

11253

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

2
Lej

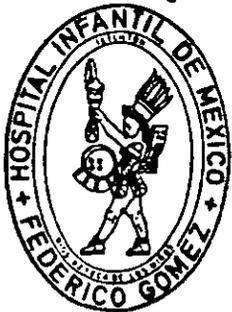


FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

EVALUACION DE LA FUNCION TIROIDEA,
SUPRARRENAL Y SOMATOMEDINA C EN 10
PACIENTES PEDIATRICOS CON SIDA

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
SUBESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA
P E D I A T R I C A
P R E S E N T A :
DRA. LILIANA MARIA MESA ZAPATA

276172
2819720



TUTOR DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ

SURDIRECCION DE
FINANZA

MEXICO, D. F.

2000

JULIO 1999



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

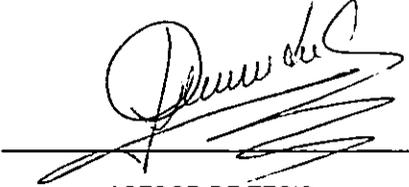


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

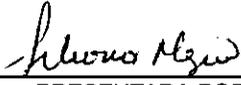
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



ASESOR DE TESIS
DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ





PRESENTADA POR
DRA. LILIANA MARIA MEJIA ZAPATA

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

DEDICATORIA

- **A DIOS** por su amor eterno y por acompañarme en toda mi vida y permitirme realizar mi sueño de ser Endocrinologa Pediatra **GRACIAS**
- **A MIS PADRES Y HERMANOS Y SOBRINOS** : Que siempre me han respaldado en todo lo que emprendo ,que toleraron mi ausencia todos estos años y me apoyaron cada instante para llegar a ser lo que hoy soy.
- **A MIS PROFESORES** : Quienes me enseñaron y toleraron todos mis errores .
- **A MIS COMPAÑEROS, QUIMICOS Y PERSONAL DEL SERVICIO** Por estar conmigo siempre y animarme a seguir adelante
- **A MI AMIGA MIREYA Y SU HIJA PERLITA** Por haber sido como mi familia acá en México .
- **A los niños** que con su cariño, ternura y cooperación permitieron que yo hiciera este trabajo.

CONTENIDO

	PAGINA
*Resumen	5
*Antecedentes	6-19
*Justificación	20-21
*Objetivo	22
*Metodología	23-28
**Resultados	29-31
*Análisis y conclusiones	32 -37
*Bibliografía	38-41
*Agradecimientos	42

RESUMEN

TITULO: " EVALUACION DE LA FUNCION TIROIDEA, SUPRARRENAL Y SOMATOMEDINA C EN 10 PACIENTES PEDIATRICOS CON SIDA "

METODOLOGIA : Se realiza un estudio clínico, prospectivo, observacional y transversal en 10 pacientes pediátricos con SIDA de la clínica de inmunodeficiencias CLINDI del Hospital Infantil de México "Federico Gómez ", a los cuales se les determinó somatomedina C , perfil tiroideo (T4,T3,TSH), ACTH (hormona adrenocorticotropica) y cortisol en sangre ,se establecieron sus medidas antropométricas , y estadios clínicos con la finalidad de encontrar anomalías endocrinológicas posiblemente asociadas a la enfermedad y al estadio clínico de ella

RESULTADOS : Se analizaron 10 pacientes (6 femeninos y 4 masculinos, en diferentes estadios clínicos e inmunológicos) 9 (90%) tenían déficit de IGF-1 (somatomedina C) los cuales estaban por debajo de la percentila 5 para peso y talla según tablas de la NCHS , 1 de ellas tenía somatomedina C no detectable y se encontraba en estadio clínico e inmunológico N, todos los pacientes tenían un desarrollo armónico en cuanto a su relación Peso / Talla y tres pacientes tenían alteraciones a nivel de la TSH con T3 y T4 en rangos normales. El eje Hipotálamo – Hipófisis- Adrenal se encontró indemne en estos pacientes .

CONCLUSIONES : Podría decirse que los pacientes con SIDA cursan con alteraciones a nivel del eje Hormona de crecimiento –IGFs incluso desde estadios clínicos muy tempranos.La afección a nivel de la glándula tiroides es muy variable encontrando en nuestros pacientes hipotiroidismo primario y compensado por incremento de TSH y T3 y T4 normales .En nuestros pacientes no encontramos alteraciones en el eje Hipotálamo-Hipófisis –Adrenal sabiéndose que sólo se encuentra sintomatología de insuficiencia suprarrenal cuando existe un 90% de daño a la glándula adrenal.

TITULO

"EVALUACION DE FUNCION TIROIDEA, SUPRARRENAL Y NIVELES DE SOMATOMEDINA C EN 10 PACIENTES PEDIATRICOS CON SIDA"

ANTECEDENTES :

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una enfermedad epidémica de alta letalidad causada por un retrovirus que afecta el sistema inmunológico, que altera los linfocitos CD4+, de individuos previamente sanos y los predispone a adquirir infecciones por gérmenes oportunistas y neoplasias.

El agente etiológico del SIDA fue aislado por primera vez en 1983, en el Instituto Pasteur de Francia por el grupo de Luc Montaignier y en 1984 por el Dr Gallo en EUA. Desde 1986 por acuerdo internacional recibe el nombre de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).(1)

Cuando el virus logra entrar a la célula hospedera y se despoja de su cubierta, la transcriptasa reversa produce DNA viral de doble cadena y penetra en el núcleo de la célula y se integra al genoma, donde puede permanecer por mucho tiempo latente durante periodos variables, o iniciar la transcripción del RNA viral capaz de producir nuevos viriones.

Las nuevas partículas virales son expulsadas de la célula, de la cual adquieren su envoltura lipídica, la maduración completa del virus queda a cargo de una proteasa viral que organiza los componentes del core.

La infección por SIDA en el niño tiene un período de incubación más breve que en el adulto , que invariablemente lo lleva a un estado de severa inmunosupresión, y hace al hospedero muy susceptible tanto a infecciones, como a neoplasias, ya que afecta directamente a las células encargadas de regular la respuesta inmune.(1) y muchos otros sistemas , entre ellos el endocrinológico.

En 1994 la CDC revisó el sistema de clasificación para infección por SIDA en niños menores de 13 años. Clasificandose en una categoría exclusiva de acuerdo con :

a. Estadio de infección, b.Estadio clínico, c.Estadio inmunológico. (2)

Una vez que se ha clasificado a un niño afectado por SIDA , éste no se podrá reclasificar a una categoría menos severa; pero en caso de ameritarlo se clasificará a una más severa.(3)

En los niños menores de 18 meses de edad es difícil el diagnóstico, ya que aquellos nacidos de madres infectadas tienen anticuerpos IgG anti VIH , aunque sólo del 15-30% estén infectados. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) y cultivo viral son las pruebas disponibles en la actualidad con mayor sensibilidad para detectar infección por SIDA en los primeros meses de vida , pero su sensibilidad varía de acuerdo con la edad del niño(4).

El diagnóstico en niños mayores de 18 meses de edad es similar que para los adultos y se basa en la detección de IgG anti VIH en sangre.

Se define seropositividad la demostración de anticuerpos frente a las proteínas virales, resultando repetidamente las pruebas iniciales positivas (ELISA) y los ensayos confirmatorios (Western Blot) (1,5).

Las tres categorías inmunológicas se establecieron para clasificar a los niños por la severidad de la inmunosupresión, atribuible a la infección por VIH

La consecuencia principal de la infección por SIDA ,es la disminución de los CD4 y es responsable de muchas de las manifestaciones severas de la infección. Es así como la categoría de clasificación inmunologica se basa en la cuenta de CD4 o en el porcentaje total de linfocitos T CD4.

La cuenta normal de CD4 es mucho mayor en lactantes y niños, que en adultos y baja en los primeros años de la vida .Los niños pueden desarrollar infecciones oportunistas con niveles de CD4 más elevados que los de los adultos(1, 2).

Tabla 1. Categoría inmunológica basada en la cuenta específica de linfocitos CD4 específicos para la edad y el porcentaje de acuerdo al número total de linfocitos.(2)

Categoría inmunológica	edad del niño					
	<12meses		1 – 5años		6- 12 años	
Supresión	CD4	(%)	CD4	(%)	CD4	(%)
Sin (1)	>15 00	>25	>1000	>25	>500	>25
Moderada (2)	750-1499	15-24	500- 999	15-24	200-499	15-24
Severa (3)	<750	<15	<500	15	< 200	15

Para la clasificación clínica de los niños infectados con SIDA o expuestos perinatalmente se clasifican en una de las cuatro categorías clínicas específicas basadas en signos síntomas o diagnóstico asociados a dicha infección .

Cuadro 2: Clasificación de infección de VIH de acuerdo a categorías clínicas e inmunológicas

	Categorías Clínicas			
Categorías Inmunológicas	N:Sin signos ni síntomas	A:Signos síntomas leves	B:Signos síntomas Moderados	C:Signos Síntomas severos
1.-Sin evidencia de supresión	N1	A1	B1	C1
2.-Evidencia de Supresión moderada	N2	A2	B2	C2

(2)Tomado de MMWR 1994 ;43: 1-10.

N: Asintomático.Niños VIH+ , o con un sólo dato de la categoría A

A: Niños con 2 o más de las siguientes condiciones : Linfadenopatía de más de 0.5cm en más de 2 sitios, hepatomegalia, esplenomegalia ,dermatitis ,parotiditis, infecciones de vías aéreas superiores , otitis media o sinusitis recurrente o persistente.

B.Niños con signos y síntomas no incluidos en las categorías A y C , que atribuyan a la infección por VIH , algunos ejemplos son :

*Anemia <8g/dl, neutropenia < 1000/mm³ o trombocitopenia < 100.000 /mm³ por más de 30 días

*Meningitis , neumonía o sepsis bacteriana

*Candidosis orofaríngea por más de 2 meses en niños menores de 6meses .

*Cardiomiopatía

*Infección por citomegalovirus en menores de 1 mes de vida .

*Diarrea recurrente o crónica

*Hepatitis .

*Infecciones por herpes zoster que afecten más de un dermatoma o en más de una ocasión.

*Fiebre persistente por más de un mes .

*Nefropatía.

*Nocardosis .

*Varicela diseminada

*Toxoplasmosis antes del 1er mes de vida.

C. incluye las siguientes condiciones clínicas:

*Infecciones bacterianas severas(septicemia, neumonía , meningitis,osteoartritis , abscesos) múltiples o recurrentes.

*Candidosis esofágica o pulmonar.

*Coccidioidomicosis diseminada .

*Criptococosis extrapulmonar

*Citomegalovirus en menores de un mes de vida.

*Sarcoma de Kaposi .

*Linfoma primario en sistema nervioso central

*Histoplasmosis diseminada .

*Tuberculosis extrapulmonar o diseminada

*Neumonía por Pneumocistis carini

*Leucoencefalomalacia progresiva multifocal

*Síndrome de desgaste.

El SIDA afecta varios sistemas y entre ellos hallamos el compromiso de la función endocrinológica .

Los potenciales mecanismos patogénicos de la endocrinopatía son:

- a. Compromiso del tejido endócrino por hemorragias locales, infección o neoplasias de las glándulas
- b. Alteración de la secreción hormonal por acción del SIDA e interferencia de la secreción hormonal por Anticuerpos, citokinas, y otras moléculas activas(6,7)

DESTRUCCIÓN DEL TÉJIDO ENDOCRINO
Càncer
Infección
Hemorragia
Inflamación no específica
INTERFERENCIA CON FUNCION ENDOCRINA
Enfermedades agudas
Enfermedades crónicas
Citokinas(factor de necrosis tumoral , interleukina 1,interferón)
Anticuerpos
ACCION DE AGENTES TERAPEUTICOS
Ketoconazole: reduce esteroiogénesis adrenal y testicular
Rifampizina: incrementa el metabolismo del cortisol
Fenitoina :incrementa metabolismo del cortisol
Trimetropín con sulfametoxazol :inflamación pancreatica
Pentamidina . Inflamación y destrucción de celulas beta.
Diadanoside :inflamación y destrucción pancreatica

Cuadro 3. Mecanismos fisiopatológicos posibles de disfunción endocrina en pacientes con SIDA.(3)

Se sabe del reconocido efecto de la enfermedad crónica sobre la función endócrina: la función tiroidea (8),gonadal (9) y de la glándula adrenal (10) , así mismo de la influencia de los fármacos usados para el manejo del SIDA y enfermedades asociadas como lo son : el ketoconazol y agentes antifúngicos que inhiben la esteroidogénesis adrenal: Rifampicina , fenitoina , opiáceos aceleran la degradación del cortisol y así mismo disminuyen la concentración del cortisol resultando en una necesidad de incremento del cortisol (3)

Las más comunes y relevantes anomalías clínicas son las de la glándula adrenocortical que se evidencian en un 5-10% de los pacientes con SIDA (12) que pueden tener síntomas sugestivos de insuficiencia adrenal , hipoaldosteronismo hiporreninémico ,o bien insuficiencia pituitaria , hiperprolactinemia y anomalías de la glándula tiroides, al igual que alta incidencia de impotencia , disminución de la libido y disminución de la testosterona y han sugerido que el hipogonadismo podría ser el primero o la anomalía endócrina mas sensible que se detecte en estos pacientes.(13,6)

La evaluación de la función endócrina en el curso de la enfermedad por SIDA es importante ya que ayudaría a diferenciar mejor los efectos propios del SIDA de los que podrían producirse por el déficit hormonal específico , muchos pacientes pueden cursar con fiebre, diarrea, anorexia, fatiga, hipotensión ortostática, hiponatremia e hiperkalemia.; síntomas que son similares a una insuficiencia suprarrenal y así intervenir de manera pronta y adecuada (15).

La glándula adrenal es quizás el órgano blanco más afectado por el SIDA , (9.16) es especialmente atacada por CMV y con menor frecuencia por bacilos de TBP (micobacterium atípico),criptococo neoformans ,toxoplasma y neumocistis carini, agentes infecciosos frecuentemente asociados a SIDA. Autopsias de individuos con SIDA han mostrado alta incidencia de disfunción adrenal debido a tumores, infecciones o fármacos que afectan directamente la función glandular .(17)

La etiología no es clara, pero es complicada , se han encontrado linfomas, Kaposi, hemorragias y depleción cortical de lípidos.(19)

La presentación clínica es variada desde casi ninguna sintomatología de insuficiencia suprarrenal, aún con un 90% de tejido dañado (13) hasta datos francos de ella. En la mayoría de los casos, no es habitual encontrar datos de una franca insuficiencia adrenal (9). Las mediciones de la concentración circulante de hormonas adrenales y prueba de estimulación de la respuesta adrenal, son importantes para establecer más claramente la extensión del daño adrenal y de la hipofunción en los pacientes con SIDA y determinar la etiología de la afección que no está clara y especialmente en el área pediátrica.

Se ha reportado daño al tejido pituitario por toxoplasma en pacientes con SIDA al igual que otras afecciones del Sistema nervioso central por otros patógenos oportunistas y neoplasias, que adicionalmente ocasionan : falla adrenal secundaria, hipopituitarismo ,hiperprolactinemia , diabetes insípida central, alteraciones tiroideas (12).

En los pacientes con SIDA o complejo relacionado con SIDA (ARC), se sospecha que tengan alteraciones endocrinológicas como consecuencia de una pobre ingesta , bajo

peso y enfermedades severas. La mayoría de los pacientes con SIDA asintomáticos tienen función tiroidea normal, sin embargo algunos pueden tener variabilidad bioquímica en los niveles de hormonas tiroideas, desde niveles séricos incrementados de (T4) tiroxina y triyodotironina (T3) como resultado del incremento de la Globulina transportadora de tiroxina, de etiología desconocida hasta otros que pueden tener concentraciones de tirotrópina normal o ligeramente baja y T3 - T4 bajas, por disminución de la misma proteína transportadora o de la conversión extratiroidea de T4 a T3, como se ve en algunos pacientes con enfermedades crónicas debilitantes. No existe un patrón claro de afección tiroidea especialmente en el paciente pediátrico y necesitamos aclarar tipo de afección para poder dar el manejo sustitutivo exacto.

Existe evidencia clínica y experimental de que estos cambios pueden ser mediados por citocinas, conociéndose esto como Síndrome Eutiroides Enfermo.

Aunque una característica inusual de las pruebas de función tiroidea en los pacientes con SIDA es encontrar niveles de T3 no tan bajos a pesar de ser una enfermedad crónica debilitante, tal vez por que la producción extratiroidea de T3 se ve menos inhibida que en otros pacientes crónicos.

Un pequeño decremento en nivel sérico de T3 podría reflejar una mala adaptación de la enfermedad y contribuir a la caquexia que caracteriza a los pacientes con SIDA.

Se han descrito varios pacientes con SIDA que tienen tiroiditis por pneumocistis, masas tiroideas, bocios difusos e hipotiroidismo. Sin embargo la infección por SIDA y su relación con la función tiroidea no es muy conocida.

Su afección es variable pudiendose encontrar desde hipotiroidismo e hipertiroidismo y en ocasiones es difícil distinguir entre hipotiroidismo primario y enfermedades no tiroideas, como la causa de la disminución de los niveles sericos de T4 libre y alteraciones de la concentración de tirotropina como sería el caso del Síndrome Eutiroideo enfermo.(12)

En un estudio de la Dra Rana y Dr NunleeBland y cols., publicado en el Pediatrics AIDS and SIDA infection de 1996(19) realizado en 11 niños con SIDA en quienes se midieron niveles de TSH y respuesta a la TRH observó que : aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes tenían elevación de la TSH basal, los cuales tuvieron una exagerada respuesta de la TSH la prueba de estimulación con TRH , sugiriendo esto un hipotiroidismo primario más que un síndrome eutiroideo enfermo ,que es lo que normalmente se reporta en adultos infectados con SIDA, similares observaciones han sido reportadas por otros investigadores como Schwartz y cols, que . demostraron elevación de los niveles basales de TSH y niveles picos de TSH en respuesta a TRH en 5 de 14 niños.(20)

Mientras que la Dra Laue y cols en la Universidad de Georgetown ,Washington encontraron incrementos nocturnos subnormales en la TSH en 6 de 9 niños infectados con SIDA y ritmos diurnos planos de TSH haciendo suponer con esto la presencia de un hipotiroidismo central.(20)

En el estudio de la Dra Rana se proporcionò manejo con hormonas tiroideas durante dos años a los pacientes hipotiroideos ;evidenciándose un incremento en el peso y la talla(18).

En autopsias de pacientes que tuvieron respuesta anormal a la estimulación con TRH se encontró atrofia tiroidea; demostrándose histopatologicamente un hipotiroidismo primario.

La información sobre la disfunción tiroidea en niños con infección por SIDA, no es consistente.En algunas publicaciones (18,23) se describe hipotiroidismo primario , en tanto que en otros se han observado datos sugestivos de un síndrome eutiroideo enfermo similar al descrito en adultos en quienes las anomalías más comunes reportadas incluyen incremento de T4 , verdaderas elevaciones de TBG con una TSH normal. Disminución de la T4 puede ocurrir en adultos infectados con SIDA y estos son clasificados como Síndrome Eutiroideo Enfermo (SEE) (22,23). En este la disfunción tiroidea esta relacionada por la conversión de T4 por T3 reversa inactiva con un decremento en los niveles sericos de T3 .Los niveles sèricos de TSH usualmente no se encuentran altos, como se ha encontrado en pacientes con enfermedades crónicas severas.(24)Los niveles de T4 libre y TSH son un adecuado tamiz para evaluar el hipotiroidismo en esta población.

Pero el significado de todos estos estudios requiere ser confirmado por estudios prospectivos que envuelvan grandes grupos de pacientes infectados con SIDA.

Y es lo que pretendemos ayudar a aclarar con este tipo de estudio .

La pérdida severa de peso y la detención de crecimiento son los hallazgos más frecuentes en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El síndrome de emaciación que acompaña a estos pacientes en los diversos estadios de la enfermedad, parece ser multifactorial y muchos lo han atribuido en gran parte a la inadecuada ingesta alimenticia y a trastornos de la absorción intestinal, especialmente en las últimas etapas del SIDA ; sin embargo algunos autores han demostrado una disminución en el índice de masa corporal aún antes de detectarse disminución en la ingesta calórica , sugiriendo un estado hipercatabólico de la enfermedad.(3)

El eje de la hormona del crecimiento (HC) y los factores de crecimiento semejantes a insulina (IGFs) parecen ser los responsables principales de la síntesis proteica y de mantener la masa corporal ,al menos en adultos. En los niños constituye el principal sistema que favorece el crecimiento lineal. Tanto HC como IGF-I aumentan la síntesis proteica a nivel muscular, y a nivel celular .La IGF-I inhibe la proteólisis y estimula la captación de aminoácidos (24).

El eje HC-IGF-I solo funciona con la participación de las proteínas transportadoras de IGFs (IGFB).

En múltiples patologías asociadas a estados catabólicos se han documentado alteraciones en el sistema HC-IGFs , lo cual resulta de particular importancia en la infección por SIDA , en donde el síndrome de emaciación asociado a SIDA es responsable de muchos de los eventos finales de estos pacientes.

Las alteraciones del crecimiento y falla para progresar también constituyen un hallazgo común en niños con infección por SIDA congénita o adquirida .Entre un 25% a un 50%de los niños con infección congénita nacen pequeños para la edad gestacional y se han demostrado que ocurre ruptura prematura de membranas hasta en un 50% de los casos (25).

Estas alteraciones del crecimiento y desarrollo en los niños con SIDA se han atribuido a múltiples factores como malnutrición estrés y enfermedad crónica , sin embargo no se ha podido descartar a la función endocrina como la alteración primaria .

En el estudio de Laue y cols (20) que evaluó a 9 niños con SIDA (7 con infección adquirida) se encontró que todos presentaban talla entre 2 a 5 desviaciones estandar por debajo de la media y todos tenían un peso por debajo de la 5ª percentila para la edad . Sólo en un paciente se encontró un nivel de IGFI basal bajo y en otro se documentó déficit de hormona del crecimiento, mediante prueba de estimulación con doble estímulo farmacológicos. Característicamente el paciente tenía un nivel de IGF-I normal , que es lo que se observa en más del 50% de los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento , resultados semejantes se han encontrado en adultos con SIDA y pérdida de peso importante (26) por lo que se ha considerado la posibilidad de un estado de resistencia a los factores de crecimiento que puede ser inducido por SIDA , el cual se debe de confirmar.

No se han hecho muchos estudios para aclarar la problemática de la alteración de la hormona de crecimiento y específicamente de la producción de Somatomedina C en los

pacientes con SIDA y sus posibles repercusiones metabólicas y en el crecimiento, por lo que consideramos de importancia averiguar su posible alteración en los pacientes pediátricos. Frost y colaboradores quisieron demostrar la posibilidad de un estado de resistencia a los factores de crecimiento inducido por SIDA, estableciendo la hipótesis de que quizá el virus afecta directamente el cartilago de crecimiento, indicando que los niños con SIDA podrían mostrar una importante disminución de la concentración sérica de IGF I y II y de la proteína transportadora IGFBP III cuando pierden más del 10% de la masa corporal ideal. Estos cambios que ocurren en el eje de la hormona de crecimiento IGF son multifactoriales y se cree que alteraciones del eje podrían contribuir a la disminución del anabolismo en pacientes con SIDA, y tal vez se encuentre:

- a) Incapacidad para tener altas concentraciones de hormona de crecimiento que mantenga niveles elevados de IGF I,
- b.) Capacidad disminuida para formar complejos de la IGFBP3 e IGF I y II
- c.) Marcado incremento en la forma fosforilada de la IGFBP I sérica.

Todo esto también podría ser debido a una ingesta calórica reducida en forma crónica y severa como se ve en la talla baja por privación social y emocional.(13)

Es de gran importancia determinar los niveles de hormona de crecimiento mediante pruebas de estimulación, pero debido a que implica toma de gran cantidad de sangre mínimo 8 tomas de 2 centímetros cada una, no podremos tomarla a nuestros pacientes por el estado de desnutrición en que se encuentran secundario a su patología de base.

Es por esto que consideramos sólo realizar la determinación de Somatomedina C para determinar el estado del eje de la hormona de crecimiento

JUSTIFICACION

La información que tenemos hasta la fecha ,sugiere una afectación multisistémica de los pacientes con SIDA, el sistema endócrino no es una excepción .

Se han reportado estudios en la literatura mundial donde hay afección en todas las glándulas endocrinas,principalmente en la glándula adrenal (órgano blanco más afectado), también puede haber afectación de la tiroides y en la producción de hormona de crecimiento y Somatomedina C a nivel hipofisario. .

Encontramos sólo 5 (2,8,16,19,23) estudios en la literatura mundial de afección endocrina en niños con SIDA pero en ellos no se ha estudiado la relación entre estadio clínico y afectación del sistema endócrino .

No conocemos la frecuencia de alteraciones endocrinas en nuestros pacientes y no se pueden extrapolar resultados de los estudios realizados en adultos.

Dependiendo de la frecuencia con que encontremos alteración se iniciará un protocolo de evaluación rutinaria en estos niños .

Existe además controversia en cuanto al tipo de afección de la función tiroidea que produce la enfermedad en los pacientes pediátricos. Algunos estudios muestran datos compatibles con el síndrome eutiroideo enfermo, como se observa en los pacientes con enfermedades crónicas y en otros se han encontrado datos compatibles con un

hipotiroidismo primario que es lo que normalmente se reporta en adultos con SIDA, es necesario aclarar la etiología y la afección tiroidea para garantizar manejo adecuado mejor evolución neurológica y en el crecimiento y desarrollo de los pacientes pediátricos con SIDA .No hay estudios de afección específica de la somatomedina C en niños con SIDA y por lo tanto se desconoce la participación , especialmente los efectos metabólicos que podrían existir por una pobre producción de la hormona.

Este estudio tendrá la finalidad de identificar la prevalencia y tipo de anomalías endocrinológicas en los pacientes con SIDA para tratar de manejarlas y obtener una mejor calidad de vida en ellos. Asi como tratar de relacionar el estadio clínico con el grado de afección endocrinológica de los pacientes y su posible evolución .

OBJETIVOS

GENERAL:

1. Determinar los niveles de a). Somatomedina C b) cortisol c.) ACTH d) Perfil tiroideo, en 10 pacientes con SIDA del Hospital Infantil de México "FEDERICO GOMEZ" , independiente del estadio clínico en que se encuentren.

ESPECIFICOS

- 1: Establecer si existe alguna anomalía consistente en el funcionamiento de la tiroides, las suprarrenales y Somatomedina C en nuestros pacientes con SIDA
2. Correlacionar posibles anomalías endocrinas con estadios clínicos.
3. Instaurar el manejo endocrinológico en los pacientes que lo requieran.

MATERIALES Y METODOS.

TIPO DE ESTUDIO: Es un estudio clínico observacional , prospectivo y transversal .

POBLACION :

Se estudiaron a 10 pacientes con diagnóstico de SIDA escogidos al azar dentro del grupo de pacientes con SIDA que acuden al Hospital Infantil De México " FEDERICO GOMEZ" HIM .

CRITERIOS DE LA MUESTRA:

CRITERIOS DE INCLUSION.

1.Se escogieron los 10 primeros pacientes con el diagnóstico de SIDA que respondieron a la convocatoria del estudio.

Independientemente del estadio clínico en que se encontraran

CRITERIO DE EXCLUSION

Pacientes con diagnostico de SIDA que no respondieron a la convocatoria del estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1.Pacientes que aceptaron estar en el estudio pero que no acudieron a la toma de muestras.

METODOLOGIA

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

A 10 pacientes con el diagnóstico de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida SIDA (independiente del estadio clínico en que se encontraran , atendidos en el Hospital Infantil de México que respondieron a la convocatoria del estudio se les realizó medición somatométrica (peso, talla), con toma de muestras de sangre para perfil tiroideo, somatomedina C, cortisol, ACTH y se analizaron por el método de Radioinmunoanálisis (KITS Diagnostic product corporation).

Se realizó además medición y comparación somatométrica según tabla NCHS (National Center Health Statistics, U.S.A) y Tablas para peso y talla del Dr Ramos Galván entre los pacientes y los hallazgos de laboratorio encontrados con a finalidad de encontrar asociación entre la enfermedad y anomalías endocrinológicas como se describe en la literatura.

Instaurandose el manejo endocrinológico en los pacientes que por algún hallazgo alterado lo requirieron.

El estudio se llevó a cabo en el departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México (HIM)* FEDERICO GOMEZ*

La toma de muestras de sangre se realizó en el sitio designado para toma de muestras

del departamento de Endocrinología , previa autorización de la participación del estudio por parte de los padres o tutores de los pacientes y el consentimiento de los pacientes mayores de 6 años ,para lo cual por punción venosa se tomaron 5ml de sangre; que se colocaron en un tubo seco 3ml y 2ml en tubo de plástico con EDTA para determinación de ACTH y se congelaron en los refrigeradores del Laboratorio de Endocrinología a $<20^{\circ} \text{C}$, mientras se procesaban.

La residente de Endocrinología encargada del estudio, hizo las determinaciones de somatometría con el estadiómetro , la balanza y la cinta métrica del servicio en la preconsulta de endocrinología..

Las pruebas de perfil tiroideo, somatomedina C, ACTH , Cortisol ,fueron realizadas por una sola persona (químico) en el laboratorio del Departamento de Endocrinología por los métodos de Radioinmunoanálisis .

Las muestras se tomaron en 10 pacientes con diagnóstico de SIDA del hospital buscando encontrar alguna anomalía en la función endocrina en estos pacientes como esta descrito en la literatura y se trató de establecer si existía una correlación de esta con el estadio clínico en que se encontraban, lo que podría ser parte de un programa de evaluación y seguimiento periódico de los pacientes con SIDA así como también se intentó relacionar los datos somatometricos y las manifestaciones cónicas (estadio clínico)de los pacientes.

DESCRIPCION OPERACIONAL DE VARIABLES :.

Variables Independientes:

1.SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA :

Definición Operacional: Es una enfermedad de gran explosión epidémica y alta letalidad causada por un retrovirus que afecta al sistema inmunológico , ya que altera los linfocitos CD4 de individuos previamente sanos y los predispone a adquirir infecciones por gérmenes oportunistas y neoplasias .

Se evaluarán a todos los pacientes con diagnóstico de SIDA de acuerdo al sistema de clasificación de SIDA del CENTRO DE CONTROL Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CDC en Atlanta EUA (Red Book 1997)en base a :

- a. Estadio clínico de infección
- b. Estadio clínico
- c. Estadio inmunológico

Tipo de variable : Cuantitativa

Escala de medición : numérica

VARIABLES DEPENDIENTES

1.SOMATOMETRIA :

Definición operacional.Se evaluará en cada paciente:

- a).Talla medida en centímetros y clasificada de acuerdo a las gráficas para talla NCHS(National Center Health Statistics, U.S.A) *Según consideración del C.H Comité de Investigación del Hospital Infantil de México

b).Peso medio en kilogramos y gramos según gráficas para peso de la NCHS(National Center Health Statistics, U.S.A) **aunque consideramos que no son muy aplicables a niños mexicanos.

Tipo De variable : cuantitativa

Escala de medición: numérica

2.FUNCIÓN TIROIDEA:

Definición operacional : Se evaluará en todos los pacientes mediante resultado de perfil tiroideo , que incluirá determinaciones de T3,T4.TSH por el método de RADIO INMUNO ANALISIS RIA. (Diagnostic products corporation ,los Angeles C.A).Cuyos valores normales de referencia son : T3 : 86-187 ng/dl , T4. 4.5-10.9 µg/dl y TSH 0.3-5.0 µU/ml

Tipo de variable : Cuantitativa.

Escala de medición: Numérica.

3.NIVELES SÉRICOS DE SOMATOMEDINA C:

Definición operacional: Se determinará en todos los pacientes la medición de somatomedina C por el método de RIA (Active IGFI Diagnostic Systems Laboratories cuyos valores normales de referencia son :niños y niñas:> 100ng/ml ()

Tipo de variable : Cuantitativa

Escala de medición: Numérica .

4.FUNCIÓN ADRENAL :

Definición operacional :Se evaluará en todos los pacientes con determinación de ACTH y Cortisol por el método de RIA (Active ACTH .cortisol Acs 180.Diagnostic product corporation) .cuyos valores normales de referencia son : Hormona Adrenocorticotropica

ACTH: 10-40 pg/ml y Cortisol 5-25µg/dl

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: numérica.

RESULTADOS

- Se analizaron 10 pacientes con SIDA 6 del sexo femenino y 4 del masculino, en diferentes estadios clínicos de la enfermedad : 2 en N ,2 en A ,5 en B y 2 en C. De ellos 8 se encontraban por debajo de la percentila 5 para peso y 9 para talla y 1 se encontró en percentila 75 para peso . 1 en percentila 10 y 1 se encontró en percentila 25 para talla .

Paciente	Edad meses	Sexo	Peso kg	Talla cm	Estadio
1	91	F	120	26	N
2	132	M	121	24.2	B
3	72	F	101	16	B
4	76	F	95.5	16.6	B
5	101	F	108	20.5	B
6	46	M	88.5	13	A
7	36	F	80	11	B
8	24	M	73	10.4	C
9	56	M	91.5	14.7	C
10	6	F	63	6	N

- 8 pacientes se encontraron fuera del rango de normalidad en cuanto a su relación talla para la edad localizandose en mas de $<2DE$ (desviaciones estándar), excepto dos pacientes que se hallaron en <0 y $>1DE$.
- Un sólo un paciente se encontró fuera del rango de normalidad $\pm 2DE$ en cuanto a la relación peso para la edad en nuestro grupo de estudio.
- Todos los pacientes se encontraron dentro del rango normal de $\pm 2DE$ en su relación peso para la talla .

Paciente	Percentila Peso *	Percentila talla *	T/E	P/T	P/E	HAZ	WHZ	WAZ
1	75	25	24.71	94.74	68.68	-0.68	1.62	0.52
2	<5	<5	0.04	73.76	2.33	-3.32	0.64	-1.99
3	<5	<5	0.28	58.64	5.91	-2.77	0.22	-1.56
4	<5	<5	0.0	93.80	6.50	-4.15	1.54	-1.51
5	<5	<5	0.04	93.64	6.56	-3.33	1.53	-1.51
6	<5	<5	0.08	52.36	3.53	-3.14	0.06	-1.81
7	<5	<5	0.01	56.35	1.76	-3.74	0.16	-2.10
8	<5	<5	0.0	75.83	4.21	-3.95	0.7	-1.73
9	<5	<5	0.02	77.08	5.27	-3.61	0.74	-1.62
10	<5	5	13.34	28.21	8.26	1.11	-0.58	-1.39

*percentilas según tablas de la NCHS(National Center Health Statistics ,USA)

- En cuanto a la función tiroidea 3 pacientes se encontraron con valores de TSH (Hormona estimulante del tiroides) por encima del valor normal que es $5\mu\text{UI} / \text{ml}$, teniendo valores de 6.1 , 6.0 y 6.1 $\mu\text{UI} / \text{ml}$, con un promedio de 6.05 $\mu\text{UI} / \text{ml}$. Todos tuvieron valores normales de hormonas tiroideas (Triyodotironina T3 y levotiroxina T4).

Paciente	Estadio	T3 ng/dl	T4 mcg/ml	TSH $\mu\text{U/ml}$
1	N	148.2	8.3	6.1
2	B	143.6	7.0	1.5
3	B	176.0	8.7	6.0
4	B	153.1	7.3	3.1
5	B	102.0	6.0	3.8
6	A	178.4	8.8	3.7
7	B	189.9	8.4	6.1
8	C	186.9	9.5	0.7
9	C	131.4	6.6	4.0
10	N	152.9	8.9	1.7
Promedio	*	156.2	7.45	3.67

- Todos los pacientes tuvieron valores de ACTH (hormona adrenocorticotropica) y cortisol en rangos normales (ACTH = 10 -62 pg/ml y cortisol 5-25 $\mu\text{g/dl.}$) con valores promedio de ACTH= 40.23 y Cortisol 11,87 $\mu\text{g/dl.}$

Paciente	Estadio clínico	ACTH Pmol/ml	Cortisol $\mu\text{g/dl.}$
1	N	33.9	5.6
2	B	48.5	11.3
3	B	45,3	9.8
4	B	31	8.2
5	B	39	10.9
6	A	55.8	9.7
7	B	37.5	11.7
8	C	24.2	15.7
9	C	47.9	27
10	N	38.9	8.8
Promedio	*	40.23	11.87

- 9 pacientes presentaron valores de somatomedina C (IGF-1) por debajo del rango normal considerado de 100 pg/ml , de ellos 1 se encontraba en estadio clínico N , 1 en A, 5 en el B y 2 en C. 5 de ellos tenían valores no detectables por la prueba de RIA (radioinmunoanálisis) y 4 con valores por debajo de 100 pg/ml , con un promedio de 43.63 pg/ml.

Paciente	Talla *	IGF-1	Estadio
1	50	239	N
2	<5	45.1	B
3	<5	92.8	B
4	<5	0	B
5	<5	18,9	B
6	<5	40.5	A
7	<5	0	B
8	<5	0	C
9	<5	0	C
10	5	0	N

- Los pacientes que se encontraron con valores bajos de somatomedina C el 87.5% tenían cargas virales altas y el 77% tenían conteo de CD4 menor de 1000.

Paciente	Estadio	Carga viral	Carga viral logaritmo	CD4	CD4 %
1	N	434	2.6374	409	14
2	B	5854	3.7674	377	9.0
3	B	20125	4.3037	919	18
4	B	166045	5.2202	256	17
5	B	14977	4.1754	644	28
6	A	0.1	1.0	1113	27
7	B	38071	4.5805	280	11
8	C	190.000	5.2787	2268	32
9	C	179025	5.2529	745	21
10	N	ND	ND	77.12	1.0

ANALISIS Y CONCLUSIONES:

Estos resultados preliminares forman parte de un estudio clínico observacional y prospectivo que se realizará a 50 pacientes registrados en la Clínica de Inmunodeficiencias del Hospital Infantil de México CLINDI, con el diagnóstico de SIDA en los que se mediran somatomedina C , perfil tiroideo ,ACTH(hormona adrenocorticotropica) y cortisol, buscando correlacionar hallazgos laboratoriales con estadios clínicos del paciente para ver si existe alguna relación entre estadios avanzados y grado de afección endocrinológica .

Encontramos en este estudio que 9 de los 10 pacientes (90%) tienen afección a nivel de la Somatomedina C o IGF-1 (Insulin like growth factor por su similitud estructural con la insulina) , que es un factor dependiente de GH capaz de intervenir en muchas actividades metabólicas , siendo un mediador del crecimiento somático , pues la acción de la GH sobre el crecimiento se ejerce de manera indirecta a través del estímulo de este factor plasmático ,es una proteína de 70 aminoácidos , producida principalmente en el hígado , pero también se encuentra en cartilagos , hueso y en fibroblastos de piel y pulmón , es sintetizada "sobre demanda" , circula unida a proteínas transportadoras, tiene una vida media larga, la cantidad de somatomedina libre es < del 1% dura \pm 10-20 min , mientras que la unida a proteínas dura de 3-18 horas , es posible que su acción requiera del mantenimiento de niveles estables en sangre.

El hallazgo de estos niveles bajos de IGF-1 en nuestros pacientes nos podría hacer pensar en varias causales

1. La misma desnutrición o el proceso de desgaste que tienen estos pacientes provoca disminución de los niveles de somatomedina C , y el suero de desnutridos es capaz de eliminar la actividad de la somatomedina , la cual se recupera al realimentar a los pacientes , según estudios clínicos de VanderBrande y cols y Hinaz (26),Rivero y cols (27), Dorantes y cols (28) .
2. La enfermedad crónica disminuye los niveles de somatomedina por la misma pérdida proteica , disminuyendo la síntesis de la hormona o el número de proteínas transportadoras de la misma .
3. No sabemos que acción puedan tener los retrovirales sobre la función endocrinológica y específicamente a nivel de somatomedina C.

En múltiples patologías asociadas a estados catabólicos se ha documentado alteraciones en el sistema de hormona de crecimiento - IGFS , lo cual resulta de importancia en los pacientes con SIDA ,en quienes el síndrome de emaciación asociado a SIDA es responsable de muchos de los eventos finales de los pacientes.En la literatura se ha visto que el paciente con SIDA puede tener niveles hormonales normales de IGF1.Se ha considerado la posibilidad de que exista un estado de resistencia a los factores de crecimiento inducido por la enfermedad.

Todos estos cambios son multifactoriales y se cree que la alteración del eje podría contribuir a la disminución del anabolismo del pacientes con SIDA y que tal vez exista:

1. Incapacidad para mantener altas concentraciones de hormona de crecimiento que mantengan niveles elevados de IGFI.
2. Marcado incremento de la forma fosforilada de la IGFBP sérica (proteína transportadora)

Otra posible explicación a éste hallazgo es que todo este déficit de IGF1 se observa en pacientes con ingesta calórica reducida en forma crónica y severa , como se encuentra en la talla baja por deprivación social o emocional (13) que también acompañan a los niños con SIDA.

Sin embargo aún llama la atención encontrar valores bajos de IGFI en estadios iniciales de la enfermedad (N) lo que haría pensar en la gran afección metabólica y endocrinológica a la que están expuestos estos niños y la afección temprana y rápida a nivel del eje de la hormona del crecimiento .

- La medición de somatomedina se llevo a cabo por medio de Kits para Radioinmunoanálisis , las mediciones se realizaron con el mismo Kit a pacientes con talla baja encontrándose en ellos, valores superiores a 100pg/ml (466pg/ml) y en pacientes con déficit de hormona de crecimiento también se encontraron valores no detectables .

- Todos nuestros niños se encuentran armónicos en cuanto a peso y talla , ya que todos se encontraron en $\pm 2DE$ indicando una afección crónica .
- Solamente un paciente tuvo relación peso para la edad por fuera del rango de normalidad , indicando una afección nutricional crónica ,este mismo paciente se encontró afectado en todas las esferas analizadas , clasificado en un estadio clínico B e inmunológico 3 , con peso y talla por debajo de la percentila 5 y con una relación T/E y P/E por fuera del rango de normalidad , con un nivel de somatomedina C no detectable y una TSH incrementada sugiriendo la presencia de un hipotiroidismo compensado .

Esta es una paciente del sexo femenino de 3 años de edad que adquirió el virus por transmisión vertical , inició sintomatología a los 4 meses de edad con diarreas crónicas, se le confirmó el diagnostico al año de edad con inicio de su tratamiento con retrovirales al año de edad , y que al momento del análisis bioquímico hormonal se encontraba dentro del grupo de pacientes que presentaba carga viral alta y cuyos niveles de CD4 eran los segundos más bajos del grupo analizado.

- 3 pacientes tuvieron niveles de TSH por encima del rango de normalidad ($5\mu U/mi$) con valores de T3 y T4 normales , indicando esto la presencia de un hipotiroidismo compensado y primario muy probablemente como se puede ver o se ha descrito en los pacientes con SIDA.La literatura reporta que no existe un patrón claro de afección tiroidea , encontrando gran variedad de anomalias

desde niveles elevados de TSH como lo describe la Dra Rana en su estudio publicado en Pediatrics AIDS de 1996 (19) en donde encontraron niveles de TSH basales elevados ;sugiriendole la presencia de hipotiroidismo primario en sus pacientes más que la otra afección reportada : Síndrome eutiroideo enfermo que se ve muy frecuentemente en adultos afectados , también esto fue corroborado por otro estudio del Dr Schwartz (18,20,23) .

- Cabe resaltar que los niveles de T4 y TSH constituyen un adecuado tamiz para evaluar la probable presencia de hipotiroidismo en estos pacientes (19)

Esta afección tiroidea podría ser uno de los tantos factores causales del síndrome de emaciación (pérdida severa de peso y detección del crecimiento que se evidencia en este tipo de pacientes) .El 3% de nuestros pacientes presentaron hipotiroidismo primario y de estos el 75% presentó afección de peso y de talla por debajo del rango de normalidad; que podría en un momento dado también ser la causa del mismo hipotiroidismo .

- No encontramos ninguna afección a nivel del eje Hipotalamo- Hipófisis- Glándula adrenal en nuestros pacientes a través de la determinación de cortisol y ACTH basales , los cuales estuvieron todos dentro del rango de normalidad (ACTH V.N 10-60 Y Cortisol 5-25) obteniéndose valores promedio de ACTH de 40.23 y cortisol de 11.87.Llaman la atención estos resultados

pues se sabe que de las anomalías clínicas más comunes y relevantes son los de la afección de la glándula adrenocortical y que se evidencia en el 5-10% de los pacientes adultos con SIDA.,la cual es principalmente atacada por citomegalovirus y en segundo lugar por otros bacilos tuberculosos , criptococo neoformans , toxoplasma y neumocistis carini , agentes infecciosos frecuentemente asociados a SIDA , también se ha encontrado en autopsias de pacientes con SIDA tumores e infecciones directas de la glándula por fármacos (ketoconazol rifampicina etc) .Además a nivel del SNC se ha encontrado en tejido pituitario afección por toxoplasma u otros patógenos oportunistas que podrían llevar a afección secundaria, hipopituitarismo, alteración de función tiroidea, etc.

Debido a que la presentación clínica de la afección adrenal puede ser poco evidente , reportándose manifestaciones clínicas cuando el téjido adrenal tiene un 90% de daño , es importante estudiar la función adrenal desde un punto de vista bioquímico ,en nuestros pacientes, ya que su detección oportuna podría ayudar a tomar medidas tempranas y así evitar consecuencias fatales en ellos, además de que ayudaría a diferenciar la sintomatología propia de la infección con la del daño adrenal .

BIBLIOGRAFIA

1. Gutierrez Ortiz B, Xóchihua –Díaz L ,Vazquez Rivera M,Madrígal /Alonso López Pérez G.Infección por (SIDA) sida .En Gonzalez Saldaña N, Morales Torales N. Gómez Barreto D,Saltegeral Simetal P. De Infectología Pediátrica 6ª .D.F.:Trillas, 1997:699-757.
2. CDC.1994.Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43: 1-10.
3. Grinspoon SK,Bilezikian JP.SIDA disease an the endocrine system .N Engl J Med 1992; 327: 1360-5
4. Edwards,J R, Ulrich ,P.P , Weintrub , P. y cols.Polymerasa chain reaction , compared with concurrent viral cultures for rapid identification of human inmunodeficiency virus infection among high risk infants an children .J pediatric 1989 .115: 200.
5. Italian Multicentric study , Epidemiology , clinical features , and prognostic factors of pediatric SIDA infection .Lancet 1988 2:1043.
6. Aron D C .Endocrine complications of the acquired immunodeficiency syndrome .Arch Intern Med.1989 ; 149:330-3.
7. Grunfield C. Pang M, Doerfler W , Shigenoga J K ,Jennsen P. Feingofid K R .Lipids , lipoproteins , triglyceride clearance , and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquires immunodeficiency syndrome J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 1045-52

8. Griffin JE .The dilema of abnormal thyroid function test.Is thyroid disease present or not? Am J Med. Sci. 1985,289:76-88.
9. Membreno I , Irony I, Dere W , Klein R, Biglieri EG,Cobb E .Adrenocortical function in acquired immunodeficiency syndrome .J Clin Endocrinol Metab. 1987 .65: 482-7.
10. Villette JM ,Bourin P.Doinel et al .Circadian variations in plasma levels of hypophysseal, adrenocortical and testicular hormones in men infected with human immunodeficiency virus .J Clin Endocrinol Metab. 1990,70: 572-7.
11. Grinspoon Steven K, Bilezikian J.SIDA disease and the endocrine system .N Engl J med. 1992.327;19 :1360-5
12. Merenich J, McDermott M, Asp A, Harrison S, Kidd G. Evidence of Endocrine Involvement early in the course of human Immunodeficiency Virus infection .J Clin Endocrinol Metab. 1990.70 ;3: 566-570
13. Biglieri E C .Adrenal cortical function in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)West Med. 1988.148: 70-3.
14. Editorial .The Growing spectrum of SIDA –Related Endocrine Abnormalities.J. Clin Endocrinol Metab. 1990.70;3 :563-5.
15. Greene L W ,Colew Grennew JB et al .Adrenal insuficiency as a complication of the adquired immunodeficiency syndrome .Ann Intern Med. 1984;101: 497-9.
16. Welch K,Fink Beiner W,Alpert CE .Blumenfield W , Davis RL, Smuckler EA.Beckstend J H .Autopsy findings in the adquired immune deficiency syndrome .JAMA 1984; 252: 1152-9

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

17. Donovan DS, Dluhy RG. AIDS and its effect on the adrenal gland endocrinologist 1991;1;227-32.
18. Rana S, Nunlee-Bland G, et cols. Thyroid dysfunction in SIDA infected children : Is L-thyroxine therapeutic beneficial ?. Pediatrics AIDS and SIDA infections : fetus to Adolescent 1990;7:6; 424-28.
19. Schwartz LJ, St Louis Y, Wu R, Wiznia A et al. Endocrine function in children with human immunodeficiency virus infection. Am J Dis Child 1991; 145:330-3
20. Laue L, Pizzo P, Butlerk Cotler GB. Growth and neuroendocrine dysfunction in children with acquired immunodeficiency syndrome. J Pediatric 1990; 117: 541-5
21. Dobs AS, Dempsey MA, Ladenson PW, Polk BF. Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. Am J Med 1988; 84: 611-6
22. Lopresti JS, Fried JC, Spencer CA, Nicoloff JY. Unique alterations of thyroid indices in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann Intern Med 1989; 110: 970-5
23. Alemzadeh R, Friedman S, Pavel F et al. Is there compensated hypothyroidism in infancy? Pediatrics 1992; 90: 207-11.
24. Tresguerres JA. Somatomedinas. En : Moreno - Esteban B, Tresguerres-Hernandez JA, ed. Retrasos del crecimiento, fisiopatología Madrid: Diaz de Santos, S.A., :55-68
25. Cowan M, Hellman D, Chudwin D y col. Maternal transmission of AIDS. Pediatrics 1984; 73:382-6.
26. Lieberman SA, Butterfield GE, Harrison D, Hoffman AR. Anabolic effects of recombinant insulin-like growth factor-1 in cachectic patient with the acquired immunodeficiency syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 404-410.

27. Rivero H, Garcia M L, Dorantes LM: Correlación entre criterios auxiológicos y bioquímicos de talla baja .Enviado a publicación
28. Dorantes LM, Garcia JA, Martinez R, Vidal T, Toussaint G , Worona L , Consuelo A, Figueroa M. Evaluation of the effect on weight gain of exogenous growth hormone in children with third grade malnutrition .Enviado a publicación.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS por se mi compañero fiel y mi ayuda en todo momento .

Al Dr Dorantes y Dr Avila por su apoyo y paciencia en la realización de la tesis .

A la Sta Ramona Macías por su colaboración para que pudiese recolectar los datos.

A los quimicos por colaborarme en la realización de las pruebas de laboratorio

A los pacientes y padres de los niños del CLINDI especialmente a los de Casa de la Sal por su apoyo para la realización de este estudio.