

Insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes cirróticos críticos

JUAN ACEVEDO Y JAVIER FERNÁNDEZ

Servicio de Hepatología. IMDiM. IDIBAPS. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. CIBERehd. Barcelona. España.

El cortisol es una hormona fundamental en la adaptación del organismo frente al estrés. Tiene importantes efectos inmunomoduladores, por lo que protege al organismo de respuestas inflamatorias incontroladas, es esencial en el mantenimiento del tono y de la permeabilidad vascular, y potencia los procesos catabólicos, con lo que así proporciona energía a los diferentes órganos¹⁻³. Una producción adrenal inadecuada de

cortisol con respecto a las necesidades periféricas, alteración conocida como insuficiencia suprarrenal relativa (ISR), se asocia con una incidencia mayor de shock resistente y con una mortalidad mayor en pacientes críticos⁴⁻⁸. Datos recientes indican que esta entidad es, asimismo, importante en pacientes cirróticos críticos.

Puntos clave

- El cortisol es una hormona pluripotente indispensable para superar una enfermedad crítica.
- La insuficiencia suprarrenal relativa es un trastorno funcional que se produce en situaciones de estrés y que se caracteriza por una producción adrenal inadecuada de cortisol, con respecto a las demandas periféricas.
- Su diagnóstico no se puede realizar a partir de parámetros clínicos y, en la actualidad, requiere de la realización de un test de estimulación con corticotropina (ACTH). Una reducción en la respuesta a la ACTH (un aumento en los valores de cortisol total o delta cortisol inferior a 9 µg/dl) se considera diagnóstico en pacientes con valores basales de cortisol < 35 µg/dl. Esta entidad también se diagnostica cuando los valores basales de cortisol total son bajos, < 9 o 15 µg/dl, según diferentes autores.
- En el paciente cirrótico crítico, la insuficiencia suprarrenal relativa es extremadamente frecuente, con incidencias que oscilan entre el 50 y el 80%. Este trastorno se observa principalmente en pacientes con una cirrosis evolucionada (Child-Pugh C).
- En pacientes cirróticos con sepsis grave o shock séptico, la insuficiencia suprarrenal relativa se asocia con la presencia de inestabilidad hemodinámica, insuficiencia hepática avanzada, insuficiencia renal y con un aumento de la mortalidad hospitalaria. La administración de dosis de estrés de hidrocortisona mejora la reversión del shock y la mortalidad hospitalaria.

Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal en la enfermedad crítica
En la fase aguda de la enfermedad crítica, la mayor parte de los pacientes presentan valores séricos elevados de cortisol, como consecuencia de la adaptación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal ante el estrés (fig. 1)¹⁻³. La activación del sistema se produce a diferentes niveles (fig. 2) y conduce a un aumento marcado en la producción adrenal de cortisol. Paralelamente, se produce una disminución de los valores plasmáticos de transcortina, lo que aumenta los valores de cortisol libre, el componente activo del sistema⁹. Asimismo, no hay un *feedback* negativo del cortisol en el eje, y su inactivación enzimática también disminuye¹. Finalmente, se produce un incremento en el número y la sensibilidad de los receptores periféricos del cortisol^{1,2}. Todos estos cambios tienen por objeto potenciar los efectos del cortisol en los tejidos periféricos.

Efectos del cortisol durante la enfermedad crítica

El cortisol es una hormona pluripotente, indispensable para poder superar una enfermedad crítica^{1,10}. Los glucocorticoides tienen importantes efectos inmunomoduladores, por lo que protegen al organismo de respuestas inflamatorias incontroladas¹¹⁻¹³. Asimismo, inhiben la producción de óxido nítrico, por lo que son esenciales en el mantenimiento del tono y de la permeabilidad vascular. Además, potencian la respuesta vascular y del miocardio al sistema renina-angiotensina-aldosterona y al sistema nervioso simpático, los 2 sistemas vasoconstrictores más importantes del organismo¹³. Finalmente, durante la enfermedad crítica, inducen la activación de los procesos catabólicos¹.

Diagnóstico clínico de la insuficiencia suprarrenal relativa

La ISR se define como una respuesta adrenal inadecuada ante situaciones de estrés. Se trata de un trastorno de carácter funcional, caracterizado por una producción inadecuada de cortisol, aunque elevada en términos absolutos, con respecto a las necesidades periféricas^{1,4-8,10}. Su diagnóstico no es posible a partir de parámetros clínicos^{1,2,10} y, actualmente, se basa en la determinación de los valores séricos de cortisol total. El

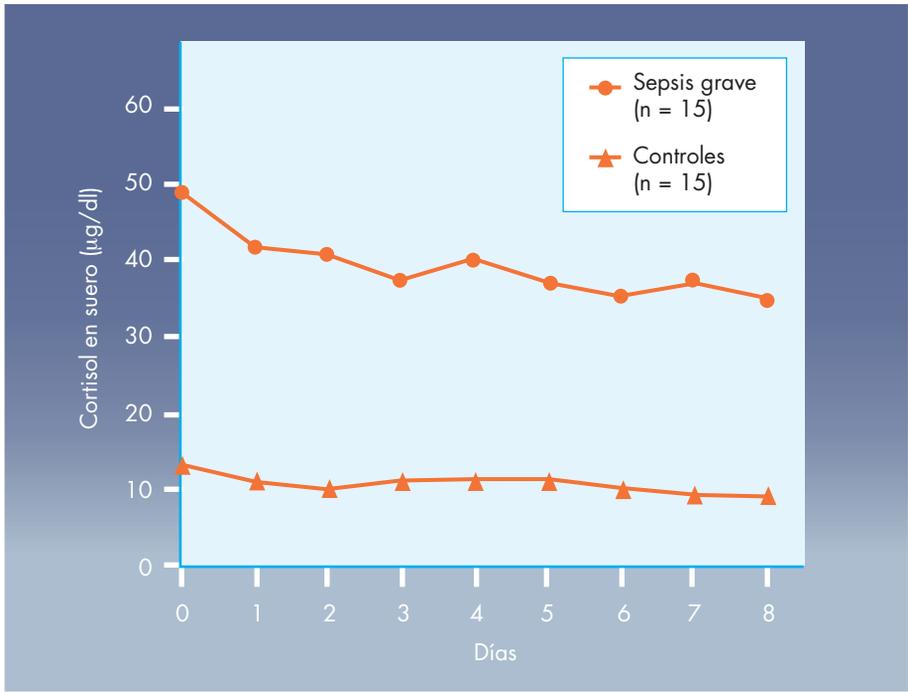
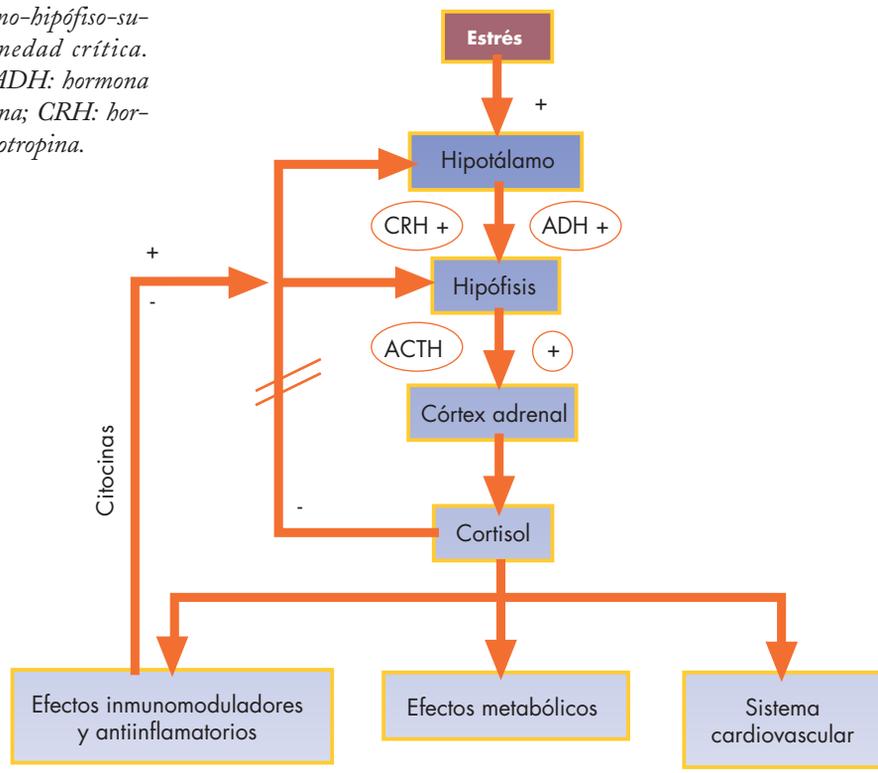


Figura 1. Valores séricos de cortisol total durante la fase aguda de la enfermedad crítica. Los pacientes con sepsis grave y función adrenal normal mostraron valores de cortisol significativamente mayores al ingreso y durante los días posteriores que los observados en individuos control.

Figura 2. Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal en la enfermedad crítica. ACTH: corticotropina; ADH: hormona antidiurética o vasopresina; CRH: hormona liberadora de corticotropina.



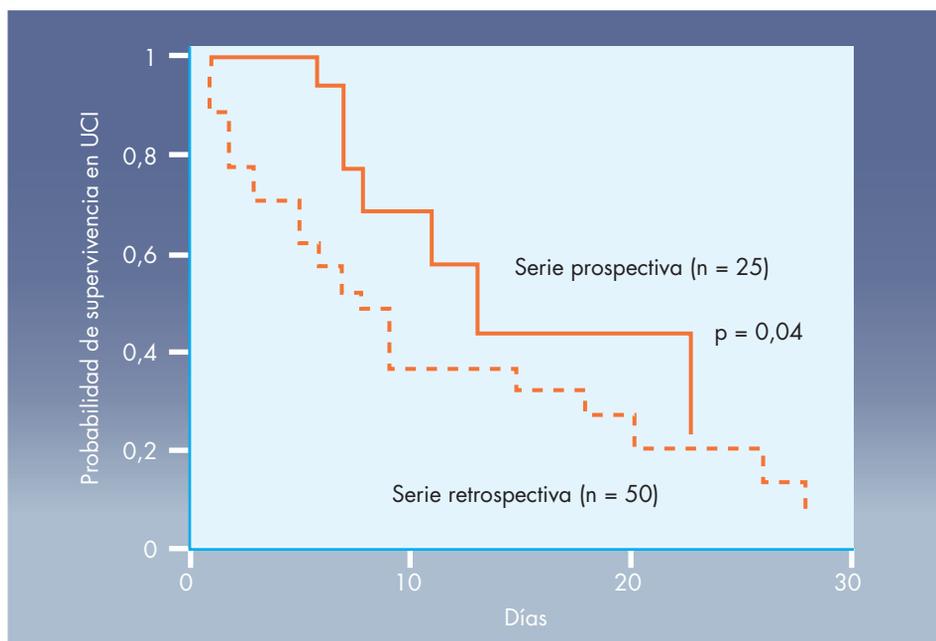
test de estimulación con corticotropina (ACTH) es la prueba dinámica empleada de forma más habitual en su evaluación^{1,10}, y consiste en la determinación de los valores séricos de cortisol total antes y 60 min después de la administración intravenosa de 250 µg de ACTH. Aunque los criterios diagnósticos no se han consensado, una reducción en la respuesta a la ACTH (aumento en los valores de cortisol o delta cortisol < 9 µg/dl), se considera diagnóstico de ISR en pacientes críti-

cos con valores basales de cortisol < 35 µg/dl². Esta entidad también se diagnostica cuando los valores basales de cortisol total son bajos, < 9 o 15 µg/dl, según diferentes autores^{2,14}.

Insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes críticos

La ISR se asocia con una mala evolución clínica en pacientes críticos⁴⁻⁸. Esta entidad es frecuente en pacientes con shock séptico (20-60%) y se asocia con una mayor incidencia de

Figura 3. Probabilidad de supervivencia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de 2 series diferentes de pacientes cirróticos con shock séptico. En la serie prospectiva (línea continua), se evaluó y trató la disfunción adrenal. En la serie retrospectiva (línea discontinua), no se evaluó la función adrenal y los pacientes no recibieron esteroides.



shock resistente¹², así como con una mortalidad mayor^{4,6,8}. La administración de dosis bajas de hidrocortisona (dosis de estrés) de forma sostenida mejora la reversión del shock y la supervivencia en estos pacientes¹⁴⁻¹⁸.

Insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes cirróticos con sepsis grave o shock séptico

Estudios recientes indican que la ISR es extremadamente frecuente en pacientes cirróticos críticos¹⁹⁻²³ (tabla 1). En un estudio en el que se evaluó a pacientes cirróticos con sepsis grave o shock séptico¹⁹, un 51% presentó ISR. Los pacientes con ISR presentaron inestabilidad hemodinámica, insuficiencia hepática avanzada e insuficiencia renal de forma más frecuente que aquellos sin ISR. La mortalidad en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (el 71 frente al 26%; $p < 0,001$) y la intrahospitalaria (el 81 frente al 37%; $p < 0,001$) fueron significativamente mayores en los pacientes con ISR. A partir de estos resultados, los autores del estudio afirman que la ISR es clínicamente importante en pacientes cirróticos críticos, e indica que deberían evaluarse los riesgos y los beneficios de la administración de corticoides en estos pacientes.

En 2 estudios retrospectivos se han analizado estos efectos en pacientes críticos con insuficiencia hepática avanzada. En el

primero de ellos se incluyó a 40 pacientes con cirrosis o hepatitis fulminante y necesidad de soporte vasoactivo²⁰. La incidencia de ISR fue del 70%. La administración de hidrocortisona (300 mg/día en 20 pacientes) redujo los requerimientos de fármacos vasoactivos, pero se asoció con una incidencia mayor de infecciones causadas por bacterias multirresistentes, por lo que no se observaron diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria. El segundo estudio, más reciente, evaluó la función adrenal en 146 pacientes críticos con hepatopatía crónica²¹. La incidencia de ISR fue del 66% (tabla 1). En los pacientes con shock e ISR, la administración de corticoides se asoció con una reducción marcada en los requerimientos de fármacos vasoactivos.

Únicamente un estudio ha evaluado de manera prospectiva los efectos de la administración de hidrocortisona a dosis bajas en la resolución del shock y la supervivencia hospitalaria en una serie consecutiva de pacientes cirróticos con shock séptico²². La función adrenal se evaluó en las primeras 24 h de ingreso. Los pacientes con ISR recibieron hidrocortisona a dosis de estrés (50 mg/6 h intravenosa). Tras la resolución del shock, el tratamiento con esteroides se redujo de forma gradual (50 mg/día). La evolución clínica de estos pacientes se comparó con la observada en una serie retrospectiva de 50

Tabla 1. Incidencia de insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes cirróticos críticos

	Número de pacientes	Tipo de enfermedad	Incidencia (%)
Marik et al ²¹ (2005)	146	Enfermedad crítica	66
Tsai et al ¹⁹ (2006)	101	Sepsis grave o shock séptico	51
Fernandez et al ²² (2006)	25	Shock séptico	68
Thierry et al ²³ (2008)	14	Shock séptico	77

pacientes, en los que no se evaluó la función adrenal y que no recibieron esteroides. Este estudio confirma que la ISR es extremadamente frecuente en pacientes cirróticos con shock séptico (68%) (tabla 1). El estudio confirma, asimismo, que el diagnóstico de la ISR no es posible a partir de datos clínicos. Sólo la presencia de insuficiencia hepática avanzada fue indicador de ISR en esta serie (el 76% en pacientes Child-Pugh C frente al 25% en Child-Pugh B; $p = 0,08$).

El hallazgo más relevante del estudio fue que la administración de hidrocortisona a dosis bajas en pacientes cirróticos con shock séptico e ISR se asocia con una mejoría marcada en la resolución del shock (el 96 frente al 56%; $p = 0,001$) y en la supervivencia, tanto en UCI (el 68 frente al 38%; $p = 0,03$) (fig. 3) como hospitalaria (el 64 frente al 32%; $p = 0,003$). La evaluación y el tratamiento de la ISR en estos pacientes tuvieron un impacto importante en la historia natural del shock séptico en la cirrosis hepática. Mientras que la principal causa de muerte de los pacientes incluidos en la serie retrospectiva fue el shock resistente, los incluidos en la serie prospectiva murieron fundamentalmente de insuficiencia hepática o renal. Contrariamente a los datos publicados en estudios previos²⁰, las infecciones causadas por bacterias multirresistentes no constituyeron un problema clínico relevante en los pacientes que recibieron hidrocortisona. Sin embargo, 2 de estos pacientes murieron como consecuencia de infecciones pulmonares fúngicas. Por ello, el tratamiento con esteroides no está exento de complicaciones en pacientes cirróticos críticos, por lo que debe emplearse únicamente cuando esté clínicamente indicado. Los datos del estudio indican que todos los pacientes cirróticos con shock séptico e ISR deben recibir tratamiento con hidrocortisona a dosis de estrés. En pacientes con una cirrosis avanzada (Child-Pugh C), en los que la incidencia de ISR es extremadamente alta, el tratamiento con esteroides debería iniciarse inmediatamente tras realizar el test de ACTH. Este tratamiento debe suspenderse si el resultado del test no es diagnóstico de ISR. En los pacientes con una función hepática más preservada (Child-Pugh A o B), en los que la incidencia de ISR es baja, el tratamiento debería iniciarse únicamente si se confirma el diagnóstico mediante la realización del test. De todas maneras, la verdadera utilidad del empleo de dosis bajas de hidrocortisona en el manejo del shock séptico en la cirrosis hepática debe establecerse en estudios aleatorizados.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado
■ Metaanálisis
■ Epidemiología

- Schuetz P, Müller B. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. In: *Acute Endocrinology*. Endocrinol Metabol Clin North Am. 2006;35:823-38.
- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003;348:727-34.
- Widmer IE, Puder JJ, König C, Pargger H, Zerkowski HR, Girard J, et al. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4579-86.
- Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*. 2000;283:1038-45.
- Briegel J, Schelling G, Haller M, Mraz W, Forst H, Peter K. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med*. 1996;22:894-9.
- Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet*. 1991;337:582-3.
- Sibbald WJ, Short A, Cohen MP, Wilson RF. Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections. Unrecognized adrenocortical insufficiency in severe bacterial infections. *Ann Surg*. 1977;186:29-33.
- Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, Ramirez NE, Simon R, Pina T, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med*. 1995;98:266-71.
- Perrot D, Bonneton A, Dechaud H, Motin J, Pugeat M. Hypercortisolism in septic shock is not suppressible by dexamethasone infusion. *Crit Care Med*. 1993;21:396-401.
- Oppert M, Schindler R, Husung C, Offermann K, Gräf KJ, Boenisch O, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med*. 2005;33:2457-64.
- Annane D, Cavaillon JM. Corticosteroid in sepsis: from bench to bedside? *Shock*. 2003;20:197-207.
- Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Berker S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of low dose hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:512-20.
- Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:10043-7.
- Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-analysis: the effects of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med*. 2004;141:47-56.
- Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med*. 1999;27:723-32.
- Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcen A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med*. 1998;26:645-50.
- Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2004;329:480-9.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:858-73.
- Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology*. 2006;43:673-81.
- Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiologic doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int*. 2003;23:71-7.
- Marik PE, Gayowski T, Starzl TE. The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. *Crit Care Med*. 2005;33:1254-9.
- Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology*. 2006;44:1288-95.
- Thierry S, Giroux Leprieur E, Lecuyer L, Brocas E, Van de Louw A. Echocardiographic features, mortality and adrenal function in patients with cirrhosis and septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:45-51.