LRA en pacientes con cirrosis, y tomando en cuenta que este grupo de pacientes tienen características particulares que hacen difícil catalogarlos igual que a la población con LRA sin cirrosis, se crearon los criterios diagnósticos de LRA en pacientes con cirrosis (ICA-AKI 2012) tal como se demuestra en la tabla 1, siendo conveniente resaltar que se excluyó al gasto urinario como marcador de lesión renal debido a la poca sensibilidad de este parámetro para determinar el grado de función renal en este subgrupo de pacientes (11), lo que deja a la creatinina sérica y su cambio con respecto a la basal como el parámetro más importante en el diagnóstico de LRA en pacientes con cirrosis. La medición de creatinina por los laboratorios está estandarizada a nivel mundial, lo que la vuelve ampliamente reproducible, y por lo tanto, es utilizada de manera universal como marcador de función renal. Ahora, es necesario considerar algunos aspectos para interpretar los valores de creatinina sérica en pacientes con cirrosis. Por ejemplo, debido a que la creatinina sérica es un reflejo directamente proporcional al porcentaje de masa muscular, los pacientes con cirrosis avanzada y sarcopenia pueden poseer creatinina sérica en rangos normales incluso en un estado de baja perfusión renal, por lo que se puede pasar por alto el deterioro de la función renal y con ello, la falta de implementación de maniobras terapéuticas tempranas. Además puede existir interferencia en el análisis de medición de creatinina debido a la reacción cruzada con otros elementos plasmáticos con niveles anormalmente elevados en pacientes con cirrosis, especialmente la bilirrubina (12).

Tabla 1. Criterios diagnósticos ICA-AKI 2012.

Definición de lesión renal aguda: incremento de la creatinina sérica que se sospeche haya sucedido en los 7 días previos, igual o mayor a 0.3 mg/dl o un incremento mayor o igual al 50 % de la basal.	
Etapas	Definición
1	Aumento igual o mayor a 0.3 mg/dl o un aumento de 1.5-2 veces la basal
1a	Creatinina al diagnóstico menor a 1.5 mg/dl
1b	Creatinina al diagnóstico igual o mayor a 1.5 mg/dl
2	Incremento de la creatinina sérica de 2-3 veces la basal
3	Incremento de la creatinina sérica más de 3 veces la basal o un valor mayor a 4 mg/dl o el inició de terapia de reemplazo renal

Nota: Debido a que en este subgrupo de pacientes el gasto urinario no representa una variable confiable del grado de lesión renal, no es tomada en cuenta a la hora de clasificarla.

La definición de los nuevos criterios diagnósticos por ICA-AKI ha llevado a la modificación de la clasificación tradicional del SHR (tipo 1 y 2), considerándose en la actualidad al SHR tipo 2 una entidad del mismo espectro que la enfermedad renal crónica, lo que llevó a la eliminación del SHR tipo 2, por lo tanto, en la actualidad el SHR no tiene grados. La tabla 2 enuncia los criterios diagnósticos actuales del SHR (7) (3).

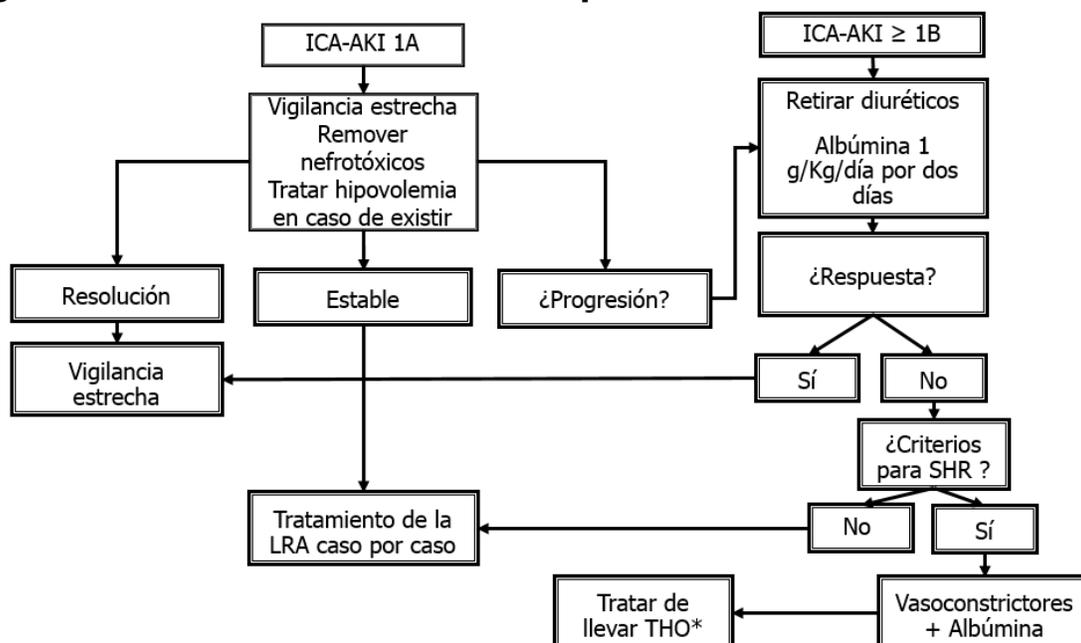
Tabla 2. Criterios diagnósticos actuales del SHR.

Cirrosis y ascitis
Diagnóstico de LRA de acuerdo a la clasificación ICA-AKI
Ausencia de choque
Ausencia de mejoría de la LRA (ICA-AKI Ib o mayor) posterior a 2 días consecutivos del retiro de nefrotóxicos y expansión del plasma con albúmina (1 g/Kg/día)
Ausencia de signos macroscópicos de enfermedad renal estructural*: -Ausencia de proteinuria (mayor a 500 mg/día) -Ausencia de hematuria (mayor a 50 eritrocitos por campo de gran aumento) -Riñones normales en la ultrasonografía

*La presencia de datos de enfermedad estructural no son excluyentes para el diagnóstico. Ya que el síndrome se puede presentar en paciente con función renal basal anormal.

Es importante resaltar que para diagnosticar el SHR es necesario que el paciente presente LRA y en caso de que la LRA sea 1b, esta no haya mejorado con expansión de volumen con albúmina (algoritmo 1) ya que si la LRA mejora con medidas generales y vigilancia estrecha, no será necesario realizar mayores estudios de abordaje u hospitalizar al paciente en la mayoría de los casos (7).

Algoritmo 1. Tratamiento de la LRA en pacientes con cirrosis.



*Trasplante hepático ortotópico

Tratamiento

Los pilares del tratamiento del SHR son la albúmina, vasoconstrictores y, en caso de falla a los primeros, el trasplante hepático ortotópico (THO); por lo que se recomienda que todo personal de salud que se enfrente ante un paciente con dicho diagnóstico, considere al paciente como potencial candidato a THO. Existen ciertas desventajas sobre la evidencia actual en el tratamiento del SHR debido a que casi todos los estudios con evidencia sólida se basan en los criterios diagnósticos previos del síndrome además de que dichos estudios contaban con criterios heterogéneos para definir respuesta a tratamiento (7).

La justificación para la utilización de los vasoconstrictores es contrarrestar la vasodilatación esplácnica, mejorando así la perfusión renal. La terlipresina, análogo de la vasopresina, es el más utilizado (es el que más incluyen en los ensayos clínicos). El uso de albúmina y el mecanismo fisiopatológico por el cual mejora la perfusión renal no está del todo dilucidado, pero una posible explicación es la mejoría del aumento del gasto cardíaco además de otros efectos pleiotrópicos como la inhibición de la formación de radicales libres de oxígeno y su efecto regulador de la inflamación, sobre todo en el contexto de SHR por peritonitis bacteriana espontánea (PBE). La combinación de albúmina y un vasoconstrictor mejora los desenlaces y se ha demostrado ser más efectiva en el tratamiento del SHR más que la administración aislada de albúmina (13).

Terlipresina

La terlipresina es un agonista de vasopresina y es el vasoconstrictor que tiene la mayor evidencia en el tratamiento del SHR, por lo que se considera el vasoconstrictor de elección para el manejo del SHR. Otro tipo de vasoconstrictores como la noradrenalina y midodrina, esta última, en combinación con octreótide, se recomienda cuando no hay terlipresina disponible. La dosis inicial de terlipresina es de 0.5 a 1 mg cada 4-6 horas, aumentado progresivamente a un máximo de 2 mg cada 4-6 horas en caso de una reducción menor del 25 % de la creatinina basal (3) (7), sin embargo, un estudio demostró que la administración en bolos de 0.5 mg cada 4 horas comparada con infusión continua de 2 mg/día no es diferente en mortalidad a 90 días y sí en la incidencia de efectos secundarios, sobre todo cardiovasculares, con una tendencia a favor de la infusión. Este estudio, aunque es pequeño, demostró que la dosis en infusión es al menos igual de efectiva que los bolos, se asoció a menores efectos adversos y a una menor dosis de terlipresina, y por lo tanto a menores costos (14).

Noradrenalina

No es el vasoconstrictor de elección, se recomienda su uso en centros con recursos limitados que no tengan acceso a terlipresina. Un estudio pequeño (46 pacientes) que comparó la eficacia de la noradrenalina *vs* terlipresina, cuyo objetivo primario fue el descenso de creatinina < 1.5 mg/dl en un seguimiento de 30 días, demostró una tendencia a una mayor disminución de los niveles de creatinina a los 15 días con terlipresina sin diferencia en la mortalidad a 30 días ($p=0.59$). En caso de utilizarla la meta es aumentar la tensión arterial media (TAM) más de 10 mmHg sobre la basal o un gasto urinario mayor 200 ml en las primeras 4 horas (15). En caso de no conseguir dicha meta se recomienda aumentar la dosis. Su uso se encuentra limitado por la colocación de un acceso venoso central y la aparición de un mayor número de efectos adversos y secundarios, principalmente arritmias (7).

Midodrina y octreótide

La midodrina es un profármaco de administración oral con actividad agonista sobre el receptor α_1 adrenérgico del sistema venoso y arteriolar, por lo que su mecanismo de acción es similar al de la noradrenalina. La combinación de midodrina con octreótide ha demostrado mejorar la función renal en pacientes con SHR. Dos estudios demostraron los efectos de dicha combinación y ambos revelaron mejoría de la función comparado con sujetos controles (16,17). En contraparte, un estudio controlado y aleatorizado que comparó la seguridad y eficacia de la combinación midodrina/octreótide *vs* terlipresina, mostró que la respuesta al tratamiento es mejor en aquellos pacientes que recibieron terlipresina comparado a la combinación con midodrina/octreótide (70.4 % *vs* 28.6 %, $p=0.01$) por lo que su eficacia es limitada (18). En la actualidad sólo se recomienda su uso en centros sin disponibilidad de terlipresina y noradrenalina.

Albúmina

La combinación de vasoconstrictores y albúmina ha demostrado ser superior en comparación a la sola administración de vasopresor por lo que es pilar en el tratamiento del SHR. Como se mencionó en el algoritmo 1, la administración de albúmina en pacientes con cirrosis y LRA ICA-AKI 1b o mayor está justificada desde un inicio, a dosis de 1 g/Kg/día durante dos días además del retiro inmediato de nefrotóxicos. A partir del segundo día, si el paciente cumple criterios para el diagnóstico de SHR, se debe iniciar infusión de albúmina, ahora a dosis de 20-40 g/día. Dicha infusión debe mantenerse hasta una respuesta completa (creatinina sérica menor a 1.5 mg/dl) o durante un máximo de 14 días, ya sea en el caso de respuesta parcial (disminución ≥ 50 con un valor final aún mayor que 1.5 mg / dl) o sin respuesta (7).

Trasplante hepático ortotópico

La mejor opción terapéutica en los pacientes que desarrollan SHR es el THO (19). En México, a pesar de que la cirrosis hepática es la segunda causa de muerte en la población económicamente activa, el número de THO que se realizan por millón de habitantes es de los más bajos de Latinoamérica. A partir del año 2003 se ha mantenido en una meseta de 100-150 trasplantes por año en todo el país, lo que significa que un pequeño porcentaje de los pacientes con SHR que requieran THO en el país lo podrán recibir (20). Por lo anterior, la optimización de la terapia médica, la investigación de nuevas opciones en el tratamiento farmacológico que tengan impacto en mortalidad de dichos pacientes es de gran importancia en países como el nuestro.

Descripción del síndrome hepatoadrenal

Desde 2008 se reconoce a la deficiencia de cortisol en pacientes críticos, sobre todo en el contexto de sepsis y choque séptico, como una entidad única que debe ser tratada. Dicho trastorno se conoce como insuficiencia de corticosteroides relacionada a la enfermedad crítica (CIRCI, por sus siglas en inglés). Sus mecanismos fisiopatológicos están relacionados con el ambiente de inflamación extrema característica de los pacientes críticos (5). De los aspectos más importantes que se han asociado a esta deficiencia de cortisol son una mala adaptación del eje HHA, la alteración en el metabolismo del cortisol y una resistencia tisular al mismo. Durante la sepsis y el choque séptico la activación no regulada de la inflamación que produce diversas citocinas y especies reactivas de oxígeno han demostrado tener efectos deletéreos en el eje HHA, las principales son el TNF α , IL-1 e IL-6. Esta última con efectos directos en la inhibición hipofisaria de la corticotropina (ACTH) ocasionando hipocortisolismo de origen central hasta en el 10-20 % de los pacientes con sepsis y hasta el 60 % en pacientes con choque séptico. Además se ha visto la regulación a la alza de la 11β –hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, enzima localizada principalmente en el riñón, cuya función es la conversión de cortisol a su

metabolito inactivo, la cortisona. Otro mecanismo es la aparición de zonas de necrosis o hemorragia en la glándula suprarrenal o, menos común, en la hipófisis (5,21,22). Algunos de los mecanismos propuestos se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Principales mecanismos asociados a la CIRCI.

Defecto	Mecanismo general	Mecanismos particulares
Alteración de la producción suprarrenal de cortisol	Necrosis/hemorragia	LRA, CID, Choque, TKI
	Inhibición de la esteroidogénesis	Autoinmunidad/Receptor tipo-Toll Fármacos (opioides, anti-fúngicos)
Alteración en la síntesis de CRH/ACTH	Necrosis/hemorragia	Choque, CID, tratamiento vasopresor
	Inhibición de la síntesis de ACTH	Apoptosis mediada por ON, cese abrupto de glucocorticoides exógenos, agentes psicoactivos o antimicrobianos
Alteración en el metabolismo del cortisol	Disminución del transporte del cortisol	Disminución de la producción hepática de albúmina y globulinas transportadoras de cortisol
Resistencia tisular al cortisol	Inadecuada actividad del RGC- α	Disminución de la expresión del receptor y activación excesiva del NF-Kappa B

CIRCI, insuficiencia de corticoesteroides relacionada a la enfermedad crítica; *LRA*, lesión renal aguda; *CID*, coagulación intravascular diseminada; *TKI*, inhibidores de tirocquinasa; *CRH*, hormona liberadora de corticotropina; *ACTH*, corticotropina; *ON*, óxido nítrico; *RGC- α* , receptor de glucocorticoide tipo alfa; *NF-Kappa B*, factor nuclear Kappa B.

La insuficiencia suprarrenal es común en pacientes con cirrosis hepática, independientemente si se asocia o no a sepsis. Dichas condiciones tienen en común la producción de mediadores proinflamatorios y niveles reducidos de apoproteína 1/lipoproteína de alta densidad. El mecanismo que se ha asociado con mayor fortaleza a la deficiencia de corticoesteroides suprarrenales en los pacientes con cirrosis es un menor aporte de sustrato (colesterol) a la propia glándula suprarrenal debido a una disminución en la producción del mismo y de sus lipoproteínas transportadoras, en especial HDL (4), aunque esto ha sido un hallazgo que no se ha encontrado de forma constante en ensayos clínicos (23). A pesar de la dificultad en establecer una prevalencia exacta debido a la falta de unanimidad para definir la

entidad, la prevalencia aproximada es de un 33 a 66 %, tanto en pacientes estables con cirrosis e inestables, mostrando una tendencia a ser más prevalente entre más avanzada sea la hepatopatía (4). La deficiencia relativa de corticoesteroides suprarrenales en pacientes con cirrosis ha sido ampliamente documentada, sin embargo, lo que sigue siendo controversial es el punto de corte de cortisol para establecer el diagnóstico.

Algunos puntos a discutir para comprender la dificultad en establecer un punto de corte de cortisol para establecer el diagnóstico son los siguientes (24):

1. En condiciones normales sólo el 10 % de cortisol se encuentra en forma libre, el resto se encuentra unido a proteínas, principalmente a globulina transportadora de cortisol (GTC).
2. Durante la enfermedad aguda hay una disminución de la concentración de globulina fijadora de corticoesteroides (reactante negativo), reducción de su afinidad de unión, lo que resulta en un aumento en la fracción libre activa de la hormona.
3. La globulina fijadora de corticoesteroides también baja en la enfermedad hepática, independientemente si el paciente se encuentra o no en estado crítico.
4. El estado proinflamatorio agudo puede ocasionar resistencia tisular a glucocorticoides.

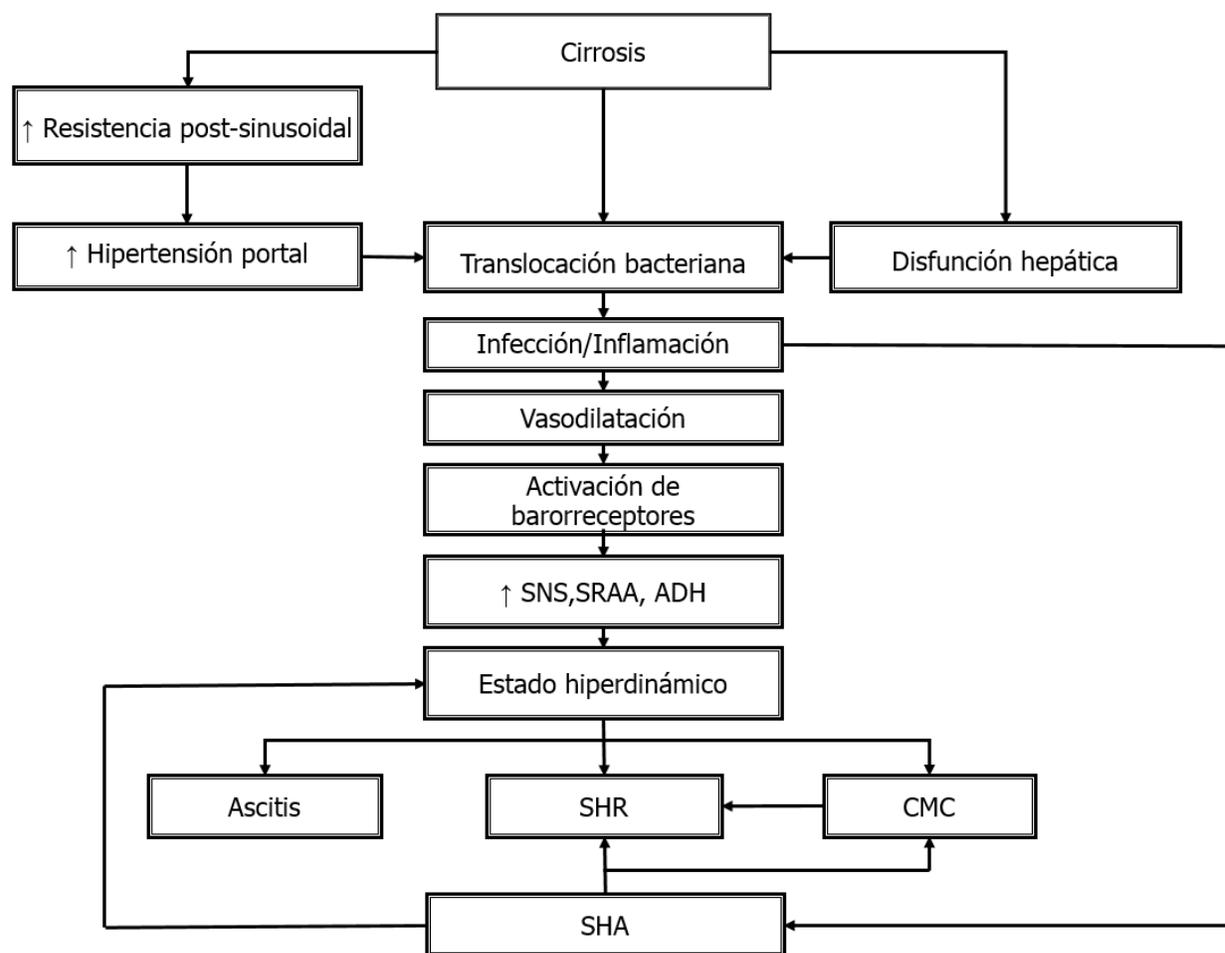
Todo ello apoya la postura de algunos grupos en no medir el cortisol total (ya que se incluye el unido a proteínas) por no ser un reflejo exacto de la actividad de los glucocorticoides, y en su lugar utilizar mediciones dinámicas como la diferencia entre el cortisol total basal y el medido posterior a la administración IV de 1 mcg de ACTH sintética (delta de cortisol) y utilizar un valor menor a 9 mcg/dl o un pico de cortisol menor a 18 mcg/dl como diagnóstico de la insuficiencia relativa de corticoesteroides ya que se ha observado que un delta de cortisol menor a 9 mcg/dl está asociado a peores desenlaces y que un nivel menor a 20 en el mismo escenario debe ser considerado anormal (25). Un estudio prospectivo encontró que un valor de cortisol basal menor a 12.8 mg/dl tiene una sensibilidad de 90 % con especificidad del 62 % para el diagnóstico del SHA (23).

Síndrome hepatoadrenal y hepatorenal: más que un juego de palabras

Como se mencionó previamente, la LRA es una de las complicaciones más graves que un paciente con cirrosis puede presentar y su forma más extrema, el SHR, conlleva una alta mortalidad a pesar de tratamiento apropiado. Debido a que el mecanismo fisiopatológico basal que da origen a la aparición del síndrome hepatorenal es una vasodilatación generalizada pero de predominio esplácnica surge la pregunta: ¿hasta qué punto la deficiencia de corticoesteroides en pacientes con cirrosis contribuye al desarrollo del SHR y los pacientes con SHA y SHR documentados reciben algún beneficio en administrar esteroides de manera

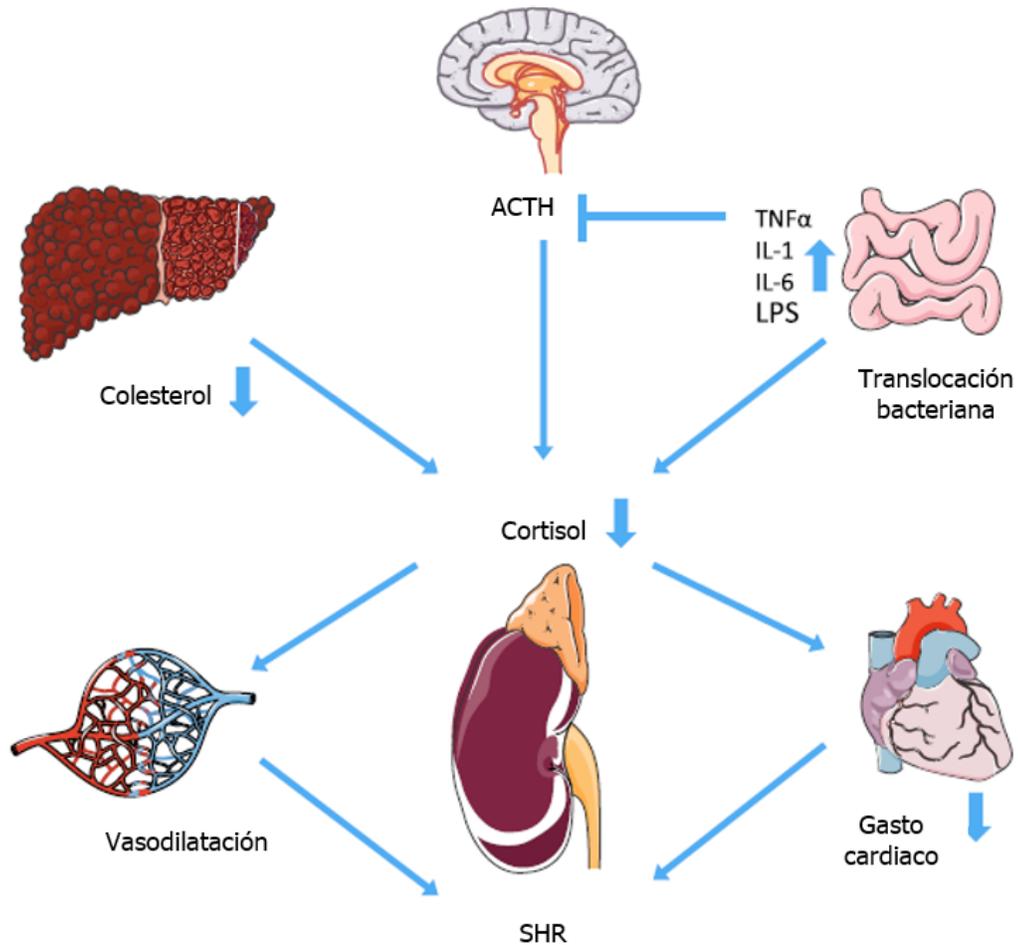
conjunta al manejo estándar el SHR?, esta duda científica tiene un sustento fisiológico plausible: para que el sistema vasoconstrictor y el gasto cardíaco funcionen de forma correcta es necesario una concentración y acción correcta de los glucocorticoides endógenos. En caso que sea así, se podría proponer a futuro agregar al manejo convencional del SHR un esteroide exógeno. La figura 1 incluye al SHA en la fisiopatología del SHR y la figura 2 muestra el rol del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en la aparición del SHR (26). Sin embargo, estudios prospectivos y retrospectivos no han analizado de forma directa esta asociación, por que realizar un estudio que analice este grupo de pacientes en particular es de particular importancia.

Figura 1. Esquema integral en la fisiopatología del SHR que incluye al SHA



SNS sistema nervioso simpático, *SRAA* sistema renina-angiotensina-aldosterona, *ADH* hormona antidiurética, *CMC* cardiomiopatía cirrótica

Figura 2. Rol del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en la aparición del SHR.



TNF α , factor de necrosis tumoral alfa; IL-1, interleucina 1; IL-6, interleucina 6; LPS, lipopolisacárido
 Modificado de Risør et al

Variables indirectas de deficiencia de esteroides corticosuprarrenales

Debido a que no todos los centros cuentan con los recursos para medición de cortisol, además de que su medición no forma parte del abordaje general del SHR; es mediante datos indirectos de deficiencia de glucocorticoides que se puede inferir si existe algún grado de insuficiencia suprarrenal relativa. Gracias a que conocemos los efectos corporales de los glucocorticoides endógenos se puede predecir qué manifestaciones se pueden presentar, tanto clínicas como de laboratorio, derivadas de la deficiencia relativa o absoluta de corticoesteroides. Si bien se sabe que la presentación clínica depende del tiempo y el grado de pérdida de la función suprarrenal, los hallazgos clínicos comunes de deficiencia suprarrenal incluyen pérdida de peso, anorexia, náusea, vómito, letargia y pérdida del vello púbico o axilar. Estos hallazgos que son muy poco específicos, se presentan de manera

frecuente los pacientes con cirrosis y que pueden ser explicados por entidades distintas a la deficiencia de corticoesteroides. En la insuficiencia suprarrenal primaria (afección directa de la glándula suprarrenal) las manifestaciones clínicas más prominentes son las debidas a la deficiencia de mineralocorticoides, las cuales incluyen hipotensión postural, calambres musculares y dolor abdominal. Las manifestaciones de laboratorio incluyen hipoglucemia o una reducción de los requerimientos de insulina en pacientes con uso previo, la hiponatremia, que se presenta en más del 90 % de los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria y la hiperkalemia, en otro 50 %, elevación de la creatinina sérica, hipercalcemia, anemia, eosinofilia y linfocitosis (27–29). Las elevaciones leves de la TSH con T4 normal es una presentación común y refleja la falta de inhibición de liberación de TSH que tienen los glucocorticoides más que hipotiroidismo primario. Es reconocido que los clínicos suelen fallar en reconocer o al menos sospechar la insuficiencia suprarrenal, sobre todo en pacientes con cirrosis, ya que algunas de las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la insuficiencia suprarrenal en dichos pacientes se pueden explicar bien por la propia hepatopatía, efecto secundario de fármacos de uso común en pacientes con cirrosis descompensada u otros procesos concomitantes como infecciones. La tabla 4 menciona las manifestaciones clínicas y de laboratorio comunes tanto en pacientes con cirrosis que pudieran ser explicadas por entidades distintas a un origen suprarrenal y, por lo tanto, pudieran hacer que no se sospeche de una deficiencia de corticoesteroides y por lo tanto del SHA y a continuación se explica, de manera más amplia, dos de los signos de laboratorio asociados a hipocortisolismo: la acidosis metabólica con brecha aniónica debido a una acidosis tubular renal (ATR) tipo IV y la eosinofilia.

Tabla 4. Signos y síntomas comunes a cirrosis e insuficiencia suprarrenal y su mecanismo.

Síntoma o signo	Mecanismo distinto a deficiencia suprarrenal	Mecanismo suprarrenal
Dolor abdominal	-Peritonitis bacteriana espontánea -Trombosis de la vena porta -Aparición de CHC -Complicaciones de CHC	-Sin causa clara
Hipotensión	-Vasodilatación sistémica propia del paciente con cirrosis -Choque séptico -Depleción de volumen por diuréticos, diarrea, vómito	-Falta de efecto óptimo de vasoconstrictores endógenos -Hipovolemia por natriuresis aumentada

Pérdida de peso	-Deficiencia en la síntesis de proteínas -Baja ingesta por depresión	-Disminución de la movilización de aminoácidos al músculo mediado por cortisol
Alteración en el estado de alerta	-Encefalopatía hepática -Choque séptico -Hiponatremia sintomática de etiología distinta a la suprarrenal -Neuroinfección	-Poco estudiado, pudiera ser por alteraciones celulares en la captación y metabolismo de glucosa -Hipoperfusión cerebral si asociado a crisis
Hiperpigmentación cutánea	-Como manifestación de la hepatopatía de base (CBP)	-Excesos de péptidos derivados de pro-opiomelanocortina (sólo en la insuficiencia suprarrenal primaria)
Hipoglucemia	-Baja ingesta -Efecto secundario de administración de insulina -Falla en la gluconeogénesis y baja reserva de glucógeno (propia hepatopatía y baja reserva muscular)	-Disminución de la estimulación de gluconeogénesis -Aumento de la utilización celular de la glucosa a nivel celular
Hiponatremia	-Efecto secundario de diuréticos -Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)	-Natriuresis aumentada (en primario) -Disminución de la inhibición de liberación de ADH por cortisol
Hiperkalemia	-Efecto secundario a diuréticos antagonistas de mineralocorticoides (ampliamente empleados en los pacientes con cirrosis con ascitis y/o edema) LRA	-Hipoaldosteronismo (ATR tipo IV)
Acidosis metabólica con anión gap normal	-Diarrea ATR distinta a la tipo IV (cuando no se presenta con hiperkalemia)	-Hipoaldosteronismo (ATR tipo IV)
Elevación de TSH con hormonas libres normales	-Hipotiroidismo subclínico	-Falta de inhibición de liberación de TSH que

		tienen los glucocorticoides
Eosinofilia ($\geq 500/\mu\text{mol}$)*	-Parasitosis	-Aumento de la vida media y de la proliferación

*Frecuentemente pasa inadvertida

Acidosis metabólica con brecha aniónica normal como dato indirecto de insuficiencia suprarrenal en pacientes con cirrosis

El hipoaldosteronismo (independientemente de la reninemia) es una de las causas de acumulación de ácidos sanguíneos debido a una disminución de la excreción urinaria de hidrógeno (H^+) por parte de la nefrona distal y por lo tanto de la aparición de una acidosis metabólica. Debido a que el origen de este tipo de acidosis metabólica es una falta de excreción de iones H^+ y no a una mayor producción de ácidos inorgánicos la brecha aniónica sérica es normal. Una de las herramientas más útiles para diferenciar si la acidosis metabólica con brecha normal se debe a pérdidas intestinales o renales de bicarbonato (HCO_3^-) es la determinación de la brecha aniónica urinaria (diferencia de la suma de la concentración del sodio y potasio en orina menos la del cloro). Ya que el principio de electroneutralidad de los líquidos corporales también aplica para la orina, los aniones deben ser igual a los cationes y por lo tanto la suma de los mismos debe dar un valor de cero. Tomando en cuenta lo anterior, se puede inferir la presencia o no de un anión o catión no medido: un gap urinario con valor negativo indica la presencia de un catión urinario no medido, presente, en igual magnitud al valor negativo, por lo tanto, brindado electroneutralidad. En el caso de las acidosis metabólicas con brecha aniónica normal, una brecha urinaria con valor negativo indica la presencia de un buffer urinario, en este caso en amonio (NH_4^+) y por lo tanto una adecuada respuesta renal a la acidosis, que orienta a las pérdidas digestivas de HCO_3^- como responsable. En cambio, un gap urinario con valor positivo, indica una respuesta renal anormal a la acidosis (falta de producción de NH_4^+), que orienta a el riñón como responsable, esto es, una acidosis tubular renal (ATR). En la práctica clínica habitual no suele ser necesario la medición del gap urinario cuando la historia clínica apoya a un origen intestinal de la misma, (diarrea, fístulas pancreáticas, biliares o intestinales) por lo que su medición se reserva a casos donde la historia clínica no es reveladora. Debido a que este tipo de acidosis de origen renal se debe a hipoaldosteronismo, la hiperkalemia (a menos que de manera concomitante exista una causa de hipokalemia, como el uso de diuréticos de asa) es una de sus manifestaciones (ATR tipo IV), con todo lo anterior, uno de los marcadores indirectos de deficiencia de corticoesteroides es la presencia de una ATR tipo IV (30).

Eosinofilia

La eosinofilia, definida como un conteo mayor o igual a 500 eosinófilos/ μL , es una de las alteraciones de laboratorio observada en los pacientes con deficiencia de

cortisol. A pesar de haber sido asociada a dicha entidad desde hace más de 50 años, ha sido poco explorada y replicada, con puntos de corte para definición de eosinofilia distintos ya que en algunos estudios con valores absolutos y en otros con valor relativo al conteo total de leucocitos mayor a 3% (31,32). Es tan difundida su asociación con la enfermedad de Addison que, está incluida en la nemotecnia de las causas de eosinofilia: NAACP (**N**eoplasias, **A**ddison, **A**lergias, enfermedades de la **C**olágena y **P**arásitos). A pesar de esto y saber que la insuficiencia suprarrenal primaria no es una de las causas comunes de eosinofilia, no está bien dilucidado qué tan frecuente está presente la eosinofilia en la insuficiencia suprarrenal. Uno de los pocos estudios que investigó la eosinofilia, de manera prospectiva, en este contexto, encontró que de 25 % de los pacientes críticos con 3% o más de eosinófilos, identificados por conteo celular electrónico, presentaron un menor delta de cortisol posterior a la administración de ATCH sintética en comparación a los sujetos sin eosinofilia, con una mejoría de los parámetros hemodinámicos en un 80 % de ellos posterior a la administración de hidrocortisona (32). Si bien la causa más común de eosinofilia no es la insuficiencia suprarrenal, detectarla, sin otra causa aparente (desórdenes alérgicos, enfermedades parasitarias, enfermedades autoinmunes o neoplasias mieloproliferativas crónicas) debe levantar sospecha de hipocortisolismo.

Hipotensión

Una de las características clínicas de los pacientes con insuficiencia suprarrenal, sobre todo en el contexto de crisis, es la hipotensión, tanto ortostática, espontánea o refractaria (que no mejora con el manejo inicial. En los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria esto puede ser más pronunciado debido a la deficiencia tanto de mineralocorticoide (hipotensión por hipovolemia debido a la pérdida renal de sal y agua) y glucocorticoide (la deficiencia de cortisol impide la correcta función del sistema vasoconstrictor endógeno)

Hipoalfalipoproteinemia

Las partículas de lipoproteína de alta densidad (HDL), de síntesis hepática, participan en el transporte de ésteres de colesterol, es este mecanismo transportador de partículas de colesterol LDL que le da sus propiedades anti-aterogénicas. El transporte de colesterol hacia la glándula suprarrenal para la síntesis de corticoesteroides se ve disminuido en la cirrosis, mecanismo relacionado a la aparición del SHA, aunque no replicado de manera constante en los estudios (4).

Hipercalcemia

La hipercalcemia se encuentra en aproximadamente el 6 % de los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria que se presentan en forma de crisis. Los mecanismos causales no son claros, por una parte se cree que la hipovolemia y la consiguiente reducción de la tasa de infiltración glomerular en los pacientes con crisis suprarrenal ocasionan una reducción en la cantidad de calcio filtrado en el glomérulo y un aumento de la reabsorción renal de calcio en el túbulo proximal. En

segundo lugar, la actividad enzimática de la 1-alfa-hidroxilasa puede aumentar en la insuficiencia suprarrenal con la subsecuente formación de calcitriol forma activa de la vitamina D y por lo tanto a una mayor absorción intestinal de calcio y un aumento de la resorción ósea de calcio (33).

Planteamiento del problema

La mortalidad del SHR casi iguala a la de los pacientes con descompensación de cirrosis hepática debido a ascitis (3), el hecho que el principal mecanismo fisiopatológico en la aparición del SHR sea el desarrollo de hipertensión portal pone de manifiesto que la mortalidad de los pacientes con cirrosis descompensada está directamente desarrollo del SHR.

El tratamiento farmacológico del SHR es en gran medida puente hacia un THO. Debido a la compleja logística, necesidad de recursos de alta especialización, tanto humana como tecnológica que implica la realización de un THO, la probabilidad de que un paciente con cirrosis avanzada pueda recibir este tipo de intervención es limitada en países como México.

Por lo anterior, buscar nuevas terapias farmacológicas que puedan mejorar el pronóstico de los pacientes con SHR sin pronto acceso a un THO es de gran importancia.

En 2017 el Centro Nacional de Trasplantes registró a 361 pacientes en lista de espera para recibir un THO, con un promedio anual de 372(34) pacientes en el período 2013 a 2017. De los 361 candidatos a 183 se les logró realizar THO (50 %), 15 (8 %) fueron de donador vivo y 168 (96 %) de donador fallecido. El hospital que más THO realizó fue el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) con un total de 47 (25 %) seguido del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con 27 (15 %) y del Centro Médico Nacional La Raza con 14 (8 %). Dichos datos muestran que sólo la mitad de los pacientes en lista de espera reciben un THO y que la disponibilidad para realizarlo está centralizada a la ciudad de México, con los problemas que esto implica para los pacientes candidatos a THO que viven fuera del centro del país (34).

Por lo anterior es de gran relevancia encontrar nuevas terapias que puedan mejorar la mortalidad del SHR en países de difícil acceso a THO. Una nueva forma de ver al SHR es la aparición de manera concomitante del SHA, determinar la frecuencia con la que los pacientes con SHR desarrollan SHA podría ayudar a identificar a un grupo de pacientes que se puedan beneficiar de la adición de terapia con glucocorticoides de manera conjunta al manejo estándar del SHR.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las variables indirectas de hipocortisolismo más frecuentes en pacientes mayores de 18 años hospitalizados con diagnóstico de cirrosis y SHR durante 2016 a 2019 en el INCMNSZ?

Justificación

Analizar datos indirectos de insuficiencia suprarrenal en pacientes con cirrosis y SHR es un paso inicial para realizar, de manera posterior, una confirmación de dicha asociación con parámetros de medición directa (cortisol sérico, delta de cortisol, etc.) y, en caso de ser así, proponer la adición de terapia glucocorticoide (tratamiento menos costoso y de fácil acceso) en el algoritmo del tratamiento del SHR.

Objetivos

General

Describir variables indirectas de hipocortisolismo en pacientes mayores de 18 años hospitalizados con diagnóstico de cirrosis y SHR del 2016 a marzo del 2019 en el INCMNSZ.

Específicos

1. Caracterizar a los pacientes según el grado de cirrosis con base en la clasificación Child-Pugh y MELD
2. Describir las variables asociadas a hipocortisolismo en los distintos grados de cirrosis.
3. Describir las variables asociadas a hipocortisolismo en los pacientes con diagnóstico de cirrosis y SHR que fallecieron durante el episodio de hospitalización.

Metodología

Diseño del estudio

1. Observacional
2. Descriptivo
3. Transversal
4. Retrospectivo

Horizonte temporal

1. 39 meses (del primero de enero 2016 al 15 de marzo del 2019).

Universo de estudio

1. Pacientes mayores de 18 años hospitalizados en el INCMNSZ que al momento del egreso hayan tenido el diagnóstico de cirrosis y SHR.

Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años hospitalizados durante 2016 a 2019 en el INCMNSZ que:
 - a. Al momento del egreso hayan tenido el diagnóstico de cirrosis y SHR
 - b. Tengan registradas variables indirectas de hipocortisolismo en el expediente físico o electrónico.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con:
 - a. Consumo de corticoesteroides en los últimos tres meses documentado en el expediente físico o electrónico.
 - b. Historia previa de enfermedad hipotalámica-pituitaria o adrenal documentada.
 - c. Diagnóstico de choque séptico al momento del diagnóstico de LRA o SHR
 - d. Enfermedad renal crónica avanzada (a partir de clasificación KDIGO G3 en adelante) documentada previa al ingreso.
 - e. Cualquier modalidad de terapia sustitutiva de la función renal (diálisis peritoneal o hemodiálisis).
 - f. Consumo de bicarbonato en cualquiera de sus formas previo al ingreso.
 - g. Episodios recurrentes en el mismo paciente, se tomará sólo el primer episodio documentado.
 - h. Datos incompletos o incorrectos en el expediente físico o electrónico.

Análisis estadístico

Se obtuvieron datos del expediente clínico electrónico a partir del 2016, debido a que a partir de dicha fecha se estandarizó el sistema de datos clínicos electrónico. Cuando la información electrónica fue insuficiente, se complementó con la del expediente físico. Se tomaron en cuenta sólo las variables iniciales (la llegada al servicio de urgencias u hospitalización) al momento de la detección de LRA. Las variables se reportan en medidas de tendencia central, frecuencias y porcentajes. Se realizó prueba T de student para diferencia entre las medias de las variables bioquímicas entre grupos sin y con variables indirectas de hipocortisolismo. Para dicho análisis se utilizó el programa microsoft excel en su versión 2010.

Exposición de las variables

1. Hipotensión: Presión arterial sistólica menor a 60 mmHg.
2. Hipoglucemia: Glucosa al azar menor a 70 mg/dl.

3. Hiponatremia: Sodio corregido por glucosa igual o menor a 134 mEq/L. Se tomaran sólo el medido por gasometría.
4. Hiperkalemia: Potasio sérico mayor a 5 mEq/L.
5. Brecha aniónica sérica: Resultado de la resta del sodio medido por gasometría arterial o venosa menos el cloro y el bicarbonato, todos en mmol/L. Por cada descenso de albúmina menor 4 g/dl se sumará 2.5 mml/L. Su valor normal es de 8-12 mmol/L.
6. Acidosis metabólica con brecha aniónica normal: Bicarbonato menor a 17 mmol/L en gasometría arterial (valores ajustados a la ciudad de México) con brecha aniónica corregida por albúmina sérica menor a 12 mmol/L.
7. Brecha aniónica urinaria: Resultado de la suma del potasio y del sodio urinario menos el cloro, todos en mmol/L, puede dar un resultado positivo o negativo, independiente de la magnitud.
8. Eosinofilia: Cuenta de eosinófilos totales en la biometría hemática mayor o igual a 500/mcl.
9. Sepsis: Infección o sospecha de la misma además de un puntaje de la evaluación secuencial de la falla orgánica (SOFA, por sus siglas en inglés) igual mayor a 2 o un cambio con respecto al basal igual o mayor a 2.
10. Hipercalcemia: Calcio corregido por albúmina mayor a 10.3 mg/dl.
11. Calcio corregido: Adición de 0.8 mg/dl al calcio total por cada gramo de albúmina sérica menor a 4 g/dl.
12. Colesterol HDL: Lipoproteína de alta densidad, expresada en mg/dl.
13. Colesterol total: Medición del colesterol total, expresado en mg/dl.
14. Triglicéridos: Ésteres de una molécula de glicerol y ácidos grasos libres. Expresado en mg/dl.
15. LDL: Lipoproteína de baja densidad expresada en mg/dl.
16. HTD: Evidencia de sitio de hemorragia del tubo digestivo por medio endoscópico en cualquier momento la hospitalización.
17. PBE: Evidencia de conteo de linfocitos polimorfonucleares en líquido de ascitis mayor o igual a 250/ml (habiendo descartado causas secundarias) y cultivo positivo de dicho líquido o bien, la presencia aislada de cualquiera de los dos criterios anteriores con clínica de peritonitis fue considerada PBE.

* Los resultados de laboratorio fueron obtenidos por medio de las técnicas de medición estándar del laboratorio del INCMNSZ. Todas las variables obtenidas por gasometría fueron de muestra arterial.

Resultados

Se analizaron un total de 111 episodios con diagnóstico de SHR (clasificación CIE-10 K767) otorgados por el departamento de estadística del INCMNSZ del primero de enero 2016 al 15 de marzo del 2019. Es importante mencionar que cada vez que un paciente egresa de algún área del hospital (terapia intensiva, intermedia u hospitalización) se cataloga como un nuevo egreso (aunque se trate del mismo episodio de hospitalización), por lo que en algunos pacientes se encontró más de un episodio de hospitalización para el mismo padecimiento. Para fines de este estudio únicamente se tomaron en cuenta los datos del primer episodio registrado. Del total de episodios, se excluyeron 61, siendo la causa más frecuente episodios subsecuentes en el 46 %, el resto de las causas de muestran en la tabla 5.

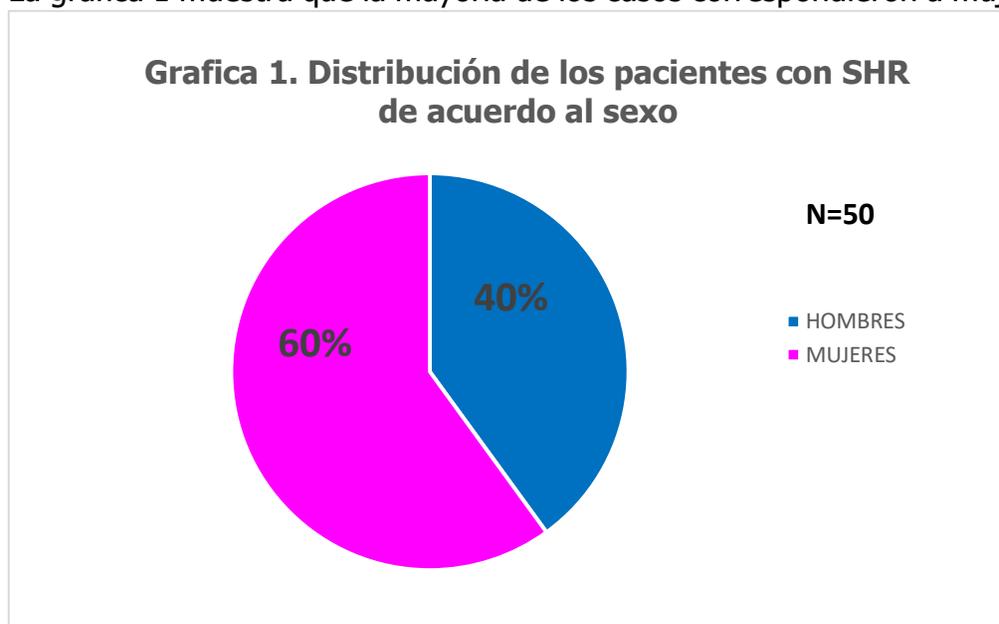
Tabla 5. Motivos de exclusión de episodios.

MOTIVO DE EXCLUSIÓN	TOTAL	PORCENTAJE
Episodio subsecuente	28	46%
Diagnóstico incorrecto	8	13%
Consumo esteroides	7	11%
Falta de información	7	11%
Enfermedad renal crónica avanzada	4	7%
Choque séptico	3	5%
Registro (número de expediente) incorrecto	2	3%
Enfermedad hipotalámico-pituitaria	1	2%
Terapia sustitutiva renal	1	2%
TOTAL	61	100%

Caracterización de los casos

Distribución por sexos

La gráfica 1 muestra que la mayoría de los casos correspondieron a mujeres (60 %).



Distribución por edad

El promedio de edad fue de 58 años (tanto para hombres como para mujeres), con una mínima de 31 para los hombres y de 38 para las mujeres, y una máxima de 76 para los hombres y de 75 para las mujeres.

Características clínicas basales

La tabla 6 describe las características clínicas basales de los pacientes, es relevante mencionar que el promedio de edad entre mujeres y hombres fue el mismo.

Tabla 6. Características clínicas basales de los pacientes con SHR.

Variable	Mujeres (n=30)	Hombres (n=20)	Total (n=50)	Porcentaje del total
Promedio de edad	58	58	58	NA
Diabetes	11	5	16	32%
CHILD A	0	1	1	2%
CHILD B	4	8	12	24%
CHILD C	16	21	37	74%
Promedio de MELD	22	23	22	NA
Etiología				
Alcohol	0	7	7	14%
CBP	6	0	6	12%
CBS	2	1	3	6%
CEP	0	1	1	2%

Criptogénica	5	5	10	20%
HAI	5	0	5	10%
NASH	4	2	6	12%
Sobreposición CPB/HAI	2	0	2	4%
Infección por VHC	0	1	1	2%
Infección por VHB	6	3	9	18%
Consumo de diuréticos				
De asa	9	16	25	50%
Ahorrador de potasio	8	18	26	52%

CBP, colangitis biliar primaria; *CBS*, colangitis biliar secundaria; *CEP*, colangitis esclerosante primaria; *HAI*, hepatitis autoinmune; *NASH*, esteatohepatitis no alcohólica; *HVC*, virus de hepatitis C; *VHB*, virus de hepatitis B.

Características clínicas del episodio

Las características clínicas de los pacientes al momento del diagnóstico de LRA (que con el paso del tiempo cumplió criterios de SHR) se describen en la tabla 7. Todas ellas son al momento del diagnóstico, excepto la HTD y la presencia de PBE, ya que éstas suelen diagnosticarse posterior a un abordaje más exhaustivo (panendoscopia, reporte de cuenta leucocitaria y cultivo de líquido de ascitis), por lo que se tomaron en cuenta si se presentaron durante cualquier momento de la hospitalización.

Tabla 7. Características clínicas de los pacientes durante el episodio.

Variable	Mujeres (n=30)	Hombres (n=20)	Total (n=50)	Porcentaje del total
Hipotensión	11	3	14	28%
Dolor abdominal	16	2	18	36%
Alteración del estado de alerta	14	7	21	42%
HTD	7	3	10	20%
PBE	9	3	12	24%

HTD, hemorragia del tubo digestivo (alto o bajo); *PBE*, peritonitis bacteriana espontánea.

Variables de laboratorio

La tabla 8 describe el valor promedio con intervalo de confianza al 95% de las variables de laboratorio por sexo. Se puede observar una distribución homogénea de las mismas.

Tabla 8. Variables de laboratorio por sexo.

Variable	Mujeres (n=30) Promedio (IC al 95%)	Hombres (n=20) Promedio (IC al 95%)	Total (n=50)	Porcentaje del total
Sodio sérico (mEq/L)	127 (116-140)	129 (121-135)	NA	NA
Potasio sérico (mEq/L)	4.7 (3.3-6.8)	4.7 (3.1-6.45)	NA	NA
Cloro (mEq/L)	104 (95-117)	105 (95-116)	NA	NA
Creatinina sérica (mg/dl)	2.24 (1.3-5.3)	2.2 (1.3-4.2)	NA	NA
pH	7.4 (7.3-7.56)	7.4 (7.2-7.5)	NA	NA
HCO ₃ (mEq/L)	16.2 (10.1-24.9)	16.4 (9.6-24.3)	NA	NA
PCO ₂ (mmHg)	25.6 (19-44)	26.7 (20-44.9)	NA	NA
Albúmina (g/dl)	2.6 (1-9-3.7)	2.7 (1.7-4.8)	NA	NA
Brecha aniónica (mEq/L)	10.7(5.9-21.3)	10.6 (0-23)	NA	NA
Presencia de AMNAG	12	5	17	34%
Glucosa sérica (mg/dl)	135 (82-369)	122 (65-255)	NA	NA
Presencia de hipoglucemia	1	1	2	4%
Conteo de eosinófilos (células/mcl)	79 (0-756)	76 (0-360)	NA	NA
Presencia de eosinofilia	1	0	1	2%
Calcio sérico corregido	10.2 (9.2-14.8)	9.7 (7.8-10.7)	NA	NA

HCO₃, bicarbonato; *PCO₂*, presión parcial de dióxido de carbono; *AMNAG*, acidosis metabólica con brecha aniónica normal.

Uso de diuréticos y variables indirectas de hipocortisolismo en pacientes con y sin hiperkalemia

La tabla 9 describe las variables indirectas de hipocortisolismo en los pacientes con y sin hiperkalemia. Se encontraron 17 pacientes con hiperkalemia y 33 sin hiperkalemia al momento del diagnóstico de la LRA, 29% de los primeros y 67 % de los segundos se encontraban bajo tratamiento con diuréticos ahorradores de

potasio. Un mayor porcentaje de los pacientes con hiperkalemia presentaron AMNAG en comparación a los pacientes sin hiperkalemia (59 vs 21 %).

Tabla 9. Variables indirectas de hipocortisolismo en pacientes con y sin hiperkalemia.

Variable	Hiperkalemia (n=17)		Sin hiperkalemia (n=33)	
	Total	Porcentaje (%)	Total	Porcentaje (%)
Uso de diurético ahorrador potasio	5	29	22	67
Uso de diurético de asa	6	35	19	58
AMNAG	10	59	7	21
Hipoglucemia	1	6	0	0
Eosinofilia	0	0	1	3
Hipercalcemia	7	41	6	18
Hipotensión	5	29	9	27
Dolor abdominal	3	18	4	12

*AMNAG, acidosis metabólica con brecha aniónica normal

Características de laboratorio de los pacientes con y sin AMNAG

Las variables de laboratorio entre los pacientes con y sin AMNAG se describen en la tabla 10.

Tabla 10. Variables de laboratorio entre pacientes con y sin AMNAG.

Variable	Con AMNAG (n= 17)			Sin AMNG (n= 33)			p
	Media	DE	IC 95 %	Media	DE	IC 95 %	
Sodio sérico (mEq/L)	127.8	6.8	126.0- 129.7	126.8	7.2	121.6-136.0	NS
Potasio sérico (mEq/L)	4.8	1	4.5-5.1	4.5	0.9	3.6-5.3	0.004
Cloro (mEq/L)	104.4	6.5	102.5-106.2	103.4	6.5	97.0-109.9	NS
Creatinina sérica (mg/dl)	2.2	0.9	2.0-2.5	2	0.7	1.3-2.8	0.005
pH	7.4	0.1	7.4-7.4	7.4	0.1	7.4-7.5	NS
HCO ₃ (mEq/L)	16.4	4.2	15.2-17.6	18.1	4.1	14.0-22.2	0.0001
PCO ₂ (mmHg)	25.9	5.9	24.3-27.5	26.8	6	20.7-32.8	NS
Albúmina (g/dl)	2.6	0.6	2.5-2.8	2.6	0.6	1.9-3.2	NS

Brecha ainiónica (mEq/L)	10.5	4.8	9.2-11.8	10.9	5.5	5.4-16.4	NS
Glucosa (mg/dl)	130.6	59.7	114.1-147.2	122.7	40.4	82.3-163.1	NS
Eosinófilos (células/mcl)	78.4	125.8	43.6-113.3	58.9	75.8	0-134.7	NS
Calcio corregido (mg/dl)	9.8	1.6	9.4-10.3	9.8	1.9	8.0-11.7	NS
Colesterol total (mg/dl)	111.8	67.7	93.0-130.6	112.3	57.1	55.3-169.4	NS
Colesterol HDL (mg/dl)	26.4	18.2	21.3-31.4	26.4	15.1	11.3-41.4	NS
Colesterol LDL (mg/dl)	66.4	51	80.5	66.2	54.9	20.3-112.1	NS
Triglicéridos (mg/dl)	102.4	62.7	85.0-119.8	100.2	67.5	32.7-167.7	NS

DE, desviación estándar; IC, intervalo de confianza al 95 %.

Mortalidad

Se registraron un total de 27 defunciones, que representan una mortalidad del 54 %. La media de días transcurridos a partir del diagnóstico de la LRA hasta la defunción fue de 46. De las 27 defunciones, 21 (77%) fueron clasificación Child C, 6 (23 %) B y ninguno A. Del total de defunciones 11 tuvieron AMNAG al momento de la LRA, de ellos, 4 (36 %) correspondieron a Child B y 7 (64 %) a C.

Discusión

Se analizaron un total de 50 pacientes con diagnóstico de cirrosis y SHR con episodio registrado del año 2016 al 2019 que fueron atendidos en el INCMNSZ. El 60 % de los pacientes analizados eran mujeres, sin diferencia entre edad con los hombres. La gran mayoría tenían una hepatopatía avanzada, con un Child C en el 79 % de los casos, Child B en el 24 % y sólo un 2 % con Child A. La mortalidad del SHR en el grupo analizado no difirió con la reportada a nivel internacional (2). Con respecto a la presencia de variables indirectas de hipocortisolismo, se encontró, que de las clínicas, menos de la mitad de los pacientes las presentó (42 % alteración del estado de alerta, 36 % dolor abdominal y un 28 % hipotensión), tomando en cuenta que la presencia de dichas variables clínicas pueden ser causadas por un número muy amplio de entidades (entre las más importantes, encefalopatía hepática mínima, peritonitis bacteriana espontánea y vasodilatación sistémica propia de los pacientes con cirrosis hepática avanzada), es difícil encontrar alguna asociación entre ellas y el hipocortisolismo.

De manera interesante, de los 17 pacientes con hiperkalemia, hubo un mayor porcentaje de pacientes con AMNAG en comparación de los que no tenían

hiperkalemia (59 % vs 21 %) y sólo un 29 % de los pacientes que se presentaron con hiperkalemia se encontraban consumiendo diuréticos ahorradores de potasio en comparación de un 67 % de los pacientes que se presentaron sin hiperkalemia, lo que abre la posibilidad de que la AMNAG en dichos pacientes se deba a un mecanismo distinto al propio diurético (p.ej. hipocortisolismo), ante la ausencia de diarrea crónica (ya que fue un criterio de exclusión para ingresar al análisis). Entre los pacientes con y sin AMNAG no hubo diferencia entre el resto de las variables indirectas de hipocortisolismo excepto la presencia de mayores niveles de creatinina en el grupo con AMNAG ($p=0.005$). Es interesante destacar que la media de colesterol HDL incluyendo a todos los pacientes analizados fue muy baja (26.4 mg/dl), sin encontrar diferencia entre los pacientes con y sin AMNAG, es relevante mencionar que la hipoalfalipoproteinemia adquirida de los pacientes con cirrosis avanzada ha sido involucrada en el desarrollo del SHR, sin embargo, dicho hallazgo no ha sido replicado en todos los estudios donde se analiza dicha variable.

Conclusiones

El presente estudio describió las variables indirectas de hipocortisolismo en pacientes con cirrosis y SHR con la intención encontrar la presencia, de manera concomitante, la presencia de SHA. Se encontró que la AMNAG pudiera ser uno de los indicadores a buscar en un estudio ulterior con delta de cortisol (estándar en el diagnóstico actual del SHR), ya que esta variable es de fácil acceso (sólo se necesita una gasometría y medir albúmina) y reproducible. Debido al diseño del estudio, no es posible hacer relación de causalidad, sin embargo, se espera que dicho estudio sirva de base para la realización de un estudio prospectivo con medición de cortisol y su cambio posterior a la administración de ACTH sintética en pacientes con cirrosis y LRA/SHR así como la medición de desenlaces clínicos relevante como mortalidad, días de estancia, necesidad de terapia de reemplazo renal, etc.

Limitaciones del estudio

1. Tamaño de la muestra: es pequeño, con una representación que no se puede generalizar.
2. Diseño: al ser un estudio retrospectivo la información obtenida para el mismo depende sólo de lo recabado en el expediente. Por ejemplo, se dio por hecho que todos los pacientes residían en la Ciudad de México y, por lo tanto, los valores de HCO_3^- que se consideraron para la presencia de acidosis metabólica fueron los ajustados a la Ciudad de México. Debido a que en el ICMNSZ se atienden pacientes de todo el país, es posible que se hayan excluido casos de AMNAG de pacientes que acudieron al Instituto provenientes de sitios a nivel del mar.

3. Perspectiva del Sistema de Salud: este estudio se realizó en un solo centro, por lo que las características de los pacientes pueden estar sesgadas debido a los criterios de ingreso al Instituto (por ejemplo, una mayor presencia de enfermedades autoinmunes como causa de la cirrosis).
4. Sub-registro: existe la posibilidad de haber incluido pacientes con criterios de exclusión debido a una falta de registro de los mismos en el expediente físico o electrónico.

Consideraciones éticas

El protocolo de investigación para la realización de esta tesis fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ con la clave SME-3050-19-19-1.

Referencias bibliográficas

1. G. Low, G.J.M Alexander. Hepatorenal syndrome: Aetiology, Diagnosis and treatment. *Med Hyg.* 2002;60(2402):1514–6.
2. Allegretti AS, Ortiz G, Wenger J, Deferio JJ, Wibecan J, Kalim S, et al. Prognosis of Acute Kidney Injury and Hepatorenal Syndrome in Patients with Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *Int J Nephrol.* 2015;2015:1–9.
3. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol [Internet].* 2018;69(2):406–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818319664>
4. Marik PE, Gayowski T, Starzl TE. The hepatoadrenal syndrome: A common yet unrecognized clinical condition. *Crit Care Med.* 2005;33(6):1254–9.
5. Annane D, Pastores SM, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, et al. Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI): A narrative review from a multispecialty task force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care Med.* 2017;45(12):2089–98.
6. Annane D, Bellissant E, Pe B, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating severe sepsis and septic shock. 2010;(12).
7. Solé C, Pose E, Solà E, Ginès P. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. *Liver Int.* 2018;38(11):1891–901.
8. Munir S, Waseem M. Addison Disease. [actualizado el 22 de noviembre del 2018]. En: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441994/..](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441994/)*

9. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology and Management. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006;1(5):1066–79. Available from: <http://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.01340406>
10. Rognant N, Lemoine S. Evaluation of renal function in patients with cirrhosis: Where are we now? *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2533–41.
11. Wong F. Acute renal dysfunction in liver Cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;9(12):830–2.
12. Cholongitas E, Shusang V, Marelli L, Nair D, Thomas M, Patch D, et al. Review article: Renal function assessment in cirrhosis - Difficulties and alternative measurements. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(7):969–78.
13. Sanyal AJ, Boyer TD, Frederick RT, Wong F, Rossaro L, Araya V, et al. Reversal of hepatorenal syndrome type 1 with terlipressin plus albumin vs. placebo plus albumin in a pooled analysis of the OT-0401 and REVERSE randomised clinical studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(11):1390–402.
14. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology*. 2016;63(3):983–92.
15. Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized study. *J Hepatol* [Internet]. 2012;56(6):1293–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.01.012>
16. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Con P, Caregaro L, et al. The treatment of the type 1 hepatorenal syndrome (HRS) with the combined administration of midodrine and octreotide. *J Hepatol*. 2002;28:70.
17. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2004;40(1):55–64.
18. Lehmann-horn K, Sagan SA, Bernard CCA, Sobel A, Zamvil SS, Wanna AGB, et al. This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please c. *Laryngoscope*. 2014;(August):2–31.
19. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1*. *Liver Transplant*. 2011;17(11):1328–32.
20. Vilatobá M, Mercado MÁ, Contreras-Saldivar AG, Leal-Villalpando RP, Zamudio-

- Bautista J, García-Juárez I, et al. Centro de trasplante hepático en México con bajo volumen y excelentes resultados. *Gac Med Mex*. 2017;153(4):443–51.
21. Vassiliadi DA, Dimopoulou I, Tzanela M, Douka E, Livaditi O, Orfanos SE, et al. Longitudinal assessment of adrenal function in the early and prolonged phases of critical illness in septic patients: Relations to cytokine levels and outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4471–80.
 22. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, et al. Reduced Cortisol Metabolism During Critical Illness. *Surv Anesthesiol*. 2014;58(1):8–9.
 23. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Piro S, Rabuazzo AM, et al. Assessment of adrenocortical reserve in stable patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2011 Feb;54(2):243–50.
 24. McDondal J.A. Hypothalamic-pituitary adrenal function in end-stage non-alcoholic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1993;8(3):247–53. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L23165430>
 25. Annane D, Sébille V, Troché G, Raphaël JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *J Am Med Assoc*. 2000;283(8):1038–45.
 26. Risør LM, Bendtsen F, Møller S. Immunologic, hemodynamic, and adrenal incompetence in cirrhosis: impact on renal dysfunction. *Hepatol Int*. 2015;9(1):17–27.
 27. 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.
 28. Burke MP, Opeskin K. Adrenocortical insufficiency. *Am J Forensic Med Pathol* [Internet]. 1999;20(1):60–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-595X\(85\)80084-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-595X(85)80084-0)
 29. Montgomery ND, Dunphy CH, Mooberry M, Laramore A, Foster MC, Park SI, et al. Diagnostic complexities of eosinophilia. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(2):259–69.
 30. Sharma S, Gupta A, Saxena S. Comprehensive clinical approach to renal tubular acidosis. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(4):556–61.
 31. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med*. 2014;275(2):104–15.

32. Brindley PG. Medical simulation for severe sepsis: improving both factual knowledge and crisis management skills. *Crit Care*. 2008;12(Suppl 5):P1.
33. Nair GK, Simmons DL. Adrenal Insufficiency presenting as hypercalcemia. *Hosp Physician*. 2002;(January):33–6.
34. Anual R, Donaci DE, En T. Centro Nacional de Trasplantes Reporte Anual 2017 de Donación y Trasplantes en México. 2017;65. Available from: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/289636/Presentacion_anual_2017.pdf