

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

“INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA”

“Estudio transversal correlacional realizado en la consulta externa de Gastroenterología y de los servicios del departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios, 2018”



Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

RUBI DENÍS GORDILLO FRANCO

Médico y Cirujano

Guatemala, abril de 2019

El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

La Bachiller:

1. RUBI DENÍS GORDILLO FRANCO 201119385 2221555660101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

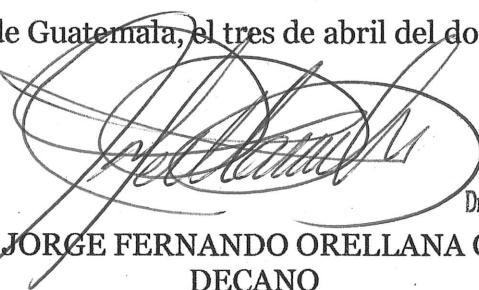
"INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA"

Estudio transversal correlacional realizado en la consulta externa de Gastroenterología y de los servicios del departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios, 2018

Trabajo asesorado por la Dra. María Regina Ligorría Goicolea y revisado por el Dr. Erwin Humberto Calgua Guerra, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el tres de abril del dos mil diecisiete.


DR. JORGE FERNANDO ORELLANA OLIVA
DECANO




DR. C CÉSAR OSWALDO GARCÍA GARCÍA
COORDINADOR



El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que la estudiante:

1. RUBI DENÍS GORDILLO FRANCO 201119385 2221555660101

Presentó el trabajo de graduación titulado:

“INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA”

Estudio transversal correlacional realizado en la consulta externa de Gastroenterología y de los servicios del departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios , 2018

El cual ha sido revisado por la Dra. María Estela del Rosario Vásquez Alfaro y, al establecer que cumple con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se le AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, a los tres días de abril del año dos mil diecinueve.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dr. César Oswaldo García García
Coordinador


Facultad de Ciencias Médicas
Coordinación Trabajos de Graduación
COORDINADOR

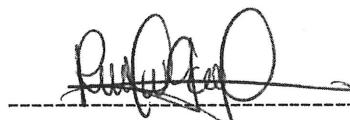
Guatemala, 3 de abril del 2019

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informo que yo:

1. RUBI DENÍS GORDILLO FRANCO



Presenté el trabajo de graduación titulado:

"INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA"

Estudio transversal correlacional realizado en la consulta externa de Gastroenterología y de los servicios del departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios , 2018

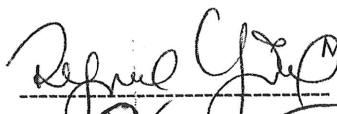
Del cual la asesora y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora: Dra. María Regina Ligorría Goicolea

Revisor: Dr. Erwin Humberto Calgua Guerra

Registro de Personal 20030866



Ma. Regina Ligorría G.
Colegiado 13,540
Gastroenterología



Dr. Erwin H. Calgua G.
Medico y Cirujano
Col. 12,265

*De la responsabilidad del trabajo de
graduación:*

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

RESUMEN

OBJETIVO: Establecer la correlación entre función suprarrenal y hepática de pacientes con cirrosis hepática de la consulta externa de Gastroenterología y servicios de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios, de agosto a octubre del 2018.

POBLACIÓN Y MÉTODOS: Estudio transversal correlacional, que incluyó a 77 pacientes. Se manejó un instrumento de recolección con información sociodemográfica, estabilidad clínica y grado de deterioro hepático. Se utilizó estadística univariada y bivariada (Chi cuadrado y coeficiente de Spearman), avalado por el Comité de Bioética en Investigación en Salud de la Facultad de Ciencias Médicas y el comité de Investigación del Hospital General San Juan de Dios. **RESULTADOS:** El 57.14% (44) fue de sexo masculino, edad promedio 54.61 años \pm 12.69 DE, 80.52% (62) residente y 66.23% (51) procedente del departamento de Guatemala. La prevalencia de insuficiencia suprarrenal fue de 22% (17), el 76.62% (59) tuvo complicaciones asociadas, puntuaciones MELD 19.31 ± 7.71 DE y Child-Pugh de 9.22 ± 2.14 DE; no hay asociación entre insuficiencia suprarrenal y estabilidad clínica (X^2 0.44, OR 0.66, p 0.51) y sí existe correlación entre insuficiencia suprarrenal y las escalas Child-Pugh (rho -0.14, p 0.96) y MELD (rho -0.13, p 0.28).

CONCLUSIONES: La prevalencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con cirrosis hepática del Hospital General San Juan de Dios es de 22%. Según la estabilidad clínica, 8 de cada 10 pacientes se encontró descompensado. No existe asociación entre estabilidad clínica e insuficiencia suprarrenal, sin embargo, sí existe correlación débil negativa entre función suprarrenal y puntuación de las escalas.

Palabras clave: Cirrosis hepática, Insuficiencia suprarrenal.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MARCO DE REFERENCIA.....	5
2.1. Marco de antecedentes.....	5
2.2. Marco referencial	9
2.2.1. Cirrosis hepática	9
2.2.2. Insuficiencia suprarrenal	15
2.2.3. Cirrosis hepática e insuficiencia suprarrenal	25
2.3. Marco teórico	28
2.4. Marco conceptual.....	29
3. OBJETIVOS	31
3.1. Objetivo general.....	31
3.2. Objetivos específicos	32
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS.....	33
4.1. Enfoque y diseño de investigación.....	33
4.1.1. Enfoque	33
4.1.2. Diseño.....	33
4.2. Unidad de análisis y de información	33
4.2.1. Unidad de análisis	33
4.2.2. Unidad de información	34
4.3. Población y muestra.....	34
4.3.1. Población	34
4.3.2. Muestra.....	34
4.4. Selección de sujetos	35
4.4.1. Criterios de inclusión.....	35
4.4.2. Criterios de exclusión.....	35
4.5. Definición y operacionalización de las variables.....	36
4.6. Recolección de datos	39
4.6.1. Técnicas	39
4.6.2. Procesos.....	39
4.6.3. Instrumentos	41
4.7. Procesamiento y análisis de datos	41

4.7.1. Procesamiento de datos.....	41
4.7.2. Análisis de datos	41
4.8. Alcances y límites de la investigación	43
4.8.1. Límites	43
4.8.2. Alcances	43
4.9. Aspectos éticos de la investigación.....	43
4.9.1. Principios éticos generales.....	43
4.9.2. Categoría de riesgo.....	45
5. RESULTADOS	45
6. DISCUSIÓN.....	49
7. CONCLUSIONES.....	53
8. RECOMENDACIONES	55
9. APORTES	57
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
11. ANEXOS	65

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática crónica es un problema de salud pública a nivel mundial, en el año 2013 se estimó que afectó a 29 millones de personas y 30 millones de personas en la región europea y Estados Unidos de América respectivamente. En las Américas, las enfermedades no transmisibles, como la enfermedad hepática crónica, son responsables del 80%, aproximadamente 5.2 millones, del total de muertes. Un 35% de las muertes ocurren prematuramente en personas de 30-70 años. En Guatemala, los eventos crónico-degenerativos, como la enfermedad hepática crónica, se han convertido en las primeras causas de mortalidad general, desplazando incluso las causas infecciosas. Este cambio puede ser atribuible a los cambios de estilo de vida de la población, los determinantes sociales de la salud, el género, entre otros factores. La enfermedad hepática crónica engloba distintas enfermedades que interfieren con la adecuada función hepática, entre ellas: hepatitis, esteatosis hepática, carcinoma hepatocelular y cirrosis hepática¹⁻³.

En las últimas décadas, la cirrosis hepática se ha convertido en uno de los principales problemas en salud pública. La epidemiología de la cirrosis hepática se ha evaluado ampliamente en varios países desarrollados de Europa y América, sin embargo, se ha manifestado menor interés en la mortalidad por cirrosis hepática en gran parte del mundo en desarrollo, probablemente debido a la falta de datos. Según el estudio Global Burden of Disease 2010, la cirrosis hepática causó 676 000 muertes, que correspondió a 1.54% de la población global en 1980, mientras que en el 2010 se registró un millón de muertes, correspondientes al 1.95% de la población global. La OMS determinó la tasa de mortalidad de cirrosis hepática para el año 2012, la cual, fue de 69.4 y 24.3 por cada 100 000 habitantes, en hombres y en mujeres, respectivamente⁴⁻⁶.

A pesar de que los datos de mortalidad a causa de cirrosis hepática son conocidos, es probable que se subestime la prevalencia de la cirrosis hepática, ya que casi un tercio de los pacientes permanece asintomático. Sin embargo, se ha logrado estimar la prevalencia global de cirrosis hepática por estudios de autopsias, la cual, oscila entre 4.5% y 9.5% de la población general⁴.

La mayoría de los países de Europa Occidental han logrado reducir la mortalidad por cirrosis hepática, con la excepción del Reino Unido, Irlanda y Finlandia, donde las tasas de mortalidad por cirrosis hepática han seguido aumentando desde finales de los años ochenta. En América Latina, la tendencia en mortalidad por cirrosis hepática varía considerablemente. En las

últimas décadas, las tasas de mortalidad aumentaron en Costa Rica, Guatemala, Honduras y Paraguay, pero, disminuyeron en Chile, México y Argentina. A pesar del descenso en la mortalidad, en 2010 México siguió siendo el país con la tasa de mortalidad por cirrosis hepática más alta de la región, con 38.3 por 100 000 personas, convirtiendo a la cirrosis hepática la cuarta causa de muerte. En Guatemala se estima que las muertes en el año 1980 fueron de 1035 personas en comparación con 3201 en 2010. Según la memoria de estadísticas vitales y vigilancia epidemiológica del Departamento de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud pública (MSPAS) en 2015 en la Ciudad de Guatemala la incidencia de cirrosis hepática fue de 0.32 por cada 100 000 habitantes, de éstos, el 82% eran de sexo masculino y 18% de sexo femenino^{4,7}.

En el año 2014 Scaglione S et al., realizaron un estudio para determinar la prevalencia de cirrosis hepática en Estados Unidos de América, los resultados obtenidos determinaron una prevalencia 0.27%, correspondiente a 633 323 casos⁸.

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica degenerativa y progresiva caracterizada por la muerte del tejido hepático normal sustituido por tejido fibroso o cicatricial desorganizado y formación de nódulos de regeneración, todo esto en respuesta a un insulto hepático crónico. Se define histopatológicamente por fibrosis con distorsión estructural y formación de nódulos de regeneración. Esta pérdida estructural del lobulillo interfiere con la capacidad funcional del hígado, ya que entre las principales funciones del hígado se encuentra el metabolizar gran parte de las sustancias que se ingieren y muchas sustancias tóxicas, las cuales, convierte en inocuas. Además, durante la digestión se secreta una sustancia llamada bilis, la cual, es la encargada de la emulsión de las grasas. A parte de su rol en el metabolismo y la digestión, el hígado también tiene un papel importante en la producción y almacenamiento de energía; es capaz de sintetizar glucosa para utilización propia y sistémica, pero también para su conversión en glucógeno como almacenamiento energético⁹⁻¹².

Dadas las múltiples e importantes funciones del hígado, las manifestaciones clínicas y complicaciones de la cirrosis hepática son diversas. Entre ellas, las más importante son las infecciones en la piel o de las vías urinarias, ascitis, peritonitis, encefalopatía hepática, hipertensión portal, hemorragia gastrointestinal y hepatocarcinoma, algunas de las cuales pueden incluso llegar a ser letales¹³.

En los últimos años, distintos estudios han reportado una complicación más asociada a la cirrosis hepática, la insuficiencia suprarrenal. Se ha reportado insuficiencia suprarrenal hasta en 70-80% de pacientes con cirrosis hepática, tanto compensados como descompensados, entendiéndose descompensados como la aparición de alguna complicación asociada a la cirrosis hepática como las anteriormente mencionadas, sugiriendo que esta complicación se deba a

mecanismos fisiopatológicos de la cirrosis hepática per se. Estos mecanismos aún no son comprendidos en su totalidad, sin embargo, se han propuesto distintas teorías. Se cree que algunos de los mecanismos implicados son la circulación hiperdinámica, disminución de la resistencia vascular periférica, aumento en los niveles de citoquinas proinflamatorias, endotoxinas, entre otros¹⁴⁻¹⁸.

Entre los hallazgos de estos estudios, se observó que los pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia suprarrenal tuvieron mayor incidencia de inestabilidad hemodinámica, shock resistente a tratamiento e insuficiencia renal, también mostraban mayor riesgo de fracaso en el manejo de hemorragias. Además, los estudios han establecido que la insuficiencia suprarrenal se relaciona con el grado de deterioro de la función hepática y el pronóstico de los pacientes, siendo éstos menos favorables para los pacientes cuando desarrollan insuficiencia suprarrenal. La relación se ha establecido a través de escalas como la Child-Pugh y MELD, entre otras. La escala Child-Pugh utiliza parámetros de laboratorio (bilirrubina total, tiempo de protrombina, International normalized Ratio o INR y albúmina) y parámetros clínicos (ascitis y encefalopatía hepática), la escala MELD utiliza únicamente parámetros de laboratorio (bilirrubina total, creatinina e INR)^{15-17,19}.

El desarrollo de insuficiencia suprarrenal es usualmente gradual en cualquier población y puede pasar desapercibida, ya que la sintomatología es inespecífica (fatiga, anorexia, pérdida de peso, hiponatremia, hipercalcemia, etc.), en pacientes con enfermedades establecidas, como la cirrosis hepática. Los síntomas y signos de insuficiencia suprarrenal pueden confundirse como propios de la enfermedad de base. En ocasiones, el diagnóstico se hace cuando algún factor de estrés, como un procedimiento quirúrgico o algún proceso infeccioso, desencadena una crisis adrenal. La crisis adrenal es una afectación potencialmente mortal si no se diagnóstica y se trata precozmente²⁰.

El hallazgo de una relación entre cirrosis hepática e insuficiencia suprarrenal es reciente. En Guatemala aún no se cuenta con información epidemiológica sobre la prevalencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con cirrosis hepática, su relación con el grado de deterioro hepático y el pronóstico de la enfermedad.

Es por esto, que en la presente investigación surge la siguiente pregunta: ¿Cuál es la correlación entre la función suprarrenal y la función hepática de los pacientes con cirrosis hepática de la consulta externa de Gastroenterología y de los servicios a cargo del departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios en los meses de agosto a octubre del 2018? Para responder esta pregunta se tomó una muestra de cortisol sérico de los pacientes con cirrosis hepática, posterior a que ellos aceptaran participar en el estudio y firmaran el

consentimiento informado. Seguido de la toma de muestra sanguínea, se recolectó información sobre datos sociodemográficos, resultados de laboratorio, y se determinó la estabilidad clínica y el deterioro hepático de los pacientes. Todos los exámenes de laboratorio fueron procesados por el laboratorio del Hospital General San Juan de Dios.

2. MARCO DE REFERENCIA

2.1. Marco de antecedentes

A lo largo de los años se han llevado a cabo distintos estudios con el propósito de determinar si existe relación entre la cirrosis hepática y la insuficiencia suprarrenal. Además, algunos estudios han comparado el deterioro de la función hepática con la posibilidad de desarrollar insuficiencia suprarrenal, y también han estudiado el pronóstico y la mortalidad de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. Durante los últimos años se ha evidenciado insuficiencia suprarrenal en pacientes con cirrosis hepática. Se ha determinado que, a mayor deterioro hepático, mayor probabilidad de insuficiencia suprarrenal, peor pronóstico y mayor mortalidad. En los siguientes párrafos, se mencionan algunos de los primeros estudios realizados sobre el tema y también estudios publicados recientemente.

Harry R, Auzinger G y Wendon J, evaluaron a 45 pacientes de la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de disfunción hepática aguda entre diciembre 1999 y enero 2001. A los pacientes se les realizó la prueba Syntacthen, una prueba de estimulación con hormona liberadora de corticotropina (ACTH por sus siglas en inglés) sintética utilizada para valorar la función suprarrenal. Además, utilizaron las escalas Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Acute Physiology, Age Chronic, Health Evaluation (APACHE) II y III para valorar el deterioro hepático. Los resultados obtenidos durante el estudio fueron los siguientes: 62% de los pacientes presentó algún resultado anormal durante la prueba de estimulación, 58% tuvo un estado hiperdinámico y vasodilatación, 69% presentó disfunción renal, también evidenciaron que los pacientes con insuficiencia suprarrenal tuvieron una mayor tasa de mortalidad y mayor criterio para trasplante²⁰.

Marik P, Gayowski T y Starzl T, reportaron los resultados de la evaluación de 340 pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos con enfermedad hepática. En este estudio, los investigadores realizaron pruebas de cortisol al azar y la prueba de estimulación con ACTH para diagnosticar insuficiencia suprarrenal. El estudio incluyó a pacientes con falla hepática aguda, falla hepática crónica y pacientes con antecedente de trasplante hepático. La incidencia de insuficiencia suprarrenal fue de 72%, la prevalencia fue de 66% en pacientes con falla hepática aguda, 33% en falla hepática crónica, 61% en pacientes con antecedente de trasplante hepático y 92% en pacientes con trasplante hepático reciente sin tratamiento con corticoesteroides. Durante el análisis no encontraron diferencias significativas en la severidad de la enfermedad hepática o la severidad clínica de los pacientes, de hecho, el único valor predictivo de insuficiencia

suprarrenal que encontraron fue el valor sérico de colesterol (lipoproteína de alta densidad, HDL)²¹.

En el año 2006 Tsai M et al., publicaron un artículo con los resultados de su estudio Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock realizado en la unidad de cuidados intensivos de dos hospitales universitarios, de junio 2004 a mayo 2005. El estudio incluyó 101 pacientes con cirrosis hepática y sepsis severa, la severidad de la enfermedad hepática fue dada utilizando la escala Child-Pugh y la severidad de la enfermedad clínica fue medida a través de las escalas Organ System Failure (OSF), Model for End Stage Disease (MELD), SOFA, y APACHE III. A cada paciente se le realizó la prueba de estimulación con ACTH y, de acuerdo con los valores de la prueba, el 51.4% de los pacientes tuvo insuficiencia suprarrenal. Además, se evidenció que la incidencia de insuficiencia suprarrenal aumentaba con el número de sistemas orgánicos en falla y que la respuesta a corticotropina se correlacionaba negativamente con las escalas Child-Pugh, OSF, SOFA, MELD y APACHE III. Además, notaron que la tasa de mortalidad en cuidados intensivos fue mayor en los pacientes con insuficiencia suprarrenal comparada con los pacientes con función suprarrenal adecuada²².

Para el año 2006 Fernández J et al., publicaron su estudio sobre 2 grupos de pacientes con cirrosis hepática y shock séptico admitidos en la unidad de cuidados intensivos. El primer grupo, serie prospectiva, estuvo conformado por 25 pacientes admitidos de junio 2004 a julio 2006, en quienes se evaluó la función suprarrenal mediante la prueba Syntacthen y recibieron tratamiento con dosis baja de hidrocortisona al momento del diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. El segundo grupo, serie retrospectiva, incluyó 50 pacientes admitidos de marzo 2001 a mayo 2004 sin evaluación de la función suprarrenal y sin tratamiento con hidrocortisona²³.

El grado de falla hepática fue estimado utilizando las escalas Child-Pugh y MELD, mientras que la severidad clínica fue evaluada mediante las escalas SOFA y APACHE II. La incidencia de insuficiencia suprarrenal fue de 68%. Durante el estudio no notaron diferencias clínicas o de laboratorio significativas entre ambos grupos, sin embargo, observaron que los pacientes con diagnóstico de insuficiencia suprarrenal presentaban una frecuencia cardíaca menor al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, y que la incidencia de insuficiencia suprarrenal era mayor en pacientes con Child-Pugh C (16 de 21 pacientes con Child-Pugh C presentaron insuficiencia suprarrenal, 76%) comparado con pacientes con Child-Pugh B (1 de 4 pacientes, 25%). La mejoría clínica del shock séptico fue de 98% en el grupo 1 y de 58% en el grupo 2. La mejoría dentro de las primeras 48 horas del ingreso a la unidad de cuidados intensivos se observó en 48% de los pacientes del grupo y solamente en 18% de los pacientes en el grupo 2, llevándolos

a concluir que existe evidencia suficiente para el tratamiento con dosis bajas de hidrocortisona en pacientes con shock séptico, sobre todo si se diagnostica insuficiencia suprarrenal²³.

En el año 2011 Fede G et al., publicaron los resultados de su estudio prospectivo en Londres y Catania, en el cual, se estudió a 101 pacientes atendidos en las clínicas ambulatorias de hepatología, excluyendo a cualquier paciente con inestabilidad hemodinámica, infecciones o sepsis al momento de la consulta. La severidad de la enfermedad hepática fue evaluada a través de las escalas Child-Pugh y MELD, mientras que la función suprarrenal fue evaluada con una prueba de estimulación de ACTH. También se tomó muestras de laboratorio para exámenes de rutina.

Entre los resultados, se reportó insuficiencia suprarrenal en 38% de los pacientes y se evidenció que los niveles de cortisol decrecían progresivamente conforme progresaba la severidad de la enfermedad hepática, por lo que concluyeron que la cirrosis hepática per se está asociada a insuficiencia suprarrenal, y, que la insuficiencia suprarrenal se relaciona con la severidad de la enfermedad hepática. A 41 pacientes, además de la prueba de estimulación, también se les calculó el cortisol libre utilizando la ecuación de Coolen, y observó que los valores de ambas pruebas se relacionaban con los valores de cortisol sérico basal²⁴.

Chawlani R et al., en 2014 publicaron su estudio Adrenal insufficiency predicts early mortality in patients with cirrhosis. Este estudio prospectivo fue realizado en el Hospital Sir Ganga Ram en Nueva Delhi, el cual, incluyó a 120 pacientes admitidos en el departamento de gastroenterología entre julio 2010 y julio 2011 sin inestabilidad hemodinámica, sepsis, falla hepática aguda o crónica. A todos los pacientes se les realizaron exámenes de laboratorio de rutina, la severidad de la enfermedad hepática fue evaluada mediante la escala Child-Pugh y MELD, mientras que la función suprarrenal fue evaluada con la prueba de estimulación Syntacthen²⁵.

Durante el estudio determinaron que el 68% de los pacientes tuvo insuficiencia suprarrenal, los niveles de bilirrubinas eran mayores y los niveles de colesterol total, HDL, LDL y hemoglobina eran menores en pacientes con insuficiencia suprarrenal. A los pacientes se les dio un seguimiento de 120 días posteriores al día de admisión, tiempo durante el cual 41 de los pacientes habían fallecido; entre las causas de mortalidad se encontró progresión de la falla hepática (24 pacientes), sepsis y peritonitis bacteriana espontánea (10 pacientes), hemorragia gastrointestinal (3 pacientes), síndrome hepatorrenal (3 pacientes) y hepatocarcinoma (1 paciente). La supervivencia general fue del 66%, en pacientes con insuficiencia suprarrenal fue menor (56 %) en comparación con los pacientes sin insuficiencia suprarrenal (78%). Con estos resultados se concluyó que los pacientes sin complicaciones asociadas a la cirrosis hepática

también presentan insuficiencia suprarrenal, y que ésta es un predictor de la mortalidad de estos pacientes²⁵.

En el año 2016 se publicó el artículo Clinical Analysis of patients of cirrhosis complicated with adrenal insufficiency, estudio en el cual evaluaron a 118 pacientes con cirrosis hepática hospitalizados entre diciembre 2010 y julio 2011, y a 30 pacientes con enfermedad inflamatoria gastrointestinal atendidos por el departamento de gastroenterología, escogidos como grupo control. A ambos grupos se les realizó cortisol sérico basal y una prueba de estimulación con ACTH, para realizar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. Una o ambas pruebas debían cumplir con los valores diagnósticos de insuficiencia suprarrenal determinados por los investigadores. Se logró determinar que los valores de cortisol basal en el grupo de pacientes con cirrosis hepática fueron significativamente menores al del grupo control, encontrando insuficiencia suprarrenal en 27% de los pacientes con cirrosis hepática¹⁸.

Sin embargo, la prueba de estimulación con ACTH no mostró diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia suprarrenal y pacientes con cirrosis hepática sin insuficiencia suprarrenal; esto podría deberse a que en algunos pacientes una reserva de cortisol disminuida no fuese suficiente para causar cambios en la prueba. En cuanto a las complicaciones de la cirrosis hepática, determinaron que la presencia de ascitis y peritonitis bacteriana espontánea se presentaba con mayor prevalencia en pacientes con insuficiencia suprarrenal. En los resultados de laboratorio evidenciaron niveles de albúmina menores y niveles mayores de bilirrubinas en el grupo con insuficiencia suprarrenal. La mortalidad y el pronóstico de los pacientes también era menos favorable en este grupo¹⁸.

También en el año 2016 Orozco F et al., publicaron los resultados de su estudio “Insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes con cirrosis hepática”. El estudio prospectivo incluyó a 47 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática estable controlados en los servicios de Hepatología de dos hospitales de la ciudad de Buenos Aires y a 16 pacientes como grupo control. La gravedad de la insuficiencia hepática fue evaluada mediante las escalas Child-Pugh y MELD, la presencia de insuficiencia suprarrenal fue determinada a través de la prueba Syntacthen, y, además, determinaron los valores de cortisol sérico y salival. El coeficiente de variación, tanto del cortisol sérico como del salival, fue menor del 4%. Los resultados de la prueba de estimulación, así como los niveles de cortisol sérico y salival, fueron significativamente menores en los pacientes con cirrosis hepática, 22% de éstos presentaban insuficiencia suprarrenal. Así también, los pacientes con insuficiencia suprarrenal presentaban mayor deterioro de la función hepática, menor supervivencia al año (79% vs 97%) y a los 3 años (51% vs 91%) en comparación con los pacientes sin insuficiencia suprarrenal¹¹.

Como anteriormente se mencionó, durante los últimos años múltiples estudios han demostrado la relación entre cirrosis hepática e insuficiencia suprarrenal. A pesar de que los estudios han mostrado diferentes resultados en cuanto a la prevalencia, se puede decir que la insuficiencia suprarrenal está presente en gran parte de la población con cirrosis hepática, tanto compensada como descompensada. Varios de estos estudios han determinado que la insuficiencia suprarrenal se relaciona con el grado de deterioro hepático de los pacientes, con un peor pronóstico y con una mayor tasa de mortalidad.

En la actualidad, los mecanismos por los cuales los pacientes desarrollan insuficiencia suprarrenal aún no están determinados del todo, sin embargo, se cree que se debe a mecanismos per se de la cirrosis hepática. Actualmente no existe un consenso sobre la mejor prueba de laboratorio para la determinación de insuficiencia suprarrenal en pacientes con cirrosis hepática, aunque las pruebas más utilizadas son la prueba de estimulación con ACTH, niveles de cortisol sérico y niveles de cortisol salival¹¹.

2.2. Marco referencial

2.2.1. Cirrosis hepática

2.2.1.1. Definición

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica degenerativa y progresiva, es el resultado final de enfermedades hepáticas caracterizadas por la muerte del tejido hepático normal sustituido por tejido fibroso o cicatricial desorganizado. Es un trastorno definido histopatológicamente por fibrosis con distorsión estructural y formación de nódulos de regeneración en respuesta a un insulto hepático crónico. Esta pérdida estructural del lobulillo interfiere con la capacidad funcional del hígado, el cual, juega un papel importante en el metabolismo de sustancias, depósito de glucosa, producción de proteínas y factores de coagulación, entre muchas otras funciones. Dadas la múltiples e importantes funciones del hígado, las manifestaciones clínicas y complicaciones de la cirrosis hepática son diversas^{9,10}.

2.2.1.2. Anatomía e histología del hígado

El hígado es el segundo órgano más grande del cuerpo y la mayor glándula del organismo. Éste se encuentra dentro de la cavidad abdominal, en la parte superior derecha por debajo del diafragma. Pesa aproximadamente 1500 g y representa aproximadamente el 2.5% del peso corporal total¹².

Es el encargado de metabolizar muchas sustancias tóxicas, que son convertidas en inocuas a través de su paso por el hígado, también metaboliza gran parte de las sustancias que se ingieren; la mayoría de ellas se dirigen desde el sistema digestivo hacia el hígado a través de la vena porta hepática. Además, secreta una sustancia llamada bilis encargada de la emulsión de las grasas durante la digestión. Aparte de su rol en el metabolismo y la digestión, también juega un papel importante en el almacenamiento de energía en forma de glucógeno¹².

2.2.1.2.1. Anatomía

El hígado es de forma triangular con una superficie lisa y consistencia blanda, tiene un color rojo pardo. En el adulto humano mide en promedio 26 cm de ancho, 15 cm de alto y 8 cm de espesor. Tiene 2 caras: una cara diafragmática convexa y una cara visceral plana o cóncava, ambas caras cubiertas por peritoneo y separadas por el borde inferior ubicado a lo largo del reborde costal derecho. En la cara visceral se encuentran ciertas estructuras claves, como la vesícula biliar y la tríada portal (vena porta hepática, arteria hepática propia y conducto colédoco)¹².

Se divide anatómicamente en 4 lóbulos y funcionalmente en 3 lóbulos y 8 segmentos. Anatómicamente se divide en lóbulos derecho e izquierdo en la cara diafragmática, separados el uno del otro por el ligamento falciforme y la fisura umbilical o sagital izquierda; y lóbulos cuadrado y caudado en la cara visceral, delimitados por la fisura umbilical, el porta hepático y la fisura portal o sagital derecha. Funcionalmente, el hígado también se divide, de acuerdo con las ramificaciones de la tríada portal, en lóbulos portales derecho e izquierdo y caudado (1^a división de la tríada portal)¹².

Los lóbulos portales están delimitados en su cara diafragmática por una línea imaginaria, la Línea de Cantillie, que va desde la escotadura del fondo de la vesícula biliar hacia la vena cava inferior, y en su cara diafragmática delimitados por la fisura portal izquierda en la que sitúa la vena hepática media. A su vez, las porciones portales derecha e izquierda se subdividen en porciones mediales y laterales por las fisuras portal derecha y umbilical (2^a división de la tríada portal). Posteriormente estas porciones mediales y laterales se subdividen (excepto la porción lateral izquierda) por el plano hepático transverso (3^a división de la tríada portal), creando así 7 segmentos (segmentos II-VIII) para hacer un total de 8 segmentos (el segmento I es el lóbulo caudado)¹².

2.2.1.2.2. Histología

El lobulillo hepático se considera la unidad funcional, se estima que el hígado contiene entre 50 000 y 100 000 lobulillos. Cada lobulillo tiene una forma hexagonal, en el centro se encuentra la vena centrolobulillar y en cada esquina los espacios porta o tríadas. Entre estas estructuras se encuentran los sinusoides hepáticos y los hepatocitos, que se disponen en forma radiada desde cada vena centrolobulillar. A continuación, se detalla cada estructura²⁶.

Los espacios porta, como se explicó anteriormente, se encuentran en cada esquina del lobulillo, están constituidos por estroma dentro del cual se encuentra una rama de la arteria hepática, una rama de la vena porta, y un conducto biliar. A través de éstos, la sangre arterial y venosa ingresa al lobulillo hepático, para confluir en los sinusoides hepáticos. Los sinusoides hepáticos son capilares que se disponen entre los hepatocitos, su pared está formada por una capa discontinua de células endoteliales fenestradas sin membrana basal. El espacio de Disse, es un espacio perisinusoidal entre la pared de los sinusoides y los hepatocitos. Éste contiene fibras reticulares y plasma sanguíneo; es donde se produce el intercambio metabólico entre los hepatocitos y el plasma. Además, también contiene células estrelladas hepáticas o células de Ito, cuya función es el almacenamiento de vitamina A²⁶.

Cada estructura que conforma el lobulillo está formada por diferentes tipos de células, cada una con una función específica. Las células hepáticas se pueden clasificar en 3 grupos: a) las células parenquimatosas (entre ellas los hepatocitos y el epitelio del conducto biliar), b) las células sinusoidales (formadas por células endoteliales sinusoidales y células de Kupffer) y c) las células perisinusoidales (células estrelladas hepáticas y células Pit)²⁶.

Los hepatocitos comprenden aproximadamente el 60% de la población de células hepáticas adultas, lo que representa cerca del 78% del volumen del órgano. Los hepatocitos son células epiteliales con alta actividad sintética y metabólica. Su membrana plasmática tiene contacto con 3 distintas superficies, la superficie sinusoidal, que entra en contacto directo con el plasma, la superficie canalicular, que rodea el canalículo biliar, y la superficie en contacto con otro hepatocito. Hay un intercambio bidireccional de líquidos y solutos entre el plasma y los hepatocitos en la superficie sinusoidal, a diferencia del flujo desde los hepatocitos hacia los canalículos biliares, que es predominantemente unidireccional²⁶.

Las células epiteliales del conducto biliar o colangiocitos, desempeñan un papel activo en la secreción y absorción de los componentes biliares y la regulación de la composición de la matriz extracelular. Los colangiocitos tienen un transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT1) y un transportador de glucosa GLUT1, los cuales, son responsables de la reabsorción

de glucosa a partir de la bilis. Los colangiocitos grandes, además, expresan receptores de secretina y somatostatina, que permiten modular la secreción de agua y electrolitos²⁶.

Las células endoteliales sinusoidales hepáticas representan el 20% de las células hepáticas totales. Estas células se distinguen por las fenestras (poros) y por la ausencia de membrana basal, lo que permite que el plasma ingrese al espacio de Disse y entre en contacto directo con la superficie sinusoidal de los hepatocitos. Estas células también secretan prostaglandinas y proteínas, incluyendo interleucina (IL) -1, IL-6, interferón, TNF-α y endotelina²⁶.

Las células de Kupffer son macrófagos tisulares especializados que se encuentran en la luz sinusoidal y están en contacto directo con las células endoteliales. La función de las células de Kupffer es eliminar partículas y sustancias tóxicas o extrañas que aparecen en la sangre que llega desde la vena porta, a través de la secreción de distintos mediadores tóxicos vasoactivos²⁶.

2.2.1.3. Epidemiología

La epidemiología de la cirrosis hepática se ha evaluado ampliamente en varios países desarrollados de Europa y América. Sin embargo, ha habido menos interés en la mortalidad por cirrosis hepática en gran parte del mundo en desarrollo, probablemente debido a la falta de datos⁴.

La cirrosis hepática ocurre en todo el mundo, las causas de la misma varían, dependiendo de las tendencias de la población, sin embargo, a nivel global se ha observado que se presenta hasta 2 veces más en hombres que en mujeres. En las últimas décadas, la cirrosis hepática se ha convertido en uno de los principales problemas en salud pública. Según el estudio Global Burden of Disease 2010, la cirrosis hepática causó 676 000 muertes o 1.54% de la población global en 1980, mientras que en el 2010 se registraron un millón de muertes o 1.95% de la población global. Las variaciones en los niveles de mortalidad entre las regiones y los países se debieron principalmente a los niveles de consumo de alcohol, el tipo y la calidad del alcohol consumido, la infección por virus de la hepatitis C iatrogénica y la infección viral por hepatitis B. La comunidad de salud global ha reconocido cada vez más la importancia de controlar los factores de riesgo de la cirrosis hepática, en particular la ingesta excesiva de alcohol y las infecciones virales crónicas por hepatitis B y C⁴.

A pesar de que los datos de mortalidad a causa de cirrosis hepática son conocidos, es probable que se subestime la prevalencia de la cirrosis hepática, ya que casi un tercio de los pacientes permanece asintomático. Sin embargo, se ha logrado determinar la prevalencia global de cirrosis hepática por estudios de autopsias, la cual, oscila entre 4.5% y 9.5% de la población general⁴.

El artículo publicado por Mokdad A et al., describe que la mayoría de los países de Europa Occidental ha logrado reducir la mortalidad por cirrosis hepática. En Italia, Francia, Alemania y España, la tasa de mortalidad por cirrosis hepática estandarizada por edad en 1980 se encontraba entre el percentil 30 superior a nivel mundial. Para 2010, la mortalidad por cirrosis hepática en estos países se ubicó en el tercilio más bajo del mundo. Además, se argumentó que, desde la década de 1970, las mejoras en la calidad del alcohol y una reducción en el consumo de éste han sido los principales factores determinantes de la disminución constante de la mortalidad por cirrosis hepática en estos países. En Europa Occidental, se observó este patrón con la excepción del Reino Unido, Irlanda y Finlandia, donde la tasa de mortalidad por cirrosis hepática ha seguido aumentando desde finales de los años ochenta. El consumo de alcohol sigue siendo la causa más común de cirrosis hepática en Europa occidental. Un tercio de los casos de cirrosis hepática es atribuible a la ingesta excesiva de alcohol, esta proporción es más alta entre el resto de las regiones⁴.

En Estados Unidos de América, se llevó a cabo la encuesta National Health And Nutrition Examination Survey, entre 1999 y 2010. Los datos se utilizaron para estimar la prevalencia de cirrosis hepática y los factores de riesgo asociados a la enfermedad. El análisis de la información determinó que la prevalencia de cirrosis hepática fue de 0.27% ó 633 323 personas. El 69% de las personas con diagnóstico de cirrosis hepática, previo al estudio, no estaban conscientes de su diagnóstico. También determinaron que la prevalencia era mayor en la población afro-americana y mexicano-estadounidense, en la población viviendo en condiciones de pobreza y aquéllos con educación escolar baja. La mortalidad fue estimada en 26.4% en dos años, comparado con una mortalidad de 8.4% en el grupo control⁸.

En América Latina, la tendencia en mortalidad por cirrosis hepática varía considerablemente de país en país. En las últimas décadas, la tasa de mortalidad aumentó en Costa Rica, Guatemala, Honduras y Paraguay, pero disminuyó en Chile, México y Argentina. A pesar del descenso en la mortalidad, en 2010 México siguió siendo el país con la tasa de mortalidad por cirrosis hepática más alta de la región, con 38.3 por 100 000 personas, convirtiendo a la cirrosis hepática en la cuarta causa de muerte⁴.

2.2.1.4. Fisiopatología de la cirrosis hepática

La fibrosis hepática es una respuesta reversible de cicatrización ante una lesión crónica, en la que las regiones hepáticas dañadas están encapsuladas por células extracelulares. La fibrosis hepática conduce a cirrosis, una enfermedad con múltiples etiologías, entre ellas las enfermedades hepáticas congénitas, metabólicas, inflamatorias y tóxicas. Es importante

comprender el proceso de fibrosis, porque la respuesta fibrótica subyace a todas las complicaciones de la enfermedad. Por lo mismo, la fibrosis es perjudicial, tanto por sus efectos sobre la función celular como por su contribución al aumento de la resistencia portal²⁶.

Múltiples tipos de células en el hígado participan en la fibrogénesis, aunque el tipo de célula hepática más implicado en la patogenia de la fibrosis hepática es la célula estrellada hepática. Al activarse, la célula estrellada hepática se transforma en miofibroblasto, y comienza a generar diversas formas de matriz extracelular, como fibronectina y colágeno. A su vez, la degradación de la matriz extracelular conduce a una mayor activación de las células estrelladas y cambios en la arquitectura angiogénica. Otras células importantes en el proceso de fibrosis son las células epiteliales, los macrófagos y las células endoteliales sinusoidales. La lesión de las células epiteliales, por apoptosis, inflamación o necrosis, culmina en el reclutamiento y activación de las células estrelladas hepáticas. El macrófago también es importante en la fibrosis, debido a la liberación de citocinas inflamatorias, que llevan a la activación de las células estrelladas. Estudios han indicado que las células endoteliales sinusoidales también tienen un papel importante en el desarrollo de la fibrosis. Las células endoteliales sinusoidales pueden conducir a la fibrosis, a través de la liberación paracrína de moléculas activadoras de células estrelladas a partir²⁶.

Es importante tener en mente la activación de las células estrelladas hepáticas en la fisiopatología de la fibrosis hepática, ya que este tipo de células es la principal fuente de matriz extracelular. La matriz extracelular es un conjunto de macromoléculas estructurales y de soporte, entre ellas colágeno, glucoproteínas no colágenas, factores de crecimiento ligados a la matriz, glicosaminoglicanos, proteoglicanos y proteínas. El hígado fibrótico se caracteriza por diferencias cuantitativas y cualitativas en la composición de la matriz extracelular. El contenido total de colágeno aumenta de 3 a 10 veces, también aumentan varias glicoproteínas (fibronectina celular, laminina, osteonectina, tenascina y factor von Willebrand), proteoglicanos y glicosaminoglicanos (perlecan, decorina, agrecano, lumican y fibromodulina)²⁶.

La activación de las células estrelladas consta de dos fases, la fase de iniciación o preinflamatoria y la fase de perpetuación. La iniciación se refiere a los cambios tempranos en la expresión génica y el fenotipo, que hace que las células respondan a otras citocinas y estímulos. La iniciación se debe principalmente a la estimulación paracrína de las células endoteliales sinusoidales, las células de Kupffer, los hepatocitos y las plaquetas, mientras que la perpetuación involucra ciclos autocrinos y paracrinos. La fase de perpetuación implica cambios en la proliferación celular, la quimiotaxis, fibrogénesis, contractilidad, degradación de la matriz extracelular, entre otros. Todos estos aumentan la producción de matriz extracelular. Por ejemplo,

la proliferación y la quimiotaxis conducen a un mayor número de células productoras de colágeno. La liberación de citoquinas por las células estrelladas puede aumentar las respuestas tisulares inflamatorias y fibrogénicas. También el factor de crecimiento derivado de plaquetas es importante, ya que, hasta el momento, es el mitógeno de células estrelladas más potente²⁶.

2.2.2. Insuficiencia suprarrenal

2.2.2.1. Definición

La insuficiencia suprarrenal es un trastorno que se caracteriza por la incapacidad en la producción o acción de las hormonas liberadas por las glándulas suprarrenales, por lo tanto, no hay un aporte hormonal adecuado a las demandas fisiológicas. La insuficiencia suprarrenal puede ser consecuencia de enfermedades intrínsecas de la corteza suprarrenal (primaria) o secundaria a alteraciones del eje hipófisis-hipotálamo (secundaria o terciaria)²⁷⁻²⁹.

2.2.2.2. Fisiología de las glándulas suprarrenales

La corteza suprarrenal produce tres clases principales de hormonas corticoesteroides: a) glucocorticoides (entre ellos cortisol), b) mineralocorticoides (como aldosterona) y c) precursores de andrógenos suprarrenales (como por ejemplo dehidroepiandrosterona). Los glucocorticoides y los mineralocorticoides actúan a través de receptores para regular la respuesta al estrés fisiológico y la homeostasis de la presión arterial y de los electrólitos. Los precursores de los andrógenos suprarrenales son transformados en la periferia (gónadas y células efectoras periféricas) a esteroides sexuales¹³.

2.2.2.3. Epidemiología

En Europa, la prevalencia de insuficiencia suprarrenal primaria a finales de los noventa era de 93-144 casos por millón, con una incidencia de 4.4-6 casos por millón por año. La enfermedad de Addison es una condición extremadamente rara, la incidencia es de 0.8 casos por 100 000 habitantes y la prevalencia es de 4-11 casos por cada 100 000 habitantes. Sin embargo, se asocia a morbilidad y mortalidad significativa. Usualmente se presenta más en el sexo femenino³⁰.

Las principales causas de insuficiencia suprarrenal primaria son las enfermedades infecciosas, como tuberculosis, hongos y citomegalovirus, y las autoinmunes³⁰.

La insuficiencia suprarrenal central (secundaria o terciaria) tiene una prevalencia de 125-280 casos por millón, aunque probablemente sea una cifra menor a la real por el alto uso de corticoesteroides terapéuticos, que son la causa primaria de deficiencia de ACTH³⁰.

2.2.2.4. Etiología y clasificación

Según la región anatómica afectada y el mecanismo de la insuficiencia suprarrenal, ésta se clasifica en (ver anexo 11.1):

1. Insuficiencia suprarrenal primaria: la afectación es a nivel de las glándulas suprarrenales, puede haber afección global o parcial según la zona glandular afectada. La zona afectada determinará qué hormona se producirá de manera insuficiente, usualmente hay destrucción cortical y deficiencia de las tres hormonas.
2. Según la velocidad de instauración de la enfermedad y las manifestaciones clínicas de la insuficiencia suprarrenal, ésta puede subclasificarse de la siguiente manera^{27,28}:
 - a. Insuficiencia suprarrenal aguda.
 - b. Insuficiencia suprarrenal crónica.
3. Insuficiencia suprarrenal secundaria (o central): resultado de cualquier proceso que afecte la función de la glándula hipofisiaria, y, a su vez, la secreción de ACTH, o altere la respuesta de las glándulas suprarrenales a ACTH. Las hormonas mineralocorticotoides no se ven afectadas en este tipo²⁷.
4. Insuficiencia suprarrenal terciaria (o central): deficiencia en la producción o secreción de CRH a nivel hipotalámico, en consecuencia, inhibiendo la liberación de ACTH. Al igual que en la secundaria, las hormonas mineralocorticotoides no se ven afectadas²⁷.

Algunos autores describen la insuficiencia suprarrenal funcional o relativa en individuos con un eje hipófisis-hipotálamo intacto, es decir, insuficiencia suprarrenal transitoria, no causada por lesiones estructurales. Es difícil definirla bioquímica y etiológicamente, pero, se cree que es resultado de una respuesta inadecuada del organismo ante situaciones de estrés. Otro término utilizado es Insuficiencia suprarrenal relacionada a enfermedad crítica, es decir, inadecuada actividad de corticosteroides para la gravedad de la enfermedad del paciente; usualmente se observa en pacientes en estado crítico de las unidades de cuidados intensivos, aumentando la mortalidad de éstos, por lo que en los últimos años se ha intentado definir cuantitativamente para diagnosticarla y tratarla precozmente, y así, reducir la tasa de mortalidad^{12,16}.

2.2.2.5. Fisiopatología de la insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal primaria es la incapacidad de las glándulas suprarrenales para producir cortisol, aldosterona, o ambos, con un eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales intacto. La insuficiencia suprarrenal puede ocurrir sola, asociada a otras enfermedades autoinmunes (síndrome autoinmune poliglandular y herencia poligénica), o con hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea. La insuficiencia suprarrenal primaria se caracteriza por ausencia o disminución de los niveles séricos de cortisol, y, en consecuencia, altos niveles de ACTH circulante debido a la reducción de los efectos de retroalimentación negativa en la hipófisis anterior. El aumento de la concentración de ACTH resulta en la secreción de otras hormonas con estructura química similar, como la hormona estimulante de melanocitos (MSH). El incremento en la síntesis de MSH hace que los melanocitos formen un pigmento negro, observándose hiperpigmentación cutánea, un signo característico de la insuficiencia suprarrenal primaria³¹.

La insuficiencia suprarrenal central (secundaria o terciaria) es el resultado de la estimulación ineficiente de las glándulas suprarrenales, secundaria a la interrupción de la secreción normal de ACTH por la hipófisis o de CRH por el hipotálamo. Se caracteriza por bajos niveles séricos de cortisol y ACTH³¹.

2.2.2.6. Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos clínicos de la insuficiencia suprarrenal dependerán de la extensión del daño glandular, por consiguiente, de la magnitud del déficit hormonal, y la velocidad de instauración de la enfermedad. En ocasiones, dependerán de los niveles circulatorios o de la respuesta glandular a ACTH. Sin embargo, los diferentes tipos de insuficiencia suprarrenal pueden tener sintomatología inespecífica en común, que se desarrolla de manera gradual, como debilidad, fatiga, letargia, anorexia, náusea, vómitos, dolor abdominal, mareo y pérdida de peso, así como hiponatremia. La tabla 2 agrupa las manifestaciones clínicas según la clasificación de la insuficiencia suprarrenal, indica la prevalencia y el mecanismo fisiopatológico de la manifestación (ver anexo 11.2) ^{19,31,32}.

2.2.2.6.1. Insuficiencia suprarrenal crónica primaria

Su presentación es usualmente insidiosa, la sintomatología es gradual e inespecífica al inicio de la enfermedad. Los pacientes suelen presentar malestar general, fatigabilidad, debilidad,

lasitud, anorexia y pérdida de peso, todo como manifestación de la deficiencia de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos¹⁹.

Las molestias gastrointestinales, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, que puede alternarse con constipación, son comunes y se correlacionan con la severidad de la insuficiencia suprarrenal. Los vómitos y el dolor abdominal usualmente preceden a la crisis adrenal, la pérdida de volumen y deshidratación pueden precipitar la crisis adrenal. La sintomatología músculo esquelética también es frecuente, la mialgia y artralgia suelen desaparecer ante tratamiento con glucocorticoides y mineralocorticoides¹⁹.

Debido a la deficiencia de mineralocorticoides, algunos pacientes pueden presentar sintomatología cardiovascular, como mareos, síncopes, hipotensión y ortostasis. Estos síntomas son manifestaciones de la depleción de volumen y deficiencia de aldosterona. Además, los glucocorticoides son esenciales para la síntesis medular de epinefrina. Los pacientes usualmente tienen niveles bajos de epinefrina, y, en compensación, niveles altos de norepinefrina, lo que podría disminuir levemente la presión sistólica basal e incrementar la frecuencia cardíaca en respuesta al cambio de postura^{19,31}.

Las alteraciones electrolíticas son hallazgos de laboratorio usuales, la hiponatremia es la alteración más común. Esto refleja la depleción de volumen y la pérdida de sodio por deficiencia de mineralocorticoides e incremento de la secreción de vasopresina causada por deficiencia de cortisol. La deficiencia de mineralocorticoides también puede desencadenar hiperkalemia, hiperclorémia y acidosis, y, en raras ocasiones, puede observarse hipercalcemia. Otros hallazgos de laboratorio que pueden encontrarse son eosinofilia, linfocitosis y anemia debido a la deficiencia de glucocorticoides^{19,27,31}.

La hipoglicemia en pacientes adultos es rara en ausencia de infección, fiebre, o ingestión de alcohol, pero en niños, pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria y pacientes con diabetes mellitus tipo I es común¹⁹.

El hallazgo físico más característico es la hiperpigmentación, sobre todo de las áreas expuestas a la luz solar (cara, cuello, dorso de las manos), áreas expuestas crónicamente a fricción y presión (codos, rodillas, nudillos), y en áreas, como pezones, axilas, perineo, ombligo. En ocasiones, también puede observarse en la mucosa bucal, debajo de la lengua, encías, paladar duro; el cabello, pelo y uñas pueden volverse más oscuros. La hiperpigmentación es consecuencia del incremento en la producción de proopiomelanocortina, una prohormona que se escinde en hormonas biológicamente activas, como ACTH, y hormona estimulante de melanocitos (MSH). Niveles altos de MSH aumentan la síntesis de melanina, produciendo

hiperpigmentación. En pacientes con insuficiencia suprarrenal de causa inmunológica, puede ocurrir lo contrario, puede haber deficiencia proopiomelanocortina y destrucción de los melanocitos, presentando vitíligo^{19,31}.

En mujeres con insuficiencia suprarrenal, es común la disminución de pelo axilar y púbico, disminución de libido, y, en ciertas ocasiones, amenorrea, debido a que la producción de andrógenos se realiza en su mayor parte en las glándulas suprarrenales. En el caso de los hombres, no es común, ya que la síntesis androgénica se realiza, en su mayor parte, en los testículos¹⁹.

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica pueden desarrollar sintomatología psiquiátrica, entre ellos síndrome cerebral orgánico, deterioro de la memoria, que puede llegar a confusión, delirio y estupor; depresión en un 20-40%, manifestada como apatía, falta de pensamiento claro y ordenado, y falta de iniciativa; un 20-40% de los pacientes puede presentar psicosis, manifestada por aislamiento social, irritabilidad, negativismo, falta de criterio o buen juicio, agitación, alucinaciones y postura catatónica¹⁹.

2.2.2.6.2. Insuficiencia suprarrenal aguda primaria (crisis suprarrenal)

La crisis suprarrenal puede desencadenarse en distintas circunstancias, en pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica. Se puede precipitar la crisis suprarrenal ante cualquier tipo de estrés (cirugía, traumatismo o infección) que precise un incremento en la liberación de esteroides^{19,33}.

Los pacientes en tratamiento con glucocorticoides exógenos pueden sufrir crisis suprarrenal debida a la interrupción súbita o la falta de incremento en la dosis terapéutica ante un estrés agudo. La insuficiencia suprarrenal aguda también puede presentarse en pacientes que utilizan fármacos que inhiben la síntesis de colesterol, como el ketoconazol, o que estimulan la actividad microsomal hepática, como la rifampicina, fenitoína y fenobarbital. El etomidato, un agente anestésico, causa supresión de la síntesis de esteroides suprarrenales^{16,31,33}.

La hemorragia masiva y bilateral de las glándulas suprarrenales puede precipitar una crisis suprarrenal por el daño a la corteza suprarrenal, esto se observa en: a) neonatos tras un parto prolongado y difícil con considerables traumatismos e hipoxia, b) en el síndrome de Waterhouse-Friederischen, infrecuente pero catastrófico, causado por infección bacteriana grave o septicemia por *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas*, neumococos, *Haemophilus influenzae* o estafilococos, y c) anticoagulantes y coagulopatías^{19,31,33}.

La crisis adrenal es atribuible, sobre todo, a la deficiencia de mineralocorticoides; por consiguiente, las manifestaciones clínicas predominantes son hipotensión severa y choque hipovolémico. El choque hipovolémico se debe a la depleción de volumen y a la hiponatremia, pero también al exceso de prostaglandinas y una disminución a la respuesta de norepinefrina y angiotensina II, que agravan el colapso circulatorio. Si el paciente actualmente se encuentra en tratamiento con esteroides, puede no presentar hipotensión ni alteraciones electrolíticas, ya que la secreción de aldosterona es adecuada por los esteroides exógenos^{28,31}.

Las manifestaciones clínicas, además de la hipotensión severa y choque hipovolémico, son muy inespecíficas, e incluyen anorexia, náusea, vómitos, dolor abdominal, debilidad, fatiga, letargia, confusión o coma, mialgia, artralgia, entre otros. Los pacientes con diagnóstico de insuficiencia suprarrenal crónica que presentan una crisis suprarrenal pueden presentarse con pérdida de peso y alteraciones electrolíticas²⁷.

La insuficiencia suprarrenal es común en pacientes críticamente enfermos, sobre todo en sepsis, neumonía severa, síndrome de estrés respiratorio en adultos, infección por VIH o tras el tratamiento con etomidato. Debido a que la sintomatología puede confundirse con la patología de base, y, por lo tanto, omitir el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, se debe siempre sospechar de insuficiencia suprarrenal, para así, disminuir la morbi-mortalidad del paciente. Se debe tener una alta sospecha de insuficiencia suprarrenal en pacientes con hipotensión sin causa aparente y con perfil de alto riesgo, en choque refractario a tratamiento y en pacientes con hipercalcemia e hipoglicemia^{27,28,31}.

2.2.2.6.3. Insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria

La insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria se presenta con sintomatología similar a la insuficiencia suprarrenal primaria, malestar general, fatigabilidad, debilidad, mialgia, artralgia y sintomatología psiquiátrica, como manifestación de la deficiencia de glucocorticoides. Los pacientes suelen presentarse con palidez general, pérdida de vello axilar y púbico, disminución de la libido^{19,31}.

Se pueden definir excepciones importantes en la presentación clínica entre insuficiencia suprarrenal primaria e insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria, entre ellas: la hipotensión es leve, la hiperpigmentación no está presente porque la secreción de ACTH es normal o deficiente, no existe hiperkalemia por la presencia de aldosterona y el incremento en la secreción de vasopresina. Aunque si hay hiponatremia y depleción de volumen por el aumento de la secreción de vasopresina por deficiencia de cortisol y no por deficiencia de aldosterona, como en

la insuficiencia suprarrenal primaria. La hipoglicemia es más común en estos pacientes, y la sintomatología gastrointestinal, tan característica de la insuficiencia primaria, es menos frecuente en la insuficiencia secundaria y terciaria^{19,31}.

2.2.2.7. Diagnóstico

El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal tiene tres objetivos: confirmar niveles de cortisol bajos (hipocortisolemia), determinar si la insuficiencia es a nivel suprarrenal o central, y establecer la etiología de la insuficiencia suprarrenal (ver anexo 11.3)²⁷.

Ante un paciente con sintomatología inespecífica y sospecha de insuficiencia suprarrenal, podemos observar ciertas anomalías en pruebas de laboratorio, que nos aumenten, aún más, la sospecha de insuficiencia suprarrenal. Como se comentó anteriormente, en la hematología se puede observar que hasta el 40% de pacientes se presentan con anemia. Además, pueden presentar eosinofilia y linfocitosis. Bioquímicamente, el hallazgo más frecuente, hasta en un 90% de los pacientes, es la hiponatremia. También puede observarse hiperkalemia, hipercloremia, acidosis, azoemia, e hipoglicemia, según el tipo de insuficiencia suprarrenal^{27,28,30,31}.

Los diagnósticos diferenciales pueden ser variados por la presentación clínica tan inespecífica. Por ejemplo, la debilidad generalizada, la fatiga y las mialgias pueden confundirse con síndrome de fatiga crónica, polimialgia reumática, miopatía, hipotiroidismo o síndromes gripales. Las anomalías electrolíticas en la insuficiencia suprarrenal también pueden observarse en la anorexia nerviosa o en el carcinoma oculto. Un cierto porcentaje de pacientes puede presentar sintomatología psiquiátrica, como apatía, aislamiento, depresión y psicosis. Los síntomas de malestar general, debilidad, fatiga, náusea, mareos y artralgias pueden presentarse, tanto en insuficiencia suprarrenal como en el síndrome de supresión de corticoesteroides exógenos, por lo que es necesaria una historia clínica completa para distinguir entre ambos procesos³¹.

En párrafos anteriores, se estableció la importancia de tener una alta sospecha de insuficiencia suprarrenal en pacientes con hipotensión sin causa aparente y con perfil de alto riesgo, en choque refractario a tratamiento, y en pacientes con hipercalcemia e hipoglicemia. Durante la evaluación de un paciente con hipotensión refractaria, puede sospecharse primero de sepsis, hemorragia gastrointestinal, isquemia miocárdica o anafilaxia, y, pasar por alto el diagnóstico de crisis suprarrenal aguda; el dolor abdominal agudo en la crisis puede confundirse también con sintomatología de abdomen agudo quirúrgico^{27,28,31}.

Debido a que las manifestaciones clínicas pueden ser tan inespecíficas, debería de aplicarse una estrategia amplia para el cribado de insuficiencia suprarrenal. Cualquiera que sea la causa, el diagnóstico depende enteramente de la demostración de que la secreción de cortisol es inadecuadamente baja, siendo así, la medición de niveles de cortisol el pilar para el diagnóstico^{27,28}.

2.2.2.7.1. Pruebas de cribado:

Niveles séricos de cortisol:

La secreción de la mayoría de las hormonas esteroideas de la corteza suprarrenal depende de un eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal intacto, y, por lo tanto, de la liberación de ACTH. En ausencia de ACTH, se producirá solamente un 10% de las hormonas sintetizadas bajo condiciones normales.

Más del 90% del cortisol está unido a una proteína llamada globulina fijadora de corticoesteroides (CBG) o transcortina, que puede fluctuar en ciertas ocasiones, y, por lo tanto, los niveles séricos de cortisol total pueden no reflejar el verdadero valor del cortisol libre. Pueden observarse valores aparentemente normales de cortisol total con el incremento de CBG en pacientes bajo tratamiento de estrógenos y corticoesteroides orales (excepto dexametasona) o en embarazadas. Al contrario, en pacientes con cirrosis hepática o enfermedad renal crónica, las concentraciones de CBG son bajas, obteniendo resultados aparentemente anormales de cortisol total. Los pacientes con hipoproteinemia (menos de 2.5 g/dL) tienen niveles séricos de cortisol total bajos, mientras que el cortisol libre es normal^{27,28,31,34}.

El cortisol se libera en pulsos periódicos, siguiendo un ciclo circadiano, determinado por la liberación hipofisiaria de ACTH. Por su liberación pulsátil y el ritmo circadiano con un punto máximo a las 6:00-8:00 a.m., usualmente la medición de cortisol se realiza en las primeras horas de la mañana. Los valores normales de cortisol por la mañana están entre 10-20 µg/dL; menor de 10 µg/dL es sugestivo de insuficiencia suprarrenal, un valor menor de 3 µg/dL es diagnóstico de insuficiencia suprarrenal³¹. En la mayoría de los pacientes con cortisol sérico mayor a 15 µg/dL, la estimulación con ACTH o la prueba de tolerancia a insulina será normal. Pruebas que se discutirán más adelante²⁷.

La medición al azar de cortisol total sérico sirve para confirmar una reserva adrenocortical intacta, muy importante, sobre todo, en pacientes críticamente enfermos (sepsis, neumonía severa, síndrome de dificultad respiratoria aguda, trauma, infección por VIH), cuyas necesidades de corticoesteroides se ven incrementadas ante situaciones de estrés. Dada la importancia de hacer un diagnóstico rápido, disminuyendo así la morbilidad de los pacientes, y la facilidad

y rapidez de la prueba, se prefiere el uso de cortisol total al azar y no de cortisol libre o de pruebas de estimulación. Las pruebas de estimulación, por ejemplo, la prueba cosyntropin, no son necesarios en pacientes críticamente enfermos, porque ya están estimulados por su situación de estrés, o enfermedad. En general, el valor de cortisol al azar se considera adecuado por encima de 20 µg/dL, entre 13-18 µg/dL se deberían realizar más pruebas para confirmar o descartar certeramente el diagnóstico, a partir de valores iguales o menores a 13 µg/dL debería iniciarse tratamiento, y por debajo de 5 µg/dL es definitivo de insuficiencia suprarrenal. Con el cortisol sérico al azar, los valores mayores de 15 µg/dL en pacientes críticamente enfermos y mayores de 12 µg/dL en los que, además, se observa hipoproteinemia (menos de 2.5 g/dL) hacen menos probable el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal^{31,34}.

2.2.2.8. Tratamiento

La insuficiencia suprarrenal es una afección potencialmente mortal. El tratamiento adecuado debería iniciarse en cuanto se diagnostique, incluso antes del diagnóstico, si se sospecha de crisis suprarrenal (ver anexo 11.4).

La terapia debe iniciarse con hidrocortisona, la opción más fisiológica para el reemplazo de glucocorticoides. La dosis recomendada es de 20-30 mg/día, en dos o tres dosis; la mitad o dos tercios de la dosis total deben administrarse por la mañana. El uso de dosis mayores a las recomendadas puede producir un ligero descenso de la densidad ósea²⁷.

Los glucocorticoides sintéticos de larga acción, como prednisona, prednisolona y dexametasona deberían de evitarse, ya que, su larga acción puede desarrollar signos de exceso de glucocorticoides exógenos, o también conocido como síndrome de Cushing. Se ha desarrollado una tableta de doble liberación, que se toma una vez al día, para lograr una dosis más fisiológica en base al ciclo circadiano. En comparación con el tratamiento convencional, esta tableta ha demostrado disminución del riesgo cardiovascular, mejor metabolismo de la glucosa y calidad de vida²⁷.

El cortisol en orina puede utilizarse para la dosificación del tratamiento con hidrocortisona; si no se cuenta con esta prueba, la dosificación puede modificarse en base a síntomas y signos del reemplazo deficiente o excesivo de glucocorticoides. Durante la deficiencia del reemplazo con glucocorticoides, se puede observar pérdida de peso, fatiga, náusea y mialgia, mientras que, con el exceso de glucocorticoides, se puede ver ganancia ponderal, obesidad central, estrías, osteopenia u osteoporosis, intolerancia a la glucosa e hipertensión arterial²⁷.

En insuficiencia suprarrenal primaria, es necesario el reemplazo de mineralocorticoides, para prevenir la pérdida de sodio, depleción de volumen e hiperkalemia. El tratamiento consiste

en la administración de fludrocortisona, dosis única de 0.05-0.2 mg por la mañana. La dosificación debe titularse en base a la presión arterial, las concentraciones séricas de sodio y potasio, y las concentraciones plasmáticas de renina²⁷.

En mujeres, la síntesis de andrógenos se lleva a cabo, en su mayor parte, por la corteza de las glándulas suprarrenales. Por lo tanto, debe evaluarse el estado de ánimo de las pacientes; en quienes se observe deterioro del bienestar, a pesar de un reemplazo óptimo con glucocorticoides, debería considerarse el reemplazo con andrógenos. Se sugiere una dosis única por la mañana de 25-50 mg de dehidroepiandrosterona, mejorando así, el estado de ánimo, y, en general, la calidad de vida de las pacientes. En hombres, el reemplazo con andrógenos no siempre es necesario, ya que la producción de andrógenos es, en su mayor parte, testicular. Deben monitorearse las concentraciones séricas de testosterona y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) para calcular el índice de andrógenos libres en mujeres, y sulfato de dehidroepiandrosterona y androstenediona séricas 24hrs después de la última dosis de reemplazo androgénico en ambos sexos²⁷.

La crisis suprarrenal es una emergencia que usualmente se desencadena en pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica bajo tratamiento. El manejo inicial es tratar la hipotensión, la depleción de volumen y corregir las anomalías electrolíticas. El tratamiento consiste en la inmediata administración de 100 mg de hidrocortisona intravenosa y rehidratación con infusión continua de solución salina intravenosa, seguido de 100-200 mg de hidrocortisona en un dextrosado al 5% en infusión continua para 24 hrs. En lugar de infusión continua por 24 hrs, la hidrocortisona puede administrarse intravenosa o intramuscular a dosis de 50-100 mg dependiendo de la edad y superficie corporal. Durante el manejo inicial debe mantenerse al paciente bajo constante monitoreo cardiovascular. En pacientes con insuficiencia suprarrenal, debe tomarse en cuenta el reemplazo con mineralocorticoides, aunque éste no es necesario si la dosis de hidrocortisona es mayor a 50 mg en 24 hrs, ya que esa dosis es equivalente a 0.1 mg de fludrocortisona²⁷.

Parte importante del manejo de una paciente con insuficiencia suprarrenal crónica es el plan educacional que se da al paciente y sus familiares. Debe hacerse énfasis en la importancia de la terapia de reemplazo, la necesidad de incrementar la dosis de glucocorticoides durante momentos de estrés y de informar a otros médicos, si surgiera la necesidad de alguna intervención quirúrgica, el diagnóstico y tratamiento actual del paciente. Durante el curso de alguna enfermedad o situación de estrés, se utilizará la dosis de estrés por 2-3 días, modificando la dosis de hidrocortisona al día. En enfermedad leve, se recomienda incrementar la dosis a 30-50 mg/día, moderada 45-75 mg/día, en enfermedad severa de 75-150 mg/día (siempre, siguiendo

el esquema de la mitad o dos tercios de la dosis por la mañana y el resto por la noche). Si el paciente se someterá a cirugía, la dosis de hidrocortisona es de 100 mg, dosis única. Además, es de vital importancia que los pacientes sepan reconocer los síntomas de deficiencia o exceso del tratamiento, pero, sobre todo, los síntomas de una crisis, para que pueda consultar lo antes posible, y así, disminuir la morbi-mortalidad asociada a la insuficiencia suprarrenal aguda^{27,31}.

2.2.3. Cirrosis hepática e insuficiencia suprarrenal

Durante la fase aguda de la enfermedad crítica, la mayor parte de pacientes muestran elevación de los valores séricos de cortisol, como consecuencia de la respuesta adaptativa al estrés del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado la existencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con cirrosis hepática¹⁵.

2.2.3.1. Epidemiología

Al principio, se detectó en pacientes con cirrosis hepática críticamente enfermos, con sepsis grave o shock séptico con una prevalencia de 33-92%. En siguientes estudios se demostró que, no sólo pueden manifestar insuficiencia suprarrenal relativa los pacientes con cirrosis hepática descompensados y críticamente enfermos, sino que también pacientes con cirrosis hepática compensados y recientemente transplantados, con una prevalencia de 22-60% y 61-92% respectivamente (ver anexo 11.5). Estos recientes hallazgos llevaron a distintos autores a similares conclusiones, proponiendo como hipótesis que los mecanismos por los que se desarrolla la insuficiencia suprarrenal en estos pacientes, a pesar de ser similares a los mecanismos de sepsis grave o shock séptico, se deben a mecanismos per se de la cirrosis hepática; llevándolos incluso a proponer el término Síndrome hepato-adrenal¹³⁻¹⁷.

2.2.3.2. Fisiopatología

Los mecanismos por los que estos pacientes tienden a desarrollar insuficiencia suprarrenal relativa aún no son comprendidos en su totalidad, sin embargo, se han propuesto distintas hipótesis. Se cree que algunos de los mecanismos implicados, son la circulación hiperdinámica, disminución de la resistencia vascular periférica, disminución de la presión arterial media, aumento del gasto cardíaco, hiporreactividad a los vasopresores, aumento de los niveles de citoquinas pro inflamatorias (interleucinas IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral- α [TNF- α]), endotoxinas, translocación bacteriana, síntesis de colesterol total alterada (HDL, LDL), reducción

del flujo sanguíneo de las glándulas suprarrenales, agotamiento de la corteza suprarrenal, entre otros^{11, 14-17}.

El colesterol es el principal precursor en la síntesis de cortisol por parte de las glándulas suprarrenales. La relación entre cirrosis hepática, insuficiencia suprarrenal y niveles disminuidos de colesterol ha sido documentada en distintos estudios. En pacientes con cirrosis hepática, se ha visto un aumento de citoquinas proinflamatorias que inhiben la síntesis de apolipoproteína A1, HDL y LDL; además, reducen la liberación de CRH y ACTH. En conjunto, el aumento de citoquinas proinflamatorias y los niveles disminuidos de apolipoproteína A1, HDL, LDL, CRH y ACTH, inhiben la síntesis de colesterol. La falta de sustrato para la esteroidogénesis, eventualmente conducirá al llamado síndrome de agotamiento suprarrenal, situación que empeora conforme avanza la severidad de la enfermedad hepática. La cirrosis hepática puede manifestarse comúnmente con coagulopatías, que pueden causar hemorragia o infarto de las glándulas suprarrenales ocasionando daño estructural, y, por consiguiente, insuficiencia suprarrenal^{11,12, 14-16}.

2.2.3.3. Relación con la evolución clínica

La insuficiencia suprarrenal relativa se asocia con una mala evolución clínica de los pacientes con cirrosis hepática en estado crítico. En diferentes estudios se observa que los pacientes con cirrosis hepática con insuficiencia suprarrenal tienen mayor incidencia de inestabilidad hemodinámica, shock resistente a tratamiento, mayor riesgo de fracaso en el manejo de hemorragias, menor supervivencia y mayor mortalidad^{11,12}.

Por ejemplo, la función suprarrenal ha sido evaluada en pacientes con cirrosis hepática con hemorragia variceal, reportándose insuficiencia suprarrenal en un 38-60%. Además, la insuficiencia suprarrenal se asoció a un mayor riesgo de fracaso en el control de la hemorragia y menor tasa de supervivencia a las 6 semanas¹⁶.

Galbois A et al., realizaron un estudio sobre 130 pacientes con cirrosis hepática, y descubrieron que la ascitis y un bajo nivel de albúmina eran los principales factores de riesgo de insuficiencia suprarrenal, y que ésta estaba estrechamente relacionada con la gravedad de la función hepática, el aumento de la mortalidad y el pronóstico de los pacientes. Resultados similares fueron descritos en un estudio realizado en China, donde se mostró que la prevalencia de ascitis y peritonitis bacteriana espontánea aumentó significativamente. Los niveles séricos de albúmina fueron menores y los niveles séricos de bilirrubina fueron mayores en pacientes con cirrosis hepática con insuficiencia suprarrenal, comparados con pacientes con cirrosis hepática sin insuficiencia suprarrenal³⁵.

Todo lo anterior podría influir y acelerar la disminución de la función hepática, empeorando la gravedad de la enfermedad y, por ende, el pronóstico y la supervivencia de dichos pacientes³⁵.

2.2.3.4. Relación con el deterioro de la función hepática y el pronóstico

Múltiples estudios han demostrado que la insuficiencia suprarrenal es un hallazgo frecuente en pacientes con cirrosis hepática, y que la misma se relaciona con el grado de deterioro de la función hepática y el pronóstico de los pacientes^{11,17,18}.

El estudio prospectivo llevado a cabo por Orozco F et al., incluyó 47 personas de ambos sexos con cirrosis hepática compensada, donde evaluaron la prevalencia de insuficiencia suprarrenal de éstos, y, además, la compararon con la gravedad de la insuficiencia hepática mediante la clasificación de Child-Pugh y el índice pronóstico MELD (Model for End-stage Liver Disease). También observaron la respuesta de cortisol posterior a la administración de ACTH sintética, y la compararon con las escalas de pronóstico SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), APACHE III (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation III) y OSF (Organ System Failure)¹¹.

Se concluyó que los pacientes con un mayor deterioro de la función hepática presentaban una prevalencia mayor de insuficiencia suprarrenal. Además, evidenciaron una menor supervivencia estos pacientes al año (79%) y a los tres años (51%) en comparación con los pacientes sin insuficiencia suprarrenal (97% y 91% respectivamente). Asimismo, determinaron que la presencia de insuficiencia suprarrenal se asocia a un peor pronóstico y mayor mortalidad asociada al mayor desarrollo de síndrome hepato-renal tipo 1 y sepsis grave¹¹.

En otro estudio, se encontraron resultados similares, la prevalencia de insuficiencia suprarrenal fue mayor mientras más avanzada se encontraba la enfermedad hepática, según la clasificación Child-Pugh (Child C: 76% vs. Child B: 25%). Y también observaron un aumento en la tasa de mortalidad intrahospitalaria (81%) en los pacientes con insuficiencia suprarrenal asociada^{15,17}.

La escala de Child-Pugh fue descrita por primera vez en 1964 por Child y Turcotte, con el objetivo de estratificar el riesgo quirúrgico en pacientes con descompensación portal. Posteriormente en 1972 fue modificada por Pugh. Sin embargo, en la actualidad, es el modelo más utilizado para clasificar el grado de disfunción hepática en hepatopatías y como predictor pronóstico para las complicaciones de la hipertensión portal. Presenta algunas desventajas, entre las que destacan el empleo de parámetros subjetivos y la amplitud de los valores de cada categoría. Entre los parámetros utilizados, se encuentran los valores séricos de bilirrubina total,

albúmina sérica e INR (por sus siglas en inglés, International Normalized Ratio), y los parámetros clínicos de ascitis y encefalopatía hepática (para la interpretación de los resultados), así como clasificación de esta escala (ver anexo 11.6)³⁶.

La escala Model for End-Stage Disease (MELD) inicialmente se desarrolló para predecir la mortalidad dentro de los tres meses de la cirugía en pacientes que se habían sometido a un procedimiento de derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS). En la actualidad, se ha utilizado para evaluar la gravedad de la enfermedad hepática crónica, para evaluar la supervivencia de pacientes con enfermedad hepática y para priorizar la recepción de un trasplante de hígado. Los parámetros utilizados para esta escala son los valores séricos de bilirrubina total, creatinina e INR (para la interpretación de los resultados y clasificación de esta escala, ver anexo 11.7)³⁶.

2.3. Marco teórico

Como se mencionó anteriormente, los mecanismos fisiopatológicos por los cuales los pacientes con cirrosis hepática desarrollan insuficiencia suprarrenal, aún no son comprendidos en su totalidad, sin embargo, se han propuesto distintas hipótesis.

Entre los mecanismos propuestos, se encuentran la circulación hiperdinámica, disminución de la resistencia vascular periférica, disminución de la presión arterial media, aumento del gasto cardíaco, hiporreactividad a los vasopresores, aumento de los niveles de citoquinas pro inflamatorias (interleucinas IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral- α [TNF- α]), endotoxinas, translocación bacteriana, síntesis de colesterol total alterada (HDL, LDL), reducción del flujo sanguíneo de las glándulas suprarrenales, agotamiento de la corteza suprarrenal, entre otros^{11,14-17}.

La principal hipótesis se concentra alrededor de los niveles séricos de colesterol total, HDL y LDL. En párrafos anteriores, se ha explicado que el colesterol es el principal precursor en la síntesis de cortisol por parte de las glándulas suprarrenales. La relación entre cirrosis hepática, insuficiencia suprarrenal y niveles disminuidos de colesterol ha sido documentada en distintos estudios^{14,15}. En pacientes con cirrosis hepática, se ha visto un aumento de citoquinas proinflamatorias que inhiben la síntesis de apolipoproteína A1, HDL y LDL. Además, reducen la liberación de CRH y ACTH. En conjunto, el aumento de citoquinas proinflamatorias y los niveles disminuidos de apolipoproteína A1, HDL, LDL, CRH y ACTH inhiben la síntesis de colesterol. Además, la falta de sustrato para la esteroidogénesis conducirá al síndrome de agotamiento suprarrenal, situación que empeora conforme avanza la severidad de la enfermedad hepática¹.

2.4. Marco conceptual

- Ascitis: acumulación de líquido seroso en la cavidad peritoneal.
- Cirrosis hepática: enfermedad crónica degenerativa y progresiva, definida histopatológicamente por fibrosis con distorsión estructural y formación de nódulos de regeneración en respuesta a un insulto hepático crónico. Esta pérdida estructural del lobulillo interfiere con la capacidad funcional del hígado.
- Compensado: paciente que no presenta ninguna complicación asociada a la cirrosis hepática.
- Descompensado: paciente que presenta complicaciones asociadas a cirrosis hepática (ascitis, encefalopatía, peritonitis, hemorragia gastrointestinal, síndrome hepatorrenal o hepatopulmonar, infecciones urinarias, respiratorias, sepsis, hepatocarcinoma).
- Deterioro hepático: grado de funcionalidad hepática o gravedad de la disfunción hepática del paciente con cirrosis hepática, evaluado a través de las escalas Child-Pugh y MELD.
- Edad: tiempo que ha vivido una persona desde el momento de su nacimiento.
- Encefalopatía: desorden o enfermedad que afecta el encéfalo; síndrome de disfunción cerebral.
- Escala Child-Pugh: modelo más utilizado para clasificar el grado de disfunción hepática en hepatopatías y como predictor pronóstico para las complicaciones de la hipertensión portal.
- Escala MELD: en la actualidad, se ha utilizado para evaluar la gravedad de la enfermedad hepática crónica, para evaluar la supervivencia de pacientes con enfermedad hepática y para priorizar la recepción de un trasplante de hígado.
- Estabilidad clínica: estado clínico actual del paciente, entendido como compensado o descompensado.
- Función hepática: capacidad adecuada del lobulillo hepático para cumplir con sus funciones fisiológicas.
- Hemorragia gastrointestinal: pérdida de sangre originada en cualquier parte del tracto digestivo.
- Hemorragia variceal: pérdida de sangre originada por rotura de varices esofágicas.
- Hepatocarcinoma: tumor primario originado a partir de células propias del hígado.
- Infección respiratoria: infección del tracto respiratorio.
- Infección urinaria: infección del tracto urinario.

- Insuficiencia suprarrenal relativa: insuficiencia suprarrenal transitoria, no causada por lesiones estructurales, que provoca una respuesta inadecuada del organismo ante situaciones de estrés.
- Insuficiencia suprarrenal: trastorno que se caracteriza por la incapacidad en la producción o acción de las hormonas liberadas por las glándulas suprarrenales.
- Peritonitis: inflamación del peritoneo debida, generalmente, a una infección.
- Procedencia: lugar en que se reside, lugar donde se vive.
- Residencia: lugar de origen, lugar donde se nace.
- Sepsis: síndrome de anomalías fisiológicas, patológicas y bioquímicas potencialmente mortales, asociadas a una infección.
- Sexo: conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas, que definen a los seres humanos como hombre y mujer.
- Síndrome hepatopulmonar: síndrome caracterizado por disnea e hipoxemia (en aquellos pacientes con cirrosis hepática).

Síndrome hepatorrenal: insuficiencia renal aguda en pacientes con cirrosis hepática.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Establecer la correlación entre la función suprarrenal y la función hepática de los pacientes con cirrosis hepática de la consulta externa de Gastroenterología y de los servicios a cargo del departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios, en los meses de agosto a octubre del 2018.

3.2. Objetivos específicos

- 3.2.1 Describir las características sociodemográficas de los pacientes a estudio.
- 3.2.2 Determinar los niveles séricos de cortisol de los pacientes con cirrosis hepática y la prevalencia de insuficiencia suprarrenal.
- 3.2.3 Establecer la estabilidad clínica de los pacientes con cirrosis hepática y su asociación con los niveles séricos de cortisol.
- 3.2.4 Correlacionar la puntuación de la escala Child-Pugh y la escala MELD con la función suprarrenal de los pacientes con cirrosis hepática

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1. Enfoque y diseño de investigación

4.1.1. Enfoque

Cuantitativo.

4.1.2. Diseño

Estudio transversal de correlación.

4.2. Unidad de análisis y de información

4.2.1. Unidad de análisis

Información obtenida a través del instrumento de recolección de datos de los pacientes a estudio. El instrumento contará con información sociodemográfica obtenida del paciente y/o el expediente clínico y datos de laboratorio obtenidos del expediente clínico.

4.2.2. Unidad de información

Expedientes clínicos y pacientes de la consulta externa de Gastroenterología y de los servicios XIII A, XIII B, XIV A, XIV B y emergencia de adultos del departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios.

4.3. Población y muestra

4.3.1. Población

- Población diana: Pacientes con cirrosis hepática del Hospital General San Juan de Dios.
- Población de estudio: pacientes con cirrosis hepática de la consulta externa de Gastroenterología y de los servicios XIII A, XIII B, XIV A, XIV B y emergencia de adultos a cargo del departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios.
- Muestra: número de sujetos establecidos por el cálculo de la muestra.

4.3.2. Muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la página de internet simplesize.net de la Universidad de California, San Francisco (UCSF). Se tomó el valor de correlación (r) esperado, tomando como base el estudio realizado por Tsai M et al., en el que describen una correlación igual a 0.33 entre los resultados de cortisol y la escala de Child-pugh. Se utilizó el valor de 0.05 para el error tipo I (α) y 0.20 para el error tipo II (β). Además, al resultado arrojado por la fórmula se le agregó un 10% como prevención, por si algún paciente no continúa en el estudio, y que así, la muestra siga siendo representativa (ver anexo 11.8)^{22,37}.

También se utilizó el programa estadístico EpiData 3.1 ®, donde se ingresaron los mismos datos para correlación esperada (r) y error tipo I (α). Para una muestra unilateral de 77 personas, indica una potencia de 85%.

4.3.2.1. Marco muestral:

Unidad primaria de muestreo: pacientes que asisten a la consulta externa de Gastroenterología y servicios XIII A, XIII B, XIV A, XIV B y emergencia de adultos de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios.

Unidad secundaria de muestreo: pacientes con cirrosis hepática atendidos en estas unidades.

4.3.2.2. Tipo y técnica de muestreo

Muestreo probabilístico, aleatorio simple, sin reemplazo, cuya técnica fue la siguiente: diariamente se creó una lista con los números de historia clínica de los pacientes de la consulta externa y de los servicios de Medicina Interna, que cumplían con los criterios de selección. Con la ayuda de Excel Microsoft ® se obtuvo 10 números aleatorios correspondientes a números de historia clínica, pudiendo así, determinar de manera aleatoria los pacientes que formarían parte de la muestra.

Si en determinado día la cantidad de pacientes fue menor a 10, se tomó aleatoriamente sólo al 50% de los pacientes. Los pacientes hospitalizados pudieron ser tomados en cuenta todos los días durante la aleatorización, pero, una vez seleccionados para formar parte del estudio, dejaron de estar disponibles durante el proceso de aleatorización de los siguientes días.

4.4. Selección de sujetos

4.4.1. Criterios de inclusión

- Paciente mayor de 13 años con diagnóstico de cirrosis hepática atendido en la consulta externa de Gastroenterología, los servicios de Medicina Interna o la Emergencia de Adultos del Hospital General San Juan de Dios seleccionados aleatoriamente y que firmó el consentimiento informado.

4.4.2. Criterios de exclusión

- Paciente con diagnóstico de: enfermedad hipotalámica o hipofisaria, insuficiencia suprarrenal o síndrome de Cushing.
- Paciente embarazada.
- Paciente que durante el transcurso del estudio se encontró bajo tratamiento con esteroides orales (excepto dexametasona) o inmunosupresores.
- Paciente con expediente ilegible o con información incompleta necesaria para la investigación.
- Paciente con alteración de la conciencia cuyo familiar no fue posible contactar.

4.5 Definición y operacionalización de las variables

Macro Variable	Micro Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Criterios de Clasificación
	Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como	Sexo anotado por el investigador en el instrumento de recolección de datos.	Categórica dicotómica	Nominal	Femenino, Masculino
	Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde el momento de su nacimiento.	Dato anotado por el investigador en el instrumento de recolección, en el apartado edad, obtenido del paciente o el expediente clínico.	Numérica discreta	Razón	Años
Socio Demográficas	Procedencia	Lugar de origen, lugar donde se nace.	Dato anotado por el investigador en el instrumento de recolección de datos, en el apartado de procedencia, obtenido del paciente o el expediente clínico.	Categórica policotómica	Nominal	Departamentos de la República de Guatemala
	Residencia	Lugar en que se reside, lugar donde se vive.	Dato anotado por el investigador en el instrumento de recolección de datos, en el apartado de residencia, obtenido del paciente o el expediente clínico.	Categórica policotómica	Nominal	Departamentos de la República de Guatemala
Función suprarrenal	Insuficiencia suprarrenal	Trastorno que se caracteriza por la incapacidad en la producción de las hormonas liberadas por las glándulas suprarrenales	Resultado de niveles de cortisol de muestra sanguínea extraída al paciente por la mañana del día de la entrevista. Los resultados fueron reportados por el laboratorio del Hospital General San Juan de Dios y anotados por el investigador en el apartado de cortisol del instrumento de recolección.	Categórica policotómica	Nominal	Insuficiencia suprarrenal (<10 µg/dL), Normal (10-20 µg/dL), Otro (> 20 µg/dL).
						El valor de insuficiencia suprarrenal fue definido basado en los estudios de Lee M et al., Yip C et al., Harry R et al., Y, Trifan A, Chiriac S, Stanciu C.

		Estado clínico del paciente observado por el investigador u obtenido del expediente clínico y anotado en el instrumento de recolección. Dato actual, es decir, la información era del día anterior o del mismo día en que se llenó el instrumento de recolección y se obtuvo la muestra sanguínea del paciente. Se tomó por descompensado a todo aquel paciente que presentó complicaciones asociadas a cirrosis hepática (ascitis, encefalopatía, peritonitis, síndrome gastrointestinal, hepatorenal o hepatopulmonar, infecciones urinarias, respiratorias, sepsis, hepatocarcinoma), y como compensado a todo paciente que no presentó ninguna complicación de las mencionadas anteriormente.	Categórica dicotómica	Nominal	Compensado o descompensado
		Alteración Secreción biliar, síntesis de proteínas, función desintoxicante y de almacenamiento, eliminación de diferentes sustancias en la sangre.	Categórica policotómica	Ordinal	Categoría según puntaje de las escalas
Estabilidad clínica	Función hepática	El deterioro hepático se determinó, utilizando las puntuaciones obtenidas a través de las escalas Child-Pugh y MELD. Estas escalas utilizan parámetros clínicos y/o de laboratorio, los cuales, fueron obtenidos del expediente clínico por el investigador y anotados en el instrumento de recolección. Estos datos debían ser actuales, es decir, la información no fue mayor a 3 días antes de que se llenó el instrumento de recolección y se obtuvo la muestra sanguínea del paciente. De no ser actuales, extrajo otra muestra sanguínea para determinar los valores de laboratorio	Child-Pugh (A= 5-6 pts, B= 7-9 pts, C= 10-15 pts).	MED (I= 0-9 pts, II= 10-19 pts, III= 20-29 pts, IV= 30-39 pts, V= ≥ 40 pts).	

		necesarios para las escalas. Estos resultados de laboratorio fueron obtenidos del laboratorio del Hospital General San Juan de Dios. Los parámetros se definieron de la siguiente manera: - Ascitis: Presencia o ausencia de ascitis al momento de aplicar la escala de Child-Pugh. - Encefalopatía hepática: presencia o ausencia de encefalopatía hepática al momento de calcular la escala de Child-Pugh. - Bilirrubina: nivel sérico de bilirrubina total utilizado para calcular las escalas de Child-Pugh y MELD. - Albúmina: nivel sérico de albúmina utilizado para calcular la escala de Child-Pugh. - Tiempo de protrombina (TP): TP reportado por el laboratorio y utilizado para calcular la escala de Child-Pugh. - INR (Razón normalizada internacional, por sus siglas en inglés): INR utilizado para calcular la escala de MELD. - Creatinina: nivel sérico de creatinina utilizado para calcular la escala de MELD. (TP): TP reportado por el laboratorio y utilizado para calcular la escala de Child-Pugh. - INR (Razón normalizada internacional, por sus siglas en inglés): INR utilizado para calcular la escala de MELD. - Creatinina: nivel sérico de creatinina utilizado para calcular la escala de MELD.
Función hepática	Deterioro hepático	

4.6. Recolección de datos

4.6.1. Técnicas

La información se recolectó mediante entrevista a los pacientes, revisión de historias clínicas hospitalarias y resultados de laboratorio del presente ingreso hospitalario.

4.6.2. Procesos

1. Diariamente se visitó los servicios a cargo del departamento de Medicina Interna y de la consulta externa de Gastroenterología para identificar a todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, que cumplieron los criterios de selección.
2. Se creó una lista con los números de historia clínica de cada uno de estos pacientes para determinar la muestra.
3. La selección de los pacientes se hizo mediante muestreo aleatorio simple, sin reemplazo. Con la ayuda de la APP Random ® se obtuvieron 10 números aleatorios correspondientes a números de historia clínica, para así, determinar e identificar a los pacientes que formaron parte de la muestra de cada día. Si en determinado día la cantidad de pacientes fue menor a 10, se tomó aleatoriamente sólo al 50% de los pacientes. Los pacientes hospitalizados pudieron ser tomados en cuenta todos los días durante la aleatorización, pero, una vez seleccionados para formar parte del estudio, dejaron de estar disponibles durante el proceso de aleatorización.
4. Se explicó el estudio, el procedimiento para la toma de datos y la muestra de sangre, se presentó el consentimiento o asentimiento informado (ver anexo 11.9 y 11.10), y se resolvió cualquier duda por parte del paciente o familiar. Si el paciente tenía alteración de la conciencia, el consentimiento informado fue firmado por un familiar.
5. Una vez firmado el consentimiento o asentimiento informado, se procedió a llenar los datos generales del paciente en el instrumento de recolección; si el paciente tuvo alteración de la conciencia o no conocía la información, esta fue tomada del expediente clínico.
6. Posteriormente se revisó el historial clínico, los resultados de laboratorio (niveles séricos de creatinina, bilirrubinas totales, tiempo de protrombina, INR, albúmina) se tomaron de los expedientes clínicos, siempre y cuando éstos fueran recientes (no más de 3 días), de lo contrario, se tomaron las muestras de laboratorio correspondientes, las cuales, fueron procesadas por el Hospital General San Juan de Dios.
7. Para determinar la función suprarrenal, se estableció el valor sérico de cortisol con una muestra sanguínea a las 8:00 a.m. (a.m., ante meridium). Para diagnosticar insuficiencia

- suprarrenal, el valor de cortisol debió ser < 10 ug/dL. Todas las muestras sanguíneas fueron debidamente identificadas con los datos del paciente y trasladadas al laboratorio del Hospital General San Juan de Dios para su procesamiento.
8. Los resultados de las pruebas de laboratorio fueron anotados en el instrumento de recolección para su análisis correspondiente.
 9. Para evaluar la función hepática, se determinó la estabilidad clínica y el deterioro hepático. La estabilidad clínica se determinó a través de los diagnósticos y/o condiciones clínicas anotadas recientemente en el expediente clínico, y el deterioro hepático se estableció mediante las escalas Child-Pugh y MELD, calculadas con la APP Qx Calculate®. Ambas se obtuvieron al momento de la extracción de sangre.
 10. Todos los resultados fueron informados al o al médico(s) tratante(s) del paciente para su seguimiento y/o tratamiento oportuno.

4.6.3. Instrumentos

La información obtenida de esta investigación se adquirió mediante el uso del instrumento de recolección (ver anexo 11.11) y las escalas Child-Pugh y MELD (ver anexo 11.6 y 11.7).

Previamente se mencionó que la escala de Child-Pugh se describió por primera vez con el objetivo de estratificar el riesgo quirúrgico en pacientes con descompensación portal. Sin embargo, en la actualidad es la escala más utilizada para clasificar el grado de disfunción hepática en hepatopatías y como predictor pronóstico para las complicaciones de la hipertensión portal. La escala Model for End-Stage Disease (MELD) inicialmente se desarrolló para predecir la mortalidad dentro de los tres meses postquirúrgicos de una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS). En la actualidad se ha utilizado para evaluar la gravedad de la enfermedad hepática crónica, para la supervivencia de pacientes con enfermedad hepática y para priorizar la recepción de un trasplante de hígado^{32,36}.

Durante la entrevista a los pacientes, se obtuvo información sobre: sexo, edad, procedencia y residencia; si el paciente tuviese alteración de la conciencia, estos datos se obtuvieron del expediente clínico. Los niveles séricos de cortisol, los datos de laboratorio y los parámetros clínicos necesarios para el cálculo de las escalas, así como la determinación del estadio clínico de los pacientes, estos datos fueron tomados del expediente clínico. Todos fueron anotados en el instrumento de recolección de cada paciente para su procesamiento y posterior análisis estadístico.

4.7. Procesamiento y análisis de datos

4.7.1. Procesamiento de datos

Durante el trabajo de campo se recolectó los datos necesarios de cada paciente con cirrosis hepática que participó en el estudio. Primero, se estableció una base de datos en Excel Microsoft® con toda la información adquirida con la historia clínica y el instrumento de recolección de cada paciente. Las variables de la base de datos fueron codificadas y, posteriormente, se trasladó la información de la base de datos al programa STATA 14/SE para el análisis de cada variable.

4.7.2. Análisis de datos

4.7.2.1. Estadística descriptiva

Se realizó un análisis univariado de las variables sociodemográficas, la función suprarrenal y la función hepática (incluye la estabilidad clínica y el deterioro hepático), datos representados mediante tablas.

La variable sexo, procedencia y residencia se analizó mediante frecuencias absolutas y relativas; el sexo también se analizó mediante razón y proporción. Para la edad se utilizó medidas de tendencia central (media y desviación estándar).

La función suprarrenal se estableció mediante el cortisol sérico, para el cual, se calculó la mediana de los valores de laboratorio (ver anexo 11.12). Además, se hizo una distribución de frecuencias según las categorías asignadas a la variable (insuficiencia suprarrenal, normal u otro). Posteriormente, se calculó la prevalencia de insuficiencia suprarrenal de los pacientes (ver anexo 11.12).

La estabilidad clínica de los pacientes se analizó mediante la ausencia (compensado) o presencia (descompensado) de complicaciones asociadas con la cirrosis hepática. Ambas categorías se analizaron mediante una distribución de frecuencias y porcentajes. Además, se representó las distintas complicaciones a través de frecuencias y porcentajes.

El deterioro hepático se determinó mediante las escalas Child-Pugh y MELD, cuyas categorías se analizaron mediante una distribución de frecuencias y porcentajes. Cada constituyente de las escalas fue analizado individualmente; las variables numéricas (bilirrubina total, albúmina, tiempo de protrombina, INR, creatinina) fueron analizadas mediante media y desviación estándar, mientras que, las variables categóricas (ascitis y encefalopatía hepática) fueron analizadas por medio de frecuencias absolutas y relativas.

4.7.2.2. Estadística inferencial

Para establecer la correlación entre la función suprarrenal y la función hepática, se calculó por separado la correlación del cortisol sérico con la estabilidad clínica, y la correlación del cortisol sérico con el deterioro hepático de los pacientes.

La estabilidad clínica y el cortisol fueron asociados mediante la prueba estadística no paramétrica chi cuadrada; el valor de p de significancia estadística fue considerado ≤ 0.05 (ver anexo 11.12).

Para determinar la correlación entre los resultados de cortisol sérico y el deterioro hepático, se utilizó el coeficiente de Spearman, comparando el cortisol con las categorías de la escala Child-Pugh y con las categorías de la escala MELD; el valor de p de significancia estadística fue considerado ≤ 0.05 (ver anexo 11.12).

4.8. Alcances y límites de la investigación

4.8.1. Límites

Entre los obstáculos que se encontraron durante el proceso de investigación, los más importantes fueron los relacionados con los pacientes y los relacionados con el sector de la salud.

Los factores relacionados con los pacientes fueron la negación a participar en el estudio y los pacientes con alteración de la conciencia cuyos familiares no pudieron ser contactados y, por ende, no pudieron formar parte del estudio.

En cuanto al sector de salud, los datos epidemiológicos sobre pacientes con cirrosis hepática fueron escasos, por lo que se desconocía la población total. Debido a esto, la muestra debió ser calculada utilizando el valor de correlación obtenido en un estudio de otro país, lo cual, pudo resultar en una muestra no representativa de la población con cirrosis hepática de Guatemala y crear un sesgo.

El factor de mayor importancia fue que durante el transcurso de la investigación, la consulta externa de Gastroenterología del Hospital General San Juan de Dios estuvo cerrada y no se atendieron pacientes durante un par de días debido a una manifestación del sector de salud. Esto disminuyó la cantidad de pacientes captados por día y, a la vez, se pudo perder pacientes cuyos resultados fueran significativos en el estudio.

4.8.2. Alcances

Se logró determinar la prevalencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con cirrosis hepática compensada y descompensada de la consulta externa de Gastroenterología y servicios a cargo del departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios, y establecer que existe una correlación débil negativa entre la prevalencia de esta afección y el grado de deterioro o estadio de la enfermedad hepática a través de las escalas Child-Pugh y MELD.

4.9. Aspectos éticos de la investigación

4.9.1. Principios éticos generales

Anteponiendo los beneficios a las nuevas ideas que pretendía esta investigación, se evaluó la viabilidad de ésta desde el punto de vista ético. Se partió del punto que toda investigación que se realice en seres humanos debe basarse primordialmente en: respeto por las personas, autonomía, beneficencia y justicia.

Para la realización de esta investigación, se tomó en cuenta los principios éticos, como autonomía, respeto a las personas, justicia, beneficencia y no maleficencia. Se mantuvo la autonomía de cada uno de los participantes y sus padres, velando que fueran tratados con respeto. A cada participante se le dio seguridad durante todo el período que duró la investigación, asegurando el principio de confidencialidad de las respuestas y resultados, lo cual, únicamente se utilizó con finalidad académica.

La investigación sostuvo estos principios con respaldo a la autonomía del paciente al ser tratado siempre con el debido respeto y a través del consentimiento informado solicitado. El paciente firmó su derecho de toma de decisión y plasmó su acuerdo para participar en el estudio, haciendo pleno uso de sus facultades mentales. De ninguna manera se le obligó o persuadió a participar. Además, se hizo énfasis en que los datos obtenidos durante la investigación serían utilizados únicamente para fines académicos, y se les aseguró que toda información personal tuvo manejo confidencial.

Todos los pacientes tuvieron la misma probabilidad de participar en el estudio, sin rechazo o discriminación por raza, religión, escolaridad, etc. Todos fueron evaluados de la misma manera, se tomaron en cuenta los mismos parámetros de análisis y el beneficio de la investigación fue el mismo para todos los participantes.

Desde el punto de vista de beneficencia, el paciente fue sometido a una prueba mínimamente invasiva, donde se extrajo una muestra de sangre con personal capacitado, y siguiendo las normas de bioseguridad para protección del paciente y el personal. Todos los resultados de laboratorio fueron informados a los pacientes y a los médicos tratantes para el seguimiento y tratamiento adecuado del paciente.

El fin primordial de esta investigación fue beneficiar a los pacientes guatemaltecos con diagnóstico de cirrosis hepática al establecer la prevalencia de insuficiencia suprarrenal, y si ésta se relacionaba con el estadio de la enfermedad hepática. Importante, dado que en otras investigaciones se ha determinado que esta afección puede desarrollarse hasta en el 80% de los pacientes con cirrosis hepática.

Al no existir suficiente información sobre la relación entre insuficiencia suprarrenal y cirrosis hepática en Guatemala, esta investigación aportó datos epidemiológicos sobre el tema. Los resultados de esta investigación aportan datos importantes para el seguimiento y tratamiento de estos pacientes, así como concientizan al personal de salud sobre la existencia de la insuficiencia suprarrenal como complicación de la cirrosis hepática, pudiendo diagnosticarla y tratarla tempranamente, y así mejorar la calidad de vida de los pacientes con cirrosis hepática. Además, esta investigación será publicada como trabajo de graduación, y estará disponible en la biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas. Además, se entregará una copia de la tesis a la biblioteca del Hospital General San Juan de Dios.

4.9.2. Categoría de riesgo

Esta investigación representa una categoría de riesgo II, es decir que es de riesgo moderado. La información se recopiló mediante la entrevista y la revisión del historial clínico, sin embargo, se realizó la extracción de muestras de sangre para completar los datos de laboratorio requeridos para la investigación.

5. RESULTADOS

La investigación se realizó en los meses de agosto a octubre de 2018 en el Hospital General San Juan de Dios. Se calculó una muestra de 77 pacientes. A diario se realizó una lista de pacientes con cirrosis hepática que cumplieran con los criterios de selección, y se eligió al azar a 10 pacientes (si en el día hubo menos de 10 pacientes, se eligió al azar el 50% de los encontrados) hasta completar los 77 pacientes requeridos. A través de una entrevista y la revisión del expediente clínico, se recolectó datos sociodemográficos; la estabilidad clínica del paciente, a través de la presencia o ausencia de alguna complicación asociada a cirrosis hepática; el deterioro hepático, a través del cálculo de las escalas Child-Pugh y MELD, y, por último, se determinó el nivel de cortisol sérico por medio de la extracción de una muestra sanguínea a las 8:00 a.m. Los datos obtenidos fueron ingresados a la base de datos para identificar los objetivos de estudio.

Tabla 5.1. Características sociodemográficas de los pacientes con cirrosis hepática

Características sociodemográficas	f	%
Edad ($\bar{x} = 54.61$; DE ± 12.69)		
Sexo		
Femenino	33	42.86
Masculino	44	57.14
Residencia		
Guatemala	62	80.52
Quiché	1	1.3
Alta Verapaz	1	1.3
Baja Verapaz	1	1.3
San Marcos	2	2.6
Quetzaltenango	1	1.3
Sololá	1	1.3
Chimaltenango	1	1.3
Jalapa	1	1.3
Zacapa	1	1.3
Chiquimula	1	1.3
Retalhuleu	1	1.3
Escuintla	1	1.3
Santa Rosa	2	2.6
Procedencia		
Guatemala	51	66.23
Huehuetenango	2	2.6
Quiché	2	2.6
Alta Verapaz	1	1.3
Izabal	1	1.3
San Marcos	3	3.8
Sololá	1	1.3
Chimaltenango	2	2.6
El Progreso	2	2.6
Jalapa	1	1.3
Zacapa	1	1.3
Chiquimula	2	2.6
Retalhuleu	1	1.3
Escuintla	3	3.8
Jutiapa	3	3.8
Santa Rosa	1	1.3

\bar{x} : media aritmética, DE: desviación estándar

Tabla 5.2 Resultados de cortisol sérico

n= 77

Resultados	f	%
Cortisol sérico (Me:14.06; RIC: 25%:10.4 - 75% 16.2)		
Insuficiencia suprarrenal	17	22.08
Normal	54	70.13
Otro	6	7.79

Me: mediana, RIC: rango intercuartil

La prevalencia de insuficiencia suprarrenal de los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática del Hospital general San Juan de Dios fue de 22%.

Tabla 5.3 Asociación entre estabilidad clínica e insuficiencia suprarrenal

Cortisol sérico/ estabilidad clínica	X ²	Valor P	IC 95%	OR
Cortisol sérico <10 µg/dL				
Estabilidad clínica	0.44	0.5054	0.18-2.87	0.6638

X²: chi cuadrado, OR: odds ratio/proorción de probabilidades, IC: intervalo de confianza

El 76.62 % de los pacientes se encontró con una estabilidad clínica descompensada, es decir que, al momento de su ingreso hospitalario o al ser evaluados en la consulta externa, presentó una o más de las complicaciones asociadas a la cirrosis hepática. Ascitis se presentó en 4 de cada 10 pacientes, encefalopatía hepática en 3 de cada 10 pacientes, y hemorragia gastrointestinal en 2 de cada 10 pacientes (ver anexo 11.13).

Tabla 5.9 Correlación entre deterioro hepático e insuficiencia suprarrenal (cortisol sérico <10 µg/dL)

Cortisol sérico/ deterioro hepático	Coeficiente Spearman	Valor P
Cortisol sérico <10		
Child-Pugh	-0.1431	0.9589
MELD	-0.1253	0.2776

6. DISCUSIÓN

En Guatemala, los eventos crónico-degenerativos, como la enfermedad hepática crónica (hepatitis, esteatosis hepática, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular), se han convertido en las primeras causas de mortalidad general, desplazando incluso las causas infecciosas. En las últimas décadas, la cirrosis hepática se ha convertido en uno de los principales problemas en salud pública. En los últimos años, distintos estudios han reportado una complicación más asociada a la cirrosis hepática, a la insuficiencia suprarrenal. Ésta se ha reportado hasta en el 70-80% de pacientes con cirrosis hepática, tanto compensados como descompensados, sugiriendo que esta complicación se deba a mecanismos fisiopatológicos de la cirrosis hepática per se^{3,14-16}.

Se realizó este estudio con la finalidad de determinar la correlación entre la función suprarrenal, definida como insuficiencia suprarrenal, y la función hepática, establecida por la estabilidad clínica y el deterioro hepático, de los pacientes con cirrosis hepática de consulta externa de Gastroenterología y de los servicios a cargo del departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios, en los meses de agosto a octubre del 2018.

Según las características sociodemográficas de la población estudiada el 57.14% fue de sexo masculino, el 42.86% de sexo femenino, con una edad promedio de 54.61 años. El 80.52% y 66.23% de los pacientes tuvo residencia y procedencia del departamento de Guatemala respectivamente.

Para el cálculo de la prevalencia de insuficiencia suprarrenal en estos pacientes, se tuvo en cuenta diferentes parámetros para la definición de insuficiencia suprarrenal basado en distintos estudios e investigaciones sobre el tema, lo cual, se menciona a continuación.

En primer lugar, esta investigación utilizó como prueba diagnóstica de insuficiencia suprarrenal el cortisol sérico a las 8 a.m., mientras que la mayoría de las investigaciones que estudiaron insuficiencia suprarrenal en cirrosis hepática, utilizaron una prueba de estimulación con ACTH.

Doi S et al., mencionan que las mediciones aleatorias de cortisol sérico basal o ACTH tienen un valor limitado para la evaluación de la reserva del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, pero, cuando se toman en cuenta, debería tomarse una muestra por la mañana, en el momento de la máxima secreción (7:00 – 9:00 a.m.). Una reserva adrenocortical intacta generalmente se confirma con un valor basal de cortisol por la mañana mayor a 18 µg/dL, mientras que con un valor entre 3 y 18 µg/dL, a menudo se requiere de pruebas dinámicas para descartar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. Nieman L et al., realizaron un estudio con

cortisol sérico basal, el cual concluyó que pacientes con valores entre 3 y 19 µg/dL, deberían de someterse a pruebas dinámicas (como por ejemplo la estimulación con ACTH) para confirmar o descartar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal^{38,39}.

Sin embargo, Lee M et al., estudiaron la relación entre el cortisol sérico por la mañana y la respuesta a la estimulación con ACTH, encontrando que un valor sérico por la mañana mayor o igual a 10 µg/dL, descarta la posibilidad de insuficiencia suprarrenal, y que un cortisol sérico basal mayor o igual a 9 µg/dL, predecía una respuesta normal a la estimulación con ACTH. Otro estudio de Yip C et al., con el propósito de determinar los valores mínimos y máximos de cortisol sérico para obviar los estudios de estimulación, determinó que un cortisol sérico mayor a 9 µg/dL, predecía una respuesta normal a la estimulación con ACTH, y concluyó que el cortisol sérico por la mañana podría ser una herramienta de cribado para la determinación de insuficiencia suprarrenal en la mayoría de las pacientes^{40,41}.

Trifan A, Chiriac S, Stanciu C, publicaron un artículo sobre la actualización de insuficiencia suprarrenal en cirrosis hepática, donde incluyeron 2 tablas recopilando distintos estudios realizados en el tema y comparando las definiciones y valores de cortisol sérico basal utilizados en distintos estudios para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. La mayoría de ellos utilizaron un cortisol basal menor a 15 µg/dL o un valor de cortisol delta menor a 9 µg/dL, como diagnóstico de insuficiencia suprarrenal¹⁶.

En segundo lugar, se debe tomar en cuenta que más del 90% del cortisol está unido a una proteína llamada globulina fijadora de corticoesteroides (CBG) o transcortina, y se cree que solamente el cortisol sérico que no se encuentra unido a proteínas, es decir el cortisol sérico libre, es biológicamente activo. Los niveles de CBG pueden fluctuar en ciertas ocasiones, y, por lo tanto, los niveles séricos de cortisol total pueden no reflejar el verdadero valor del cortisol libre. Pueden observarse valores aparentemente normales de cortisol total con el incremento de CBG en pacientes bajo tratamiento de estrógenos y corticoesteroides orales (excepto dexametasona) o en embarazadas. Al contrario, en pacientes con cirrosis hepática o enfermedad renal crónica, las concentraciones de CBG son bajas, obteniendo resultados aparentemente por debajo de lo normal de cortisol sérico total, pero, el cortisol libre puede no verse afectado^{7,28,31,34}.

Basado en la información anterior, se decidió tomar como valor diagnóstico de insuficiencia suprarrenal un cortisol sérico en a.m. menor a 10 µg/dL, por lo que la prevalencia de insuficiencia suprarrenal de los pacientes con cirrosis hepática de la consulta externa de Gastroenterología y de los servicios del departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios, fue del 22.08%, resultado similar al reportado por Orozco F et al., (22%) y

Harry R et al., (38% con cortisol basal), pero menor al reportado por otros estudios con prevalencias desde 51% (Tsai M et al.) hasta 72% (Marik P, Gayowski T, Starzl T)^{11,20-23,25}.

Respecto a la estabilidad clínica de los pacientes, se evidenció que el 76.62 % de los pacientes presentó una estabilidad clínica descompensada. Es decir, que al momento de su ingreso hospitalario o al ser evaluado en la consulta externa, presentó una o más de las complicaciones asociadas a la cirrosis hepática. Dentro de las complicaciones, se registró ascitis en 40.26%, encefalopatía hepática en 28.57% y hemorragia gastrointestinal en 24.68% de los pacientes.

Según las pruebas estadísticas realizadas, no existe asociación entre la estabilidad clínica de los pacientes e insuficiencia suprarrenal (χ^2 0.44, OR 0.66, p 0.51), es decir que los pacientes con cirrosis hepática pueden desarrollar insuficiencia suprarrenal independientemente de si se encuentran compensados o descompensados clínicamente. Estos resultados son similares a los encontrados por Orozco F et al., y Fede G et al., en los cuales se incluyó pacientes con cirrosis hepática compensada, apoyando la hipótesis de que la insuficiencia suprarrenal es una patología per se de la cirrosis hepática, y que se puede presentar independiente de la estabilidad clínica^{11,14-17,22-25,42}.

En cuanto al deterioro hepático, se utilizaron las escalas de Child Pugh y MELD, con las cuales, se determinó que los pacientes tenían una puntuación media de 9.22 ± 2.14 DE en la escala Child Pugh y 19.31 ± 7.71 DE en la escala MELD (ver anexo 11.15)

El coeficiente estadístico de Spearman, para determinar la correlación entre los niveles de cortisol sérico y el deterioro hepático, determinó que existe una correlación débil negativa no estadísticamente significativa entre las variables (cortisol/Child-Pugh rho -0.14, p 0.96; cortisol/MELD rho -0.13, p 0.28). Dato similar a los estudios de Orozco F et al., Y.-J. YE, B. LIU, B.-Z. QIN, Tsai M et al., y Fede G et al., que demuestran que, a mayor deterioro hepático, mayor probabilidad de desarrollar insuficiencia suprarrenal. La diferencia en la correlación de las variables puede deberse al tamaño de la muestra y/o a la prueba diagnóstica utilizada para determinar la insuficiencia suprarrenal de los pacientes (estimulación con ACTH)^{11,22-25}.

Dentro de las fortalezas del estudio, se incluye la magnitud de este, al ser un tema poco estudiado alrededor del mundo, y que nacionalmente no se contaba con estudios sobre el tema. Se establecieron datos epidemiológicos, y se determinó la existencia de una correlación entre el deterioro e insuficiencia suprarrenal, y que los pacientes pueden presentar insuficiencia suprarrenal independiente a su estabilidad clínica.

Con relación a las debilidades, pese a que se logró establecer la correlación entre insuficiencia suprarrenal y deterioro hepático, ésta no fue estadísticamente significativa. Además, el método diagnóstico para insuficiencia suprarrenal fue el cortisol sérico, mientras que el Gold standard es la estimulación con ACTH.

Dentro de las oportunidades que brindó el estudio, está el que el cortisol sérico es una prueba sencilla y relativamente de bajo costo, que puede utilizarse como tamizaje de los pacientes con cirrosis hepática para determinar quiénes deberían de ser sometidos a una prueba de estimulación con ACTH para descartar insuficiencia suprarrenal.

7. CONCLUSIONES

- 7.1. Según las características sociodemográficas, la edad promedio fue de 54.61 años; más de la mitad de los pacientes fue de sexo masculino; 8 de cada 10 pacientes reside en el departamento de Guatemala, y más de la mitad procede del mismo.
- 7.2. Casi un cuarto de los pacientes tuvo valor de cortisol sérico por debajo de lo normal y casi tres cuartos de los pacientes tuvo un valor de cortisol sérico dentro del rango normal. La prevalencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con cirrosis hepática del Hospital General San Juan de Dios fue de 22%.
- 7.3. En dos tercios de los pacientes se encontró una estabilidad clínica descompensada, un poco menos de la mitad presentó ascitis, un tercio presentó encefalopatía hepática y un tercio presentó hemorragia gastrointestinal. Se evidenció que no existe asociación entre la estabilidad clínica e insuficiencia suprarrenal.
- 7.4. La mitad de los pacientes tuvo clasificación B según la escala de Child-Pugh, y casi la mitad tuvo una puntuación entre 10-19 según la escala MELD. Se determinó que existe correlación débil negativa entre la función suprarrenal de los pacientes con cirrosis hepática y su puntuación con las escalas Child-Pugh y MELD.

8. RECOMENDACIONES

8.1. Al Departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios:

Se recomienda el tamizaje con cortisol sérico por la mañana en pacientes con cirrosis hepática, dada la prevalencia de insuficiencia suprarrenal que se encontró en esta investigación y la reportada por otros estudios.

8.2. Centro de Investigaciones de las Ciencias de la Salud y/o Coordinación de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas:

Fomentar y apoyar la investigación científica para realizar estudios sobre insuficiencia suprarrenal y cirrosis hepática con una muestra mayor, en diferentes centros hospitalarios de distintos departamentos del país, y realizar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal con cortisol sérico y prueba de estimulación con ACTH; todo esto, con el fin de enriquecer los datos epidemiológicos encontrados en esta investigación.

9. APORTES

Se generó información actualizada sobre cirrosis hepática, evidenciando que existe una correlación débil negativa entre insuficiencia suprarrenal y el deterioro hepático de los pacientes, que puede presentarse independiente del estado clínico del paciente.

Se proporcionó el resultado de cortisol sérico al paciente y se dio plan educacional sobre los hallazgos de insuficiencia suprarrenal en pacientes con cirrosis hepática y síntomas de insuficiencia suprarrenal, así como de la importancia de llevar un control de rutina y de consultar ante cambios o deterioro en su salud. Los resultados de cortisol también fueron compartidos con el médico o médicos a cargo del paciente.

Se evidenció la importancia de realizar pruebas diagnósticas de insuficiencia suprarrenal en los pacientes con cirrosis hepática, ya que la sintomatología de esta afección puede pasar desapercibida y puede presentarse en pacientes con estabilidad clínica compensada. Se mencionó que la primera prueba a utilizarse puede ser cortisol sérico por la mañana, ya que es una prueba sencilla y relativamente de bajo costo que puede utilizarse como tamizaje de los pacientes con cirrosis hepática para determinar quiénes deberían de ser sometidos a una prueba de estimulación con ACTH y así descartar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of epidemiological data [en línea]. Geneva: EASL; 2013. [citado 12 Feb 2018]. Disponible en:
http://www.easl.eu/medias/EASLimg/Discover/EU/54ae845caec619f_file.pdf
2. Organización Mundial de la Salud. Monitoreo de avances en materia de las enfermedades no transmisibles. Informe de un Grupo Científico de la OMS [en línea]. Ginebra: OMS; 2017. [citado 12 Feb 2018]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259806>
3. Organización Panamericana de la Salud. Incidencia de los determinantes de salud: enfermedades no transmisibles y promoción de la salud [en línea]. Guatemala: OPS; [200?]. [citado 12 Feb 2018]. Disponible en:
http://www.paho.org/gut/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=494&Itemid=216.
4. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J et al. Liver cirrhosis in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis [en línea]. London: BMC Medicine; 2014 [citado 12 Feb 2018]; 12:145. doi:10.1186/s12916-014-0145-y
5. Institute for Health Metrics and Evaluation. The global burden of disease: generating evidence, guiding policy [en línea]. Seattle, WA: IHME; 2013 [citado 14 Feb 2018]. Disponible en: https://www.paho.org/gut/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=494&Itemid=216.
6. World Health Organization. Age-standardized death rates, liver cirrhosis [en línea]. Geneva: WHO; 2012 [citado 22 Feb 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A1092?lang=en>.
7. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Departamento de Vigilancia Epidemiológica. Memoria de estadísticas vitales y vigilancia epidemiológica. Guatemala: MSPAS; 2015.

8. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, et al. The epidemiology of cirrhosis in the United States: a population-based study. *J Clin Gastroenterol* [en línea]. 2015 Sep [citado 22 Feb 2018]; 49(8):690-696. doi: 10.1097/MCG.0000000000000208.
9. Thomas K. Caracterización del curso clínico en pacientes con cirrosis hepática atendidos en la consulta externa de gastroenterología [tesis de Maestría]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2014.
10. Sarin SK, Maiwall R. Global burden of liver disease: a true burden on health sciences and economies [en línea]. New Dehli: World Gastroenterology Organisation; 200? [citado 20 Feb 2018]. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/publications/e-wgn/e-wgn-expert-point-of-view-articles-collection/global-burden-of-liver-disease-a-true-burden-on-health-sciences-and-economies>.
11. Orozco F, Anders M, Mella J, Antinucci F, Pagano P, Esteban P et al. Insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes cirróticos. *Medicina* [en línea]. 2016 [citado 22 Feb 2018]; 76(4): 208-212. Disponible en:
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802016000400003
12. Moore KL. Anatomía con orientación clínica. 6 ed. España: Wolter Kluwer Health España; 2010.
13. Harrison L. Principios de medicina interna. 10 ed. México: McGraw-Hill; 2012.
14. O'Beirne J, Holmes M, Agarwal B, Bouloux P, Shaw S, Patch, et al. Adrenal insufficiency in liver disease – What is the evidence? *J Hepatol* [en línea]. 2007 [citado 20 Feb 2018]; 47: 418-423. doi:10.1016/j.jhep.2007.06.008
15. Fernández J, Fernández-Balsells M, Acevedo J, Arroyo V. Insuficiencia suprarrenal relativa en la insuficiencia hepática aguda y crónica. *Gastroenterología y Hepatología* [en línea]. 2008 [citado 02 Mar 2018]; 31(9):606-11. doi: 10.1157/13128301

16. Trifan A, Chiriac S, Stanciu C. Update on adrenal insufficiency with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2013 [citado 02 Mar 2018]; 19(4): 445-456. doi: 10.3748/wjg.v19.i4.445
17. Fede G, Spadaro L, Purrello F. Review: adrenal insufficiency in liver disease. *J Liver* [en línea]. 2014 [citado 05 Mar 2018]; 3(1): 146. doi: doi:10.4172/2167-0889.1000146
18. Y.-J. YE, B. LIU, B.-Z. QIN. Clinical analysis of patients of cirrhosis complicated with adrenal insufficiency. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [en línea]. 2016 [citado 05 Mar 2018]; 20: 2667-2672. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27383321>
19. Nieman LK. Clinical manifestations of adrenal insufficiency in adults [en línea]. Waltham, MA: UptoDate; 2015 [citado 03 Nov 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-adrenal-insufficiency-in-adults>
20. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *J Hepatol* [en línea]. 2002 Ago [citado 20 Nov 2017]; 36(2):395-402 doi:10.1053/jhep.2002.34514
21. Marik PE, Gayowski T, Starzl TE. The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. *Crit Care Med* [en línea]. 2005 Jun [citado 20 Nov 2017]; 33(6): 1254–1259. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15942340>
22. Tsai M-H, Peng Y-S, Chen Y-C, Liu N-Y, Ho Y-P, Fang J-T, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology* [en línea]. 2006 Abr [citado 20 Nov 2017]; 43(4):673-681. doi: 10.1002/hep.21101
23. Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology* [en línea]. 2006 Nov [citado 20 Nov 2017]; 44(5):1288-1295. doi: 10.1002/hep.21352
24. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Piro S, Rabuazzo AM, et al. Assesment of adrenocortical reserve in stable patients with cirrhosis. *J Hepatol* [en línea]. 2011 [citado 21 Nov 2017]; 54: 243-250. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.034>

25. Chawlani R, Arora A, Ranjan P, Sharma P, Tyagi P, Bansal N, et al. Adrenal insufficiency predicts early mortality in patients with cirrhosis. *United European Gastroenterol J* [en línea]. 2015 Dic [citado 20 Nov 2017]; 3(6):529-38. doi: 10.1177/205064061455231
26. Sleisenger M, Feldman M, Friedman L. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management.* 10 ed. Phladelfia: Saunders/Elsevier; 2010.
27. Charmandari E, Nicolaides N, Chrousos G. Adrenal Insufficiency. *Lancet* [en línea]. 2014 Feb [citado 06 Mar 2018]; 383(9935): 2152-2167. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61684-0.
28. Bouillon R. Acute Adrenal Insufficiency. *Endocrinol Metab Clin N Am* [en línea]. 2006 [citado 06 Mar 2018]; 35(4):767-775. doi:10.1016/j.ecl2006.09.004
29. Novoa P, Torre E, Palacios N, Moreira M, Solache I, Martínez M, et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en el adulto. *Endocrinol Nutr* [en línea]. 2014 [citado 24 Nov 2017]; 61 Suppl. 1: S1-35. Disponible en: <https://medes.com/publication/91980>
30. Shlomo M, Polonsky K, Larsen P, Kronenberg H. *Williams textbook of endocrinology.* 13 ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011.
31. Marx J, Rosen P. *Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice.* 8 ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
32. Wittich C. *Mayo Clinic Internal Medicine Review.* 10 ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.
33. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. *Patología estructural y funcional.* 8 ed. España: Elsevier; 2010.
34. American College of Physicians. *Medical Knowledge Self-Assessment Program.* 16 ed. Philadelphia: American College of Physicians; 2016.

35. Galbois A, Rudler M, Massard J, Fulla Y, Bennani A, Bonnefont-Rousselot D, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: salivary cortisol should be preferred. *J Hepatol* [en línea]. 2010 [citado 05 Abr 2018]; 52: 839-845. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(10\)00097-8/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(10)00097-8/fulltext)
36. Wolf D. Cirrhosis [en línea]. New York: Medscape; 2017 [citado 05 Mayo 2018]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/185856-overview#a11>
37. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB. Designing clinical research : an epidemiologic approach [en línea]. 4 ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2013 [citado 02 Nov 2018]. Disponible en: <http://www.sample-size.net/correlation-sample-size/>.
38. Doi S, Lasheen I, Al-Hummod K, Al-Shoulmer. Realtionship between cortisol increment and basal cortisol: implications for the low-dose short adrenocorticotropic hormone stimulation test. *Clinchem* [en línea]. 2006 Abr [citado 02 Nov 2018]; 52(4):746-749. doi: 10.1373/clinchem.2005.061267
39. Nieman LK. Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. *J Endocrinol Invest* [en línea]. 2003 [citado 02 Nov 2018]; 36(4):216-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14604069>
40. Lee M, Wong J., Lee T, Jang H, Lin H, Tang K. The relationship between morning serum cortisol and the short ACTH test in the evaluation of adrenal insufficiency. *Chinese medical journal* [en línea]. 2002 Dic [citado 02 Nov 2018]; 65(12):580-587. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12636203#>
41. Yip CE, Stewart SA, Imran F, Clarke DB, Mokashi A, Kaiser SM, et al. The role of morning basal serum cortisol in assessment of hypothalamic pituitary-adrenal axis. *Clin Invest Med* [en línea]. 2013 [citado 02 Nov 2018]; 26 Suppl. 7: S74-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23906493>
42. Moini M, Yazdani Sarvestani M, Shams M, Nomovi M. Evaluation of adrenal function in nonhospitalized patients with cirrhosis. *Can J Gastroenterol Hepatol* [en línea]. 2017 [citado 02 Nov 2018]. doi: 10.1155/2017/2354253



11. ANEXOS

11.1 Tabla 1. Etiología de la Insuficiencia Suprarrenal

Insuficiencia suprarrenal primaria	Insuficiencia suprarrenal secundaria	Insuficiencia suprarrenal terciaria
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades autoinmunes (aisladas o asociadas a insuficiencia poliglandular) • Infección o inflamación suprarrenal <ul style="list-style-type: none"> ○ Tuberculosis ○ VIH/SIDA ○ Hongos ○ Sífilis • Hemorragia suprarrenal bilateral <ul style="list-style-type: none"> ○ Sepsis meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) ○ Síndrome antifosfolípidos • Metástasis bilateral <ul style="list-style-type: none"> ○ Cáncer pulmonar ○ Cáncer gástrico ○ Cáncer de mama ○ Cáncer de colon • Infiltración suprarrenal bilateral <ul style="list-style-type: none"> ○ Linfoma suprarrenal primario ○ Amiloidosis ○ Hemocromatosis • Adrenalectomía suprarrenal bilateral * • Insuficiencia inducida por fármacos <ul style="list-style-type: none"> ○ Anticoagulantes ○ Aminoglutetimida ○ Trilostano ○ Ketoconazol, fluconazol, etomidato ○ Fenobarbital ○ Fenitoína, rifampicina, troglitazona • Enfermedades Congénitas <ul style="list-style-type: none"> ○ Adrenoleucodistrofia ○ Hiperplasia suprarrenal congénita ○ Hipoplasia suprarrenal congénita ○ Síndrome Smith-Lemli-Opitz • Insuficiencia enzimática suprarrenal • Idiopática 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor hipofisiario <ul style="list-style-type: none"> ○ Adenomas ○ Craneofaringiomas ○ Ependimomas ○ Meningiomas • Irradiación hipofisiaria • Cirugía hipofisiaria • Trauma craneoencefálico (lesiones del tallo hipofisiario) • Inflamación, infección o enfermedades autoinmunes de la región hipofisiaria <ul style="list-style-type: none"> ○ Tuberculosis ○ Hemocromatosis ○ Meningitis ○ Sarcoidosis ○ Hipofisitis linfocítica ○ Actinomicosis ○ Histiocitosis X ○ Granulomatosis de Wegner ○ Síndrome de Sheehan • Interrupción abrupta de terapia con glucocorticoides 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor hipotalámico <ul style="list-style-type: none"> ○ Craneofaringioma ○ Metástasis de cáncer pulmonar o de mama • Irradiación hipotalámica • Cirugía hipotalámica • Trauma craneoencefálico (base del cráneo) • Inflamación, infección o enfermedades autoinmunes de la región hipotalámica <ul style="list-style-type: none"> ○ Tuberculosis ○ Hemocromatosis ○ Meningitis ○ Sarcoidosis ○ Hipofisitis linfocítica ○ Actinomicosis ○ Histiocitosis X ○ Granulomatosis de Wegner • Inducida por fármacos <ul style="list-style-type: none"> ○ Terapia con glucocorticoides o hipersecreción endógena (Síndrome de Cushing) ○ Mifepristona ○ Antipsicóticos (clorpromazina) • Antidepresivos (Imipramina)

Fuente: elaboración propia, modificado de (27; 28)

11.2 Tabla 2. Manifestaciones clínicas de insuficiencia suprarrenal y su mecanismo fisiopatológico

Insuficiencia Suprarrenal	Manifestaciones Clínicas	Frecuencia %	Mecanismo deficiente
Todas		Síntomas	
	Debilidad, fatiga	100	glucocorticoides y andrógenos
	Anorexia	100	glucocorticoides
	Gastrointestinales	92	glucocorticoides y mineralocorticoides
	Náusea	86	
	Vómitos	75	
	Constipación	33	
	Dolor abdominal	31	
	Diarrea	16	
	Síntomas psiquiátricos		glucocorticoides
	Depresión, apatía	20-40	
	Psicosis	20-40	
	Mialgia, artralgia	6.0-13	glucocorticoides
Signos			
	Pérdida de peso	100	glucocorticoides
	Fiebre	Común	glucocorticoides
	Presión arterial ≤110/70	88-94	glucocorticoides y mineralocorticoides
	Calcificaciones auriculares	500%	glucocorticoides
Laboratorio			
	Hiponatremia	88-90	glucocorticoides y mineralocorticoides
Primaria		Síntomas	
	Antojos de sal	16-22	mineralocorticoides
Signos			
	Hiperpigmentación	94-97	*exceso de proopiomelanocortina
	Ortostasis o síncope	12.0-16	glucocorticoides y mineralocorticoides
	Vitíligo	10.0-20	proopiomelanocortina

Laboratorio			
Alteraciones electrolíticas			
Hiperkalemia	65		mineralocorticoides
Hiperclorémia, acidosis	65		mineralocorticoides
Hipercalcemia	5		glucocorticoides
Hipoglicemia	leve, ocasional		glucocorticoides
Azoemia	55		mineralocorticoides
Anemia	40		glucocorticoides
Eosinofilia	17		glucocorticoides
Secundaria/ Terciaria	Síntomas		
	Amenorrea	común	andrógenos
	Disminución de libido	ocasional	andrógenos
	Signos		
	Ortostasis	poco común	glucocorticoides y mineralocorticoides
	Pérdida de vello axilar y púbico	ocasional	andrógenos
Crisis	Laboratorio		
	Hipoglicemia	severa, común	glucocorticoides
Signos	Signos		
	Hipotensión refractaria, choque		glucocorticoides y mineralocorticoides
	Deshidratación		glucocorticoides y mineralocorticoides
	Hiperpigmentación		*Exceso de proopiomelanocortina
	Vitíligo		proopiomelanocortina
	Laboratorio		
	Alteraciones electrolíticas		
	Hiperkalemia		mineralocorticoides
	Hipercalcemia		glucocorticoides
	Azoemia		mineralocorticoides
	Hipoglicemia		glucocorticoides
	Eosinofilia		glucocorticoides

Fuente: modificado de (16; 27; 30; 31; 32)

11.3 Cuadro 1. Pruebas Diagnósticas de Insuficiencia Suprarrenal

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">1. Pruebas de cribado<ul style="list-style-type: none">• Niveles basales de cortisol por la mañana• Niveles plasmáticos de ACTH• Niveles plasmáticos de aldosterona y renina2. Pruebas de estimulación<ul style="list-style-type: none">• Para función suprarrenal: 250 µg de ACTH 1-24 exógena• Para función del eje hipófisis-hipotálamo: test de tolerancia a insulina, test de metyrapona• Para diferenciación de insuficiencia suprarrenal central: CRH exógena3. Estudios de imagen<ul style="list-style-type: none">• Rayos X• Tomografía computarizada• Resonancia Magnética |
|--|

Fuente: modificado de (27; 28; 30)

11.4 Tabla 4. Tratamiento y Manejo del Paciente con Insuficiencia Suprarrenal

	Terapia de Reemplazo			Otros
	Glucocorticoides	Mineralocorticoides	Andrógenos	
Aguda	100 mg de hidrocortisona IV, seguido de infusión IV continua con 100-200 mg de hidrocortisona en un dextrosado al 5% o 50-100mg de hidrocortisona IM cada 6 hrs.*	Sólo en insuficiencia primaria, si dosis de hidrocortisona es <50 mg en 24 hrs.	No necesaria.	Hidratación con infusión continua de solución salina normal al 0.9% con monitoreo cardíaco constante. Plan educacional sobre dosis de estrés** de hidrocortisona, no interrumpir súbitamente tratamiento con esteroides.
Primaria	Iniciar hidrocortisona 20-30 mg cada 24 hrs.	Sólo si dosis de hidrocortisona es <50 mg en 24 hrs. Iniciar fludrocortisona 100 µg (25-250 µg día) por la mañana, junto con la hidrocortisona.	Iniciar en pacientes con deterioro del bienestar y el estado de ánimo a pesar del óptimo tratamiento con glucocorticoides y mineralocorticoide s o en mujeres con síntomas y/o signos sugestivos de insuficiencia androgénica. Administrar dehidroepiandrosterona 25-50 mg dosis única por las mañanas.	Seguimiento cada 6 meses. Monitorear síntomas de deficiencia o exceso en el reemplazo de glucocorticoides [∞] y mineralocorticoides ^º , testosterona y SHBG sérica (para calcular el índice de andrógenos libres) en mujeres, y sulfato de dehidroepiandrosterona y androstenediona séricas 24hrs después de la última dosis de reemplazo androgénico en ambos sexos. Reforzar plan educacional sobre dosis de estrés** de hidrocortisona y cuando utilizarla. Interrogar sobre medicamentos que inducen o inhiben enzimas hepáticas ^a involucradas en el metabolismo de cortisol y ajustar dosis si necesario.
Central	Iniciar hidrocortisona 15-20 mg cada 24 hrs.; si valores límitrofes de cortisol en estimulación con ACTH considerar 10 mg en 24 hrs. o dosis de estrés** y monitoreo	No necesaria.		

IV: intravenosa, IM: intramuscular, SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales.

* La dosis IM dependerá de la edad y superficie corporal del paciente.

** Dosis de estrés: enfermedad leve hidrocortisona 60 mg/día, enfermedad severa 75-150 mg/día, cirugía 100 mg dosis única.

∞ Glucocorticoides. Deficiencia: pérdida de peso, fatiga, náusea, mialgia; Exceso: ganancia ponderal, obesidad central, estrías, osteopenia u osteoporosis, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial

º Mineralocorticoides. Deficiencia: disminución de > 20 mmHg en presión arterial secundaria al cambio postural, pérdida de peso, deshidratación, hiponatremia, aumento de la actividad de renina plasmática; Exceso: ganancia ponderal, aumento de la presión arterial, hipernatremia, reducción de la actividad de renina plasmática.

^a Inducen: rifampicina, mitotano, anticonvulsivantes; Inhiben: antirretrovirales.

Fuente: (27; 31)

11.5 Tabla 5. Incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes críticos con hepatopatía aguda o crónica

Autores	Número de pacientes	Tipo de enfermedad	Incidencia
Harry et al, 2002	45	Hepatitis fulminante	62%
Harry et al, 2003	20	Hepatitis fulminante o cirrosis hepática y shock séptico	69%
Marik et al, 2005	24	Hepatitis fulminante	33%
	146	Cirrosis hepática y enfermedad crítica	66%
Tsai et al, 2006	101	Cirrosis hepática y sepsis grave o shock séptico	51%
Fernández et al, 2006	25	Cirrosis hepática y shock séptico	68%
Thierry et al, 2007	14	Cirrosis hepática y shock séptico	77%

Fuente: (11)

11.6 Escala de Child-Pugh

Puntaje	1 pt.	2 pts.	3 pts.
Bilirrubina (total)	<2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3 mg/dl
Albúmina sérica	>3.5 g/l	2.8-3.5 g/l	>2.8 g/l
INR / Tiempo de protrombina	<1.7 / >50%	1.71-2.20 / 30-50%	> 2.20 / <30%
Ascitis	Ausente	Suprimida con medicinas	Refractaria
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II (o suprimida con medicinas)	Grado III-IV (o refractaria)

Puntos	Clase	Supervivencia al cabo de 1 año	Supervivencia al cabo de 2 años
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

11.7 Escala de MELD

Puntuación MELD =

$$((9.57 * \ln(\text{Creatinina})) + (3.78 * \ln(\text{Bilirubina})) + (11.2 * \ln(\text{INR}))) + 6.43$$

Importante:

- Los valores de creatinina y bilirrubina deben ser en mg/dL.
- Si el valor de bilirrubina o creatinina es <1 mg/dL, se utilizará como valor 1 mg/dL.
- Si el paciente ha sido dializado en los últimos 7 días, el valor de creatinina a utilizar en la fórmula es 4 mg/dL.
- Si el paciente tiene entre 12-17 años con algún desorden del ciclo de urea, hepatoblastoma o acidemia orgánica, la puntuación es 30 pts.
- Pacientes con carcinoma hepatocelular, síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar, trombosis de la arteria hepática, amiloidosis familiar (polineuropatía) o fibrosis quística, se le asignará una puntuación mínima de 22 pts.
- Si el paciente tiene hyperaxoluria primaria, la puntuación será de 28 pts.

MELD Score	Mortalidad media (3meses)
0-9	5%
10-19	19%
20-29	57%
30-39	68%
≥40	100%

11.8 Fórmula para el cálculo de la muestra

$$\begin{aligned}\alpha &= Z_\alpha \\ \beta &= Z_\beta \\ C &= 0.5 * \ln[(1+r)/(1-r)]\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\alpha &= 0.05 \\ Z_\alpha &= \mathbf{1.960}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\beta &= 0.20 \\ Z_\beta &= \mathbf{0.842}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}C &= 0.5 * \ln[(1+r)/(1-r)] \\ C &= 0.5 * \ln[(1+0.33)/(1-0.33)] \\ C &= \mathbf{0.343}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}n &= [(Z_\alpha + Z_\beta)/C]^2 + 3 \\ n &= [(0.05 + 0.20)/0.34]^2 + 3 \\ n &= 69.73 = \mathbf{70} \\ n &= 70 + (70 * 0.1) = \mathbf{77}\end{aligned}$$

Donde:
 n = muestra
 α = error tipo I
 β = error tipo II
 Z_α = desviación estándar normal para α
 Z_β = desviación estándar normal para β
 C = constante
 r = correlación esperada

11.9 Consentimiento informado



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Área Curricular de Investigación
Coordinación de Trabajos de Graduación



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: Insuficiencia suprarrenal en pacientes con cirrosis hepática

Investigador principal: Rubi Denís Gordillo Franco

Lugar donde se realizará el estudio: Hospital General San Juan de Dios

Introducción

En Guatemala, los eventos crónico-degenerativos como la cirrosis hepática se han convertido en las primeras causas de muerte, desplazando las causas infecciosas.

En los últimos años distintos estudios han reportado insuficiencia suprarrenal, una afección de las glándulas suprarrenales que se encargan de liberar distintas hormonas en el cuerpo. Se cree que esta afección pueda ser una complicación de la cirrosis hepática.

El desarrollo de insuficiencia suprarrenal es usualmente gradual y puede pasar desapercibida ya que la sintomatología es inespecífica (fatiga, anorexia, pérdida de peso, hiponatremia, hipercalcemia, etc.). En ocasiones el diagnóstico se hace cuando algún factor de estrés, como un procedimiento quirúrgico o alguna infección, desencadena una crisis adrenal. La crisis adrenal es potencialmente mortal si no se diagnóstica y se trata precozmente.

Justificación

El hallazgo de una relación entre enfermedad hepática avanzada (cirrosis hepática) e insuficiencia suprarrenal es reciente, en Guatemala aún no se cuenta con información epidemiológica sobre esta relación.

Objetivo

Esta investigación busca establecer los primeros datos de insuficiencia suprarrenal en pacientes con cirrosis hepática, su relación con el grado de deterioro hepático, y así, aumentar la conciencia de los médicos sobre la existencia de esta relación para su diagnóstico y tratamiento oportuno; contribuyendo en gran medida a mejorar la calidad de atención y la calidad de vida de los pacientes.

Selección de participantes

Se incluirá a todo paciente mayor de 13 años que acudan a los servicios de Medicina Interna con diagnóstico de cirrosis hepática, que no se encuentren bajo tratamiento de esteroides, a excepción de dexametasona. Su participación será al azar y de forma voluntaria.

Participación voluntaria

La participación en esta investigación es completamente VOLUNTARIA, es decir que pueden elegir participar o no hacerlo. Si el paciente decidiera no participar, de igual manera recibirá todos los servicios que generalmente recibe en el Hospital General San Juan de Dios y nada cambiará. Si decide participar en el estudio, pero más adelante cambia de opinión, el paciente podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin ningún problema.

Procedimiento

Se revisará los diagnósticos de ingreso para identificar a los pacientes con cirrosis hepática y se llenará un formulario con datos de laboratorio e información personal. Sus datos serán codificados. Posteriormente se realizará una prueba sanguínea para realizar o descartar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. Se tomará una muestra de sangre a las 08:00 a.m., se colocará en un tubo identificado con los datos del paciente y será trasladado al laboratorio para realizar niveles de cortisol.

Riesgos y/o beneficios asociados con el estudio

Al participar en esta investigación usted no se expondrá a ningún riesgo ocasionado por la investigación en sí, se extraerá una muestra de sangre y las complicaciones son mínimas, puede incluir un poco de dolor en el sitio de punción. Puede que no haya beneficio directo para usted, pero es probable que su participación nos ayude a encontrar una respuesta a la pregunta de investigación, y así, probablemente ayudar a otros. Además, todos los resultados de laboratorio obtenidos durante la investigación serán comunicados a los médicos encargados de atenderte.

Confidencialidad

La información personal obtenida durante el estudio es estrictamente confidencial, no se compartirá con el público u otros participantes ni será publicada en el informe final de la investigación. La información que se obtenga durante la investigación será puesta fuera del alcance y nadie sino los investigadores tendrán acceso a verla. Durante el estudio se le asignará un número de identificación para mantener el anonimato, sólo los investigadores sabrán qué número le corresponde.

Aclaraciones

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria
- En caso de no aceptar la invitación, no habrá consecuencias desfavorables para usted
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo deseé, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite. No es necesario informar las razones de su decisión, y será respetada en su integridad
- No tendrá que hacer ningún gasto al participar en el estudio
- No recibirá ninguna remuneración económica por su participación
- Durante el transcurso de la investigación, usted podrá solicitar información actualizada sobre la misma
- Toda información personal obtenida durante el transcurso de la investigación es completamente confidencial

Yo, _____ que me identifico con el Documento Personal de Identificación (DPI) _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas satisfactoriamente. Entiendo que para participar en el estudio se me extraerá una muestra de sangre y he sido informado que las complicaciones son mínimas y que puede incluir un poco de dolor en el sitio de punción. Además, he sido informado que los datos personales obtenidos en el estudio serán confidenciales y que los resultados pertinentes podrán ser publicados o difundidos con fines científicos. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera a mi cuidado médico.

Paciente: Firma: _____ o Huella: _____

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento como participante potencial y él/ella ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmo que ha dado su consentimiento libremente y ha recibido una copia de este documento.

Testigo: Firma: _____

Investigador: Firma: _____

Fecha: ____ / ____ / ____

ID paciente: _____

11.10 Asentimiento informado



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Área Curricular de Investigación
Coordinación de Trabajos de Graduación



ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: Insuficiencia suprarrenal en pacientes con cirrosis hepática

Investigador principal: Rubi Denís Gordillo Franco

Lugar donde se realizará el estudio: Hospital General San Juan de Dios

Hola mi nombre es Rubi Gordillo y estudio en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Actualmente estoy realizando un estudio para conocer acerca de insuficiencia suprarrenal y para ello queremos pedirte que nos apoyes invitándote a formar parte de la investigación.

En los últimos años los científicos han encontrado que los pacientes con tu enfermedad (cirrosis hepática) pueden llegar a desarrollar insuficiencia suprarrenal, un problema de las glándulas suprarrenales que se encargan de liberar distintas hormonas en el cuerpo y se cree que esta afección pueda ser una complicación de la cirrosis hepática.

La insuficiencia suprarrenal puede pasar desapercibida ya que la sintomatología es inespecífica (fatiga, anorexia, pérdida de peso, sodio bajo, calcio alto, etc.). En ocasiones el diagnóstico se hace cuando algún factor de estrés, como un procedimiento quirúrgico o alguna infección, desencadena una crisis adrenal. La crisis adrenal es potencialmente mortal si no se diagnóstica y se trata a tiempo.

Justificación

El hallazgo de una relación entre enfermedad avanzada del hígado (cirrosis hepática) e insuficiencia suprarrenal es reciente, en Guatemala aún no se cuenta con información epidemiológica sobre esta relación.

Objetivo

Esta investigación busca encontrar los primeros datos de insuficiencia suprarrenal en pacientes con cirrosis hepática, su relación con el grado de deterioro hepático, y así, aumentar la conciencia de los médicos sobre la existencia de esta relación para su diagnóstico y tratamiento oportuno; contribuyendo en gran medida a mejorar la calidad de atención y la calidad de vida de los pacientes.

Selección de participantes

Se incluirá a todo paciente mayor de 13 años que acudan a los servicios de Medicina Interna con diagnóstico de cirrosis hepática, que no se encuentren bajo tratamiento de esteroides, a excepción de dexametasona. Su participación será al azar y de forma voluntaria.

Participación voluntaria

Tu participación en el estudio es VOLUNTARIA, es decir, aun cuando tu papá o mamá hayan dicho que puedes participar, si tú no quieres hacerlo puedes decir que no. Es tu decisión si participas o no en el estudio. También es importante que sepas que, si en algún momento ya no quieres continuar en el estudio, no habrá ningún problema, o si no quieres responder a alguna pregunta en particular, tampoco habrá problema.

Procedimiento

Se revisarán los diagnósticos de ingreso para identificar a los pacientes con cirrosis hepática y se llenará un formulario con datos de laboratorio e información personal. Sus datos serán codificados. Posteriormente se realizará una prueba sanguínea para realizar o descartar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. Se tomará una muestra de sangre a las 8:00 a.m., se colocará en un tubo identificado con los datos del paciente y será trasladado al laboratorio para realizar niveles de cortisol. Además, revisaré tu expediente y tus pruebas de laboratorio, si éstas no fueran recientes, sacaré suficiente muestra de sangre para sacar los laboratorios restantes (bilirrubina total, creatinina, tiempo de protrombina o INR y albúmina).

Riesgos y/o beneficios asociados con el estudio

Al participar en esta investigación usted no se expondrá a ningún riesgo ocasionado por la investigación en sí, se extraerá una muestra de sangre y las complicaciones son mínimas, puede incluir un poco de dolor en el sitio de punción. Puede que no haya beneficio directo para usted, pero es probable que su participación nos ayude a encontrar una respuesta a la pregunta de investigación, y así, probablemente ayudar a otros. Además, todos los resultados de

laboratorio obtenidos durante la investigación serán comunicados a los médicas encargas de atenderte.

Confidencialidad

La información personal obtenida durante el estudio es estrictamente confidencial, no se compartirá con el público u otros participantes ni será publicada en el informe final de la investigación. Toda la información será confidencial, esto quiere decir que no diremos a nadie tus respuestas o resultados de laboratorio, sólo lo sabrán los médicos que te están tratando. La información que se obtenga durante la investigación será puesta fuera del alcance y nadie sino los investigadores tendrán acceso a verla. Durante el estudio se te asignará un número de identificación para mantener el anonimato, sólo los investigadores sabrán qué número te corresponde.

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una (**X**) en el cuadrito de abajo que dice "Sí quiero participar" y escribe tu nombre. Si no quieres participar, deja el cuadrito en blanco.

Sí quiero participar

Nombre: _____

Yo, _____ que me identifico con el Documento Personal de Identificación (DPI) _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas satisfactoriamente. Entiendo que para que mi hijo(a) participe en el estudio se le extraerá una muestra de sangre y he sido informado que las complicaciones son mínimas y que puede incluir un poco de dolor en el sitio de punción. Además, he sido informado que los datos personales obtenidos en el estudio serán confidenciales y que los resultados pertinentes podrán ser publicados o difundidos con fines científicos. Consiento voluntariamente que mi hijo(a) participe en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarlo(a) de la investigación en cualquier momento sin que afecte en ninguna manera su cuidado médico.

Firma: _____ o Huella: _____

Investigador: Firma: _____

Fecha: ____ / ____ / ____

ID paciente: _____

11.11 Instrumento de recolección de datos



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Área Curricular de Investigación
Coordinación de Trabajos de Graduación



INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ID paciente: _____

1. Historia Clínica #: _____ Edad: _____ Sexo: M ____ F ____

Residencia: _____ Procedencia: _____

2. Cortisol AM: _____ Diagnóstico: Insuficiencia Normal Otro

3. Cirrosis hepática: compensada _____ descompensada _____

Ascitis	<input type="checkbox"/>	Síndrome hepatopulmonar	<input type="checkbox"/>
Encefalopatía	<input type="checkbox"/>	Infección urinaria	<input type="checkbox"/>
Peritonitis	<input type="checkbox"/>	Infección respiratoria	<input type="checkbox"/>
Hemorragia gastrointestinal	<input type="checkbox"/>	Sepsis	<input type="checkbox"/>
Síndrome hepatorrenal	<input type="checkbox"/>	Hepatocarcinoma	<input type="checkbox"/>

4. Laboratorios:

Bilirrubinas	Albúmina	TP/INR	Creatinina	Ascitis	Encefalopatía

5. Child Pugh: _____

6. MELD score: _____

11.12 Fórmulas estadísticas

- Fórmula de mediana

$$Me = L_{i-1} + \frac{\frac{N}{2} - F_{i-1}}{f_i} \cdot a$$

L_{i-1} = Límite inferior del intervalo mediana
 a = Amplitud del intervalo mediana
 F_{i-1} = Frecuencia acumulada anterior al intervalo mediana
 f_i = Frecuencia absoluta del intervalo mediana
 N = Total de datos

- Fórmula de prevalencia

$$\text{prevalencia} = \frac{\text{Número de pacientes con el evento}}{\text{Población total}} * 100$$

- Fórmula de chi cuadrado (χ^2)

$$\chi^2_{g.l} = \sum \frac{(o-e)^2}{e}$$

$$e = \frac{Ct * Ft}{N}$$

$g.l = (n^{\circ} \text{ columnas} - 1) * (n^{\circ} \text{ filas} - 1)$
 $g.l = (2 - 1) * (2 - 1)$
 $g.l = 1$

o = frecuencias observadas
 e = frecuencia esperada
 Ct = total de la columna
 Ft = total de la fila
 $g.l$ = grados de libertad

χ^2 1 grados de libertad = 3.84 (%)

$\chi^2 < 3.84$: afirma la hipótesis.

$\chi^2 > 3.84$: rechaza la hipótesis.

Intervalo de confianza = $\mu \pm Z \sigma / \sqrt{n}$ $\exists \mu \pm Z\sigma x$

*Si el intervalo de confianza incluye el 1 se interpreta no estadísticamente significativo, sin embargo, si no incluye el 1 se interpreta estadísticamente significativo.

- Fórmula de coeficiente de Spearman

$$rs = \frac{6 \sum d^2}{n(n^2 - 1)}$$

d = la diferencia entre los correspondientes estadísticos de orden de $x - y$.
 n = es el número de parejas de datos

11.13 Tabla 6. Complicaciones asociadas a cirrosis hepática

n= 77

Complicaciones	f	%
Ascitis	31	40.26
Encefalopatía hepática	22	28.57
Peritonitis	1	1.30
Hemorragia gastrointestinal	19	24.68
Síndrome hepatorrenal	2	2.60
Síndrome hepatopulmonar	-	-
Infección urinaria	8	10.39
Infección respiratoria	-	-
Sepsis	4	5.19
Hepatocarcinoma	6	7.79

*Los pacientes en ocasiones presentaban más de una complicación

11.14 Cuadros de contingencia

Estabilidad clínica e insuficiencia suprarrenal (cortisol <10)

	Insuficiencia (<10 µg/dL)	Otro (≥10 µg/dL)	Total
Descompensado	12	47	59
Compensado	5	13	18
Total	17	60	77

11.15 Tabla 9. Resultados de los componentes evaluados por las escalas Child Pugh y MELD

	\bar{x}	DE	f	%
Componentes cuantitativos				
Bilirrubina total	5.95	7.64	-	-
Albúmina sérica	2.01	0.92	-	-
Tiempo de protrombina	20.11	10.98	-	-
INR	1.87	1.01	-	-
Creatinina	1.67	1.98	-	-
	\bar{x}	DE	f	%
Componentes categóricos				
Ascitis	-	-	29	37.66
Encefalopatía	-	-	13	18.88

\bar{x} : media aritmética, DE: desviación estándar

11.16 Tabla 10. Deterioro hepático determinado a través de las escalas Child Pugh y MELD

Deterioro hepático	f	%
Escala Child Pugh (\bar{x} 9.22; $\pm 2.14\text{DE}$)		
A (5-6pts)	7	9.09
B (7-9pts)	40	51.95
C (10-15pts)	30	38.96
Total	77	100
Escala MELD (\bar{x} 19.31; $\pm 7.71\text{DE}$)		
0-9 pts.	7	9.09
10-19 pts.	36	46.75
20-29 pts.	24	31.17
30-39 pts.	10	12.99
≥ 40 pts.	-	-
Total	77	100

\bar{x} : media aritmética, DE: desviación estándar