



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS
DE POSTGRADO

**EFFECTO DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL Y SU EFECTO EN LA
MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CIRRÓTICOS DESCOMPENSADOS
DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

”
TESIS DE POSGRADO

PRESENTADA POR

DR. ANDY GABRIEL RIVERA FLORES

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGIA

INVESTIGADORA RESPONSABLE Y ASESORA DE TESIS
DRA. SCHEREZADA MARIA ISABEL MEJIA LOZA

Ciudad de México, Julio 2018

NUMERO DE REGISTRO DEL PROTOCOLO HJM: 0385/17-R



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD

**EFFECTO DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL Y SU EFECTO EN LA
MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CIRRÓTICOS DESCOMPENSADOS
DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGIA

INVESTIGADOR RESPONSABLE Y ASESORA DE TESIS
DRA. SCHEREZADA MARIA ISABEL MEJIA LOZA

TESISTA
DRA. ANDY GABRIEL RIVERA FLORES

SERVICIO PARTICIPANTE
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA

PROFESOR TITULAR
D R. FELIPE ZAMARRIPA DORSEY

NUMERO DE REGISTRO DEL PROTOCOLO: HJM: 0385/17-R

HOJA DE AUTORIZACION

DR. JAIME MELLADO ABREGO
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. FELIPE ZAMARRIPA DORSEY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA

DRA. SCHEREZADA MARIA ISABEL MEJIA LOZA
INVESTIGADORA RESPONSABLE Y ASESORA DE TESIS

NUMERO DE REGISTRO DEL PROTOCOLO: HJM: 0385/17-R

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Primeramente a **Dios** por siempre estar a mi lado y brindarme muchas bendiciones y oportunidades para culminar mis estudios.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Hospital Juárez de México por ser las prestigiosas instituciones que me dieron la oportunidad de formarme en esta hermosa especialidad.

Con amor a mi madre **Norma Marcia Flores Suazo (Obesi)** por su apoyo durante todos los años de mi vida, Mi padre **Elio Rivera (QDDG)** por ser el ejemplo en esta hermosa carrera ya que para mí fue y será el mejor médico que haya conocido. Mis Hermanos **Daniel Molina y Claudia Molina** por su apoyo económico e incondicional durante mi carrera.

A mi esposa **Lusvi Erazo (oruga)** por ser la persona que me apoyo y estuvo a mi lado en los momentos más complicados de mi especialidad y estar siempre incondicionalmente a mi lado y además ser la madre de mi bebe **Gabriela Rivera Erazo (oruguita)** que es lo mejor que me pudo haber pasado en la vida y ser mi inspiración y deseo de superación en todo momento.

A la **Secretaria de Relaciones Exteriores de México y AMEXCID** por su apoyo económico durante estos 2 años y permitirme en gran parte culminar mi sueño profesional.

Al personal médico del Servicio de Gastroenterología, entre ellos la **Dra. Nuria Pérez y López; Dr. Eli García Ruíz; Dr. Eumir Juárez; Dr. González Angulo; Dr. Jony Cerna**, por su entrega y amor al servicio.

A la **Dra. Scherezada Mejía Loza**, por apoyarme en la tesis y residencia, siempre teniendo palabras de aliento y apoyo en momentos difíciles.

Al **Dr. Felipe Zamarripa Dorsey** por ser más que mi jefe un amigo y padre adoptivo a quien admiro y respeto por su gran visión, proyección profesional, liderazgo y buen corazón.

INDICE	PAGS
Resumen	5
1.Marco teórico	6-7
Introducción	
2. Antecedentes	7
3. Fisiopatología	8
Metabolismo del cortisol	8
Fisiopatología de la Insuficiencia suprarrenal relativa	8
3. Diagnóstico	9-10
4. Justificación	11
5. Planteamiento del problema	11
6. Preguntas de Investigación	11
7. Objetivos	12
Objetivo General	12
Objetivo Específicos	12
8. Metodología de Investigación	13
Diseño de la Investigación	13
Tamaño de la Muestra	13
Criterios de Selección	13
Criterios de Inclusión	13
Criterios de Exclusión	13
9. Material y Método	14
10. Definición de las Variables	15-17
11. Recursos	18
Recursos Humanos	18
Recursos Interinstitucionales	18
Recursos Materiales	18
12. Resultados	19
13. Discusión	19
14. Conclusiones	20
15. Aspectos éticos	20
16. Aspectos de Bioseguridad	20
17. Anexos	21-23
18. Referencias Bibliográficas	24-25

Resumen

Introducción: en la actualidad, se conoce a la insuficiencia suprarrenal relativa a una producción adrenal inadecuada de cortisol con respecto a las necesidades periféricas. La ISR presenta una incidencia de 49-69% y tiene impacto en la mortalidad y complicaciones), asociándose a una mayor incidencia de shock resistente a los tratamientos habituales, peor evolución y mayor mortalidad en pacientes críticos, en estado de choque y cirróticos según diversas revisiones clínicas.

Justificación: En México, la cirrosis hepática es considerada como la quinta causa de muerte, es decir, cada año fallecen 30 mil personas por esta enfermedad. Siendo las principales causas de cirrosis: el alcoholismo, las infecciones generadas por hepatitis B y C, entre otras. Por lo anterior es importante conocer pruebas que nos puedan predecir la mortalidad intrahospitalaria de estos pacientes, siendo la disminución del cortisol (ISR), una de las pruebas que nos puede ayudar a determinar si un paciente tiene o no mayor mortalidad, con ciertos beneficios como son: bajo costo, rapidez y además permitirnos en un futuro incluir en el tratamiento de estos pacientes los esteroides para aumentar su sobrevida.

Objetivos: Primario: Determinar si la ISR tiene algún impacto en la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes cirróticos descompensados.
Secundario: Conocer la incidencia de ISR en los pacientes cirróticos descompensados del Hospital Juárez de México.

Metodología: Se estudiaron los pacientes con cirrosis hepática descompensada de cualquier etiología y comorbilidades en el Servicio de Gastroenterología en el Hospital Juárez de México de junio de 2017 a abril de 2017. Se incluyó un grupo de pacientes con ISR y un grupo control sin ISR. A todos se les realizó a su ingreso cortisol plasmático de 7 a 9 de la mañana y de acuerdo a su valor se correlacionó con la mortalidad. **Tipo de estudio:** Estudio cohorte, prospectivo. **Variable independiente:** Mortalidad Intrahospitalaria (días). **Variable dependiente:** Pacientes con ISR. **Análisis estadístico:** chi cuadrada para variables no paramétricas, t student para variables paramétricas, Log Rank considerando $p < 0.05$ como estadísticamente significativa (ES) y curva de Kaplan Meier para graficar la supervivencia.

Resultados: Se obtuvieron 87 casos de ISR con una incidencia de 49%, de los cuales, fueron 57 hombres y 30 mujeres con una edad media de 54.65 años. El estadio clínico por CHILD PUGH más frecuente fue el C con 45 (52%), B 30 (34%), C 12 (14%) pacientes cada uno y un MELD NA con una media de 20.3. 48 (55%) pacientes presentaron mortalidad Intrahospitalaria con una media en días de 6.1, siendo estadísticamente significativa con una $p=0.002$. Se realizaron curvas de Kaplan Meier en SPSS V25 con un log Rank $p=0.002$; el resto de asociaciones (más de 2 comorbilidades, albumina, HDL (lipoproteína de baja densidad) no fueron estadísticamente significativas.

Conclusiones: La incidencia de ISR en nuestra población fue menor a la reportada en la literatura mundial. Los pacientes con ISR en nuestra población tuvieron mayor mortalidad intrahospitalaria.

Aspectos éticos: El presente estudio no cuenta con conflictos de interés, se mantendrá en anónimo la identidad de los pacientes involucrados.

Palabras claves: Insuficiencia Suprarrenal relativa, Mortalidad, Cirrosis descompensada.

Marco Teórico:

Introducción

En la actualidad, se conoce que una producción adrenal inadecuada de cortisol con respecto a las necesidades periféricas, se define como insuficiencia suprarrenal relativa (ISR), asociándose a una mayor incidencia de shock resistente a los tratamientos habituales y con una mayor mortalidad en pacientes críticos cirróticos. El cortisol es una hormona con múltiples funciones, fundamental en la adaptación del organismo frente a situaciones de estrés. Asimismo, presenta importantes efectos inmunomoduladores protegiendo al organismo de respuestas inflamatorias exageradas, siendo esencial en el mantenimiento del tono y de la permeabilidad vascular, potencia los procesos catabólicos proporcionando energía a los diferentes órganos (1,2).

La cirrosis es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial y es muy común su asociación con choque séptico. (2,3). La ISR es común en pacientes cirróticos críticos sin embargo puede presentarse en pacientes cirróticos compensados y descompensados sin sepsis (4). Una de las principales hipótesis asevera que la disfunción circulatoria secundaria a la hipertensión portal causa una disminución del flujo adrenal y con ello ISR, por lo anterior se ha considerado agregar esteroides y obtener un efecto benéfico en estos pacientes, sin embargo esto es controversial porque hay estudios a favor y en contra. (5,6)

La incidencia de la insuficiencia suprarrenal relativa (ISR) en pacientes cirróticos descompensados es de 49.4% y prevalencia de 53.6%. En pacientes críticamente enfermos con sepsis o choque séptico la prevalencia de ISR es de 69%. En pacientes cirróticos compensados la prevalencia de ISR es de 42%. (7,8)

El método más utilizado para el diagnóstico de ISR es la prueba de estimulación adrenal con corticotropina o ACTH, la cual consiste en la determinación de los niveles séricos de cortisol total antes y 60 minutos tras la administración endovenosa de ACTH (250 µg). Una reducción en la respuesta adrenal a la administración de ACTH o delta cortisol < 9 µg/dl, se considera diagnóstico de insuficiencia suprarrenal en pacientes críticos (9,10). La determinación del cortisol plasmático menor de 15 se considera como probable ISR (deben ser en la mañana a las 7-8 horas con la intención de evitar variabilidad del cortisol asociada a su estructura circadiana) administrando posteriormente la ACTH. [10,11]. En pacientes cirróticos la prueba de oro es el cortisol salival, ya que este no tiene ninguna asociación con la albumina en su transporte. (12)

La ISR se ha asociado con valores elevados de creatinina, bilirrubinas; valores disminuidos de albumina. Además la ISR se observa en pacientes críticos, choque séptico, Síndrome hepatorenal, Hemorragia Gastrointestinal, pacientes en estadios clínicos avanzados de CHILD PUGH y MELD. No se ha asociado a pacientes con hiponatremia ni SOFA elevado. (13)

El tratamiento de los pacientes cirróticos que presentan ISR es controversial sin embargo se da tratamiento con hidrocortisona 100 mg IV cada 6-8 horas, observando en diversos estudios mejoría en la sobrevida de los pacientes tratados con esteroides. (14)

Antecedentes

Esta es una patología reciente, a partir de trasplante hepático, se observó que estos pacientes tenían una disfunción hepática y adrenal total, mejorando notablemente posterior al trasplante, por esta observación se empezó a pensar que los pacientes cirróticos podían tener déficit adrenal y es aproximadamente en el 2008 cuando se introduce el término de síndrome hepatoadrenal al que posteriormente se llama Insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes cirróticos. Se encontró una incidencia elevada como vimos en la introducción en pacientes cirróticos descompensados de 49.4% y prevalencia de 53.6%. En pacientes críticamente enfermos con sepsis o choque séptico la prevalencia de ISR es de 69%. En pacientes cirróticos compensados la prevalencia de ISR es de 42%, sin embargo a pesar de ser un hallazgo muy frecuente hasta la fecha hay mucha contradicción si tiene o no efecto en la mortalidad, hemorragia variceal, lesión renal y otras patologías. Su fisiopatología es desconocida y su diagnóstico difícil de realizar por el costo de la prueba. El tratamiento con esteroides continúa siendo discutido con estudios a favor y otros en contra del tratamiento.

Fisiopatología de la ISR

Metabolismo del cortisol

En condiciones basales, el cortisol se secreta desde la glándula suprarrenal bajo el control de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) que se libera de la glándula pituitaria. El estímulo para la liberación de ACTH es la hormona liberadora de corticotropina (CRH) secretada por el hipotálamo. Durante el estrés, los niveles de CRH y ACTH aumentan causando la liberación de cortisol en la circulación. La ACTH también estimula la síntesis de cortisol mediante la regulación de enzimas y receptores en la glándula suprarrenal que participan en la producción de cortisol. (15)

El cortisol inhibe los mediadores de la inflamación, como el reclutamiento de neutrófilos y la liberación de citosinas (16,17). Además de estos efectos inmunomoduladores, los corticosteroides pueden aumentar el tono vascular y el gasto cardíaco (18,19). En conjunto, estos efectos se pueden ver como beneficiosos en enfermedades críticas, especialmente cuando la activación excesiva de la cascada inflamatoria es dañina, como en el choque séptico. De hecho, la recuperación del shock séptico depende de niveles adecuados de cortisol. Los primeros estudios que utilizaron animales adrenalectomizados con shock séptico mostraron que la recuperación de la sepsis no se produjo sin administración complementaria de corticosteroides, incluso en presencia de una terapia antibiótica adecuada. (20)

Fisiopatología de la ISR

La patogenia de la ISR no ha sido definida en la población general ni en los pacientes con cirrosis hepática. Se han sugerido diferentes hipótesis, como una reducción en el flujo sanguíneo adrenal, la inhibición de la síntesis adrenal de cortisol como consecuencia de los valores elevados de citocinas en plasma o las condiciones previas del eje hipotalámico-hipofisario- suprarrenal. En pacientes cirróticos con ascitis y sepsis, la respuesta inflamatoria mediada por citocinas está muy incrementada y la perfusión sanguínea de órganos extraespláncnicos está generalmente reducida. (21) Además, los pacientes cirróticos pueden presentar insuficiencia suprarrenal relativa antes de la infección. Finalmente, hemos de tener en cuenta que el colesterol es el principal precursor de la síntesis adrenal de esteroides. Aproximadamente el 80% del cortisol circulante deriva del colesterol plasmático, principalmente del ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Es bien conocido que los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática avanzada presentan una disminución en los valores de colesterol total y de cHDL, lo que podría contribuir al desarrollo de insuficiencia suprarrenal relativa. Todos estos factores sugieren que la disfunción adrenal en pacientes cirróticos con infecciones bacterianas graves probablemente tiene un origen multifactorial. (22)

Diagnóstico y Manejo

El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal depende de un nivel crítico de sospecha clínica. Debe considerarse la crisis suprarrenal en cualquier paciente que presente colapso vascular periférico (choque vasodilatador), independientemente de que se sepa o no que el paciente tiene insuficiencia suprarrenal. Sin embargo no hay consenso para diagnosticar de forma diferente la ISR. (23)

Diagnóstico por laboratorio: La confirmación del diagnóstico es un proceso de tres etapas: 1) Demostrar secreción de cortisol inapropiadamente baja. 2) Determinar si la deficiencia de cortisol depende de o es independiente de la deficiencia de corticotropina (ACTH) y evaluar la secreción de mineralocorticoides en pacientes sin deficiencia de ACTH. 3) Buscar una causa tratable del trastorno primario. (24)

Concentración sérica de cortisol en la mañana: en sujetos normales, las mediciones basales de cortisol sérico en la mañana en el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal. Los valores por debajo de 5 mcg / dL (138 nmol / L) tenían casi el 100 por ciento de especificidad, pero solo el 36 por ciento de sensibilidad. El uso de un cortisol sérico más alto de 10 mcg / dL (275 nmol / L) como criterio para la insuficiencia suprarrenal aumentó la sensibilidad al 62 por ciento, pero redujo la especificidad al 77 por ciento. Por lo tanto, una concentración baja de cortisol sérico por la mañana sola no es un predictor confiable de la función suprarrenal deficiente. Se debe tener precaución al interpretar los resultados en pacientes con anomalías de la globulina fijadora de cortisol (CBG) o albúmina, como pacientes con cirrosis o síndrome nefrótico, o aquellos que toman estrógenos orales. En estas condiciones, los niveles reducidos o aumentados pueden conducir a un diagnóstico incorrecto. (25)

Mediciones séricas de cortisol en la tarde (4 pm): Las concentraciones séricas normales de cortisol varían de 3 a 10 mcg / dL (85 a 275 nmol / l); las concentraciones son las más bajas (menos de 5 mcg / dL [140 nmol / L]) una hora después del tiempo habitual de sueño, una manifestación del ritmo circadiano en la secreción de ACTH. (26)

Mediciones de cortisol urinario: no pueden usarse como prueba de detección de insuficiencia suprarrenal. (26)

El test de estimulación con ACTH: es la prueba dinámica más habitualmente empleada en su evaluación. Consiste en la determinación de los valores séricos de cortisol antes y 60 min después de la administración intravenosa de 250 ug de ACTH. Aunque los criterios diagnósticos no han sido consensuados, Una reducción en la respuesta a la ACTH (aumento en los valores de cortisol o delta cortisol < 9 ug/dl), se considera diagnóstico de insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes con valores basales de cortisol < 35 ug/dl.(27)

Cortisol salival: es la prueba de elección en pacientes cirróticos o con síndrome nefrótico, sin embargo no está validada todavía. (28)

En cuanto al tratamiento estudios recientes indican que la ISR es muy frecuente tanto en pacientes con hepatitis fulminante como en cirróticos con shock séptico. Estos hallazgos han estimulado el uso de hidrocortisona sobre la resolución del shock y la supervivencia en una serie consecutiva de pacientes cirróticos con shock séptico, demostrando su utilidad sobre ambos parámetros, sugiriendo que el tratamiento de la ISR puede tener un impacto positivo sobre la historia natural del shock séptico en la cirrosis hepática, sin embargo hay estudios que están a favor del uso de esteroides y otros no por consiguiente está en cada médico la aplicación o no de hidrocortisona 100-200 mg IV cada 6-8 horas. (29)

Justificación

La cirrosis hepática es la quinta causa de muerte en México, en población económicamente activa con un impacto importante en la economía familiar y del el país ya que se emplean múltiples recursos para su atención por lo que es importante determinar la frecuencia de ISR en pacientes cirróticos tanto compensados como descompensados, en nuestra población y determinar si la presencia de ISR incrementa la mortalidad. No hay ningún estudio realizado en México y en Latinoamérica solamente hay estudios en Argentina, por lo que este estudio al determinar la frecuencia e impacto en la mortalidad servirá de base para estudios futuros en donde se valore el tratamiento.

Planteamiento del problema:

En México no hay estudios que determinen la frecuencia de ISR, sin embargo la cirrosis hepática es una de las principales patologías atendidas en los hospitales de la secretaria de salud por diversas etiologías, por múltiples complicaciones, considerada la 5ª causa de muerte en nuestro país. En el Hospital Juárez y en México no se conoce la frecuencia de ISR ni su impacto en la mortalidad de estos pacientes.

Pregunta de investigación

¿Los pacientes cirróticos descompensados con ISR tienen mayor mortalidad intrahospitalaria?

Objetivos

Objetivo general

Determinar si la presencia de ISR tiene algún efecto en la mortalidad de los pacientes cirróticos descompensados.

Objetivos específicos:

Determinar la frecuencia de ISR en los pacientes cirróticos descompensados y compensados del Hospital Juárez de México.

Metodología de la investigación

Diseño de la investigación y tipo de estudio

Investigador: Dr. Andy Gabriel Rivera Flores

Unidad de Investigación: Departamento de Gastroenterología del Hospital Juárez de México.

Tipo de estudio:

- Cohorte, prospectivo

Tamaño de la muestra

Se revisaron todos los expedientes de los pacientes hospitalizados en el servicio de Gastroenterología con diagnóstico de cirrosis hepática descompensada con ISR y sin ISR de junio 2017 a abril 2018. Obteniendo 91 pacientes sin ISR y 87 con ISR.

Criterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión

- Pacientes sin distinción de género, edad, condición social, etnia con diagnóstico de cirrosis hepática que contaran con determinación de cortisol.

Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio a:

- Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia suprarrenal.
- Pacientes con cardiopatía previa al diagnóstico de cirrosis.
- Pacientes con enfermedad de Cushing.
- Pacientes con terapia con corticoides mayor a un mes y que no haya sido suspendida seis meses previo al ingreso al estudio.
- Pacientes con daño estructural documentado del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.
- Pacientes embarazadas.

Material y métodos

Se revisaron los expedientes de los pacientes hospitalizados en el servicio de gastroenterología en el período junio 2017 a abril 2018, de donde se obtuvieron datos epidemiológicos (edad, género, etc.), cortisol sérico, albumina, lipoproteína de baja densidad, mortalidad intrahospitalaria, comorbilidades, biometría hemática, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, creatinina, las escalas pronósticas MELD Na y Child Pugh todos se introdujeron en una hoja de Excel y SPSS V 25. Se analizó la información obteniendo frecuencias y porcentajes de las características demográficas de la población. Se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión en el caso de las variables cuantitativas. Se reportaron porcentajes y frecuencias en caso de las variables cualitativas.

Se determinó la mortalidad en los pacientes cirróticos con y sin ISR por medio de Kaplan meier y log Rank, siendo estadísticamente significativo valores menores a 0.05.

Definición de variables: variables estadísticas

Variable	Concepto	Indicador	Índice
Cirrosis	Es la necrosis que afecta al <u>tejido hepático</u> como consecuencia final de diferentes <u>enfermedades crónicas</u> .	Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática	Si No
Edad	Tiempo vivido desde el nacimiento hasta la fecha.	Lo que indique el entrevistado o expediente del paciente.	Número en años
Género	una concepción de un individuo como masculino o femenino, de acuerdo a su sexo biológico	Características biológicas	Masculino Femenino
Escolaridad	Nivel de educación que se ha alcanzado en años.	Años de escolaridad que refiera el paciente.	Años de estudio en cada nivel: Ninguna Primaria Secundaria Universidad
Mortalidad intrahospitalaria	Paciente que fallecen durante su internamiento.	Tiempo en que fallece el paciente durante su internamiento.	Días de estancia hasta su fallecimiento.
			pág. 15

Cortisol	El cortisol es una hormona pluripotente fundamental en la adaptación del organismo frente a situaciones de estrés.	Valores en ug/dl	Números cardinales
Insuficiencia Suprarrenal relativa	producción adrenal inadecuada de cortisol con respecto a las necesidades periféricas	Valores en ug/dl	< 15 ug/ml
Child Pugh	Es un sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis.	Suma de valores en la escala ya determinadas.	Estadio A, B, C
Meld Na	es un sistema de puntuación para medir la severidad de la enfermedad hepática crónica	Suma de valores en la escala ya determinadas.	Números cardinales
Cirrosis descompensada	Cualquier comorbilidad que desestabilice a	Paciente que tenga una comorbilidad	Si o no

	un paciente cirrótico estable ameritando su ingreso hospitalario.	que amerite ingreso: Peritonitis bacteriana espontanea, infecciones, ascitis, neoplasias, lesión renal aguda o crónica agudizada.	
--	---	---	--

Recursos

Recursos humanos

ASESORA DE TESIS:

Dra. Scherezada María Isabel Mejía Loza

INVESTIGADOR:

Dr. Andy Gabriel Rivera Flores

Recursos institucionales

- ✓ Universidad Nacional Autónoma de México
- ✓ Hospital Juárez de México, de la ciudad de México

Recursos materiales

- Papel A-4
- Cuadernos
- Carpetas
- Copias
- Internet
- Calculadora
- Cámara Fotográfica
- Transporte
- Computador
- Impresora
- Trabajo en computadora
- Impresiones
- Engarlonados
- CD -ROM
- Memoria Flash

Resultados

Se obtuvieron 87 casos de ISR con una frecuencia de 49%, de los cuales, fueron 57 hombres y 30 mujeres con una edad media de 54.65 años. El estadio clínico por CHILD PUGH más frecuente fue el C con 45 (52%), B 30 (34%), C 12 (14%) pacientes cada uno y un MELD NA con una media de 20.3. 48 (55%) pacientes presentaron mortalidad Intrahospitalaria con una media en días de 6.1, siendo estadísticamente significativa con una $p=0.002$. Se realizaron curvas de Kaplan Meier en SPSS V25 con un log Rank $p=0.002$; el resto de asociaciones, comorbilidades (ver cuadro 2), albumina, HDL (lipoproteína de baja densidad) no fueron estadísticamente significativas. (Ver cuadro 1 y figura1).

Discusión

La ISR es muy frecuente en los pacientes cirróticos críticos 51-77% en diversas literaturas, siendo muy similar en nuestro estudio con una frecuencia de 49%. Para el diagnóstico de ISR Tsai y colaboradores evaluaron a 101 pacientes cirróticos con sepsis grave o shock séptico utilizando como criterio diagnóstico: cortisol basal $< 15 \mu\text{g/dl}$, sabiendo no es el mejor método en cirróticos por la hipoalbuminemia, sin embargo por accesibilidad y costo decidimos utilizar dichos criterios obteniendo buena correlación con la mortalidad intrahospitalaria y estadísticamente significativa. Los pacientes con ISR presentan inestabilidad hemodinámica, insuficiencia hepática avanzada. La ISR fue más frecuente en pacientes con una cirrosis avanzada (62% de los pacientes con un índice de Child-Pugh C) muy parecido a nuestro estudio, donde la ISR fue más frecuente en Child Pugh C con un 52%. Finalmente, y de manera muy destacada, la mortalidad intrahospitalaria (el 81 frente al 37%; $p < 0,001$) fue significativamente mayor en los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa en el estudio de Tsai y otros, siendo similar en nuestro estudio con una mortalidad intrahospitalaria de 55% en los pacientes con ISR y 16% sin ISR con una significancia estadística ($p:0.002$). (22)

En un futuro se podrían valorar estudios con tratamiento médico (hidrocortisona) para observar si hay un incremento o no en la sobrevida de estos pacientes con ISR hospitalizados.

El primer hallazgo de este estudio es la confirmación de que la insuficiencia suprarrenal relativa es muy frecuente en pacientes cirróticos críticamente enfermos en nuestro hospital. Por lo anterior debe tenerse en cuenta la ISR al ingresar un paciente cirrótico descompensado, ya que en nuestro estudio tuvo un efecto en la mortalidad intrahospitalaria; deberían realizarse estudios prospectivos en donde se administren esteroides y se evalúe su efectividad en la sobrevida intrahospitalaria de estos pacientes.

Conclusiones

En nuestro estudio la ISR se asoció con una mayor mortalidad intrahospitalaria. La frecuencia de la ISR fue similar a la descrita en las diversas literaturas, por lo tanto es importante realizar el cortisol sérico a estos pacientes como un probable predictor de mortalidad intrahospitalaria, sin embargo se necesitan estudios multicéntricos para valorar el impacto de la ISR en la mortalidad de los pacientes cirróticos en nuestro país.

Aspectos éticos

El presente estudio no cuenta con conflictos de interés, se mantendrá en anónimo la identidad de los pacientes involucrados. Se realizó bajo las estrictas normas de ética y apego al código de Helsinki.

Este protocolo fue aprobado por el comité de Investigación del Hospital Juárez de México.

Aspectos de bioseguridad

En este estudio no existen procedimientos que se consideren peligrosos, por lo que no requirió implicaciones de bioseguridad para su realización.

Anexos

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes con Insuficiencia Suprarrenal relativa

Características	Con ISR	Sin ISR	P
Pacientes	87	91	
Hombres	57	51	N/S
Mujeres	30	40	N/S
Edad	54.65	57.1	N/S
MELD NA	20.3	19.76	N/S
Child Pugh			
A	12	15	N/S
B	30	31	N/S
C	45	45	N/S
Albúmina	2.3	2.4	N/S
Cortisol	11	23.7	0.03
HDL	22.4	30.6	0.4
Mortalidad Intrahospitalaria	48	15	0.002
Más de 2 comorbilidades	33	33	0.4
Menos de 2 comorbilidades	54	58	0.4

ISR: Insuficiencia suprarrenal relativa, HDL: Lipoproteínas de alta densidad

Cuadro 2. Comorbilidades asociadas en los pacientes con ISR

ISR y comorbilidades asociadas	ISR	Mortalidad intrahospitalaria	No ISR	Mortalidad Intrahospitalaria
1) LRA	40	30 (75%)	15	9 (60%)
2) Ninguna	6	0	22	0
3) NAC	4	0	2	0
4) IVU	4	0	8	0
5) EH + LRA + NAC	12	7 (58%)	6	3 (50%)
6) EH + HGIS	5	2 (40%)	6	0
7) IVU + NAC	5	2 (40%)	8	0
8) HGIS + LRA	2	0	4	0
9) Gastroenteritis	0	0	0	0
10)NAC + HGIS	4	2 (50%)	4	1 (25%)
11)NAC + IVU + LRA	1	1 (100%)	1	1(100%)
12)LRA + NAC	4	4 (100%)	4	1(25%)
TOTAL PACIENTES	87	48 (55%)	91	15 (16%)

LRA: Lesión renal aguda, NAC: neumonía adquirida en la comunidad, IVU: infección de las vías urinarias, EH: encefalopatía hepática, HGIS: hemorragia gastrointestinal superior. Cuando los pacientes tienen PBE + 2 comorbilidades tiene un 80% de mortalidad durante el internamiento.

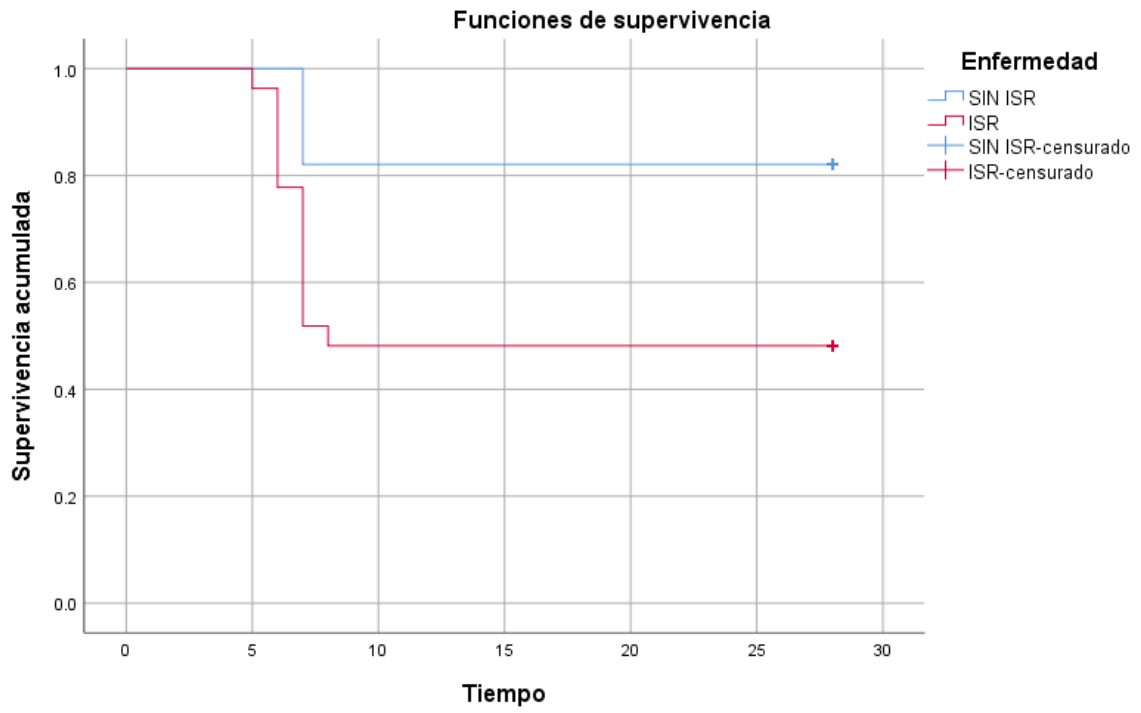


FIGURA 1. Curva de sobrevivencia de Kaplan Meier

Bibliografía.

1. Maxime V, Lesur O, Annane D. Adrenal insufficiency in septic shock. *Clin Chest Med* 2009; 30: 17-27.
2. Hamrahian A, Oseni T, Arafah B. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004; 350: 1629-38.
3. Galbois A, Rudler M, Massard J, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: salivary cortisol should be preferred. *J Hepatol* 2010; 52: 839-45.
4. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008; 36: 1937-49.
5. Raff H. Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's Syndrome and adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3647-55.
6. Acevedo J, Fernández J, Prado V, Silva A, et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology* 2013; 58: 1757-65.
7. Graupera I, Pavel O, Hernandez-Gea V, et al. Relative adrenal insufficiency in severe acute variceal and non-variceal bleeding: influence on outcomes. *Liver Int.* 2015;35:1964–1973.
8. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, et al. Adrenocortical dysfunction in liver disease: a systematic review. *Hepatology.* 2012;55:1282–1291.
9. Kim G, Lee SS, Baik SK, et al. The need for histological subclassification of cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2016;36:847–855.
10. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int.* 2003;23:71–77.
11. Marik PE, Gayowski T, Starzl TE, et al. The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. *Crit Care Med.* 2005;33:1254–1259.
12. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, et al. Assessment of adrenocortical reserve in stable patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2011;54:243–250.
13. Tan T, Chang L, Woodward A, et al. Characterising adrenal function using directly measured plasma free cortisol in stable severe liver disease. *J Hepatol.* 2010;53:841–848.
14. Triantos CK, Marzigie M, Fede G, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:595–601.
15. Arlt W. y Stewart PM: biosíntesis, metabolismo y acción de los corticosteroides suprarrenales. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: pp. 293-313
16. Snijdwint FG, Kapsenberg ML, Wauben-Penris PJ y Bos JD: los corticosteroides inhiben la producción in vitro de citocinas de tipo Th1 y Th2. *Immunopharmacology* 1995; 29: pp. 93-101
17. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F. y Weissmann G .: un mecanismo para los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides: el receptor de glucocorticoides regula la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales y la expresión de la molécula de adhesión 1 de leucocitos

- endoteliales y la molécula de adhesión intercelular 1 Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: pp. 9991-9995
18. Yang S., y Zhang L .: Glucocorticoides y reactividad vascular. Curr Vasc Pharmacol 2004; 2: pp. 1-12
19. Hellman A., y Lundberg D .: efectos hemodinámicos de altas dosis de corticosteroides. Acta Chir Scand Suppl 1985; 526: pp. 13-18
20. Hinshaw LB, Beller BK, Chang AC, Murray CK, Flournoy DJ, Passey RB, et al: tratamiento con corticosteroides / antibióticos de perros adrenalectomizados desafiados con E. coli letal. Circ Shock 1985; 16: pp. 265-277
21. Marik PE, Gayowski T, Starzl TE. The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. Crit Care Med. 2005;33:1254-9.
22. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. Hepatology. 2006;43:673-81.
23. De Bellis A, Bizzarro A, Rossi R, y col. Remisión de la insuficiencia adrenocortical subclínica en sujetos con autoanticuerpos suprarrenales. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1002.
24. Klose M, Lange M, Rasmussen AK, y col. Factores que influyen en la prueba de adrenocorticotropina: el papel de los análisis contemporáneos de cortisol, la composición corporal y los agentes anticonceptivos orales. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 1326.
25. Tan T, Chang L, Woodward A, et al. Caracterización de la función suprarrenal utilizando cortisol libre de plasma medido directamente en la enfermedad hepática severa estable. J Hepatol 2010; 53: 841.
26. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. El diagnóstico tardío de insuficiencia suprarrenal es común: un estudio transversal en 216 pacientes. Am J Med Sci 2010; 339: 525.
27. Oelkers W. Insuficiencia suprarrenal. N Engl J Med 1996; 335: 1206.
28. Galbois A, Rudler M, Massard J, y col. Evaluación de la función suprarrenal en pacientes cirróticos: se debe preferir el cortisol salival. J Hepatol 2010; 52: 839.
29. Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. Hepatology 2006; 44: 1288-95.