



**Estado crítico de cirrosis hepática como predictor de mortalidad en síndrome
hepatoadrenal
Revisión Sistemática de la Literatura**

Autores:

**Fredy Andrés Luna Vela
Juan Camilo Castellanos De La Hoz**

**Trabajo presentado como requisito para optar por el título de
Especialista en Endocrinología**

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Especialización en Medicina Interna
Universidad del Rosario**

Bogotá - Colombia

2021

Estado crítico de cirrosis hepática como predictor de mortalidad en síndrome hepatoadrenal
Revisión Sistemática de la Literatura

Autores

Fredy Andrés Luna Vela

Juan Camilo Castellanos De La Hoz

Tutores

Alex Valenzuela.

Óscar A. Beltrán G.

José Leonardo Pérez

Escuela de Medicina Universidad del Rosario

Programa de Endocrinología

Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2021

Identificación del proyecto

Institución académica: Fundación CardioInfantil Instituto de Cardiología

Dependencia: Unidad de Endocrinología.

Título de la investigación:

Estado crítico de cirrosis hepática como predictor de mortalidad en síndrome hepatoadrenal. Revisión Sistemática de la Literatura.

Instituciones participantes: Fundación CardioInfantil Instituto de Cardiología.

Unidad de Endocrinología y Servicio de Gastroenterología, Hepatología.

Tipo de investigación: Revisión Sistemática de la Literatura.

Investigador principal: Fredy Andrés Luna Vela. Juan Camilo Castellanos De la Hoz.

Asesor clínico o temático: Alex Valenzuela Rincón. Óscar A. Beltrán G.

Asesor metodológico: José Leonardo Pérez.

Tipo de proyecto: Tesis de grado

1 Contenido

1. Introducción	8
1.1 Planteamiento del problema	8
1.2 Justificación	9
2. Marco Teórico	9
3. Pregunta de investigación	16
4. Objetivos	16
4.1 Objetivo general	16
4.2 Objetivos específicos	16
5. Formulación de hipótesis	16
6. Metodología	17
6.1 Tipo y diseño de estudio	17
6.2 Población y muestra	17
6.3 Criterios de inclusión y exclusión	18
6.3.1 Criterios de inclusión:	18
6.3.2 Criterios de exclusión	18
6.4 Tamaño de muestra	18
6.5 Muestreo	¡Error! Marcador no definido.
6.6 Definición y operacionalización de variables	20
6.6.1 Definiciones:	20
6.6.2 Operacionalización de variables	¡Error! Marcador no definido.
6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos	22
6.8 Plan de procesamiento de muestras biológicas	22
6.9 Plan análisis de datos	23
6.10 Alcances y límites de la investigación	23
7. Aspectos éticos	24
8. Administración del proyecto	25
8.1 Presupuesto	¡Error! Marcador no definido.
8.2 Cronograma	¡Error! Marcador no definido.
9. Referencias	¡Error! Marcador no definido.
10. Anexos	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 1. Formato de recolección de datos	¡Error! Marcador no definido.

Anexo 2. Consentimiento informado.....**¡Error! Marcador no definido.**

Resumen

Introducción: El síndrome hepatoadrenal es frecuente en los pacientes con cirrosis descompensada y críticamente enfermos. Buscamos identificar la evidencia sobre el impacto del síndrome hepatoadrenal en el desenlace de mortalidad de pacientes con cirrosis hepática que cumplen criterios para este síndrome.

Metodología: Realizamos una revisión sistemática de la literatura usando las bases de datos Ovid-MEDLINE, PUBMED, EMBASE, The Cochrane Library, LILACS y web of Science (WOS) para identificar los estudios relevantes hasta el año 2020.

Resultados: De 336 estudios identificados, 28 artículos fueron definidos potencialmente relevantes, 27 fueron excluidos considerando que, 3 correspondían a editoriales, 24 artículos con análisis de desenlaces no pertinentes a la pregunta de investigación de nuestro estudio; por tanto 1 estudio cumplía con las características de síntesis cualitativa demostrándose la escasa evidencia científica a la fecha.

Los pacientes cirróticos con hemorragia por várices tienen concentraciones basales medias más altas de cortisol (15,4 µg/dL) que los pacientes cirróticos estables (8,7 µg/dL, $P = 0,001$) ó los voluntarios sanos (10,1 µg/dL, $P = 0,01$). Los pacientes cirróticos críticamente enfermos tienen concentraciones máximas medianas de cortisol más altas que los pacientes cirróticos estables (resultados de SST de 32,7 frente a 21 µg/dL, $p = 0,001$; resultados de LDSST de 9,3 frente a 8,1 µg/dL; no significativos), sin diferencias en delta máximo (Δ_{max}) en cualquiera de las dos pruebas. Estas diferencias fueron mayores con el sangrado por várices que en pacientes cirróticos estables con insuficiencia adrenal.

Discusión: A pesar de las limitaciones del estudio, esta revisión sistemática se suma a la intención de crecimiento mundial en el conocimiento de esta enfermedad, la existencia del síndrome hepatoadrenal es un determinante de mal pronóstico y mortalidad en pacientes con cirrosis críticamente enfermos. Son necesarios más estudios de buena calidad que permitan analizar y esclarecer este problema clínico.

Palabras clave: *Cirrosis, Insuficiencia adrenal, mortalidad, síndrome hepatoadrenal, enfermedad crítica*

Abstract:

Introduction: Hepatoadrenal syndrome is common in critically ill patients with decompensated cirrhosis. We seek to identify the evidence on the impact of hepatoadrenal syndrome on the mortality outcome of patients with liver cirrhosis who meet the criteria for this syndrome.

Methodology: We conducted a systematic review of the literature using the databases Ovid-MEDLINE, PUBMED, EMBASE, The Cochrane Library, LILACS, and the web of Science (WOS) to identify relevant studies up to the year 2020.

Results: Of 336 studies identified, 28 articles were defined as potentially relevant, 27 were excluded considering that 3 corresponded to editorials, 24 articles with analysis of outcomes not relevant to the research question of our study; therefore 1 study fulfilled the characteristics of qualitative synthesis, showing the scant scientific evidence to date.

Cirrhotic patients with variceal hemorrhage have higher mean baseline cortisol concentrations (15.4 $\mu\text{g} / \text{dL}$) than stable cirrhotic patients (8.7 $\mu\text{g} / \text{dL}$, $P = 0.001$) or healthy volunteers (10.1 $\mu\text{g} / \text{dL}$, $P = 0.01$). Critically ill cirrhotic patients have higher median peak cortisol levels than stable cirrhotic patients (SST results of 32.7 vs 21 $\mu\text{g} / \text{dL}$, $P = 0.001$; LDSST results of 9.3 vs 8.1 $\mu\text{g} / \text{dL}$; not significant), with no differences in maximum delta (Δmax) in either of the two tests. These differences were greater with variceal bleeding than in stable cirrhotic patients with adrenal insufficiency.

Discussion: Despite the limitations of this study, this systematic review adds to the intention of worldwide growth in the knowledge of this disease, the existence of hepatoadrenal syndrome is a determinant of poor prognosis and mortality in critically ill patients with cirrhosis. More good quality studies are needed to analyze and clarify this clinical problem.

Keywords: cirrhosis, adrenal insufficiency, mortality, hepatoadrenal syndrome, critical illness.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

La cirrosis hepática es una de las causas mayores de mortalidad a nivel mundial (1). La disfunción adrenal en pacientes con cirrosis hepática ha sido descrita desde hace más de medio siglo (2), pero permaneció ignorada hasta hace tres décadas, cuando múltiples estudios empezaron a demostrar que pacientes cirróticos tenían alta incidencia de insuficiencia adrenal y algunas asociaciones con peores desenlaces clínicos (3). El síndrome hepatoadrenal ha sido descrito tanto en pacientes con cirrosis estable como críticamente enfermos, e inclusive post trasplante hepático (4). El impacto del estadio de la cirrosis hepática en la mortalidad en pacientes con síndrome hepatoadrenal y la terapia con corticoides en paciente cirróticos es un tema sin aclararse, con algunos estudios que soportan su uso por beneficios clínicos, mientras que un estudio aleatorizado no reportó beneficio, por estas razones ha sido difícil generar conclusiones definitivas acerca de la relación entre la cirrosis, insuficiencia adrenal y mortalidad, así como efectos de la terapia con corticoides (5). De hecho, no existen a la fecha guías internacionales con recomendaciones específicas basadas en la evidencia para el abordaje, diagnóstico y manejo de pacientes con síndrome hepatoadrenal.

1.2 Justificación

A pesar del creciente cuerpo de literatura acerca del Síndrome Hepatoadrenal, en los últimos 30 años, esfuerzos para sintetizar el estado general del arte de la investigación en esta área son limitados a nivel mundial y aún más en Latinoamérica.

A la fecha solo existe una revisión sistemática en Síndrome HepatoAdrenal realizada por Kim, et al. en 2017 (6). En el presente estudio consideramos que una revisión sistemática proporcionaría un aporte más confiable de la evidencia existente, que evalúe aspectos relacionados con el impacto del estadio de la cirrosis hepática en la mortalidad en pacientes con síndrome hepatoadrenal en el espectro de cirrosis crítica y estable; los métodos diagnósticos ideales, y otros desenlaces clínicos relevantes en quienes padecen el síndrome.

2. Marco Teórico

La cirrosis es una causa mayor de mortalidad a nivel mundial y que se caracteriza por un profundo trastorno circulatorio hiper dinámico secundario al excesivo aumento de especies reactivas de oxígeno que desencadenan fenómenos tales como: hipotensión arterial, vasodilatación periférica y desregulación inmune por aumento exagerado de citoquinas (1).

El eje hipotálamo – hipófisis – adrenal juega un rol determinante en la modulación de la respuesta del cuerpo al estrés. Durante la enfermedad aguda la activación del eje hipotálamo – hipófisis – adrenal conduce a la producción de cortisol en las glándulas suprarrenales, que contribuye para mantener la homeostasis celular, protege al sistema biológico de respuestas inflamatorias exageradas, siendo clave en el mantenimiento del tono y de la permeabilidad vascular, regula múltiples procesos catabólicos, con lo que proporciona energía a los diferentes órganos (3).

Aunque la insuficiencia suprarrenal (IA) entre pacientes cirróticos críticamente enfermos fue descrita por primera vez en 1960 por Peterson et al (2), ha sido creciente el interés en las

últimas décadas dirigido al entendimiento patogénico, presentación clínica e implicaciones de riesgo en los pacientes con cirrosis. Marik et al, utilizaron el término "síndrome hepatoadrenal" para describir la IA en pacientes cirróticos críticamente enfermos correlacionando el aumento de la mortalidad en este grupo (3).

A la fecha, está documentado que el síndrome hepatoadrenal existe en todo el espectro de la enfermedad hepática crónica, tanto en pacientes cirróticos críticamente enfermos con o sin sepsis, en pacientes con cirrosis estable e inclusive en pacientes en trasplante de hígado (6).

Se considera que el síndrome hepatoadrenal (SHA) es una complicación frecuente y de graves implicaciones en los pacientes con cirrosis y enfermedad hepática crónica (6).

Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos que conllevan a su aparición en la población cirrótica permanece sin esclarecerse totalmente, se describen múltiples teorías, la principal mediada por el metabolismo alterado del colesterol, el cuál es un sustrato determinante para la esteroidogénesis suprarrenal y las glándulas sintetizan cortisol siempre que sea necesario (7).

Una de las características principales del paciente con cirrosis es las concentraciones séricas disminuidas de colesterol total y lipoproteínas tanto de alta como baja densidad (HDL, LDL), y cuyo descenso se correlaciona con la severidad de la enfermedad (8). Por lo tanto, en cirrosis, las glándulas suprarrenales no logran sintetizar la cantidad adecuada de cortisol especialmente en condiciones de estrés fisiológico, lo que conlleva a la aparición del "síndrome de agotamiento suprarrenal" que finalmente desencadena síndrome hepatoadrenal (9).

La cirrosis se caracteriza por el aumento marcado de citoquinas pro-inflamatorias circulantes, entre ellos factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interleuquina-6 (IL-6), IL-1 y lipopolisacáridos, similares a endotoxinas, que afectan negativamente la retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA). El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) reduce la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en la hipófisis, mediante vía receptor de corticotropina y contribuye a la deficiencia de glucocorticoides; por otra parte, las citoquinas

pro inflamatorias contribuyen a las bajas concentraciones séricas de colesterol HDL a través de la inhibición de la síntesis de apo-lipoproteína A1 en las glándulas adrenales (10, 11).

Marik y colaboradores (3), fueron los primeros que evaluaron la insuficiencia adrenal en 340 pacientes cirróticos críticamente enfermos utilizando como test diagnóstico, el test corto de synacthen de baja dosis de (LDSST). Para pacientes altamente críticos utilizaron punto de corte de cortisol total aleatorio <552 nmol/L y para pacientes con menor estrés fisiológico, cortisol aleatorio <414 nmol/L ó nivel de cortisol post test de cosintropina (synacthen) <552 nmol/L, reportando insuficiencia adrenal en el 72% de los pacientes cirróticos críticamente enfermos en general; 33% con insuficiencia hepática aguda; 66% con falla hepática crónica (FHC), mientras que el 62% fueron pacientes que habían sido llevados a trasplantes de hígado a corto plazo y 92% a largo plazo. El colesterol HDL fue el único factor predictivo de la prevalencia de síndrome hepatoadrenal estadísticamente significativo.

Triantos y colaboradores, compararon 10 pacientes cirróticos con sangrado variceal mediante la prueba de synacthen corta estándar (SST) y 10 mediante la prueba de synacthen en dosis bajas (LDSST). El grupo control incluyó a 60 pacientes cirróticos estables, evaluados por LDSST ($n = 50$) o SST ($n = 10$), y 14 voluntarios sanos. La IA se diagnosticó utilizando SST, según los niveles máximos de cortisol ≤ 18 $\mu\text{g/dL}$ en pacientes sin estrés o delta máximo (Δ_{max}) <9 $\mu\text{g/dL}$ o un nivel de cortisol total <10 $\mu\text{g/dL}$ en pacientes con estrés fisiológico por sangrado. Usando LDSST, el diagnóstico se basó en concentraciones máximas de cortisol ≤ 18 $\mu\text{g/dL}$ en pacientes sin estrés y <25 $\mu\text{g/dL}$ (ó $\Delta_{\text{max}} <9$ $\mu\text{g/dL}$) en pacientes con hemorragia por várices. Se evaluó pacientes con niveles de albúmina sérica $> 2,5$ g/dL, para evaluar indirectamente la unión al cortisol.

Los pacientes con hemorragia por várices tenían concentraciones basales medias más altas de cortisol (15,4 $\mu\text{g/dL}$) que los pacientes cirróticos estables (8,7 $\mu\text{g/dL}$, $P = 0,001$) o los voluntarios sanos (10,1 $\mu\text{g/dL}$, $P = 0,01$). Los pacientes con hemorragia por várices tuvieron concentraciones máximas medianas de cortisol más altas que los pacientes cirróticos estables (resultados de SST de 32,7 frente a 21 $\mu\text{g/dL}$, $p = 0,001$; resultados de LDSST de 9,3 frente a

8,1 µg/dl; no significativos), sin diferencias en Δ max en cualquiera de las dos pruebas. Estas diferencias fueron mayores con el sangrado por várices que en pacientes cirróticos estables con IA. El subanálisis de pacientes con niveles de albúmina >2,5 g/dl no modificó estas diferencias.

Thevenot utilizó el test de baja dosis de synacthen en 95 pacientes cirróticos hemodinámicamente estables, los umbrales establecidos fueron cortisol total basal en suero <138 nmol/L y cortisol total 30 min después de la estimulación <440 nmol/L, en segundo lugar, cortisol total en suero <500 nmol/L a los 30 min después de LDSST y, en tercer lugar, delta cortisol <250 nmol/L. La prevalencia de insuficiencia adrenal según cada uno de los criterios anteriores fue del 7,4%, 19%, 27,4% y 49,4% respectivamente. También se midió el cortisol libre sérico y sus niveles se asociaron significativamente con mayor mortalidad. Pacientes con ascitis y enfermedad hepática más grave tenían cortisol libre elevado tanto basal como post estimulación (12).

Tan et al, evaluaron la presencia de SHA utilizando las medidas de cortisol total y libre en 43 cirróticos estables usando SST. La enfermedad se documentó en el 39%, 47% y 23% de los pacientes mediante el uso de cortisol total pico <500 nmol/L, criterios de CIRCI (delta cortisol <250 nmol/L) e índice de cortisol libre (FCI) menor de 12, respectivamente. Además, el síndrome hepatoadrenal se informó en solo el 12 de los pacientes aplicando el pico de cortisol libre plasmático de <33nmol/L. Por lo tanto, hubo una discrepancia significativa de proporciones de la enfermedad mediante el uso de diferentes criterios diagnósticos. El cortisol libre en plasma se asoció significativamente con mayor puntuación MELD y mortalidad (13).

Un ensayo prospectivo, evaluó la función suprarrenal en 79 pacientes cirróticos estables. Todos los pacientes se sometieron a LDSST y la presencia de síndrome hepatoadrenal se documentó en 34%, 28%, 30% de pacientes que utilizan como criterio la presencia de pico total cortisol <494 nmol/L, pico de cortisol libre <33 nmol/L a los 30 min después de la estimulación o índice de cortisol libre (FCI) <12, respectivamente. De manera similar a los cirróticos críticamente enfermos, el cortisol total sobreestimó la IA potencialmente debido a los bajos niveles de globulina transportadora de cortisol (CBG) y albúmina, mientras que el

índice de cortisol libre (FCI) se correlacionó directamente con la concentración de cortisol libre. No se destacó ninguna asociación significativa entre la presencia de IA y desenlaces mayores de pronóstico (14).

Galbois y colaboradores, analizaron 88 pacientes cirróticos estables, principalmente alcohólicos, mediante SST. Se determinó presencia de síndrome hepatoadrenal mediante cortisol total (valor basal < 250 nmol/L o pico de cortisol total después de la estimulación < 500 nmol/L o delta cortisol < 250 nmol/L) y también con cortisol salival (valores basales < 1.8 ng/mL o pico de cortisol a 60 min $< 12,7$ ng / mL o un aumento entre estos dos valores < 3 ng/mL). El síndrome fue sobreestimado mediante el uso de cortisol total, en comparación con el cortisol salival (33% vs 9%), especialmente en pacientes con albúmina $< 2,5$ mg/dL. Los niveles de ascitis y colesterol HDL fueron factores independientes asociados con la presencia del síndrome. La prevalencia relativamente baja de insuficiencia adrenal en este ensayo fue atribuible a la alta proporción de pacientes con cirrosis alcohólica. El alcohol causa el síndrome de pseudo-amortiguación lo que conlleva a un fenómeno de compensación en lo que respecta a la insuficiencia adrenal secundaria a cirrosis (15).

Acevedo et al, encontraron insuficiencia adrenal en 37 (26%) de los 143 cirróticos sin enfermedad crítica pero sí con descompensación aguda. SST se utilizó para la determinación diagnóstica. Llamativamente, los pacientes con IA tenían hospitalización más prolongada, mayor riesgo de infecciones, sepsis y síndrome hepatorenal (SHR) tipo I, así como mayor mortalidad (durante la hospitalización y después de tres meses de seguimiento), en comparación con aquellos sin IA. De manera llamativa, IA no se asoció con la gravedad de la enfermedad hepática, ni con el tipo de descompensación excepto la presentación de síndrome hepatoadrenal tipo I (SHR I) (16).

Motivo de controversia son las consideraciones de tratamiento mediante el uso de reemplazo con glucocorticoides en pacientes cirróticos que cumplen criterios para síndrome hepatoadrenal.

En el estudio de Marik et al, hidrocortisona (300 mg/día) se administró en 140 pacientes cirróticos dependientes de vasopresores tanto con enfermedad hepática aguda y crónica. La tasa de mortalidad fue significativamente menor en los pacientes que recibieron hidrocortisona en comparación con los no tratados con hidrocortisona (26% vs 46%, $P = 0,002$). Es más, los pacientes con IA manejados con hidrocortisona requirieron menos dosis de noradrenalina durante las primeras 24 horas ($p = 0,02$) en comparación con aquellos sin IA ($P = 0,62$), mientras que en los pacientes con IA que no reciben hidrocortisona requirieron aumento gradual de la dosis de vasoactivos en comparación con el grupo No-IA ($P = 0,04$) (3).

Whang et al, identificó que dosis bajas de hidrocortisona favorecen la recuperación del choque y mortalidad a corto plazo, pero no mortalidad a los 28 días en pacientes críticamente enfermos sin presencia de cirrosis. Potenciales teorías frente a este desenlace son la aparición de infecciones, hemorragia gastrointestinal e hiperglucemia observada durante la administración de glucocorticoides (17).

Directrices internacionales para la gestión de Sepsis Severa y Choque Séptico recomiendan la administración de dosis bajas de hidrocortisona por vía intravenosa para pacientes sépticos que permanecen hemodinámicamente inestables a pesar de la reanimación con líquidos y la terapia con vasopresores (18).

El único ensayo doble ciego aleatorizado disponible de tres años de duración realizado en Arabia Saudi, incluyó 75 cirróticos con choque séptico. Treinta y nueve pacientes que recibieron hidrocortisona (50 mg por vía intravenosa cada seis horas hasta la resolución del choque) fueron comparados con 36 pacientes que recibieron placebo. A pesar que hubo mejoría en los parámetros hemodinámicos ($P = 0.05$) en el grupo de hidrocortisona, no hubo diferencias respecto a 28 días de seguimiento, en cuanto a permanencia en unidad de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad hospitalaria. De manera controvertida, el grupo de hidrocortisona tuvo mayor frecuencia de recaída del choque ($P = 0.03$), así como aparición de hemorragia gastrointestinal ($P = 0,02$) (19).

Fernández et al, reportaron síndrome hepatoadrenal en 17 de 25 cirróticos con choque séptico tratados con 50 mg de hidrocortisona cuatro veces al día. Este grupo se comparó con un grupo histórico con características similares que no recibió tratamiento con hidrocortisona. El grupo de hidrocortisona presentó mayores tasas de resolución del choque (96% vs. 58%, $P = 0,001$), mejor tasa de supervivencia en UCI (68% frente a 38%, $P = 0,03$) y supervivencia global hospitalaria (64% frente a 32%, $p = 0,003$) (20).

Harry et al, compararon 20 cirróticos con enfermedad hepática aguda o cirrosis descompensada, dependientes de vasopresores para recibir altas dosis de corticoides (hidrocortisona 300 mg/día) versus un grupo de 20 cirróticos de similares características no tratados con glucocorticoides. El grupo de hidrocortisona requirió menos dosis de noradrenalina, pero llamativamente no mostró ningún beneficio en tasa de supervivencia y por el contrario sí mayores tasas de infecciones bacterianas (21).

En síntesis, los datos de cinco ensayos clínicos no aleatorizados, glucocorticoides (200-300 mg/día) se administraron en pacientes cirróticos críticamente enfermos dependientes de vasopresores. En tres estudios, hubo una reducción de las dosis de vasopresores en pacientes tratados con esteroides, pero las tasas de mortalidad entre los tratados y los que no recibieron esteroides fueron similares, las tasas de recaída por choque secundario, pero sí con aumento de la tasa de infección (22).

Sin embargo, los resultados opuestos provienen de otros dos estudios que reportan mejoría significativa tanto en recuperación de estabilidad hemodinámica y mortalidad de los pacientes cirróticos tratados con 200 o 300 mg de glucocorticoides (23).

3. Pregunta de investigación

¿En pacientes con cirrosis hepática críticamente enfermos con criterios para síndrome hepatoadrenal la mortalidad es mayor a la observada con cirrosis estable y criterios para síndrome hepatoadrenal?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Identificar el impacto del estadio de la cirrosis hepática en la mortalidad en pacientes con síndrome hepatoadrenal

4.2 Objetivos específicos

1. Evaluar las diferencias en mortalidad, sobrevida, eventos hepáticos como ascitis y sangrado variceal dependiendo de la presencia de síndrome hepatoadrenal
2. Evaluar el impacto del tratamiento con corticoides en pacientes con síndrome hepatoadrenal.
3. Evaluar la prevalencia del síndrome hepatoadrenal según los criterios y métodos diagnósticos disponibles en cirrosis crítica y estable.
4. Ser el camino inicial de la línea de investigación de Enfermedades Endocrinas en Cirrosis hepática en la Fundación CardioInfantil Instituto de Cardiología.
5. Ser la primera publicación acerca de éste tema realizada en nuestro país.

5. Formulación de hipótesis

H0 = La presencia del síndrome hepatoadrenal es igual entre los pacientes con cirrosis y su presencia no se asocia con peores desenlaces clínicos, y el uso de corticosteroides no tiene un impacto favorable.

H1= La disfunción adrenocortical es más frecuente en los pacientes con cirrosis versus los pacientes sin enfermedad hepática, y en el grupo de pacientes cirróticos más prevalente en

aquellos críticamente enfermos. Se asocia significativamente con peores desenlaces clínicos comparado con aquellos sin la presencia del síndrome. El uso de corticosteroides tiene un efecto benéfico en términos de sobrevida y complicaciones.

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño de estudio

Revisión sistemática de la literatura.

Este estudio se realizó de acuerdo con el manual Cochrane para la revisión sistemática de intervenciones y elementos de informe para revisiones sistemáticas y metaanálisis del grupo (PRISMA). Se realizó una revisión sistemática de la literatura existente, incluyendo diagnóstico de síndrome hepatoadrenal. El síndrome hepatoadrenal se consideró diagnóstico con base en la prueba convencional de synacthen corta de dosis estándar (SD-SST) o prueba de synacthen corta de dosis baja (LD-SST).

Los criterios diagnósticos para síndrome hepatoadrenal fueron: delta de cortisol sérico total de $<9\mu\text{g/dL}$ después de la administración de synacthen o un cortisol total aleatorio de $10\mu\text{g/dL}$ en pacientes críticamente enfermos. Además, los estudios incluidos se evaluaron con múltiples variables de desenlaces clínicos en cirrosis tales como ascitis, hemorragia; así como supervivencia, dosis de vasopresores y mortalidad.

6.2 Población y muestra

Estudios clínicos de pacientes mayores de 18 años con cirrosis hepática que cumplan criterios de síndrome hepatoadrenal demostrado por pruebas bioquímicas ya sea mediante test corto de synacthen a dosis estándar (SD-SST) y/o test corto de synacthen a baja dosis (LD-SST), en quienes se haya analizado uno o más desenlaces clínicos relacionados con la cirrosis como

mortalidad y complicaciones secundarias (ascitis, sangrado, hospitalización); entre ellos incluimos estudios de tipo ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

6.3.1 Criterios de inclusión:

- Estudios que incluyan pacientes de cualquier etnia o nacionalidad con los siguientes criterios:
- Cirrosis hepática y que a su vez cumplen criterios de síndrome hepatoadrenal por pruebas bioquímicas sea SD-SST y/o LD-SST
- Que reporten desenlaces de mortalidad y estado de la cirrosis por severidad.
- Estudios publicados en inglés, desde 1960 hasta 2020.

6.3.2 Criterios de exclusión:

- Estudios de pacientes con cirrosis en pacientes pediátricos, menores de 18 años
- No publicados o en curso
- Reportes de caso, series de casos, estudios observacionales y cohortes.

6.4 Tamaño de muestra

6.4 Tamaño de muestra

Artículos de la literatura científica bajo los criterios descritos elegibles hasta el año 2020.

6.5 Términos de búsqueda

La búsqueda inicial se realizó el 15 de octubre de 2021 y se actualizó por última vez el 15 de diciembre de 2021, con la identificación de documentos potenciales mediante búsqueda de

artículos en idioma inglés y español, en las bases de datos Ovid-MEDLINE, PUBMED, EMBASE, The Cochrane Library, LILACS hasta el año 2020, empleando combinación de términos MESH y palabras texto para identificar las poblaciones e intervenciones con operadores booleanos.

Los términos de búsqueda fueron:

("adrenal insufficiency"[MeSH Terms] OR ("adrenal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "adrenal insufficiency"[All Fields]) AND ("liver cirrhosis"[MeSH Terms] OR ("liver"[All Fields] AND "cirrhosis"[All Fields]) OR "liver cirrhosis"[All Fields] OR ("liver transplantation"[MeSH Terms] OR ("liver"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "liver transplantation"[All Fields]))

Se complementó la búsqueda con términos adicionales:

Adrenal Insufficiency: "adrenal insufficiency"[MeSH Terms] OR ("adrenal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "adrenal insufficiency"[All Fields]

Liver Cirrhosis: "liver cirrhosis"[MeSH Terms] OR ("liver"[All Fields] AND "cirrhosis"[All Fields]) OR "liver cirrhosis"[All Fields]

Liver Transplantation: "liver transplantation"[MeSH Terms] OR ("liver"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "liver transplantation"[All Fields]

Adicionalmente se evaluaron los términos claves de cada uno de los artículos para encontrar nuevos términos de búsqueda, que pudieran ampliar los resultados de la búsqueda, así como búsqueda manual complementaria de revistas para rastrear ensayos clínicos aleatorizados que no estaban indexados por palabras clave normales, considerando además que el término “síndrome hepatoadrenal” es reciente en la literatura y de amplia variación en relación a insuficiencia adrenal en cirrosis.

En web of Science (WOS) se introdujeron los siguientes términos:

TS= ("Adrenal Insufficiency" AND ("Liver Cirrhosis" OR "Liver Transplantation")).

Los elementos de datos específicos fueron extraídos y recolectados por los dos investigadores (Luna F y Castellanos J) en una matriz de datos única y fueron los siguientes: autores, año de estudio, país, diseño del estudio, duración del seguimiento, características de los pacientes, tamaño de la muestra, métodos de diagnóstico y criterios diagnóstico de síndrome hepatoadrenal, tasa de incidencia, resultados clínicos, complicaciones vinculadas al hígado, tipo de corticoides utilizados, dosis y frecuencia del medicamento.

El análisis de riesgo y error se evaluó mediante la Cochrane colaboración y lista de verificación SIGN para conocer la validez interna y externa de los estudios. Los criterios incluyeron la evaluación de estudios para el sesgo de selección, rendimiento, detección, deserción y sesgo de notificación.

La calidad metodológica de los estudios incluidos, fueron evaluados de forma independiente por los dos investigadores (Luna F y Castellanos J); desacuerdos y discrepancias acerca de los estudios evaluados fueron recopilados y en reuniones de discusión llevados a resolución mediante consenso de discusión por parte de los dos investigadores dejando conclusiones y observaciones específicas al respecto.

6.5 Definición

6.5.1 Definiciones:

Cirrosis Hepática: *Enfermedad hepática crónica irreversible que se confirma por la combinación de signos de fibrosis hepática al menos por 2 estudios de imágenes de alta resolución o biopsia hepática con cambios histopatológicos típicos que conlleva a cicatrización y fibrosis hepática de etiología multifactorial.*

Cirrosis en pacientes críticamente enfermos: *pacientes con diagnóstico confirmado de cirrosis que cumplen con criterios de hipotensión arterial con PAM menor o igual a 65mmHg y que se acompañe de disfunción orgánica.*

Cirrosis en pacientes estables: *pacientes con diagnóstico confirmado de cirrosis que se encuentran sin hipotensión arterial, ni disfunción orgánica, usualmente pacientes evaluados en manejo ambulatorio.*

Falla Hepática Aguda sobre Crónica: *Enfermedad hepática aguda crítica en paciente con presencia de cirrosis.*

Insuficiencia Adrenal: *Síndrome endocrino originado por déficit en la producción de cortisol por parte de las glándulas adrenales en cuyo causa ésta se denominará de etiología primaria; la insuficiencia adrenal secundaria y terciaria hacen referencia al origen de alteración del sistema nervioso central a nivel del eje hipotálamo hipofisiario. Típicamente definida por una respuesta a corticotropina (ACTH) menor de 21ug/dL.*

Síndrome HepatoAdrenal: *Síndrome endocrino existente en pacientes con cirrosis confirmada que cumplen criterios para insuficiencia adrenal mediante test bioquímicos con SD-SST y/o LD-SST.*

6.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Los elementos de datos específicos fueron extraídos y recolectados por los dos investigadores (Luna F y Castellanos J) en una matriz de datos única y fueron los siguientes: autores, año de estudio, país, diseño del estudio, duración del seguimiento, características de los pacientes, tamaño de la muestra, métodos de diagnóstico y criterios diagnóstico de síndrome hepatoadrenal, tasa de incidencia, resultados clínicos, complicaciones vinculadas al hígado, tipo de corticoides utilizados, dosis y frecuencia del medicamento.

El análisis de riesgo y error se evaluó mediante la Cochrane colaboración y lista de verificación SIGN para conocer la validez interna y externa de los estudios. Los criterios incluyeron la evaluación de estudios para el sesgo de selección, rendimiento, detección, deserción y sesgo de notificación.

La calidad metodológica de los estudios incluidos, fueron evaluados de forma independiente por los dos investigadores (Luna F y Castellanos J); desacuerdos y discrepancias acerca de los estudios evaluados fueron recopilados y en reuniones de discusión llevados a resolución mediante consenso de discusión por parte de los dos investigadores dejando conclusiones y observaciones específicas al respecto.

6.7 Plan de procesamiento de muestras biológicas

NO aplica.

6.8 Plan análisis de datos

Los análisis de datos se realizaron utilizando el software R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

R paquetes: revtools y ggplot2.

El desenlace predefinido medido fue la proporción de pacientes con eventos hepáticos relacionados o incidencia de complicaciones. Heterogeneidad estadística entre los datos reportados se evaluó mediante la estadística I^2 . Bajo, moderado y alto grado de heterogeneidad fueron considerados para valores de I^2 de 25, 50 y 75%, respectivamente.

Sin embargo, todos los casos se analizaron utilizando el modelo de efectos aleatorios, ya que la heterogeneidad clínica estaba presente, incluso, si estadísticamente la heterogeneidad no lo era; este enfoque proporcionó más estimaciones conservadoras de la presencia de potencial heterogeneidad. Se utilizó el intervalo de confianza (IC) del 95%. para medir la importancia clínica del beneficio relativo y daño.

6.9 Alcances y límites de la investigación

La presente investigación, permitirá mediante una revisión sistemática de la literatura, evaluar el impacto del estadio de la cirrosis hepática en la mortalidad en pacientes con síndrome hepatoadrenal, analizar los desenlaces clínicos más relevantes que acompañan a la enfermedad hepática crónica, determinar el pronóstico y definir el impacto del tratamiento con corticoides, de forma complementaria obtener consideraciones acerca de la prevalencia del síndrome hepatoadrenal en pacientes con cirrosis hepática.

Permitirá acabar con datos de resultados contradictorios históricamente publicados por estudios aislados, destacar ésta área de la investigación en enfermedades endocrinas como un foco para estudios posteriores; así como sumarse al único documento de revisión

sistemática previamente publicado por Kim en 2017 y definir un área de interés en la Fundación CardioInfantil Instituto de Cardiología que se consolida como uno de los centros más importantes en Colombia para el manejo de alta complejidad de pacientes con enfermedades hepáticas y trasplante hepático.

Como limitaciones del estudio al enfrentarnos a una enfermedad infrecuente y de difícil diagnóstico, considerando el escaso material y creciente número estudios científicos en esta área, es posible encontrar un número limitado de estudios de calidad variable que afecten el tamaño de la muestra y análisis al cuál hemos dirigido la pregunta de investigación.

7. Aspectos éticos

Procedimiento para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos y animales.

Este protocolo se considera como investigación sin riesgo, cumpliendo con las normas científicas, técnicas y administrativas para la salud (resolución n008430 de 1993), dado que emplea y se fundamenta, en investigación documental retrospectiva, sin intervención o modificación intencionada de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

7.1 Equipo de investigación

Investigadores principales:

Fredy Andrés Luna Vela.

Médico especialista en Medicina Interna de la Universidad del Rosario.

Docente de la Universidad del Rosario en el programa de pregrado en Medicina y posgrado en Medicina Interna. Fundación CardioInfantil Instituto de Cardiología FCI-IC.

Editor de la Revista Colombiana de Medicina Interna. Asociación Colombiana de Medicina Interna.

Ganador del premio a Mejor Residente Reinaldo Cabrera Polania - Fundación CardioInfantil Instituto de Cardiología.

Juan Camilo Castellanos De la Hoz

Médico especialista en Medicina Interna de la Universidad del Rosario.
Especialista en Epidemiología de la Universidad del Rosario.
Subespecialista en Nefrología de la Universidad del Rosario.

7.2 Categoría de la investigación

Según resolución No 008430 de 1993: 1) investigación sin riesgo. Al tratarse de revisión sistemática de la literatura sin intervenciones directas en pacientes.

8. Administración del proyecto

8.1 Presupuesto

Aspectos financieros, del proyecto de investigación el cual se llevara a cabo entre abril de 2020, y diciembre de 2021; los siguientes valores se refieren en pesos, dichos costos se asumirán por el investigador principal, sin aporte de la instituciones y/o patrocinio de terceros. (Ver anexo 1, tabla 2).

8.2 Cronograma

El siguiente diagrama de Gantt, se planteo la realización de actividades considerando el primer año como 2020. (Ver anexo 1, tabla 3)

9. Resultados

Mediante la estrategia de búsqueda anteriormente descrita obtuvimos inicialmente trescientos treinta y seis [336] estudios hasta diciembre de 2020 identificados. Después de eliminar sesenta y tres resultados [63] duplicados, doscientos setenta y dos [272] artículos fueron revisados, de los cuales doscientos cuarenta y cuatro [244] fueron excluidos considerando que no cumplían con las características necesarias en relación al objetivo del estudio así: (148 duplicados, 23 resúmenes de conferencias, 73 no ensayos clínicos), con lo cual, 28 artículos fueron definidos potencialmente relevantes para revisión.

Posteriormente de estos 28 artículos, 27 fueron excluidos considerando que: 3 correspondían a editoriales, 24 artículos con análisis de desenlaces no pertinentes a la pregunta de investigación de nuestro estudio; por tanto, finalmente solo un estudio cumplía con las características de síntesis cualitativa ideales para nuestro objetivo de la investigación (10), el cual fue incluido en el análisis específico (Figura 1, Gráfica 1-2).

El estudio resultante para análisis específico se trata de un estudio prospectivo, observacional del año 2011 realizado en Grecia por Triantos y colaboradores (10), cuyo objetivo fue evaluar la función adrenal en pacientes con cirrosis inestable versus estable. Incluyó 3 grupos de análisis así: grupo 1 pacientes con cirrosis y sangrado variceal $n=20$, grupo 2 pacientes con cirrosis estable $n=60$ y grupo 3 pacientes sanos $n=14$. (Tabla 1).

La insuficiencia adrenal se diagnosticó utilizando test estándar de synacthen (SST), según los niveles máximos de cortisol $\leq 18 \mu\text{g/dL}$ en pacientes sin estrés o delta máximo (Δ_{max}) $< 9 \mu\text{g/dL}$ o un nivel de cortisol total $< 10 \mu\text{g/dL}$ en pacientes con estrés fisiológico por sangrado.

Usando test corto de synacthen de baja dosis (LDSST), el diagnóstico se basó en concentraciones máximas de cortisol $\leq 18 \mu\text{g/dL}$ en pacientes sin estrés y $< 25 \mu\text{g/dL}$ (ó $\Delta_{\text{max}} < 9 \mu\text{g/dL}$) en pacientes con hemorragia por várices. Se evaluó pacientes con niveles de albúmina sérica $> 2,5 \text{ g/dL}$, para evaluar indirectamente la unión al cortisol.

Los pacientes con hemorragia por várices tenían concentraciones basales medias más altas de cortisol ($15,4 \mu\text{g/dL}$) que los pacientes cirróticos estables ($8,7 \mu\text{g/dL}$, $P = 0,001$) ó los voluntarios sanos ($10,1 \mu\text{g/dL}$, $P = 0,01$). Los pacientes con hemorragia por várices tuvieron

concentraciones máximas medianas de cortisol más altas que los pacientes cirróticos estables (resultados de SST de 32,7 frente a 21 µg/dl, $p = 0,001$; resultados de LDSST de 9,3 frente a 8,1 µg/dL; no significativos), sin diferencias en $\Delta_{\max}$ en cualquiera de las dos pruebas. Estas diferencias fueron mayores con el sangrado por várices que en pacientes cirróticos estables con insuficiencia adrenal. El subanálisis de pacientes con niveles de albúmina $>2,5$ g/dl no modificó estas diferencias.

Entre los pacientes analizados por SST, 6 de 20 con sangrado por várices presentaron síndrome hepatoadrenal prevalencia del 30 %, en comparación con 3 de 10 controles con cirrosis (30%; P no significativa [ns]). Hubo importantes diferencias entre pacientes con sangrado variceal y controles con cirrosis, respectivamente: niveles de albúmina sérica de 2,8 g/dL (2,3 a 3,7) frente a 3,3 mg/dl (1,5 a 3,7; p 0,05), cortisol inicial niveles de 15,4 g/dL (3,1 a 29,3) versus 8,7 g/dL (6,4 –15,3; p 0,001) y niveles máximos de cortisol de 32,7 g/dl (16,9 a 41,4) versus 21 g/dL (11,6 –24,8; P 0,0001). Pacientes con varices el sangrado y los controles con cirrosis no difirieron significativamente en máx.: 15,4 g/dL (0,2 a 31,9) frente a 12,7 g/dL (8,3–18,6; P ns).

Once de 20 pacientes con hemorragia por várices tuvieron sangrado en el momento del ingreso, pero este no se asoció con insuficiencia adrenal (LDSST, P 1.0 y SST, P .1). Entre pacientes con sangrado de várices, resultados anormales de la SST o LDSST, en comparación con los resultados normales, no se asociaron con curso clínico o resultados negativos tales como: recurrencia del sangrado a las 6 semanas, muerte por hemorragia, mortalidad total, días de hospitalización, unidades de glóbulos rojos transfundidos o infecciones. Entre los 11 pacientes con sangrado severo, 5 tuvieron síndrome hepatoadrenal, según estudio bioquímico con SST, y todos necesitaron más de 3 U de sangre, en comparación con 2 de 6 que no se determinó que tuvieran IA, según la SST (p 0,02).

10. Discusión

Esta revisión sistemática confirma que la disfunción cortical suprarrenal es más frecuente en el grupo de pacientes con cirrosis inestable como aquellos con sangrado variceal activo o reciente versus los pacientes con cirrosis hepática estable con el mismo grado de disfunción hepática. También documentamos que la prevalencia de síndrome hepatoadrenal se incrementa en pacientes con cirrosis que padecen enfermedades críticas agudas como sepsis, choque séptico y sangrado por várices en comparación con los casos de enfermedades no críticas. Además, la cirrosis con síndrome hepatoadrenal se asocia con peores resultados clínicos y mayores complicaciones en comparación con la cirrosis sin presencia del síndrome.

Nuestro análisis también relaciona que la terapia con corticoesteroides podría tener un efecto beneficioso en pacientes críticamente enfermos con cirrosis en términos de tasa de supervivencia hospitalaria.

Como mejor soporte de calidad en información científica, esta es la segunda revisión sistemática exhaustiva para abordar ampliamente el impacto del síndrome hepatoadrenal en desenlaces clínicos en cirrosis. Nuestro estudio se suma al cuerpo en crecimiento de evidencia que apoya el concepto de “Síndrome Hepato-Adrenal” como una entidad clave en el abordaje y tratamiento de pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada y en lista de trasplante hepático (4, 6,11); lo que sugiere que la insuficiencia suprarrenal puede ser una característica de la enfermedad hepática crónica y con una patogénesis diferente a la que ocurre tanto en la insuficiencia adrenal primaria como en el choque séptico.

Existe importante evidencia que indica la presencia de la disfunción corticosuprarrenal en contexto de cirrosis [9,11-16, 19-21, 24,25]. En línea con los resultados de estudios previos, nuestro análisis soporta que, en general, hasta la mitad de los pacientes con cirrosis inestable pueden presentar síndrome hepatoadrenal. Aunque los mecanismos por los cuáles la enfermedad hepática conduce a la disfunción adrenocortical no han sido aclaradas, se han planteado varias hipótesis. Primero, el daño suprarrenal estructural causado por hemorragia y necrosis pueden inducir insuficiencia adrenal en pacientes cirróticos. En segundo lugar, un estudio reciente demostró que pacientes críticamente enfermos muestran hipercortisolemia a través de una reducción en la descomposición del cortisol debido a la infraexpresión e

hipoactividad de enzimas metabolizadoras de cortisol. Hiperkortisolemia durante una enfermedad crítica puede inducir una respuesta baja de cortisol a la estimulación con corticotropina [26].

Finalmente, las citoquinas inflamatorias inducen una isoforma dominante negativa del receptor de glucocorticoide, que disminuye su acción y por lo tanto induce "resistencia" tisular a los glucocorticoides (27).

Estudios anteriores mostraron una amplia variación en la prevalencia del síndrome hepatoadrenal entre 10% al 87% en pacientes con cirrosis dependiente de la severidad de la enfermedad por Child Pugh Score y MELD. Por ejemplo, Acevedo et al. [16] informaron una prevalencia del 26% en pacientes con cirrosis descompensada, mientras que en pacientes cirróticos con choque séptico, la prevalencia fue del 76% [19]. Con respecto al enfoque diagnóstico para síndrome hepatoadrenal en cirrosis, encontramos que la prevalencia del síndrome fue más frecuente cuando se utilizó LD-SST como método diagnóstico en comparación con SD-SST.

Generalmente, se ha considerado SD-SST con 250 ug de ACTH es la herramienta "estándar de oro" para establecer diagnóstico de insuficiencia adrenal en la práctica clínica [28]. Sin embargo, un estudio reciente sugirió que LD-SST con 1 ug de ACTH representa un estímulo más fisiológico para la corteza suprarrenal y es un indicador más sensible de función suprarrenal subóptima [29,30]. Por esta razón, LD-SST puede ser una prueba más apropiada en pacientes con cirrosis sin enfermedad crítica, para quienes el deterioro de la función suprarrenal puede ser subclínico. Por el contrario, SD-SST puede ser una mejor prueba para pacientes con enfermedad hepática con descompensación. Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren que la necesidad de estandarizar la prueba de ACTH apropiada para varios escenarios clínicos.

Los corticoesteroides se utilizan actualmente para pacientes con choque séptico, particularmente aquellos con una mala respuesta a fluidos y vasopresores; estado clínico actualmente definido como síndrome de insuficiencia a corticoesteroides relacionada a enfermedad crítica (CIRCI) (22).

Pocos estudios han investigado los efectos del tratamiento con corticosteroides en términos de desenlaces clínicos en pacientes críticamente enfermos con cirrosis. Adicionalmente, los resultados con respecto a los efectos de los corticosteroides en sepsis y cirrosis han sido inconsistente.

De la información analizada en nuestro estudio, la administración de corticosteroides redujo la necesidad de fármacos vasoactivos en pacientes cirróticos graves con hepatitis aguda o crónica y enfermedad renal aguda. Respecto a la relación entre uso de dosis bajas de hidrocortisona y tiempo de recuperación del choque, así como tasa de supervivencia hospitalaria en pacientes sépticos con cirrosis, observamos una significativa diferencia en las tasas de supervivencia hospitalaria entre los grupos después administrar dosis bajas de hidrocortisona. Aunque no fue estadísticamente significativa, observamos una diferencia en las tasas de resolución de choques y supervivencia en unidades de cuidados intensivos entre pacientes tratados con hidrocortisona en dosis bajas en comparación con los que no reciben la misma terapia.

Sin embargo, en relación a la seguridad de este tratamiento, un aumento de la frecuencia de infección puede conducir a un aumento de la mortalidad intrahospitalaria. De hecho, estudios acerca del uso de esteroides en pacientes sépticos ha demostrado, que las dosis altas de corticosteroides, a corto plazo durante choque séptico aumenta el riesgo de infecciones oportunistas y la mortalidad (31).

Vu Trenton et al., confirmó que el uso de hidrocortisona determina un menor número de días de vasopresor, menor mortalidad (22.5% vs 50% $p=0.002$) y similar riesgo de infecciones. Por lo cuál en pacientes con cirrosis que cumplen criterios de IA seleccionados el uso de HC impacta en términos de requerimiento de vasopresor y desenlaces duros como lo son días de estancia en unidad de cuidado intensivo (UCI) y mortalidad (32).

Las limitaciones de nuestro estudio las cuáles son múltiples requieren discusión especial, entre ellas, primero, las características de los estudios incluidos no fueron completamente consistentes considerando la amplia heterogeneidad de los mismos, con variada calidad epidemiológica que se convirtió en un factor negativo para la obtención de artículos elegibles

y que pudieran responder nuestra pregunta principal de la investigación; incluyendo principalmente: diseño de los estudios, características de los pacientes, múltiples etiologías de cirrosis y metodología de los mismos. En segundo lugar, el número limitado de estudios que se incluyeron y los relativamente pequeños tamaños de muestra también impone una limitación en nuestro análisis dado que interfiere en las consideraciones de análisis de prevalencia y desenlaces clínicos como mortalidad, lo anterior favorecido por ser una entidad infrecuente y de difícil diagnóstico que determina complicaciones cuando se evalúan términos de prevalencia.

En tercer lugar, no pudimos realizar metanálisis dado que el resultado final se redujo a tan solo un estudio que cumplía con responder la pregunta planteada y por ende impidió la realización del metanálisis.

Por tanto, el obtener un solo estudio que respondiera la pregunta principal de nuestra investigación se convierte en la principal limitación de nuestro trabajo investigativo, dado que nos evitó poder llegar al desarrollo de metanálisis y reconfirma las limitaciones que teníamos identificadas desde el inicio del estudio y replantea la necesidad mundial de estudios que se dirijan a responder esta incertidumbre científica, con estudios que dispongan de un mayor número de pacientes incluidos en el diseño muestral, así como mejor calidad epidemiológica; los cuáles idealmente en el futuro nos permitan concluir consideraciones científicas específicas para el manejo y tratamiento de pacientes con cirrosis hepática. Lo cual se suma a uno de los objetivos de la continuidad como línea de investigación de enfermedades endocrinas en los pacientes cirróticos dada la disponibilidad de trabajo en un centro de trasplante hepático nacional como lo es la Fundación CardioInfantil de la mano de la Universidad del Rosario y el programa de Endocrinología-GastroEnterología.

Cuarto, planteamos que no se logró evaluar la influencia de aspectos como experiencia con la tecnología de análisis de cortisol sérico, infraestructura del laboratorio y precisión bioquímica de las mediciones de cortisol sérico debido a la ausencia de estos datos en los documentos originales.

En conclusión, la disfunción suprarrenal, definida por niveles anormales de cortisol medidos sea por LDSST o SST, es común entre los pacientes con cirrosis y hemorragia por várices, en comparación con pacientes estables con cirrosis y un grado similar de disfunción hepática. El nivel basal más alto de cortisol en pacientes con sangrado por várices, en comparación con pacientes estables con cirrosis, indica que el sangrado de várices induce síndrome hepatoadrenal.

Se necesitan más estudios para evaluar la función suprarrenal en pacientes con cirrosis, la importancia clínica de los niveles anormales de ACTH e insuficiencia adrenal sólo puede determinarse en un ensayo clínico en el que los pacientes con sangrado por várices reciben suplementos de corticosteroides, al igual que los pacientes con sepsis.

La insuficiencia adrenal en cirrosis hepática se asocia con tasas de supervivencia más bajas y aparición de complicaciones tales como sangrado y ascitis. Además, sugiere que el tratamiento con corticosteroides puede tener un efecto beneficioso sobre las tasas de supervivencia hospitalaria y mortalidad.

Son necesarios más estudios prospectivos de mejor calidad epidemiológica que permitan aclarar el impacto en la mortalidad y otros desenlaces de vital trascendencia de nuestros pacientes con cirrosis y síndrome hepatoadrenal, así como el efecto de la suplementación con corticoesteroides como tratamiento de elección en pacientes con enfermedad hepática, descompensación aguda, enfermedad crítica en UCI o estables en lista de trasplante hepático.

11. Referencias

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. Lancet. 2014 May 17;383(9930):1749-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24480518

2. Peterson Re. Adrenocortical steroid metabolism and adrenal cortical function in liver disease. *J Clin Invest.* 1960;39(2):320-331. doi:10.1172/JCI104043
3. Marik PE, Gayowski T, Starzl TE; Hepatic Cortisol Research and Adrenal Pathophysiology Study Group. The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. *Crit Care Med.* 2005 Jun;33(6):1254-9. doi: 10.1097/01.ccm.0000164541.12106.57.
4. Trifan A, Chiriac S, Stanciu C. Update on adrenal insufficiency in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2013 Jan 28;19(4):445-56. doi: 10.3748/wjg.v19.i4.445. PMID: 23382623; PMCID: PMC3558568.
5. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003 Feb 20;348(8):727-34. doi: 10.1056/NEJMra020529. PMID: 12594318.
6. Kim G, Huh JH, Lee KJ, Kim MY, Shim KY, Baik SK. Relative Adrenal Insufficiency in Patients with Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2017 Apr;62(4):1067-1079. doi: 10.1007/s10620-017-4471-8. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28176190.
7. Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(2):293-viii. doi:10.1016/j.ecl.2005.01.002
8. Spadaro L, Noto D, Privitera G, et al. Apolipoprotein AI and HDL are reduced in stable cirrhotic patients with adrenal insufficiency: a possible role in glucocorticoid deficiency. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(3):347-354. doi:10.3109/00365521.2014.985707
9. Marik PE. Adrenal-exhaustion syndrome in patients with liver disease. *Intensive Care Med.* 2006;32(2):275-280. doi:10.1007/s00134-005-0005-5
10. Triantos CK, Marzigie M, Fede G, Michalaki M, Giannakopoulou D, Thomopoulos K, Garcovich M, Kalafateli M, Chronis A, Kyriazopoulou V, Jelastopoulou E, Nikolopoulou V, O'Beirne J, Burroughs AK. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jul;9(7):595-601. doi: 10.1016/j.cgh.2011.03.033. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21545846.

11. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Germani G, Tsochatzis E, Thomas M, Bouloux PM, Burroughs AK, Purrello F. Adrenocortical dysfunction in liver disease: a systematic review. *Hepatology*. 2012 Apr;55(4):1282-91. doi: 10.1002/hep.25573. PMID: 22234976.
12. Thevenot T, Borot S, Remy-Martin A, Sapin R, Cervoni JP, Richou C, Vanlemmens C, Cleau D, Muel E, Minello A, Tirziu S, Penfornis A, Di Martino V, Monnet E. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients using concentration of serum-free and salivary cortisol. *Liver Int*. 2011 Mar;31(3):425-33. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02431.x. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21281437.
13. Tan T, Chang L, Woodward A, McWhinney B, Galligan J, Macdonald GA, Cohen J, Venkatesh B. Characterising adrenal function using directly measured plasma free cortisol in stable severe liver disease. *J Hepatol*. 2010 Nov;53(5):841-8. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.020. Epub 2010 Jul 17.
14. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Scicali R, Vasianopoulou P, Thalassinos E, Martin N, Thomas M, Purrello F, Burroughs AK. Comparison of total cortisol, free cortisol, and surrogate markers of free cortisol in diagnosis of adrenal insufficiency in patients with stable cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Mar;12(3):504-12.e8; quiz e23-4. doi: 10.1016/j.cgh.2013.08.028. Epub 2013 Aug 24. PMID: 23978347.
15. Galbois A, Rudler M, Massard J, Fulla Y, Bennani A, Bonnefont-Rousselot D, Thibault V, Reignier S, Bourrier A, Poynard T, Thabut D. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: salivary cortisol should be preferred. *J Hepatol*. 2010 Jun;52(6):839-45. doi: 10.1016/j.jhep.2010.01.026. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20385427.
16. Acevedo J, Fernández J, Prado V, Silva A, Castro M, Pavesi M, Roca D, Jimenez W, Ginès P, Arroyo V. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology*. 2013 Nov;58(5):1757-65. doi: 10.1002/hep.26535. Epub 2013 Aug 7. Erratum in: *Hepatology*. 2015 Jun;61(6):2121. PMID: 23728792.
17. Wang C, Sun J, Zheng J, Guo L, Ma H, Zhang Y, Zhang F, Li E. Low-dose hydrocortisone therapy attenuates septic shock in adult patients but does not reduce

- 28-day mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2014 Feb;118(2):346-357. doi: 10.1213/ANE.0000000000000050. PMID: 24445635
18. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerf B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28101605.
 19. Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, Tamim HM, Rishu AH, Al-Abdulkareem A, Knawy BA, Hajeer AH, Tamimi W, Cherfan A. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):1971-7. doi: 10.1503/cmaj.090707. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21059778; PMCID: PMC3001503.
 20. Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, Lacy AM, Ginès P, Arroyo V. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology*. 2006 Nov;44(5):1288-95. doi: 10.1002/hep.21352. PMID: 17058239.
 21. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int*. 2003 Apr;23(2):71-7. doi: 10.1034/j.1600-0676.2003.00813.x. PMID: 12654129.
 22. Annane D, Pastores SM, Rochwerf B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017 [published correction

- appears in *Intensive Care Med.* 2018 Feb 23;:]. *Intensive Care Med.* 2017;43(12):1751-1763. doi:10.1007/s00134-017-4919-5
23. Vu T, Vallabh M, Laine G. Adrenal Insufficiency and Response to Stress Dose Hydrocortisone in Patients With Cirrhosis and Vasopressor Dependency Using Cirrhosis-Specific Cortisol Thresholds [published online ahead of print, 2020 Jan 12]. *Ann Pharmacother.* 2020;1060028019900266. doi:10.1177/1060028019900266
 24. Graupera I, Pavel O, Hernandez-Gea V, Ardevol A, Webb S, Urgell E, Colomo A, Llaó J, Concepción M, Villanueva C. Relative adrenal insufficiency in severe acute variceal and non-variceal bleeding: influence on outcomes. *Liver Int.* 2015 Aug;35(8):1964-73. doi: 10.1111/liv.12788. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25644679.
 25. Tsai MH, Huang HC, Peng YS, Chen YC, Tian YC, Yang CW, Lien JM, Fang JT, Wu CS, Lee FY. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in cirrhotic patients with acute gastroesophageal variceal bleeding: risk factors and association with outcome*. *Crit Care Med.* 2014 Dec;42(12):2546-55. doi: 10.1097/CCM.0000000000000544. PMID: 25083978.
 26. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, Vanwijngaerden YM, Spriet I, Wouters PJ, Vander Perre S, Langouche L, Vanhorebeek I, Walker BR, Van den Berghe G. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med.* 2013 Apr 18;368(16):1477-88. doi: 10.1056/NEJMoa1214969. Epub 2013 Mar 19. PMID: 23506003; PMCID: PMC4413428.
 27. Webster JC, Oakley RH, Jewell CM, Cidlowski JA. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Jun 5;98(12):6865-70. doi: 10.1073/pnas.121455098. Epub 2001 May 29. PMID: 11381138; PMCID: PMC34444.
 28. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice

Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Feb;101(2):364-89. doi: 10.1210/jc.2015-1710. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26760044; PMCID: PMC4880116.

29. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, Choi CH, Clayton RN, Courtney CH, Gonc EN, Maghnie M, Rose SR, Soule SG, Tordjman K; Consortium for Evaluation of Corticotropin Test in Hypothalamic-Pituitary Adrenal Insufficiency. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov;93(11):4245-53. doi: 10.1210/jc.2008-0710. Epub 2008 Aug 12. PMID: 18697868.
30. Piano S, Favaretto E, Tonon M, Antonelli G, Brocca A, Sticca A, Mareso S, Gringeri E, Scaroni C, Plebani M, Russo FP, Burra P, Cillo U, Angeli P. Including Relative Adrenal Insufficiency in Definition and Classification of Acute-on-Chronic Liver Failure. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 May;18(5):1188-1196.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2019.09.035. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31589973.
31. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. Ann Intern Med. 2004 Jul 6;141(1):47-56. doi: 10.7326/0003-4819-141-1-200407060-00014. PMID: 15238370.
32. Vu T, Vallabh M, Laine G. Adrenal Insufficiency and Response to Stress Dose Hydrocortisone in Patients With Cirrhosis and Vasopressor Dependency Using Cirrhosis-Specific Cortisol Thresholds [published online ahead of print, 2020 Jan 12]. Ann Pharmacother. 2020;1060028019900266. doi:10.1177/1060028019900266

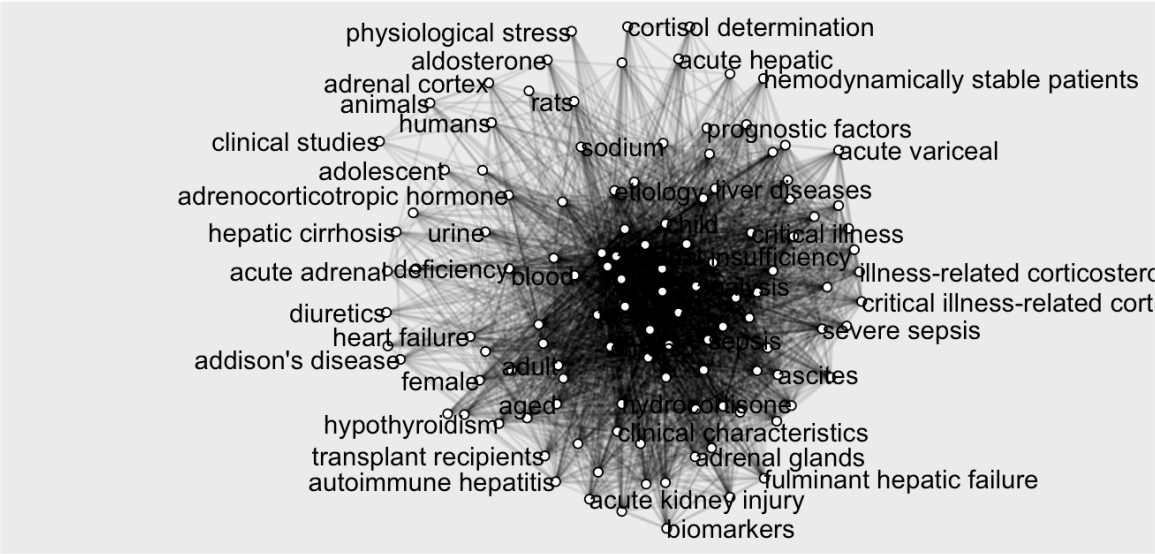
12. Anexos

Anexo 1.

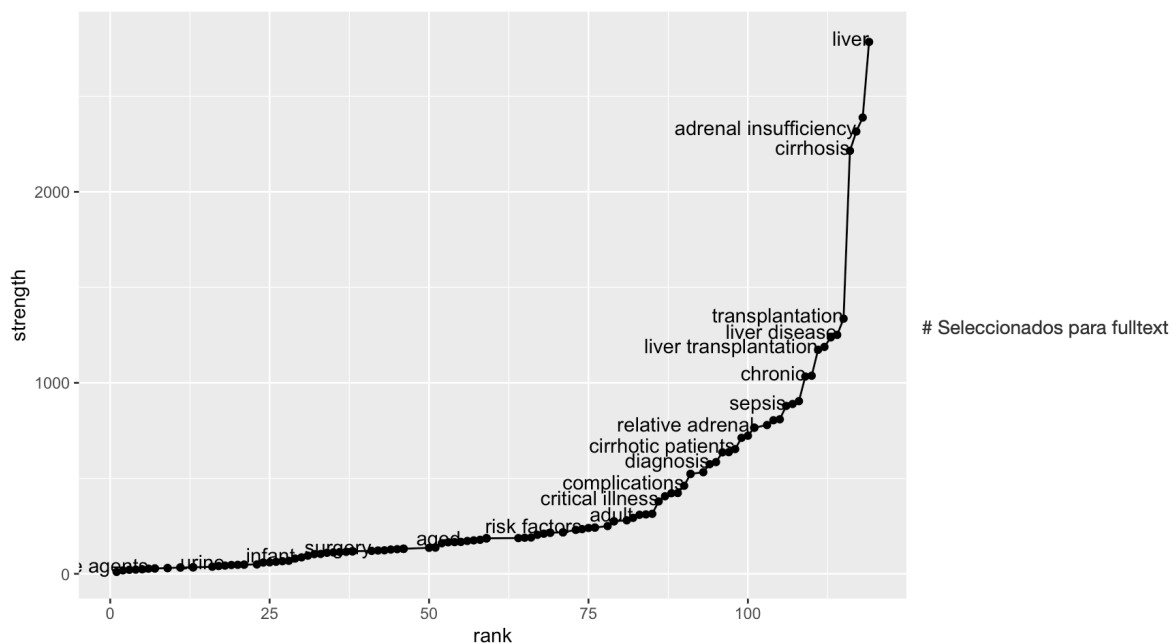
Tabla de Presupuesto.

Rubros / Fuentes	Cantidad	Descripción	Valor Individual	Valor Total	Otras
Personal					

Construcción del protocolo de investigación										
Sometimiento del protocolo a comités										
Recolección de los datos										
Análisis de base de datos										
Análisis estadístico de datos										
Informe final y conclusiones										
Publicación de los resultados del trabajo										



Gráfica 1. Mapa de tendencia de términos clave asociado a ecuación de metabúsqueda.



Gráfica 2. Gráfica de términos en ecuación de metabúsqueda.

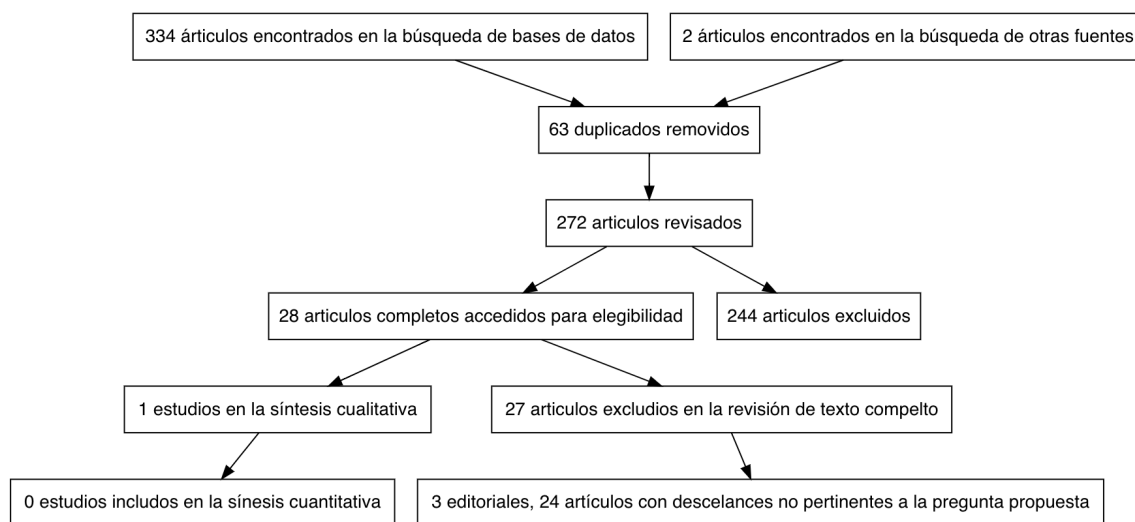


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

Tabla 1. Resumen de estudios.

Pacientes o población: Pacientes con cirrosis sangrado variceal y síndrome hepatoadrenal

Escenario clínico: Hospitalización, unidad de cuidado intensivo

Intervención: estudio de insuficiencia adrenal (SST- LDSST)

Comparador: Pacientes con cirrosis estable

Referencia: (10)

Desenlace	Resultados	Nº Pacientes	Calidad de la Evidencia	Comentarios
Insuficiencia adrenal	6/10 vs 3/10 (60%) vs 24/50 (48%)	80	Moderada	Mayor prevalencia de síndrome hepatoadrenal en grupo de cirrosis inestable
Child Pugh Score	(0/10 Child–Pugh class A, P=. 001; 10 of 18 Child–Pugh class B, 55%, P= ns; 15 of 22 Child–Pugh class C, 68%, P= ns).	80	Moderada	No se presentó diferencias significativas en el grado de severidad de la cirrosis
Cortisol basal	15 ug/dL (3.1-21.8) vs 9.5	80	Moderada	Pacientes con cirrosis inestable tienen niveles más

Desenlace	Resultados	Nº Pacientes	Calidad de la Evidencia	Comentarios
	ug/dL (3.6 – 42.8); P= ns			elevados de cortisol basal y pico en relación a hiperactividad de eje HPA y demuestra su alteración como fundamento patogénico del síndrome hepatoadrenal
Pico de cortisol	20.1 ug/dL, (9.7–28.3) vs 13.8 ug/dL, (9.4 –17.5); P= ns	80	Moderada	Pacientes con cirrosis inestable tienen niveles más elevados de cortisol basal y pico en relación a hiperactividad de eje HPA y demuestra su alteración como fundamento patogénico del síndrome hepatoadrenal
Delta cortisol máximo	6.3 ug/dL,	80	Moderada	Similares concentraciones del

Desenlace	Resultados	Nº Pacientes	Calidad de la Evidencia	Comentarios
	(0.1–14.5) vs 6.4 ug/dL, (1.8–11.6); P=ns			delta del cortisol en ambos grupos
INR	1.6 (1.5–1.8) vs 1.4 (1.3–1.7) [P=.001]	80	Moderada	Mayor compromiso de coagulación en contexto de cirrhosis inestable
Albúmina	1.4 (0.9–5.5) vs 2.7 (0.4–15.5) [P=.001]	80	Moderada	Peores concentraciones séricas de albúmina se relacionan con menor colesterol HDL y éste a su vez con menor biodisponibilidad de cortisol