

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**MEDICIÓN DE NIVELES DE CORTISOL SÉRICO EN PACIENTES ADULTOS CON
DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS ALCOHÓLICA.**

Por

DR. RAÚL ALBERTO JIMÉNEZ CASTILLO

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA DIGESTIVA**

FEBRERO, 2024

**MEDICIÓN DE NIVELES DE CORTISOL SÉRICO EN PACIENTES ADULTOS CON
DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS ALCOHÓLICA.**

Aprobación de la tesis:



**Dr. Carlos Alejandro Cortez-Hernández
Director de tesis**



**Dr. Joel Omar Jáquez-Quintana
Co-Director de tesis**



**Dr. Héctor Jesús Maldonado-Garza
Jefe de Servicio**



**Dr. Joel Omar Jáquez-Quintana
Coordinador de Enseñanza de Gastroenterología**



**Dr. Carlos Alejandro Cortez-Hernández
Coordinador de Investigación de Gastroenterología**



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

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A Dios, mi familia, amigos y maestros.

Contenido

CAPÍTULO I	2
RESUMEN	2
CAPÍTULO II	4
INTRODUCCIÓN	4
CAPÍTULO III	9
HIPÓTESIS	9
CAPÍTULO IV	10
OBJETIVOS	10
CAPÍTULO V	11
MATERIAL Y MÉTODOS	11
CAPÍTULO VI	18
RESULTADOS	18
Tablas de Contenido	21
CAPÍTULO VII	26
DISCUSIÓN	26
CAPÍTULO VIII	30
CONCLUSIÓN	30
CAPÍTULO IX	31
BIBLIOGRAFÍA	31
CAPÍTULO X	35
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	35

CAPÍTULO I

RESUMEN

Dr. Raúl Alberto Jiménez Castillo

febrero 2024

Universidad Autónoma de Nuevo León

Título: Medición de niveles de cortisol sérico en pacientes adultos con diagnóstico de hepatitis alcohólica.

Número de páginas: 35

Candidato al grado de MEDICO SUBESPECIALISTA en Gastroenterología y Endoscopía Digestiva.

Área de estudio: Gastroenterología.

La insuficiencia adrenal (IA) es frecuente en pacientes con cirrosis hepática y afecta a su pronóstico. Existen escasos datos sobre la IA en pacientes con hepatitis alcohólica (HA). Documentamos los niveles séricos de cortisol en pacientes con HA, analizamos su utilidad en el pronóstico clínico y los comparamos con las puntuaciones pronósticas convencionales. Se seleccionaron adultos con un primer episodio de AH. Tras obtener el cortisol sérico basal, se recogió una muestra de suero 60 minutos después de la administración de cosintropina ion para medir el nivel de cortisol. El nivel de cortisol delta fue la diferencia entre el cortisol sérico basal y 60 minutos después de la estimulación con ACTH. Se calcularon el modelo para la hepatopatía terminal-sodio (MELD Na), la función discriminante de Maddrey

(MDF), la edad-bilirrubina-INR-creatinina (ABIC) y las puntuaciones de hepatitis alcohólica de Glasgow (GAH). Se trazó la curva receiver operator characteristic (curva ROC) para evaluar el mejor valor de corte del delta cortisol y las puntuaciones pronósticas convencionales que mejor predicen la mortalidad a 30 días en pacientes con HA. Se incluyeron 32 sujetos con un primer episodio de HA. Se utilizó la puntuación MDF para agrupar a los pacientes según su gravedad. Siete (22,6%) pacientes tuvieron HA leve y 24 (77,4%) HA grave. Diez (32,3%) fallecieron en nuestra cohorte. Los pacientes que fallecieron tenían un nivel medio de delta cortisol de 6,30 ($\pm 3,32$) $\mu\text{g/dL}$ frente a 10,35 ($\pm 5,16$) $\mu\text{g/dL}$ en los que sobrevivieron ($p=0,031$). La capacidad discriminativa del delta cortisol y la puntuación ABIC fueron clínicamente aceptables para la mortalidad a 30 días, con un área bajo las curvas características operativas del receptor (AUROC) de 0,723 y 0,605, respectivamente. Los demás sistemas de puntuación probados tuvieron una capacidad discriminativa deficiente (AUROC < 0,6). La supervivencia global a los 30 días de los pacientes con delta cortisol $\leq 11,02$ fue del 56,5% frente al 100,0% en aquellos con un nivel superior ($p=0,026$). El cortisol delta parece ser un destacado predictor de supervivencia a corto plazo en pacientes con HA.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Marco teórico:

1. Marco Teórico

Definición de hepatitis alcohólica

La hepatitis alcohólica es un trastorno caracterizado por un abrupto inicio de ictericia tras el consumo excesivo de alcohol. Esta entidad se caracteriza clínicamente por síntomas constitucionales como fatiga, puede haber la presencia de hepatalgia, ascitis, fiebre e ictericia. La historia de consumo de alcohol que se encuentra activo al menos dentro de las 8 semanas previas a la presentación clínica debe estar presente.

La prevalencia de la hepatitis alcohólica es de 20% de los pacientes alcohólicos que son hospitalizados.¹

Alrededor del 50% de los pacientes con hepatitis alcohólica tienen cirrosis hepática al diagnóstico. Los pacientes con hepatitis alcohólica severa generalmente tienen un pobre pronóstico con una mortalidad del 50% a los 28 días y aquellos con una enfermedad no severa alcanzan una mortalidad del 15%.²

La insuficiencia suprarrenal en la cirrosis es una entidad reconocida y ocurre debido a una producción reducida de esteroides o una resistencia de los tejidos a éstos debido a un estado inflamatorio sistémico.^{3, 4}

La insuficiencia suprarrenal en la cirrosis compensada y descompensada se encuentra en aproximadamente el 60% de los pacientes.⁵ Este hipocortisolismo puede estar ligado a un peor desenlace ya que durante la

etapa aguda de la enfermedad se espera un aumento del nivel sérico de cortisol como una respuesta protectora del organismo.⁶

La hepatitis alcohólica se asocia con un nivel incrementado de endotoxinas y mediadores proinflamatorios similar a los encontrados en sepsis. Los esteroides reducen la mortalidad en paciente con hepatitis alcohólica severa, por lo que teorizamos que la insuficiencia suprarrenal se encuentre ligada a la hepatitis alcohólica afectando su pronóstico. El objetivo del presente protocolo es documentar la prevalencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con hepatitis alcohólica y analizar su correlación con la severidad y supervivencia de dicha enfermedad.

2. Antecedentes

La hepatitis alcohólica es una condición frecuente en la población mexicana, que suele caracterizarse por insuficiencia hepática aguda sobre crónica importante

reacción inflamatoria sistémica y fallo multiorgánico; que en la variante grave de la enfermedad implica una elevada mortalidad.

La hepatitis o esteatohepatitis por alcohol tiene un amplio espectro clínico que va desde el estado asintomático, con mínimos síntomas o signos clínicos de enfermedad en su forma leve, hasta un cuadro caracterizado por falla hepática aguda sobre crónica en su forma grave^{7, 8}. La HA grave se define por una función modificada de Maddrey ≥ 32 o por un puntaje de MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) igual o mayor a 21⁷. Su mortalidad a tres meses es elevada, pero variable en función de la población estudiada.

Sidhu SS et al. estiman la mortalidad a tres meses, en HA, de 30-70% ⁹. En algunas poblaciones, particularmente las europeas, la mortalidad general por HA es baja. En el estudio *STeroids Or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis* (STOPAH) la mortalidad a 28 días osciló entre 13.5% y 19.4% ¹⁰.

En México, un estudio multicéntrico que incluyó 175 pacientes de cuatro diferentes hospitales, encontró que 121 (69%) pacientes tenían cirrosis subyacente, 125 (71%) pacientes desarrollaron al menos una complicación durante la hospitalización: Insuficiencia renal aguda (IRA) 43%, infecciones 48%, encefalopatía hepática (EH) 49% y hemorragia gastrointestinal 17%. La mortalidad global intrahospitalaria y a 90 días fue de 36% y 51%, respectivamente. Las principales causas de mortalidad a 90 días fueron: sepsis 20%, falla hepática 24% y falla multiorgánica 46%. En este mismo estudio se demostró que la cantidad consumida de alcohol tiene impacto negativo en la supervivencia de los pacientes; así, los pacientes con un consumo de alcohol > 120 g/día fallecieron en un 76% vs. 46% de los pacientes que consumieron menores cantidades de alcohol ($p < 0.0001$). La mortalidad en pacientes mexicanos clasificados como ABIC (*Age-Bilirubin-INR-Creatinine*) B y C fue tan alta como 50% y 81%, respectivamente ¹¹.

Otro factor de mal pronóstico relacionado a mayor mortalidad en pacientes mexicanos es la malnutrición. Un estudio que incluyó 76 pacientes con HA, de los cuales tenían cirrosis subyacente el 76.3%, y en quienes se evaluó el estado nutricional mediante la Valoración Global Subjetiva (VGS), se encontró que 38 (50%) presentaban malnutrición severa, 22 (28.9%) se encontraban en riesgo de malnutrición y solo 16 (21.1%) estaban bien

nutridos. La mortalidad global a 30 días fue de 60.5% y en el análisis multivariado mediante regresión logística se evidenció que la presencia de malnutrición severa se asocia con mortalidad temprana (30 días): razón de momios (RM) = 6.4; (IC 95%: 1.9-22.1); $p = 0.003$ ¹². Sin embargo, poco se ha investigado acerca de la relación entre niveles de cortisol y pronóstico en hepatitis alcohólica, por lo que el objetivo del presente estudio busca dilucidar el poder pronóstico de los niveles de cortisol en la morbimortalidad de esta población

3. Definición del problema de investigación

Se desconoce si la hepatitis alcohólica se asocia a un estado de insuficiencia suprarrenal significativo y que este se relacione con el pronóstico del paciente. La comparación con la escala de Maddrey es importante debido a que es un estándar pronóstico y sugiere quienes se beneficiarán del tratamiento con esteroides en esta población.

4. Justificación

No se conoce con certeza los niveles de cortisol sérico en los pacientes con hepatitis alcohólica y la variabilidad en los niveles de cortisol sérico puede representar diferencia en el pronóstico de los pacientes con hepatitis alcohólica.

5. Originalidad y contribución

Originalidad:

Es el primer estudio en nuestra población que evalúa los niveles de cortisol sérico en pacientes con hepatitis alcohólica.

Contribución:

La identificación de los niveles de cortisol puede tener un impacto en el pronóstico de esta enfermedad con elevada mortalidad.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna: La hepatitis alcohólica mediante mecanismos diversos que involucran alteración de la función endocrina es un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia suprarrenal.

Hipótesis nula: La hepatitis alcohólica no es un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia suprarrenal.

CAPÍTULO IV OBJETIVOS

6. Objetivo primario

Determinar los niveles de cortisol sérico basal y post-estimulación con ACTH a los 60 minutos en pacientes con hepatitis alcohólica

Objetivos secundarios

- Documentar la frecuencia de IA e IAR en pacientes con HA y su asociación con desenlaces clínicos.
- Establecer el delta del cortisol y su asociación con desenlaces clínicos.

Obtener el mejor punto de corte de cada escala de pronóstico para HA y compararlas contra niveles de cortisol

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño de estudio: Prospectivo, observacional, analítico.

Lugar y sitio: Departamento de Medicina Interna y Servicio de Gastroenterología y endoscopía digestiva del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Número de pacientes: 32 pacientes en total

Duración del estudio: Un año.

Características de la población: Pacientes hospitalizados con hepatitis alcohólica diagnosticados en el Hospital Universitario “Dr. José E. González”.

Criterios de inclusión:

Pacientes ≥ 18 años con diagnóstico probable de hepatitis alcohólica, hospitalizados entre agosto 2022 y agosto 2023.

Criterio de exclusión:

Pacientes < 18 años

- a) No seguimiento en el hospital.
- b) Diagnóstico de carcinoma hepatocelular
- c) Enfermedades extrahepáticas graves.
- d) Choque séptico.
- e) Enfermedades de las glándulas suprarrenales, hipotalámicas y/o pituitarias.
- f) Tratamiento actual con esteroides.
- g) Neoplasias extrahepáticas.

Criterios de eliminación

Sujetos con datos faltantes.

7. Metodología y Protocolo de estudio

La AH probable se definió con los siguientes criterios diagnósticos: una bilirrubina sérica total > 3 mg/dL, aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa elevadas > 50 UI/L, pero < 400 UI/L, un cociente AST/ALT $> 1,5$. Todos los criterios debían estar presentes, además del contexto clínico y los antecedentes de consumo de alcohol de riesgo. Además, se documentó un perfil autoinmune negativo (anticuerpos antinucleares [ANA] $< 1:160$ o anticuerpos antimúsculo liso [ASMA] $< 1:160$ o anticuerpos antimúsculo liso [ASMA] $< 1:160$). No debe haber enfermedad hepática previa, sepsis, shock, consumo de drogas o hierbas medicinales (en los últimos 30 días).^{7, 13}

Los criterios de exclusión fueron a) paciente diagnosticado pero que no siguió su tratamiento en nuestro centro, b) diagnóstico actual o previo de neoplasias malignas hepáticas o extrahepáticas, c) enfermedades extrahepáticas graves (insuficiencia cardiaca congestiva estadio NYHA ≥ 2 , enfermedad pulmonar obstructiva crónica estadio GOLD ≥ 2 ; enfermedad renal crónica), d) shock séptico, e) pacientes con enfermedades conocidas de las glándulas suprarrenales, hipotalámicas y/o pituitarias, y f) tratamiento actual con esteroides y/u otros fármacos inmunosupresores en los últimos 30 días.

Se obtuvieron las características demográficas del paciente, incluidas la edad y el sexo. También se registraron los valores de hemoglobina, recuento de leucocitos y plaquetas, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, sodio sérico (Na), lactato sérico, albúmina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina/relación normalizada internacional

(TP/INR) y bilirrubina. Los valores de laboratorio se utilizaron para calcular el modelo de hepatopatía terminal-sodio (MELD Na), la función discriminante de Maddrey (MDF), la edad-bilirrubina-INR-creatinina (ABIC) y las puntuaciones de hepatitis alcohólica de Glasgow (GAH).

Las directrices de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas recomiendan que los pacientes con AH con un MELD > 20 o un MDF \geq 32 inicien tratamiento con corticosteroides.¹⁴ Los pacientes que cumplían estos criterios fueron tratados con 40 mg diarios de prednisona durante 28 días. El seguimiento comenzó en la fecha del diagnóstico y finalizó en la fecha del fallecimiento o 30 días después del diagnóstico.

Cortisol

Se recogió una muestra a las 8 de la mañana para estimar el cortisol sérico basal. La función suprarrenal se investigó con la prueba de cosintropina. Se administró cosyntropin, ACTH 1-24 (Cortrosyn®, Amphastar Pharmaceuticals Inc, Rancho Cucamonga, CA, EE.UU.) por vía intravenosa entre las 8:00 y las 9:00 AM después de al menos 8 horas de ayuno. Se recogió una muestra de suero 60 minutos después de la administración de cosintropina para medir los niveles de cortisol. El cortisol se midió con un kit comercial de electroquimioluminiscencia (Modular Analytics 6000, Roche/Hitachi Diagnostics, Mannheim, Alemania).

Los niveles máximos de cortisol inferiores a 18 $\mu\text{g/dL}$ a los 60 minutos indican insuficiencia suprarrenal absoluta.¹⁵ La insuficiencia suprarrenal relativa (IAR) se definió por un aumento < 9 $\mu\text{g/dL}$ del cortisol total sérico tras la administración de cosintropina en pacientes con un cortisol sérico basal < 35 $\mu\text{g/dL}$.¹⁶ El nivel de

cortisol delta se definió como la diferencia entre el cortisol sérico basal y 60 minutos después de la estimulación con ACTH.

Proceso de obtención del consentimiento informado

Después de identificar al paciente se le invitará al paciente a participar en el proyecto de investigación, se le explicará que la investigación se trata de ver cómo está funcionando el cortisol en su cuerpo, ya que está es una hormona que su cuerpo produce y queremos saber si esta se puede afectar en los pacientes con enfermedad de hepatitis alcohólica como él/ella, para lo cual se tienen que obtener 3 muestras sangre en el transcurso de 1 hora las cuales se almacenarán y procesarán posteriormente en el departamento de endocrinología, 1 antes y dos después de la administración por la vena de un estimulante de la producción de cortisol en el cuerpo, además de recabar información de sus antecedentes médicos y resultados de laboratorio para completar nuestro estudio, se aclararán todas las dudas del sujeto de investigación como vayan surgiendo durante la explicación verbal y la lectura del consentimiento, el cual se pedirá que firme junto con dos testigos para que atestigüen su aprobación verbal y escrita de participar en el estudio.

Mecanismos de confidencialidad

No se publicará ningún dato personal y todos los documentos que contengan datos personales se desecharan una vez concluido el estudio.

El manejo de los pacientes con hepatitis alcohólica será el recomendado por las guías internacionales aún en caso de encontrar un resultado de cortisol anormal.

8. Ética

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial adaptada por 52a Asamblea General, en Edimburgo, Escocia en el año 2000 en su Artículo 11, considerando también el artículo 13, el 15 y las últimas enmiendas de la declaración; que señalan que la investigación debe basarse en un conocimiento cuidadoso del campo científico, se revisó detalladamente la bibliografía para redactar los antecedentes y la metodológica del proyecto.

Esta investigación está de acuerdo con el "Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud" en su Título 2º, Capítulo 1º, Artículo 17, Fracción I, se considera como investigación sin riesgo ya que sólo se evaluará información del expediente clínico y/o electrónico.

ANÁLISIS DE DATOS

9. Cálculo del tamaño de la muestra

-Cálculo del tamaño de la muestra para estimar proporciones

Para una correlación simple, la fórmula usada es la siguiente:

$$n=3+\frac{K}{C^2}$$

Fórmula 8. Tamaño de muestra para una correlación simple.

Nivel significación dos colas	Poder				Nivel significación una cola
	50%	80%	90%	95%	
0.1	2.7	6.2	8.6	10.8	0.05
0.05	3.8	7.9	10.5	13.0	0.025
0.025	5.4	10.0	13.0	15.8	0.01
0.01	6.6	11.7	14.9	17.8	0.005

En donde:

$$K = (Z\alpha + Z\beta)^2.$$

$$C = 0.5 \ln \frac{(1+r)}{(1-r)}$$

r = coeficiente de correlación esperado.

$$n=3+\frac{K}{C^2}$$

K 7.9

r -0.45

c -0.48470028

Resultado 46.395938

Se utilizó la fórmula de correlación con el objetivo de evaluar la correlación de niveles delta de cortisol con el factor discriminante de Maddrey para determinar el nivel de correlación en pacientes que acudan al Hospital Universitario "José E. González". Esperando una correlación de $r = -0.45$ con significancia bilateral del 5% y poder del 80%, se necesita un mínimo de 46 sujetos de estudio. El valor de $r = -0.45$ fue basado en el artículo de Kumar et al. (2018) en el cual, en una población similar a la intencionada a buscar, en este artículo encontraron una correlación negativa entre el valor delta de cortisol y el factor discriminante de Maddrey. Con base a este cálculo, es necesario un total de 46 sujetos para cumplir el objetivo primario.

Objetivo primario: Evaluar la correlación de los niveles delta de cortisol con el factor discriminante de Maddrey.

Artículo:

1. Kumar, M., Gupta, G. K., Wanjari, S. J., Tak, V., Ameta, M., & Nijhawan, S.. (2019). Relative Adrenal Insufficiency in Patients with Alcoholic Hepatitis. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 9(2), 215–220. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.09.002>.

10. Análisis estadístico e interpretación de la información

En consecuencia, se realizaron análisis descriptivos y se presentaron como frecuencias (%) y medianas (q25-q75) o media \pm DE. Las variables cuantitativas se compararon con la prueba de la t de Student y las variables categóricas con la prueba de la ji al cuadrado. Se trazó la curva receiver operator characteristic (curva ROC) para evaluar el mejor valor de corte de las puntuaciones MELD, MDF, ABIC y GAH y los niveles de delta cortisol que mejor predicen la mortalidad a 30 días en pacientes con HTA.¹⁷ Para el análisis de supervivencia se aplicaron las pruebas de Kaplan-Meier y log-rank.¹⁸ Para todos los análisis estadísticos se utilizó SPSS versión 22.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, IBM Corp., Armonk, NY), considerando significativo un valor $p < 0,05$.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis 32 sujetos con un primer episodio de HTA. Los pacientes tenían una mediana de edad de 48 (42 a 55) años, y 30 (93,8%) eran varones. En cuanto a las características bioquímicas iniciales de nuestro grupo, los recuentos medios de hemoglobina, leucocitos y plaquetas fueron de $10,54 \pm 2,14$ g/dL, $12,32 \pm 7,80 \times 10^9$ /L y $122,25 \pm 65,30 \times 10^9$ /L, respectivamente. La puntuación media de MELD y MDF fue de 23,40 ($\pm 5,63$) y 51,04 ($\pm 32,70$), respectivamente. Los datos clínicos y bioquímicos completos se muestran en la Tabla 1.

Se utilizó la puntuación MDF para agrupar a los pacientes según su gravedad. Siete (22,6%) pacientes presentaban AI leve y 24 (77,4%) AI grave. Tras medir el cortisol sérico basal y tras la estimulación, se observó que siete (21,9%) pacientes fueron diagnosticados de IA absoluta y 16 (50%) de IRA.

Los pacientes con HTA leve tenían un cortisol basal medio de $17,08 \pm 4,33$ µg/dl frente a $17,93 \pm 12,47$ µg/dl en los pacientes con HTA grave ($p=0,862$). Se documentó un nivel medio de cortisol post-ACTH de $25,53 \pm 6,54$ µg/dl en pacientes con HTA leve y de $27,19 \pm 11,69$ µg/dl en HTA grave ($p=0,723$). En los pacientes con HTA leve, el nivel medio de cortisol delta fue de $8,45 \pm 3,10$ µg/dl y de $9,26 \pm 5,44$ µg/dl en los pacientes con HTA grave ($p=0,710$).

En nuestra cohorte se produjeron diez (32,3%) muertes; ocho pacientes eran varones y dos mujeres ($p=0,030$). La causa más frecuente de muerte fue la

insuficiencia hepática en siete pacientes. Se produjeron tres muertes en el grupo de pacientes con HTA leve y siete en aquellos con HTA grave ($p=0,454$). Hubo tres muertes en pacientes con IA absoluta ($p=0,454$) y seis muertes en aquellos con IRA ($p=0,446$). Los pacientes que fallecieron tenían un nivel medio de cortisol delta al ingreso de $6,30 (\pm 3,32) \mu\text{g/dL}$ frente a $10,35 (\pm 5,16) \mu\text{g/dL}$ en los que sobrevivieron ($p=0,031$).

Predicción de la mortalidad mediante análisis ROC

Tras hallar una diferencia significativa en los niveles de delta cortisol entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron, realizamos un análisis de curva receiver operating characteristic (ROC) para determinar el mejor valor de corte al ingreso para los niveles de delta cortisol que predijera con exactitud la mortalidad a 30 días. Realizamos el mismo análisis estadístico para establecer el mejor valor de corte en las puntuaciones MELD, MDF, ABIC y GAH.

El valor de corte óptimo para el nivel de cortisol delta que mejor se correlacionó con la mortalidad a 30 días fue de $11,02 \mu\text{g/dl}$, con una sensibilidad del 100,0% y una especificidad del 40,9%, un AUC de 0,723 y un índice de Youden de 0,40 (Figura 1). Las restantes sensibilidades, especificidades y valores predictivos positivo y negativo para la mortalidad a los 30 días de las demás puntuaciones figuran en la Tabla 2.

Utilizando los valores de corte determinados por el análisis ROC, el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostró que la supervivencia global a 30 días de los pacientes con niveles de cortisol delta $\leq 11,02$ era del 56,5% frente al 100,0% en

los que tenían un nivel superior ($p=0,026$) (Figura 2). También se comparó la supervivencia global a 30 días entre grupos en el resto de puntuaciones y datos, como se muestra en la Tabla 3.

Tablas de Contenido

Tabla 1. Valores clínicos y de laboratorio (\pm SD) en pacientes con hepatitis alcohólica en un centro académico.

Variable	Cohorte completa n=32
Hemoglobina g/dL	10.54 (\pm 2.14)
Glóbulos blancos x10 /L ⁹	12.32 (\pm 7.80)
Recuento de plaquetas x 10 /L ⁹	122.25 (\pm 65.30)
Creatinina sérica	1.01 (\pm 0.89)
Nitrógeno ureico en sangre	19.78 (\pm 19.73)
Albúmina	2.31 (\pm 0.60)
Bilirrubina total	11.64 (\pm 8.29)
Tiempo de protrombina	21.76 (\pm 6.82)
Nivel basal de cortisol	17.74 (\pm 11.15)
Nivel de cortisol post-ACTH	26.83 (\pm 10.71)
Nivel de cortisol delta	9.08 (\pm 4.99)
Puntuación MDF	50.93 (\pm 32.17)
Puntuación MELD	23.40 (\pm 5.63)
Puntuación ABIC	7.70 (\pm 1.08)
Puntuación GAH	7.96 (\pm 1.49)

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; MDF, función discriminante de Maddrey; MELD, modelo de enfermedad hepática terminal; ABIC, edad-bilirrubina-INR-creatinina; GAH, hepatitis alcohólica de Glasgow.

Tabla 2. Puntos de corte de delta del cortisol y los puntuaciones pronósticas convencionales para predicción de mortalidad a 30 días.

Puntuación pronóstica	Valor límite	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	AUROC
Niveles de cortisol delta	≤ 11.02	100.0	40.9	0.723
Maddrey	≥ 48.85	60.0	66.7	0.583
MELD	≥ 24.50	60.0	63.6	0.482
MELD Na	≥ 21.0	90.0	23.8	0.531
ABIC	≥ 8.33	60.0	86.4	0.605
GAH	≥ 8.50	50.0	63.6	0.482

Tabla 3. Comparación de la supervivencia a 30 días entre grupos por debajo y por encima del punto de corte obtenido por la curva ROC para las puntuaciones pronósticas en la hepatitis alcohólica.

Puntuación pronóstica	SG a 30 días en pacientes por debajo del valor de corte	SG a 30 días en pacientes por encima del valor de corte	p-valor
Nivel de cortisol delta	56.5 %	100 %	0.026
MELD Na	83.3 %	64.0 %	0.438
MELD	77.8 %	57.1 %	0.179
MDF	77.8 %	53.8 %	0.183
ABIC	82.6 %	33.3%	0.003
Glasgow	73.7 %	61.5 %	0.433

MDF, función discriminante de Maddrey; MELD, modelo de hepatopatía terminal; ABIC, edad-bilirrubina-

INR-creatinina; Glasgow, hepatitis alcohólica de Glasgow; ROC, curva receiver operating characteristic

Figuras

Figura 1. Se muestra el área bajo la curva (0.723) al evaluar el delta del cortisol como indicador de mortalidad a 30 días.

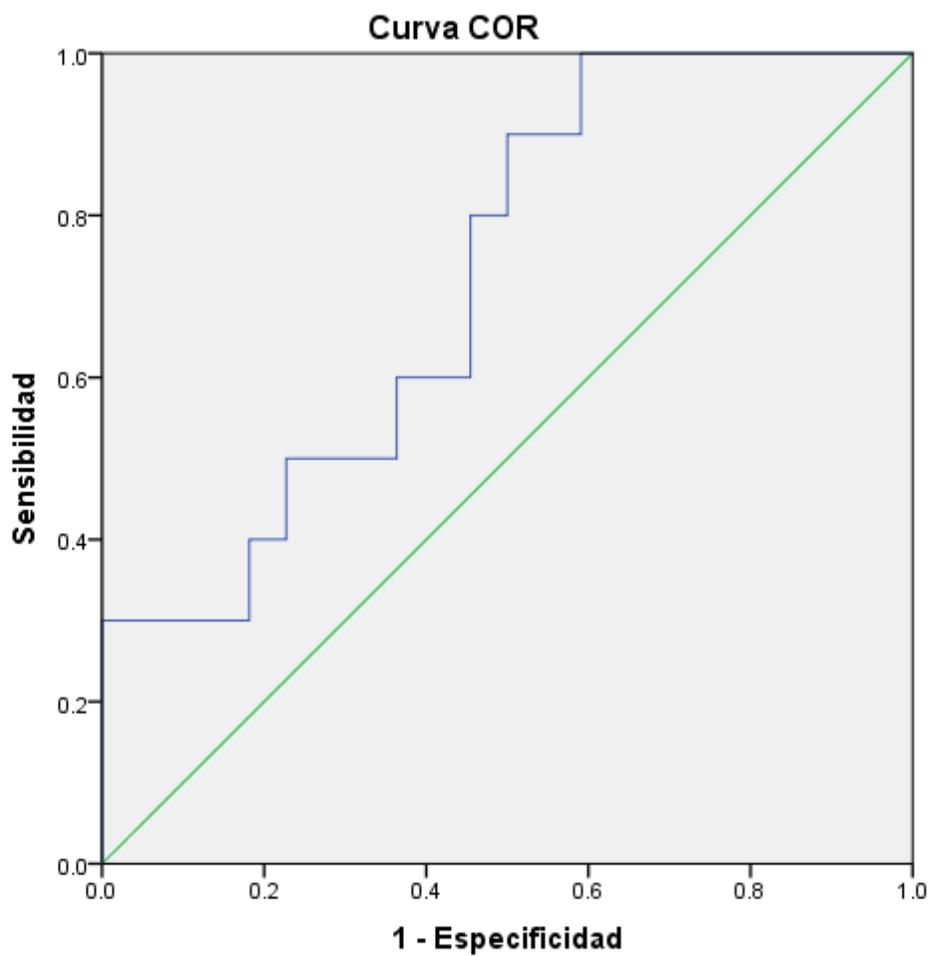
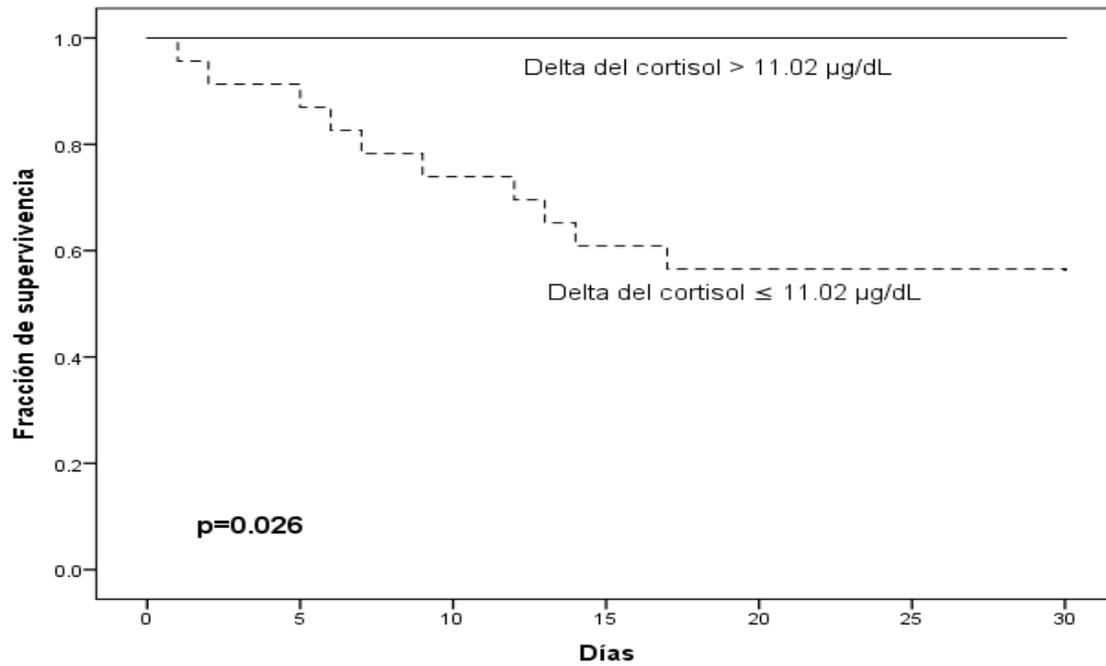


Figura 2. Supervivencia global a 30 días de los pacientes con niveles de cortisol delta $\leq 11,02$ era del 56,5% frente al 100,0% en los que tenían un nivel superior ($p=0,026$)



CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

El cortisol es una hormona esencial para el funcionamiento normal del sistema inmunitario, el mantenimiento del tono vascular y otras funciones celulares, como la inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias y prostaglandinas.^{4, 19} En caso de estrés grave, las citocinas activan la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de corticotropina. Ésta activa la secreción de ACTH por la hipófisis, que actúa sobre la glándula suprarrenal y aumenta la secreción de cortisol. El aumento de los niveles de cortisol durante una enfermedad aguda es una respuesta protectora importante.^{20, 21} Sin embargo, los niveles de cortisol pueden estar insuficientemente elevados en algunos pacientes críticos, y la respuesta a los corticosteroides suplementarios sugiere que la respuesta del cortisol al estrés es inadecuadamente baja para controlar una situación inflamatoria.^{4, 22, 23} Esta respuesta suprarrenal subnormal a la cirrosis también se ha relacionado con la gravedad de la insuficiencia hepática.²⁴ Este fenómeno, conocido como RAI, parece ser frecuente en pacientes con enfermedad hepática crónica, con una prevalencia notificada del 66% en pacientes con insuficiencia hepática aguda-crónica.³

Es importante señalar que el concepto de insuficiencia suprarrenal en la enfermedad hepática representa un espectro de alteraciones suprarrenales. La literatura actual no es dogmática en su caracterización, ya que IA e IAR se utilizan a menudo indistintamente.²⁵ Enfatizamos la diferencia entre los términos y los analizamos por separado.

La AH es una causa creciente de insuficiencia hepática con una elevada mortalidad incluso cuando se trata con corticosteroides. La funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal está escasamente estudiada. Un estudio reciente evaluó la frecuencia y la asociación clínica de la IRA en pacientes con AH. Informaron de que la mitad de sus pacientes con AH grave fueron diagnosticados de RAI, en contraste con el grupo de pacientes con hepatitis alcohólica leve en el que no hubo casos de RAI.²⁶ Sin embargo, no existen datos sobre la influencia de la insuficiencia suprarrenal en los resultados de la HTA.

Las decisiones relativas al tratamiento de la hepatitis alcohólica se basan en la gravedad de la enfermedad. Se han desarrollado varios modelos de puntuación de la hepatitis alcohólica para evaluar la gravedad y predecir la mortalidad. Múltiples estudios han comparado las puntuaciones MELD y MDF para predecir los resultados en la AH. La puntuación MELD parece superior a la MDF en la predicción de la mortalidad y la gravedad.²⁷⁻³¹ Sin embargo, esta superioridad no se reprodujo en nuestra cohorte. La puntuación de hepatitis alcohólica de Glasgow se basa en la bilirrubina total, la edad, el nitrógeno ureico en sangre, la PT y el recuento de leucocitos. Ha demostrado una especificidad y exactitud superiores en la predicción de la mortalidad en comparación con el MDF o el MELD; sin embargo, la sensibilidad del GAH es inferior.³² Aunque la preocupación por la mortalidad a corto plazo de la HTA es sustancial, se prefiere una prueba con una sensibilidad elevada. El nivel de cortisol delta $> 11,02 \mu\text{g/dl}$ tiene una sensibilidad del 100% para predecir la mortalidad a corto plazo. Este resultado fue muy superior a las sensibilidades de las puntuaciones clásicas. El modelo ABIC (edad, bilirrubina, INR y nivel de creatinina sérica) clasifica a los pacientes en riesgo bajo, medio y alto en función de su

probabilidad de supervivencia, pero no se utiliza habitualmente para evaluar las indicaciones de inicio de tratamiento.³³ El modelo ABIC fue un buen indicador pronóstico en nuestra población. Aquellos con una puntuación $\geq 8,33$ tuvieron un pronóstico desalentador.

La predicción de la supervivencia es importante para el seguimiento clínico y para informar a los pacientes y a sus familiares sobre lo que cabe esperar tras el ingreso. Por este motivo, evaluamos la influencia de los niveles séricos de cortisol para predecir la mortalidad a corto plazo en pacientes con AH. Aunque no hubo diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes con valores normales de cortisol sérico y aquellos con insuficiencia suprarrenal, establecimos un valor de corte de cortisol delta ($\leq 11,02 \mu\text{g/dl}$) significativamente asociado a una mayor mortalidad. Es importante señalar que los pacientes con un nivel de cortisol delta superior al mencionado anteriormente tenían un valor predictivo negativo del 100% para la mortalidad a 30 días.

Aunque en nuestro estudio hubo un marcado predominio de pacientes varones, documentamos una diferencia significativa en el porcentaje de mortalidad entre géneros. Este hallazgo debe tenerse en cuenta, ya que la enfermedad hepática asociada al alcohol está aumentando entre las mujeres. Un estudio reciente realizado en Estados Unidos evaluó las diferencias en los resultados clínicos entre géneros. Los investigadores concluyeron que las mujeres presentaban tasas más elevadas de comorbilidades, complicaciones relacionadas con la hepatitis alcohólica, reingresos y mortalidad asociada.³⁴

Un punto que sigue sin respuesta es si la decisión de tratar con corticosteroides debería estar influida por los niveles de cortisol delta y no sólo por las puntuaciones

clásicas. Hasta donde sabemos, ningún estudio aborda este tema, y podría ser útil evaluarlo en futuros ensayos prospectivos.

Nuestros hallazgos se ven limitados por el tamaño relativamente reducido de la muestra y el predominio de varones y AH grave en el análisis. A pesar de estas limitaciones, el análisis prospectivo y la documentación detallada de la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en pacientes con HTA proporcionan información valiosa para ayudar a los médicos a decidir qué pacientes tienen peores resultados y quiénes podrían beneficiarse del tratamiento con corticosteroides y del trasplante hepático urgente. Sin embargo, se necesitan estudios de mayor tamaño muestral que evalúen el efecto de los corticosteroides sobre la supervivencia en pacientes con niveles bajos de delta cortisol para respaldar esta afirmación.

CAPITULO VIII

CONCLUSIÓN

En conclusión, los niveles de delta del cortisol parecen ser un buen predictor de sobrevida a 30 días en pacientes con hepatitis alcohólica.

CAPITULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. Trabut J-B, Plat A, Thepot V, et al. Influence of liver biopsy on abstinence in alcohol-dependent patients. *Alcohol & Alcoholism*. 2008; 43:559-63.
2. Bennett K, Enki DG, Thursz M, et al. Systematic review with meta-analysis: high mortality in patients with non-severe alcoholic hepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2019; 50:249-57.
3. Marik PE, Gayowski T, Starzl TE. The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. *Critical care medicine*. 2005; 33:1254.
4. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348:727-34.
5. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, et al. Assessment of adrenocortical reserve in stable patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2011; 54:243-50.
6. Annane D, Sébille V, Troché G, et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *Jama*. 2000; 283:1038-45.
7. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. Standard definitions and common data elements for clinical trials in patients with alcoholic hepatitis: recommendation from the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology*. 2016; 150:785-90.
8. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360:2758-69.
9. Sidhu SS, Goyal O, Kishore H, et al. New paradigms in management of alcoholic hepatitis: a review. *Hepatology International*. 2017; 11:255-67.

10. Thursz M, Forrest E, Roderick P, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of STeroids Or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis (STOPAH): a 2× 2 factorial randomised controlled trial. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2015; 19:1-104.
11. Altamirano J, Duarte-Rojo A, Martínez-Vázquez MA, et al. The amount of alcohol consumption negatively impacts short-term mortality in Mexican patients with alcoholic hepatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2011; 106:1472-80.
12. Higuera-de-la-Tijera F, Servín-Caamaño A, Servín-Abad L, et al. La desnutrición es un factor pronóstico clave relacionado con elevada mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica severa. *Nutrición Hospitalaria*. 2018; 35:677-82.
13. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG clinical guideline: alcoholic liver disease. *The American journal of gastroenterology*. 2018; 113:175.
14. Crabb DW, Im GY, Szabo G, et al. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020; 71:306-33.
15. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016; 101:364-89.
16. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Critical care medicine*. 2008; 36:1937-49.

17. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*. 1993; 39:561-77.
18. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association*. 1958; 53:457-81.
19. Annane D, Cavaillon J-M. Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside? *Shock*. 2003; 20:197-207.
20. Chakera AJ, Vaidya B. Addison disease in adults: diagnosis and management. *The American journal of medicine*. 2010; 123:409-13.
21. Aron D. Glucocorticoids and adrenal androgens. *Basic and clinical endocrinology*. 2001; 334-76.
22. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology*. 2006; 43:673-81.
23. Baldwin WA, Allo M. Occult hypoadrenalism in critically ill patients. *Archives of Surgery*. 1993; 128:673-6.
24. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology*. 2002; 36:395-402.
25. Wentworth BJ, Siragy HM. Adrenal insufficiency in cirrhosis. *Journal of the Endocrine Society*. 2022; 6:bvac115.
26. Kumar M, Gupta GK, Wanjari SJ, et al. Relative adrenal insufficiency in patients with alcoholic hepatitis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2019; 9:215-20.
27. Morales-Arráez D, Ventura-Cots M, Altamirano J, et al. The MELD score is superior to the Maddrey discriminant function score to predict short-term mortality in alcohol-associated hepatitis: a global study. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2022; 117:301-10.

28. Forrest EH, Atkinson SR, Richardson P, et al. Application of prognostic scores in the STOPAH trial: Discriminant function is no longer the optimal scoring system in alcoholic hepatitis. *Journal of hepatology*. 2018; 68:511-8.
29. Kadian M, Kakkar R, Dhar M, et al. Model for End-Stage Liver Disease score versus Maddrey Discriminant Function score in assessing short-term outcome in alcoholic hepatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 29:581-8.
30. Goyal SK, Dixit VK, Jain AK, et al. Assessment of the model for end-stage liver disease (MELD) score in predicting prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2014; 4:19-24.
31. Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. Combining data from liver disease scoring systems better predicts outcomes of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149:398-406. e8.
32. Forrest E, Evans C, Stewart S, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut*. 2005; 54:1174-9.
33. Dominguez M, Rincón D, Abrales JG, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2008; 103:2747-56.
34. Pemmasani G, Tremaine WJ, Kumar VCS, et al. Sex differences in clinical characteristics and outcomes associated with alcoholic hepatitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2023; 35:1192-6.

CAPÍTULO X

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Raúl Alberto Jiménez Castillo

Candidato para el Grado de Especialista en Medicina Interna

Tesis: **Costo y frecuencia de hospitalización en pacientes adultos con leucemia aguda.**

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacido en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México el día 10 de Enero de 1991.

Estado civil: Soltero. Grado de estudio: Licenciatura de Médico cirujano y partero, en la facultad de medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Especialidad en Medicina Interna por parte del Hospital Universitario "Dr. José E. González", UANL.

TRAYECTORIA

Ingresé a la educación primaria en el Colegio La Salle de Monclova a la edad de 6 años. Posteriormente al finalizar la educación secundaria me fue otorgada la **presea San Juan Bautista de La Salle** que se otorga al alumno integral, quien destaque en lo académico, deporte y valores. Escuela Omnicom, en Calgary Alberta Canadá para el estudio del idioma inglés. Durante el bachillerato en el Colegio La Salle de Monclova me fue otorgado el **reconocimiento a la excelencia académica** por

obtener el mejor promedio. En el año 2009 ingresé a la facultad de medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Durante 3 años y 6 meses realicé actividades **como instructor de anatomía humana** dentro de la facultad de medicina. Obtuve el **primer lugar de la generación 2009-2015** al finalizar la licenciatura de médico cirujano y partero, graduándome con **Mención Honorífica**. Obtuve el reconocimiento a la **excelencia académica 2015** por parte de la Federación de Colegios Profesionales del Estado de Nuevo León, A.C. septiembre 2015. Reconocimiento al **Mérito Académico** por haber obtenido el promedio más alto de los egresados de la carrera Médico Cirujano y Partero por la Universidad Autónoma de Nuevo León, durante el año escolar 2014 – 2015. Además, fui seleccionado para realizar un **intercambio clínico** en Granda, España en el Hospital Universitario San Cecilio durante mi licenciatura.

Durante mi educación he tenido múltiples asistencias a congresos médicos, con exposiciones en carteles y de manera oral. Actualmente formo parte del sistema nacional de investigadores y cuento con **37 artículos científicos** en revistas internacionales y de impacto en medicina, con 293 citas.

Una de las publicaciones en las cuales he participado y que lleva por título *plateletpheresis efficiency and mathematical correction of software-derived platelet yield prediction: a linear regression and ROC modeling approach*, fue ganadora del **tercer lugar del premio Luis Sánchez Medal** en la categoría Investigación Básica otorgado por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia durante el congreso nacional de hematología realizado en el 2017. Otra de ellas que lleva por título *Results of treating childhood acute lymphoblastic leukemia in a low-middle*

income country: 10 year experiencia in Northeast Mexico fue ganadora del **premio Eduardo Liceaga 2017** el cual se otorga al mejor trabajo científico de investigación clínica, que haya sido publicado en una revista indexada, dentro de los tres años anteriores al cierre de esta convocatoria. **Premio Samuel Dorantes Mesa 2019** como integrante de grupo de investigación, el artículo: *“Relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia and outcomes at a reference center in Latin America: organomegaly at diagnosis is a significant clinical predictor”* fue ganadora del segundo lugar otorgado por la Asociación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. Tengo un dominio del idioma inglés del 85%