



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO

11219  
5

FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

"UTILIDAD DE DATOS CLINICOS Y DE LABORATORIO  
PARA EL DIAGNOSTICO DE INSUFICIENCIA  
SUPRARRENAL EN PACIENTES CON SIDA"

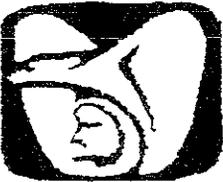
## T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN INFECTOLOGIA

P R E S E N T A :  
GABRIELA MIRALRIO GOMEZ

ASESOR :

DR. LUIS CASANOVA CARDIEL



IMSS

MÉXICO. D.F.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**INDICE**

Indice.....	2
Introducción.....	3
Planteamiento del Problema.....	19
Justificación.....	20
Hipótesis.....	21
Objetivos.....	22
Criterios de Inclusión y exclusión.....	23
Criterios de Eliminación.....	24
Descripción del estudio.....	25
Tamaño muestral.....	25
Material y métodos.....	26
Cuestionario.....	29
Resultados.....	31
Discusión.....	57
Conclusiones.....	60
Anexo 1.....	61
Anexo 2.....	63
Bibliografía.....	64

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), produce una afectación multisistémica, sobre todo en etapas avanzadas de la enfermedad. Dentro de los sistemas afectados, está el endocrino.

Existe un grupo de pacientes que manifiestan fatiga, náusea, anorexia, vómito, hipotensión ortostática, hiperpigmentación de la piel, hiponatremia y en ocasiones hiperkalemia. Aunque siempre considerados inespecíficos, estos datos sugieren el cuadro clínico de insuficiencia suprarrenal (1).

Desde el inicio de la epidemia, se describieron casos de necrosis adrenal en autopsias y se supuso que el SIDA podría haber incluido a la enfermedad de Addison como parte de su cuadro; se describieron 20 pacientes con signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal, de los cuales sólo 4 tuvieron evidencia clínica y bioquímica de la misma; sólo 2 pacientes estaban hiperpigmentados y el tratamiento con esteroides produjo mejoría (2,3).

De los estudios encaminados específicamente a demostrar insuficiencia suprarrenal destaca el de Membreno y cols. (4). Ellos estudiaron 74 pacientes, a los que se les midieron valores basales de cortisol y otros esteroides a las 8:00hrs, después de lo cual administraron 0.25mg de ACTH intravenoso en bolo, con toma de nuevas determinaciones de los mismos compuestos una hora después. Encontraron la media de cortisol basal más alta en los pacientes con SIDA, con respecto a 25 controles sanos ( $433 \pm 28$  vs  $298 \pm 22$  nmol/l; con una  $P < 0.001$ ), mientras los niveles basales de los otros esteroides fueron iguales entre

los 2 grupos. A los 60 minutos los niveles de cortisol en pacientes con SIDA estuvieron dentro de 1 desviación estándar (DE) en 48% de los pacientes y 86% dentro del rango normal (media  $\pm$  2 DE). Los niveles plasmáticos de 17- deoxiesteroides se encontraron significativamente más bajos en los pacientes con SIDA que en los sujetos normales.

Informan de 4 pacientes con insuficiencia suprarrenal (menos de 138 nmol/l de cortisol post ACTH), sin encontrar ACTH elevada a pesar de cortisol bajo. A 14 pacientes que tuvieron respuesta subnormal aguda a ACTH, se les realizó prueba de estimulación durante tres días con dosis suprafisiológicas de ACTH. Todos tuvieron respuesta subnormal aguda a ACTH. Diez de los catorce lograron niveles de cortisol normal post-estimulación. Al final de los tres días, el nivel medio de cortisol de estos 14 pacientes fue ligeramente más bajo que en sujetos normales ( $P < 0.05$ ). Sin embargo la respuesta de los 17- deoxiesteroides fue uniformemente subnormal en los pacientes con SIDA.

Se recomienda realizar la prueba de estimulación con ACTH en pacientes con SIDA, para identificar a aquellos con limitada capacidad para secretar esteroides, la falla para lograr un nivel de cortisol plasmático de 685 nmol/l o más, requiere una prueba de tres días consecutivos de estimulación con ACTH. Aquellos con niveles de cortisol al tercer día de menos de 994 nmol/l ( $\pm$  1 DE en sujetos normales), deben ser considerados parcialmente insuficientes y tratados con 150 - 200mg de cortisol o su equivalente, durante infecciones agudas, trauma u otros eventos de estrés.

En otra investigación con este fin, Verges y cols (5) estudiaron 63 pacientes; trece del grupo II del CDC, 27 del grupo III y 23 del grupo IV, contra treinta controles sanos. Midió ACTH y cortisol basal y post-estimulación con ACTH. Comparados con los

controles, los pacientes de los grupos II y III tuvieron niveles más altos de ACTH y cortisol basal (39.11 +/- 17.01 vs 29.73 +/- 8.53 ng/l) con una  $P = 0.003$  para ACTH y (232 +/- 91.2 vs 184.3 +/- 30.9 (g/l)  $P = 0.03$  para cortisol. Tomando en conjunto los 63 pacientes contra los controles, existieron diferencias significativas en ACTH y cortisol basales. No encontraron diferencias significativas entre los valores de ACTH y cortisol basales y post-estimulación con ACTH de los pacientes del grupo IV contra los controles.

Aunque este autor señala, que los resultados que obtuvieron son similares a los de Membreno y cols; lo cierto es que hay diferencia en el valor basal de cortisol, que está aumentado en los pacientes de Membreno, lo cual podría deberse a diferencias entre los grupos estudiados. Resulta inesperado que los pacientes del grupo IV, tengan valores de cortisol menores a los de los grupos II y III, ya que es en esta etapa donde el estrés infeccioso es más intenso. De los 63 pacientes sólo uno del grupo IV tuvo respuesta nula de cortisol después de la estimulación con ACTH.

Concluyen que la insuficiencia suprarrenal no parece ser frecuente en pacientes del grupo IV, probablemente es una complicación tardía de SIDA y que los niveles altos de ACTH y cortisol de los grupos II y III, implican una desregulación temprana del eje adreno-cortical en la infección por VIH. Esta secreción aumentada de ACTH, parece ser un desorden biológico temprano que ha sido encontrado, tan pronto como en la etapa asintomática (grupo II).

Merenich y cols (6), a diferencia de lo informado por Verges, comentan sobre cortisol sérico post-estimulación con ACTH, dentro del rango normal (pacientes sin SIDA hasta Walter Reed IV), pero con valores significativamente menores en pacientes con infección por VIH contra controles sanos. Estudiaron 40 pacientes asintomáticos, en

quienes la infección por virus de inmunodeficiencia humana se había documentado recientemente, ninguno tenía evidencia de disfunción endócrina, el cortisol, basal, postestimulación con ACTH y la aldosterona basal fueron significativamente más bajos en el grupo con VIH. Un sujeto (2.5%) tuvo respuesta del cortisol subnormal y 2 (5%) tuvieron respuesta de aldosterona subnormal a la ACTH. Concluyen que estos hallazgos en pacientes seropositivos al VIH sin infecciones ni tumores y que no han recibido tratamiento médico sugiere un efecto del virus de la inmunodeficiencia humana sobre el sistema endocrino.

Al estudiar los ritmos circadianos en trece pacientes con infección por VIH, Villette y cols (7), informan que estos se encuentran claramente alterados, aun en pacientes asintomáticos. Comparado con los sujetos normales, todos los pacientes con VIH tuvieron incrementado significativamente los valores de cortisol en plasma, este incremento fue ligeramente mayor en sujetos asintomáticos que en pacientes que presentaban signos de infección. Un decremento paralelo, el cual es también más pronunciado en pacientes asintomáticos, se observa en los niveles de ACTH en plasma. La infección por VIH ha sido asociada con alteración progresiva del ritmo circadiano, con variaciones en los niveles de cortisol en plasma, así como de ACTH, se cree que está involucrado un factor secretado por células inmunes infectadas, la infección de los monocitos por VIH incrementa la producción de este factor el cual directamente estimula la corteza adrenal y el exceso de cortisol por medio de un mecanismo de retroalimentación negativo, produce decremento en la secreción de ACTH pituitaria.

En 1992, Norbiato y cols. (8) publican los hallazgos en nueve pacientes con cuadro

clínico de enfermedad de Addison, pero con valores de cortisol altos, los que los llevó a hipotetizar que existía un estado de resistencia periféricas a glucocorticoides, toda vez que a pesar del hipercortisolismo evidenciado en los trabajos previamente anotados, no había datos clásicos del mismo (Síndrome de Cushing); ellos encuentran una disminución en la afinidad de los receptores para dexametasona, a pesar de tener una mayor expresión de los mismos en linfocitos periféricos de estos pacientes. Desde este trabajo se conoce que existe un grupo especial de pacientes con funcionamiento anormal del receptor de glucocorticoides con disminución de su afinidad y alta densidad del mismo responsable de la resistencia periférica a los esteroides, con mecanismo fisiopatológico no aclarado hasta el momento.

La resistencia a los glucocorticoides resulta de una inhabilidad de los mismos para ejercer su efecto en el órgano blanco, esta condición esta asociada con incremento compensatorio de corticotropina pituitaria y cortisol circulantes, la mayoría son asintomáticos, la principal manifestación clínica es la fatiga crónica, la cual resulta de deficiencia de glucocorticoides a nivel de sistema nervioso central.

Los criterios para el diagnóstico correcto de resistencia a los glucocorticoides son: falta de evidencia clínica de síndrome de Cushing, el índice de producción de cortisol esta incrementado, tanto el nivel de cortisol urinario en 24 hrs ó elevación de 17-hidroxiesteroides por gramo de creatinina excretado, como el aumento del cortisol en plasma y deberá realizarse una prueba de perdida de supresión a dexametasona, por medio de prueba de dosis respuesta ó usando una o dos dosis del componente (9)

Otro informe que permite situar la importancia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con SIDA, es el de Freda y cols. (10), que reporta cinco casos con diagnóstico

establecido de insuficiencia suprarrenal primaria, desgraciadamente en este trabajo no se anota el denominador del cual provienen los pacientes, por lo que no es posible establecer la frecuencia de su presentación en este pequeño reporte de casos, y pueden depender de diferencias de grupos poblacionales.

La disfunción endocrina en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, deriva del compromiso del tejido endocrino por hemorragia, infecciones oportunistas asociadas a SIDA, proceso neoplásico, alteraciones e interferencia en la secreción hormonal, acción por el virus de la inmunodeficiencia humana, por anticuerpos, citoquinas o el uso de drogas.

Los desordenes adrenales se pueden clasificar también de acuerdo a alteraciones estructurales, dentro de los que se incluyen causas infecciosas, funcionales o relacionado a drogas.

Las glándulas suprarrenales es el órgano endocrino más comúnmente afectado, dentro de las complicaciones infecciosas se reporta citomegalovirus (hasta 60% de series de autopsias), y con menor frecuencia *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, *Histoplasma capsulatum* y *Pneumocystis carinii*. En cuanto a las neoplasias, se ha involucrado al linfoma y sarcoma de Kaposi.

Cerca del 90% del tejido adrenal puede ser dañado, sin aparente deterioro de su función. La respuesta del cortisol sérico a corticotropina puede ser subnormal hasta en el

14% de los pacientes con SIDA, las concentraciones de cortisol sérico no están reducidas en la mayoría de los pacientes. Algunos sobre todo en etapas tempranas de la infección HIV tienen las concentraciones de cortisol y corticotropina elevadas en suero. (11).

Usando una prueba de estimulación rápida con ACTH de una hora, el rango de hallazgos incluyen: cortisol basal y/o postestimulación normal en la mayoría de los pacientes adultos con SIDA y complejo relacionado a SIDA. El nivel estimulado subnormal en aproximadamente 10 a 20% de los pacientes. nivel de cortisol basal elevado y nivel subnormal postestimulación. sin embargo la insuficiencia suprarrenal franca no es común, defectos sutiles en la esteroidogénesis de la vía 17 - deoxiesteroideos de la zona fasciculada, así como decremento en la reserva de cortisol, en respuesta a estimulación prolongada con ACTH por 3 días es más común en pacientes con SIDA y Complejo relacionado a SIDA. (12)

Las alteraciones adrenocorticales ocurren en un 5 a 10% de todos los pacientes con SIDA y hasta un 20% de éstos tienen síntomas clínicos sugestivos de insuficiencia adrenal. En los reportes de autopsias, el *Citomegalovirus* se ha encontrado presente en las glándulas adrenales en 38 - 88%, *Mycobacterium avium-intracellulare* en 1-12% de los casos. sarcoma de Kaposi en 17%, hemorragia en 4 - 20%, además de informarse fibrosis medular y cortical. Otros estudios reportan una afectación de 30 - 60% de los casos de autopsia, siendo una de las principales causas la adrenalitis necrotizante secundaria a infección por *citomegalovirus* (11, 13).

Las drogas tienen un papel importante como causa de insuficiencia suprarrenal en estos pacientes, dentro de ellas tenemos al ketoconazol, que interfiere con el sistema

enzimático de citocromo P- 450 en varios órganos, incluyendo las glándulas adrenales y gónadas, disminuyendo la esteroidogénesis, siendo reversible y relacionado con la dosis.

Una de los medicamentos frecuentemente usados en pacientes con HIV es el acetato de megestrol, un progestágeno sintético que se usa para el manejo de la anorexia y caquexia relacionada a SIDA, que produce insuficiencia adrenal resultante de supresión de la función adrenal.

Por el contrario, otras drogas, como rifampicina, incrementan la actividad de este sistema enzimático e incrementan el catabolismo del cortisol. La difenilhidantoína aumenta el metabolismo y producción del cortisol, los opiáceos producen una respuesta inadecuada del cortisol a la estimulación con ACTH e incrementan el metabolismo del mismo.(1,2,11,14)

Otro mecanismo por el cual se hipotetiza que el virus de la inmunodeficiencia humana afecta la secreción adrenal es a través del efecto de citoquinas y otras sustancias inmunomoduladoras, las cuales actúan en los tres sitios del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Se han detectado anticuerpos adrenocorticales en el 45% de los pacientes con SIDA, sin embargo su relevancia aun no esta clara.

La interleucina 1 (IL-1) es un estimulador adrenal, tanto directo como indirecto, es producido por los macrófagos, los cuales a su vez son estimulados por el factor de necrosis tumoral (TNF ) y la producción de ambas sustancias por los macrófagos es estimulada por la infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

La interleucina 1 estimula la liberación de hormona liberadora de corticotropina del

hipotálamo dentro de la circulación portal, y también induce a las células pituitarias para secretar corticotropina.

El interferón es otro producto de monocitos y macrófagos infectados por VIH, muchos son inmunomoduladores del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Las concentraciones de interferón en suero están incrementadas en pacientes con enfermedad por VIH progresiva. Por lo tanto, ambos la interleucina 1 y el interferon, tienen efecto en este entramado endocrino, al estimular la función adrenal.

Algunos péptidos de la glicoproteína gp 120, actúan como ligandos competitivos que modifican la actividad de algunos neuropéptidos, que se involucran en la secreción y aumento de la hormona reguladora de corticotropina (HRC) y/o ACTH. (5,11,14)

Desordenes asociados con deficiencia de mineralocorticoides incluyen infección por CMV, tuberculosis y sepsis por meningococcemia. La afectación adrenal restringida a la medula estuvo presente en 25% de 32 pacientes que murieron de SIDA. El neurotropismo del HIV ha sido implicado en la destrucción selectiva de la medula adrenal (13,15)

Otro trabajo encaminado a estudiar la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en pacientes con infección por VIH es el de Lortholary y cols. (16), quienes estudiaron la función adrenal en 51 pacientes, los cuales se clasificaron de acuerdo a los criterios de la CDC 1987, en etapas II/III (28 pacientes) ó IVC (23 pacientes) y se

compararon con un grupo control de 35 donadores sanos; se tomaron determinación de subpoblación de linfocitos CD4+ y cortisol sérico basal. Se realizó una prueba de estimulación con ACTH 0.25 mg, con cuantificación posterior de cortisol y aldosterona a los 0, 30 y 60 minutos después de la estimulación.

La concentración sérica de cortisol fue significativamente más alta en pacientes en etapa IVC que en los controles (40%,  $P < 0.0001$ ) ó etapa II/III (24%,  $p < 0.004$ ); el grupo control y los pacientes en etapa II/III no fueron significativamente diferentes. El ritmo circadiano de ACTH en pacientes en etapa IVC se encontró anormal en 7 de 22 pacientes (32%) y la de cortisol estuvo alterada en 5 pacientes (23%). Todos los pacientes tuvieron respuesta normal para ambos cortisol y aldosterona a los 30 y 60 minutos después de la prueba de estimulación con ACTH. El número de linfocitos CD4+ fue negativamente correlacionado con la concentración de cortisol sérico  $P < 0.02$ . En 22 pacientes de la etapa IVC, la prueba de hormona reguladora de corticotropina (CRH) mostró que 8 tuvieron respuesta normal para ACTH y cortisol, 12 no respondieron o tuvieron respuesta disminuida para ambas, un paciente respondió normal para ACTH pero disminuida para cortisol y finalmente un paciente tuvo reducida la respuesta para ACTH y fue normal para cortisol. En este estudio 63% de los pacientes en etapa IVC tuvieron respuesta anormal a CRH.

Se ha observado que el incremento en el nivel de cortisol sérico es el hallazgo más común en pacientes con progresión a SIDA; el decremento de la reserva pituitaria y la activación central del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal es una potencial explicación para la respuesta alterada del cortisol a ACTH y CRH en pacientes con SIDA.

Findling y cols (17) evaluaron la prevalencia del grado de disfunción adrenal en

pacientes infectados con VIH en base a un estudio realizado en 53 pacientes ambulatorios con VIH, determinándose la respuesta de cortisol y aldosterona a la estimulación con cosyntropin (0.25 mg IV), siendo comparados con sujetos sanos, y evaluados cada 6 meses durante 24 meses. La respuesta basal y pico postestimulación fue normal en todos los pacientes infectados durante el estudio. No hubo diferencias en el cortisol basal y postestimulación entre la clase II/III y IV de la CDC 1987. La capacidad secretora de aldosterona fue significativamente menor en la clase IV que en la II/III en los intervalos de 6 y 18 meses. Se evidenció un deterioro en la respuesta de aldosterona a cosyntropin en 31 - 53% de los pacientes de la clase IV, en relación a los de la clase II/III que sólo fue del 0 - 26%. La aldosterona y cortisol basal en plasma en 25 pacientes con VIH no cambió durante el seguimiento hasta los 24 meses, sin embargo la ACTH en estos pacientes incrementó significativamente a los 24 meses (9.7 +/- 0.9 pmol/L) comparado a cuando ingresaron al estudio (7.0 +/- 0.7 pmol/L). De los 25 pacientes, 8 tuvieron concentración de ACTH en plasma que excedió el rango normal a los 24 meses.

La respuesta subnormal de aldosterona y con producción normal de cortisol en estos pacientes con VIH es similar a las alteraciones en la función adrenal reportada en series de pacientes sin VIH. Concluyen que la insuficiencia adrenal clínica no es común, la elevación de ACTH en plasma en varios pacientes al fin del estudio sugiere que la capacidad adrenocortical puede estar comprometida.

La prueba clásica de estimulación con ACTH, implica la aplicación de 250 µg de ACTH sintético intramuscular ó intravenoso, tomando muestras sanguíneas para determinar cortisol basal, a los 30 y 60 minutos. El obtener un pico sérico de cortisol por arriba de 18 µg/dl (500 nmol/l) es aceptado como respuesta adrenal normal. Diversos estudios han

mostrado que dosis de 1, 5, 10 y 250  $\mu\text{g}$  de ACTH intravenoso, son capaces de producir picos de cortisol sérico similares (18)

González y cols. (19) realizaron un estudio con 46 sujetos sanos y 37 pacientes con una variedad de desórdenes del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, para contrastar la respuesta del cortisol a la administración de 10  $\mu\text{g}$  (prueba con dosis baja) vs 250  $\mu\text{g}$  (prueba estándar) de ACTH sintético. A todos los pacientes se les realizaron ambas pruebas, con una diferencia de una semana; se tomaron muestras para determinación de cortisol sérico a los 30 y 60 minutos postestimulación. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre el valor de cortisol basal sérico entre las dos pruebas (374.4  $\pm$  113.1 vs 363.5  $\pm$  95 nmol/l respectivamente )  $P= 0.05$ . Al comparar el nivel de cortisol sérico, tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas a los 30 minutos (789.6  $\pm$  165.7 vs 809.3  $\pm$  148.3 nmol/l respectivamente)  $P = 0.04$  ó a los 60 minutos (9507  $\pm$  2132 vs 9515  $\pm$  1881 nmol/l respectivamente)  $P= 0.97$ . Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el incremento en el porcentaje y pico absoluto de cortisol al contrastar la prueba de dosis baja y la estándar a los 30 y 60 minutos.

Los autores concluyen que el uso de ACTH a dosis de 10  $\mu\text{g}$ , en la valoración de disfunción adrenocortical, da mejores resultados que utilizar 250  $\mu\text{g}$ .

En otro trabajo Crowley y cols. (20), informan que la dosis estándar de ACTH de 250  $\mu\text{g}$  es farmacológica y puede dar lugar a confusión en la interpretación de resultados;

en cambio, dosis bajas de ACTH son dosis fisiológicas. Este último trabajo incluyó 8 sujetos sanos a quienes se administró ACTH a dosis de 30,60,90,125,250 y 500 ng/L/1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal y determinar con cuál se obtiene una respuesta similar a la prueba estándar de ACTH. El estudio se realizó a las 14:00 horas, con toma de muestras sanguíneas a intervalos de 5 minutos después de la administración del bolo IV de ACTH. La concentración pico de cortisol en plasma ocurrió después de 15 minutos de la inyección de ACTH para todas las dosis; el mayor aumento en la curva dosis respuesta se dió en dosis de 30 - 90 ng de ACTH/1.73m<sup>2</sup> y tendió a aplanarse con dosis altas.

El mínimo de dosis requerida de ACTH para producir un aumento de cortisol en plasma > de 200 nmol/L fue de 90 ng/1.73 m<sup>2</sup> en tres sujetos y de 500 ng/ 1.73m<sup>2</sup> en todos los sujetos. Esta dosis es 500 veces más pequeña, que la empleada por la prueba estándar, pero produce un claro incremento en el valor de cortisol, lo cual satisface la definición de utilidad de la prueba.

Estos datos sugieren que dosis de ACTH de 500 ng/1.73m<sup>2</sup> es suficiente para estimular la liberación de cortisol de las glándulas adrenales y la identificación del pico máximo de cortisol en el 80% esta dado por muestras tomadas a los 10,15 y 20 minutos.

Dickstein y cols. (21) hicieron un estudio para determinar la dosis de ACTH más baja para obtener una respuesta máxima de cortisol, comparando la respuesta a 250, 5, y 1 µg de ACTH a los 30 y 60 minutos en 10 voluntarios sanos. No encontraron diferencias en el nivel de cortisol basal (342 +/- 94 vs 362 +/- 119nmol/L respectivamente) a los 30 minutos postestimulación (627 +/- 157 vs 588 +/- 99 nmol/L) y a los 60 minutos (696 +/- 145 vs 679 +/- 108 nmol/L). Usando 1 µg, la respuesta a los 30 minutos no difirió de 250

$\mu\text{g}$  (704  $\pm$  72 vs 718  $\pm$  55 nmol/L respectivamente). Sin embargo, la respuesta a los 60 minutos a 1  $\mu\text{g}$  fue significativamente más baja (549  $\pm$  61 vs 842  $\pm$  110 nmol/L  $p < 0.01$ ). Al usar esta dosis baja de ACTH (1  $\mu\text{g}$ , con medición del nivel de cortisol a los 30 minutos), se encontró que fue la prueba más sensible. Estos datos sugieren que dosis de ACTH de 5  $\mu\text{g}$  tienen el mismo efecto farmacológico que dosis regular de 250  $\mu\text{g}$  a los 30 y 60 minutos. Sin embargo un microgramo de ACTH causa un efecto similar a los 30 minutos, pero reduce su efecto a los 60 minutos.

En otro trabajo, Tordjman y cols (22) determinaron el rol de la prueba con bajas dosis de ACTH (1  $\mu\text{g}$ ) en la evaluación de pacientes con enfermedad pituitaria. Se formaron tres grupos, el primero constituido por 10 pacientes con enfermedad pituitaria y deterioro de la función hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), el segundo con 9 pacientes con similar patología, pero preservación del eje HPA (control pituitario) y el tercero con 7 voluntarios sanos. Todos los sujetos fueron sometidos a prueba con ACTH a las 8:00hrs, con tres diferentes dosis de estimulación (1, 5 y 250  $\mu\text{g}$ ), el cortisol sérico fue determinado 0, 30 y 60 minutos después de la inyección IV. En los tres grupos la cinética de respuesta a los tres niveles de estimulación con ACTH fue similar. El valor de cortisol basal fue indistinguible entre los grupos, los controles pituitarios no difirieron del control normal, en los controles sanos, el nivel pico de cortisol obtenido, con dosis baja de estimulación (1  $\mu\text{g}$ ), fue claramente más bajo que con la dosis estándar (250  $\mu\text{g}$ ) (670  $\pm$  39nmol/L vs 919  $\pm$  50 nmol/L;  $P = 0.002$ ). La respuesta pico de cortisol fue generalmente vista después de 30 minutos con la dosis baja, sin embargo la estimulación no fue sostenida y la concentración de cortisol disminuyó posteriormente. Después del reto con 5  $\mu\text{g}$ , la

respuesta pico fue observada a los 30 minutos y subsecuentemente se aplanó, con la estimulación estándar de 250 µg; la concentración de cortisol generalmente continuó aumentando no significativamente después de 30 minutos. No se observó respuesta máxima después de la administración de 1 µg de ACTH en controles sanos, contrario a lo observado por otros investigadores, sin embargo todos ellos obtuvieron un pico de cortisol postestimulación de 525 nmol/L o más, sin embargo ninguno de los pacientes del grupo con función pituitaria deteriorada pasaron la prueba  $p = 0.00005$ , la respuesta pico de cortisol a 1 µg de ACTH en este grupo fue de  $383 \pm 19$  nmol/L  $P < 0.005$ , comparada con el grupo control sanos;  $P = 0.0006$  comparada con el grupo control pituitario.

Así, las dosis bajas de ACTH parecen ser mejores que la dosis farmacológica estándar.

En ninguno de los trabajos referidos se relacionan los resultados (insuficiencia suprarrenal o no) con datos clínicos o de laboratorio, que en determinado momento permitirían, a partir de éstos, inferir el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal y dar el tratamiento respectivo.

Por las condiciones de subdesarrollo que padecen países como el nuestro, es posible que exista diferencia en la epidemiología de enfermedades infecciosas, con respecto a países desarrollados. En una búsqueda intencionada, no logramos conocer cuál es la principal causa de insuficiencia suprarrenal en nuestro país; muy probablemente sigan siendo las infecciosas y esto hace a nuestra población muy diferente a la estudiada en los trabajos anotados.

Es por tanto posible que haya alteraciones en el eje hipotálamo hipófisis

suprarrenal en pacientes mexicanos en diferente frecuencia a la observada en las series anotadas. Dado que no es fácil realizar la prueba diagnóstica en todos los centros que atienden pacientes con SIDA, consideramos importante correlacionar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal con datos clínicos y de laboratorio, para determinar qué pacientes requieren de esteroides en caso de estrés infeccioso o quirúrgico.

Debido a la multiplicidad de funciones (muchas de ellas deletéreas para la función inmune), la terapia con glucocorticoides debe administrarse sólo en los casos de insuficiencia adrenal documentada o cuando hay una emergencia médica o quirúrgica; en muchas ocasiones, sin embargo, la terapia empírica con esteroides no puede ser evitada ante cuadros que sugieren insuficiencia suprarrenal concomitante. El principal objetivo de este trabajo es determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos de algunos datos clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Es posible usar datos clínicos y de laboratorio para el diagnóstico presuntivo de insuficiencia suprarrenal en pacientes con SIDA en etapa C3, o con subpoblación linfocitaria CD4+ menores de 200 cel/mm<sup>3</sup>?

¿Cuál será la incidencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes mexicanos con SIDA, en etapa C3 o con conteo de linfocitos CD4 menores de 200 células/ mm<sup>3</sup> que se atienden en el Instituto Mexicano del Seguro Social?

## JUSTIFICACION

Es desconocida la frecuencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes mexicanos con SIDA; el identificar esta condición permite dar un tratamiento sustitutivo correspondiente. Debido a que los esteroides no están exentos de riesgo, es importante tener cierta certeza en el diagnóstico de la misma y evaluar si algunos datos clínicos y de laboratorio, permiten establecer el diagnóstico con sensibilidad y especificidad aceptables, ya que, por diversos motivos, no es posible realizar en todos los pacientes la prueba de estimulación con ACTH. Con este estudio intentamos darle fuerza a algunos datos clínicos y de laboratorio que hagan menos empírica la administración de esteroides en episodios de estrés quirúrgico o infeccioso.

La mejor forma de evaluar estos datos clínicos y de laboratorio, es compararlos con el estándar de oro para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal.

## **HIPOTESIS**

La frecuencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes mexicanos con SIDA, debe ser similar a la observada en otros países (alrededor del 10%).

Los diversos datos clínicos y de laboratorio (marcados con asterisco en el cuestionario), tendrán una sensibilidad del 90%, para inferir la presencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con SIDA.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, de diversos datos clínicos y de laboratorio usados en forma independiente o en serie para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal en pacientes con SIDA.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Determinar la frecuencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con SIDA, mediante prueba de estimulación con ACTH.

Evaluar si es posible inferir el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal mediante datos clínicos y de laboratorio.

Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo y curvas ROC, además de estimar como se comportan las variables como pruebas en serie y paralelo.

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

Pacientes con infección por VIH en etapa C3 de la clasificación CDC o con conteo de linfocitos CD4 menores de 200 células/mm<sup>3</sup>, que deseen participar en el estudio, que sean atendidos en el IMSS.

Mayores de 15 años, que no reciban esteroides en cualquier presentación ni drogas que interfieran con la síntesis esteroidea normal.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Pacientes que consuman por cualquier vía drogas que interfieran con la síntesis esteroidea normal (mitotane, metirapona, ketoconazol, trilostane, acetato de megestrol, rifampicina, difenilhidantoína, esteroides en cualquier presentación y analgésicos opiáceos).

## **CRITERIOS DE ELIMINACION**

Pacientes que rehusen la toma de la segunda muestra, luego de la administración de ACTH y que no cuenten con datos de laboratorio.

Aquellos que se les administren drogas que interfieran con la síntesis esteroidea

## **DESCRIPCION DEL ESTUDIO**

Estudio transversal, prospectivo, descriptivo, observacional.

## **TAMAÑO DE MUESTRA**

Se utilizó el programa Epi-Info 6 para determinar el tamaño de la muestra, para un estudio descriptivo usando muestreo aleatorio.

Tamaño de la población: 700

Frecuencia esperada: 10%

Lo menos esperado (worst acceptable) 5%

Nivel de Confianza	Tamaño de la muestra
80%	55
90%	86
95%	115

Fórmula utilizada:  $\text{Tamaño muestral} = n / (1 - (n / \text{población}))$

$$n = Z^2 \cdot P(1-P) / (D^2 \cdot D)$$

### **TAMAÑO MUESTREAL PARA DETERMINAR SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS DIFERENTES VARIABLES.**

Usando el cuadro elaborado por García Romero (23), sustituimos los valores de P por los de sensibilidad y especificidad mejor esperados.

Debido a que esperamos un 90% de sensibilidad al mejor dato clínico o de laboratorio, que comparada con el estándar de oro (prueba de estimulación con ACTH), permitan predecir la presencia de insuficiencia suprarrenal, nuestro tamaño muestral debe ser de un mínimo de 144 pacientes.

## MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en este estudio a todos los pacientes con diagnóstico de SIDA, que se encontraban en etapa C3 de la clasificación CDC 1993, o con linfocitos CD4+ menores de 200 células, mayores de 15 años, que aceptaran participar en el mismo, dando su consentimiento por escrito y que no recibieran esteroides en cualquier presentación ni drogas que interfirieran con la síntesis esteroidea normal. Este trabajo se realizó en el Hospital de Infectología Centro Medico La Raza y dos Hospitales Generales de Zona (HGZ No. 1 y HGZ No. 25) del IMSS con pacientes que acudían a consulta externa o que estuvieran hospitalizados.

Se les aplicó un cuestionario, el cual incluye ficha de identificación, antecedentes de su enfermedad: mecanismo de transmisión, tiempo de evolución con VIH, determinación de CD4, carga viral, infecciones oportunistas documentadas, tratamiento antirretroviral, así como datos clínicos y de laboratorio de insuficiencia suprarrenal, con toma de presión arterial de pie y decúbito.

A todos los pacientes se les realizó una prueba de estimulación con ACTH, de la siguiente manera:

A las 8:00 a.m. se obtuvo muestra sanguínea (10ml) para determinación de aldosterona, cortisol y ACTH basal.

Inmediatamente se administró 12.5 µg de cosyntropin intravenoso en bolo, diluido en 1 ml de solución salina al 0.9%.

A los 60 minutos, se tomó nueva muestra sanguínea (5ml) para determinación de cortisol y aldosterona, postestimulación con ACTH.

El vial de 250  $\mu\text{g}$  de ACTH sintético (Cortrosyn®, Organon) se diluyó en 20 ml de solución fisiológica al 0.9%, lo cual resultó en una concentración de 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; los viales se mantuvieron en refrigeración a 4°C.

Se determinó ACTH de plasma, mientras que las determinaciones de cortisol y aldosterona se realizaron en suero; las muestras para determinación de ACTH se transportaron y se centrifugaron en frío, las demás fueron tratadas a temperatura ambiente. Tanto el suero como el plasma se centrifugaron durante 10 minutos a 3000 revoluciones/min. Las alicuotas de plasma y suero se congelaron a  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Se consideró respuesta normal suprarrenal, cuando se evidenció un aumento de al menos 6  $\mu\text{g}/\text{dl}$  sobre el valor basal de cortisol. En los pacientes con respuesta normal, quedó descartada la insuficiencia suprarrenal primaria, aquellos con insuficiencia suprarrenal secundaria usualmente no responden a cosyntropin, pero pueden tener una respuesta normal.

La concentración de cortisol en plasma  $\leq 3 \mu\text{g}/\text{dl}$  (83  $\text{nmol}/\text{L}$ ) son indicativos de insuficiencia suprarrenal.

Si existe respuesta subnormal y se sospecha de insuficiencia suprarrenal, se debe evaluar respuesta de ACTH y aldosterona, para diferenciar la primaria de la secundaria. Los niveles basales de ACTH en la primaria son generalmente mayores de 250  $\text{pg}/\text{ml}$ , mientras que en la secundaria son normales o bajos.

La prueba rápida de ACTH permite diferenciar la insuficiencia suprarrenal primaria

de la secundaria, ya que la secreción de aldosterona se mantiene en la secundaria, por efecto del sistema renina-angiotensina y del potasio y muestran un aumento de por lo menos 140 pmol/L (5ng/dl) con respecto a los valores control. La respuesta del cortisol es anómala en ambos grupos, por el contrario no se observa respuesta de aldosterona en los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria ya que hay destrucción de la corteza adrenal.

En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal secundaria sería necesario realizar diversas pruebas como hipoglucemia inducida por la administración de insulina, prueba con metirapona o con hormona liberadora de corticotropina ó prueba de estimulación prolongada con ACTH.

## CUESTIONARIO

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Mecanismo de transmisión: \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución de infección por VIH\*: \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución con SIDA\*: \_\_\_\_\_

Nivel de CD4\*: \_\_\_\_\_ Carga Viral: \_\_\_\_\_

Tipo y duración del tratamiento antirretroviral: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Infecciones oportunistas que se hayan documentado\*: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Infección oportunista Actual: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Debilidad (astenia\*) Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_ Karnofsky\*: \_\_\_\_\_

Cambio de coloración de la piel: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_

Cambio de coloración en membranas mucosas\*: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_

Pérdida de peso (&gt; 10% basal sin causa explicable) Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_

Pérdida de peso en porcentaje y en kilos: \_\_\_\_\_

Anorexia\*: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_

Hipotensión\* (<100/70 mmHg) Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Hipotensión ortostática\*: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Sintomática\*: Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Dolor Abdominal\*: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_

Deseo de comer Sal\*: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Diarrea (> de 3 evacuaciones líquidas por día > 15 días\*) Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Etiología dilucidada Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Constipación \*: Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Síncope\*: Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Vértigo\*: Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Hiponatremia\* (Normal 135 - 145 mEq/L) Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Hiperkalemia\* (Normal 3.5 - 5 mEq/L) Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

Neoplasias\* Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_

Comentarios \_\_\_\_\_

## RESULTADOS

Se estudiaron 51 pacientes, de éstos, se excluyeron 3 por administración de drogas que interfieren con la síntesis esteroidea (dos tomaban acetato de megestrol y uno recibió prednisona 24 hrs previas al estudio), quedando un total de 48 pacientes; 44 fueron del sexo masculino (92%) y 4 femenino (8%), con un promedio de edad de 37 años (rango de 20 - 60 años).

El conteo de linfocitos CD4+ tuvo una media de 73.31 células/mm<sup>3</sup> (rango de 1 a 199 células/mm<sup>3</sup>).

La cuantificación de carga viral mostró que seis pacientes (13%) tuvieron < 500 copias/mL; dos pacientes (4%) con valores entre 500 y 3,000 copias/mL; dos pacientes (4%) con valores entre 3,000 y 10,000 copias/mL; cuatro pacientes (8%) con valores entre 10,000 y 30,000 copias/mL; siete pacientes (15%) con valores entre 30,000 y 100,000 copias/mL y 16 pacientes (33%) tuvieron más de 100,000 copias/mL. El promedio de la carga viral en los pacientes estudiados fue de 119.859 copias/mL (rango 276 – 760,000 copias/mL). En once pacientes (23%) no se cuantificó la carga viral.

De acuerdo a la clasificación CDC 1993, 43 pacientes (90%) se encontraron en etapa C3; tres pacientes (6%) en etapa B3 y dos pacientes (4%) en etapa A3 (ver anexo para clasificación de CDC).

En cuanto al mecanismo de transmisión en 50% de los casos fue por relaciones homosexuales. 29% heterosexuales, 17% bisexuales y postransfusional en el 4% de los casos.

De acuerdo a la escala de Karnofsky, cinco pacientes (11%) tuvieron de 20 a 40 puntos; 17 pacientes (35%) de 50 a 70 puntos; y, 26 pacientes (54%) de 80 a 100 puntos.

De los 48 pacientes, nueve (19%) no recibían ningún tratamiento antirretroviral al realizar el estudio (fracasos a múltiples esquemas); trece pacientes (27%) tenían de 1 a 3 meses de duración del tratamiento antirretroviral; nueve pacientes (19%) de 4 a 6 meses; cuatro pacientes (8%) de 7 a 9 meses; seis pacientes (12%) de 10 a 12 meses; y, siete pacientes (15%) tenían más de un año con tratamiento antirretroviral.

De los síntomas clínicos de insuficiencia suprarrenal, en los 48 pacientes incluidos el 69% presentó astenia, 37% cambios de coloración (hiperpigmentación) en la piel. 2% cambio de coloración en mucosas, 58% anorexia, 40% dolor abdominal. 29% deseo de comer sal, 19% diarrea, 23% constipación, 8% síncope, ninguno tuvo vitiligo. Sólo 4 pacientes (8%) tuvieron algún tipo de neoplasia; de éstas, la única fue sarcoma de Kaposi cutáneo.

### CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MASCULINO	44	92%
FEMENINO	4	8%
TOTAL	48	100%

### CARACTERISTICAS DE LABORATORIO

	MINIMO	MAXIMO	PROMEDIO	DS
EDAD	20	60	37.15	8.86
CD4	1	199	73.31	61.66
Na	121	150	137.04	6.54
K	1.90	7.19	4.34	0.8973

**ETAPA CLINICA DE ACUERDO A LA CLASIFICACION CDC 1993.**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
A3	2	4%
B3	3	6%
C3	43	90%
TOTAL	48	100%

## CLASIFICACION DE ACUERDO A LA ESCALA DE KARNOFSKY

PUNTOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	0	0%
10	0	0%
20	1	2%
30	1	2%
40	3	6%
50	8	17%
60	6	13%
70	3	6%
80	6	13%
90	5	10%
100	15	31%
TOTAL	48	100%

### CARGA VIRAL

CARGA VIRAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Sin dato	11	23%
Menos de 500 copias/ml	6	13%
500 a 3.000 copias/ml	2	4%
3.000 a 10.000 copias/ml	2	4%
10.000 a 30.000 copias/ml	4	8%
30.000 a 100.000 copias/ml	7	15%
Más de 100.000 copias/ml	16	33%
TOTAL	48	100%

### MECANISMO DE TRANSMISION

TRANSMISION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HOMOSEXUAL	24	50%
HETEROSEXUAL	14	29%
BISEXUAL	8	17%
TRANSFUSIONAL	2	4%
TOTAL	48	100%

## RESULTADOS DE LABORATORIO

PACIENTES	SODIO (meq/L)	POTASIO(meq/L)	RELACION Na/K
* 1	139	3.7	37.56
2	137	4.7	29.14
3	139	3.8	36.57
4	135	4.9	27.55
5	121	7.1	17.04
6	141	4.5	31.33
7	147	3.3	44.54
* 8	134	3.6	37.22
* 9	143	5.9	24.23
10	138	4.9	28.16
11	131	3.3	39.69
* 12	137	4.7	29.14
13	137	3.8	36.05
14	135	3.8	35
15	147	4.9	30
16	134	4.2	31.9
17	150	4.9	30.61
* 18	136	4.4	30.90
19	144	4.2	34.28
20	135	4.8	28.12
* 21	131	4.3	30.46
* 22	141	3.2	44.06
23	128	3.8	33.68

24	139	3.9	35.64
25	131	1.9	68.94
26	122	5.2	23.46
27	123	4.4	27.95
28	133	4.0	33.25
* 29	138	4.0	34.5
30	137	4.3	31.86
* 31	141	4.8	29.37
32	140	4.1	34.14
* 33	129	4.8	26.87
34	139	3.6	38.61
35	133	3.2	41.56
36	138	4.0	34.5
37	140	4.5	31.11
* 38	137	4.6	29.78
39	141	4.0	35.25
40	137	4.0	34.25
41	145	5.0	29
42	144	5.6	25.71
* 43	140	5.8	24.13
* 44	142	5.5	25.81
45	143	4.9	29.18
* 46	131	3.8	34.47
47	137	5.0	27.4
48	150	2.4	62.5
PROMEDIO	137	4.34	33.25

De los pacientes con respuesta anormal del cortisol a la estimulación con ACTH sólo cuatro pacientes cursaron con hiponatremia y tres con hiperkalemia (marcados con letras oscuras y asterisco en la tabla anterior). Siete tuvieron un índice relación Na/K menor de 30.

Tomando en cuenta a los 48 pacientes, el sodio tuvo un promedio de 137.0 meq/L (rango de 121 - 150 meq/L) y el potasio un promedio de 4.34 meq/L (rango de 1.90 - 7.19 meq/L).

Al correlacionar la presentación de los síntomas clínicos de insuficiencia suprarrenal con los pacientes que resultaron con nivel sérico de cortisol subnormal después de la prueba de estimulación con ACTH (12.5 µg/dl) tenemos que 11 pacientes tuvieron astenia, 8 pérdida de peso, 7 cambio de coloración de la piel, 9 anorexia, 7 hipotensión ortostática, 4 deseo de comer sal, 4 constipación, 4 dolor abdominal, 2 diarrea, y ninguno presentó síncope, cambio de coloración de mucosas o neoplasia.

Se realizaron tablas de 2 x 2 para determinar sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de cada uno de los datos clínicos y de laboratorio sugestivos de insuficiencia suprarrenal.

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y DE LABORATORIO DE INSUFICIENCIA  
SUPRARRENAL**

<b>VARIABLE</b>	<b>SENSIBILIDAD</b>	<b>ESPECIFICIDAD</b>	<b>VALOR PREDICTIVO POSITIVO</b>	<b>VALOR PREDICTIVO NEGATIVO</b>
<b>ASTENIA</b>	78%	35%	33%	80%
<b>ANOREXIA</b>	64%	44%	32%	75%
<b>PERDIDA DE PESO</b>	57%	53%	33%	75%
<b>HIPERPIGMENTACION PIEL</b>	50%	67%	38%	76%
<b>HIPOTENSION ORTOSTATICA</b>	50%	70%	41%	77%
<b>HIPONATREMIA</b>	35%	70%	33%	72%

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y DE LABORATORIO DE INSUFICIENCIA  
SUPRARRENAL (CONTINUACION)**

VARIABLE	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VALOR PREDICTIVO POSITIVO	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO
DOLOR ABDOMINAL	28%	56%	21%	65%
DESEO DE COMER SAL	28%	70%	28%	70%
HIPERKALEMIA	21%	91%	50%	74%
DIARREA	14%	79%	22%	69%
HIPERPIGMENTACION DE MUCOSAS	0%	97%	0%	70%
SINCOPE	0%	88%	0%	68%

En esta tabla, observamos resultados similares a los anotados para sodio y potasio; se aprecia una baja sensibilidad y valor predictivo positivo, con especificidad y valor predictivo negativo que varían del 56 al 97%, por lo que estas variables son muy inespecíficas y no nos ayudan a apoyar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, pero si a

descartario.

Se analizó la escala de Karnofsky, dividiendo a los pacientes entre aquellos que que tuvieron menos o más de 50 puntos y que tuvieron respuesta anormal de cortisol a la administración de ACTH; a este nivel de corte la sensibilidad fue del 42%, especificidad 52%, valor predictivo positivo 27% y valor predictivo negativo 69%; nuevamente la sensibilidad y el VPP son muy bajos, lo cual indica que no siempre la respuesta anormal del cortisol a ACTH la vamos a encontrar en pacientes con escala de Karnofsky baja, como se esperaría.

Se analizaron las principales infecciones oportunistas, tanto las previas como las actuales. para determinar la relación entre las mismas y la respuesta anormal del cortisol a estimulación con ACTH.

Las infecciones oportunistas previas fueron:

- Neumonía por *Pneumocystis carinii* en 24 pacientes (50%)
- Candidiasis orofaríngea en 12 pacientes (25%). Dentro de la categoría B de la clasificación CDC 1993 (en sentido estricto esta no es una infección oportunista)
- Tuberculosis en 7 pacientes (15%)
- Enfermedad por Citomegalovirus en 5 pacientes (10%)
- Diarrea de duración más de un mes en 5 pacientes (10%); se aplica el mismo comentario que para candidiasis orofaríngea.
- Criptococosis meníngea en 4 pacientes (8%)

Se determinó razón de momios para todas las anteriores, y encontramos que el haber cursado con neumonía por *Pneumocystis carinii* es un factor de riesgo de 3.57 veces para tener respuesta anormal del cortisol a la administración de ACTH o insuficiencia suprarrenal; sin embargo, los intervalos de confianza no alcanzan la unidad.

**Neumonía por *Pneumocystis carinii* previa y respuesta anormal del cortisol a  
ACTH**

	ISR +	ISR -	
NPC +	10	14	24
NPC -	4	20	22
	14	34	48

OR 3.57 (0.79 – 17.19)

X<sup>2</sup> 3.63

P = 0.05

**Tuberculosis previa y respuesta anormal del cortisol a ACTH**

	ISR +	ISR -	
Tb +	1	6	7
Tb -	13	28	41
	14	34	48

Odds ratio = 0.36 (0.01 < OR < 3.66)

95% de intervalo de confianza

$\chi^2$  0.88 con P = 0.3486.

**Enfermedad por Citomegalovirus previa y respuesta anormal del cortisol a ACTH.**

	ISR +	ISR -	
CMV +	0	5	5
CMV -	14	29	43
	14	34	48

Odds ratio = 0.00 (0.00 < OR < 2.85)

95% de intervalo de confianza

$\chi^2$  2.30 P = 0.1295

**Criptococosis menígea previa y respuesta anormal del cortisol a ACTH**

	ISR +	ISR -	
Cr M+	0	4	4
Cr M-	14	30	44
	14	34	48

Odds ratio = 0.00 (0.00 < OR < 3.87)

95% de intervalo de confianza

$\chi^2$  1.80 P = 0.1801

### Condiciones graves y respuesta anormal del cortisol a ACTH

	ISR +	ISR -	
CG +	0	4	4
CG -	14	30	44
	14	34	48

Odds ratio 0.00 (0.00 < OR < 3.87)

95% de intervalo de confianza

X<sup>2</sup> 1.80 P = 0.1801

Neumonía por *Pneumocystis carinii* actual y respuesta anormal del cortisol a ACTH

	ISR +	ISR -	
NPC +	3	3	6
NPC -	11	31	42
	14	34	48

Odds ratio 2.82 (0.37 < OR < 21.58)

95% de intervalo de confianza

$\chi^2$  1.44 P = 0.2300

Se analizó también la relación entre hiperpigmentación de la piel y ACTH elevada

	ACTH +	ACTH -	
HP +	8	10	18
HP -	12	18	30
	20	28	48

Odds ratio 1.20 (0.31 < OR < 4.61)

95% de intervalo de confianza

$\chi^2$  0.09 P = 0.7623

**PRESENTACION DE LOS PRINCIPALES DATOS CLINICOS SUGESTIVOS DE  
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL**

**ASTENIA**

ASTENIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Presente	33	69%
Ausente	15	31%
TOTAL	48	100%

**HIPERPIGMENTACION DE LA PIEL**

HIPERPIGMENTACION DE LA PIEL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Presente	18	37%
Ausente	30	63%
TOTAL	48	100%

### HIPERPIGMENTACION DE MUCOSAS

HIPERPIGMENTACION DE MUCOSAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Presente	1	2%
Ausente	47	98%
TOTAL	48	100%

### ANOREXIA

ANOREXIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Presente	28	58%
Ausente	20	42%
TOTAL	48	100%

**DOLOR ABDOMINAL**

DOLOR ABDOMINAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Presente	19	40%
Ausente	29	60%
TOTAL	48	100%

**DIARREA**

DIARREA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Presente	9	19%
Ausente	39	81%
TOTAL	48	100%

**CONSTIPACION**

CONSTIPACION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Presente	11	23%
Ausente	37	77%
TOTAL	48	100%

**DESEO DE COMER SAL**

DESEO DE COMER SAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Presente	14	29%
Ausente	34	71%
TOTAL	48	100%

**SINCOPE**

SINCOPE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Presente	4	8%
Ausente	44	92%
TOTAL	48	100%

**NEOPLASIAS**

NEOPLASIAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Presente	4	8%
Ausente	44	92%
TOTAL	48	100%

## VITILIGO

VITILIGO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Presente	0	0%
Ausente	48	100%
TOTAL	48	100%

## DETERMINACION DE ACTH, ALDOSTERONA Y CORTISOL

	MINIMO	MAXIMO	PROMEDIO	DS
ACTH BASAL	5.1	130.6	45.537	31.048
ALDOSTERONA BASAL	2.1	1479.0	211.692	279.792
ALDOSTERONA A LOS 60 MIN.	4.5	1812.0	316.038	382.376
CORTISOL BASAL	0	34.2	20.912	7013
CORTISOL A LOS 60 MINUTOS	1.2	61.9	33.327	11.708

### RESPUESTA DEL CORTISOL A LA ESTIMULACIÓN CON ACTH

CORTISOL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Subnormal	14	29%
Normal	34	71%
TOTAL	48	100%

### DETERMINACION DE ACTH BASAL

ACTH	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Normal	28	58%
Aumentada	20	42%
TOTAL	48	100%

## DISCUSIÓN

El presente trabajo demuestra que los datos clínicos y de laboratorio sugestivos de insuficiencia suprarrenal, no permiten predecir con buen grado de certeza este diagnóstico; lo anterior en base a los porcentajes de sensibilidad obtenidos, los cuales son muy bajos; lo mismo puede comentarse para los valores predictivos positivos; sin embargo, algunas características clínicas nos dan la oportunidad de decidir en forma individual el uso de esteroides en algunos pacientes, sobre todo en situaciones de estrés quirúrgico o infeccioso.

Por otro lado, las especificidades y valores predictivos negativos ayudan a descartar respuesta anormal del cortisol a ACTH en aquellos pacientes que no presentan las características clínicas sugerentes; la principal ayuda que brindan las especificidades encontradas es decidir en quien si realizar una prueba de estimulación con ACTH si quiere fundamentarse el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal fehacientemente y también en la decisión clínica de usar o no esteroides en episodios de estrés infeccioso, quirúrgico o de otro tipo en pacientes con SIDA.

Observamos que las sensibilidades de las variables no son tan altas como esperábamos; esto limita nuestra intención de ponderar ciertos datos clínicos y de laboratorio que pudieran ser de utilidad en sitios donde no puede realizarse (por diversos motivos) la prueba de estimulación con ACTH. Debido a que la astenia, anorexia, pérdida de peso, hiperpigmentación de la piel e hipotensión ortostática fueron las que tuvieron un

porcentaje más alto de sensibilidad (sin rebasar el 80%) seguiremos estudiando pacientes para llegar al tamaño muestral propuesto al inicio. anterior no

Los valores obtenidos en especificidad y VPN, nos permiten inferir que si el paciente no presenta algunas de las variables como astenia, anorexia, pérdida de peso etc. es poca la probabilidad de que curse con insuficiencia suprarrenal en nuestra población estudiada. Sin pretender extrapolar nuestros resultados a otras poblaciones, consideramos que estos datos o la ausencia de los mismos puede ayudar a diferentes colegas en la decisión de a quien realizar estudios exhaustivos para diagnosticar insuficiencia suprarrenal.

La ACTH elevada nos sugiere una desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal: esta desregulación tiene etiología multifactorial, dentro de las principales causas implicadas están: la "lluvia" de citocinas ya comentada en la introducción, la misma infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la producción de ACTH por algunas líneas del sistema fagocítico-mononuclear e incluso una posible resistencia periférica a esteroides, como ha sido descrito por Norbiato.

Llama la atención el no haber encontrado relación entre ACTH elevada y aumento de la hiperpigmentación de la piel y mucosas, como es generalmente pensado, lo cual indica que no siempre que se detecte insuficiencia suprarrenal el paciente presentará hiperpigmentación.

Consideramos importante el hallazgo de que la neumonía por *Pneumocystis carinii* parece representar una razón de momios para la presencia de insuficiencia suprarrenal: esto da pie a futuras investigaciones de nuestro grupo, en el sentido de demostrar que el paciente que responde a esteroides en un cuadro de NPC en realidad se debe a que tiene

insuficiencia suprarrenal y no necesariamente al efecto antiinflamatorio adjudicado a la terapia esteroidea. También consideramos que al aumentar el tamaño muestral, lograremos demostrar que la asociación es real.

## CONCLUSIONES

La frecuencia de Insuficiencia suprarrenal en esta serie de pacientes resultó mayor (29%) respecto a la informada en la literatura (5 – 10%).

En base a los resultados de sensibilidad, especificidad, valores predictivos negativos y positivos, la decisión sobre el uso de esteroides en los pacientes con SIDA deberá individualizarse, de acuerdo a las características clínicas y de laboratorio que presenten.

Los datos clínicos y de laboratorio en esta serie siguen siendo inespecíficos, pues no ayudan a predecir el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal.

El antecedente de neumonía por *Pneumocystis carinii* parece indicar que el paciente tiene más posibilidad de padecer insuficiencia suprarrenal o respuesta anormal del cortisol a la estimulación con ACTH.

**Anexo 1. Clasificación de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) propuesta por los Centers for Disease Control (CDC).**

CATEGORIAS CLINICAS			
Número de CD4	Asintomático o LPG o infección aguda	Sintomático (No A o C)	Enfermedades Indicadoras de SIDA
> 500/mm <sup>3</sup> (>29%)	A1	B1	C1
200-499/mm <sup>3</sup> (14-28%)	A2	B2	C2
< 200/mm <sup>3</sup> (<14%)	A3	B3	C3

LGP= Linfadenopatía generalizada persistente

### Categorías clínicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)

Categoría clínica A	Categoría clínica B	Categoría clínica C
Infección asintomática	Endocarditis, meningitis, neumonía o sepsis bacteriana	Candidiasis:esofágica, traqueal y bronquial
Linfadenopatía generalizada	Candidiasis vulvovaginal persistente >1mes	Coccidiomicosis extrapulmonar Criptococosis extrapulmonar
Persistente	Candidiasis orofaríngea	Criptosporidiosis intestinal >1mes
Infección aguda	Displasia cervical grave	Retinitis por citomegalovirus y otras, excepto hígado, bazo y ganglios
	Enfermedad constitucional (fiebre >38.5°C o diarrea >1 mes)	Encefalopatía por HIV
	Leucoplasia vellosa oral	Herpes simplex con úlcera mucocutánea >1mes, bronquitis o neumonía
	Herpes zoster dos o más episodios o >1 dermatoma	Isosporiasis crónica >1 mes
	Púrpura trombocitopénica idiopática	Sarcoma de Kaposi
	Listeriosis	Linfoma no Hodgking y linfoma primario de sistema nervioso central
	Nocardiosis	<i>Micobacterium avium</i> o <i>M. kansasii</i> extrapulmonares
	Enfermedad pélvica inflamatoria	<i>M. tuberculosis</i> pulmonar o extrapulmonar
	Neuropatía periférica	Neumonía por <i>P. carinii</i>
		Leucoencefalopatía multifocal progresiva
		Bacteremia recurrente por <i>Salmonella</i>
		Toxoplasmosis cerebral
		Síndrome de desgaste

LGP: ganglios >1cm,  
>3 meses, en dos  
o más sitios  
extrainguinales

Las anteriores requieren  
anticuerpos HIV positivos

LGP= Linfadenopatía generalizada persistente

Anexo 2. Carta de consentimiento para ingresar al estudio: "Utilidad de los datos clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de Insuficiencia Suprarrenal en pacientes con SIDA"

Los doctores Gabriela Mirairío y Luis Casanova me han explicado los fines del presente estudio y estoy de acuerdo en ingresar al mismo.

Estoy enterado de que se me colocará un punzocat, del cual se obtendrán 10 cc de sangre total, 5 cc. a las 8:00 AM y 5 cc. 60 min. después de que se me administré a través del punzocat 12.5 µg de Cosyntropin, sustancia que no ocasionará ningún efecto colateral.

Los resultados del presente estudio ayudarán a diferenciar clínicamente a aquellos pacientes que cursan con insuficiencia suprarrenal, de los que tienen respuesta normal.

Se me informará de los resultados obtenidos en mis exámenes.

Nombre del paciente y Firma \_\_\_\_\_

Testigo No. 1 \_\_\_\_\_

Testigo No. 2 \_\_\_\_\_

**BIBLIOGRAFIA**

1. Aaron DC. Endocrine Complications of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Intern Med* 1989; 149: 330 - 3.
2. Greene LW, Coie W, Greene JB. et al. Adrenal Insufficiency as a Complication of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101: 487 - 8.
3. Guenther EE, Rabinow SL, Van Niel A, Dluhy RG. Primary Addison's Disease in a Patient with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med*, 1984; 100: 847 - 8.
4. Membreno L, Irony Y, Dere W, Klein R, Biglieri EG, Cobb E. Adrenocortical Function in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 482 - 7.
5. Verges B, Chavazet P, Desgres J, Vaillant G, Walchner A, Brun JM, Puteiat R. Adrenal Function in HIV Infected Patients. *Acta Endocrinol* 1989; 121: 633 - 7.
6. Merenich JA, Mc Dermott M, Asp AA, Harrison SM, Kidd GS. Evidence of Endocrine Involvement early in the Course of Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 566 - 71.
7. Villette JM, Bourin P, Doinei C. Et al. Circadian Variations in Plasma Levels of Hypophyseal, Adrenocortical and Testicular Hormones in men Infected with Human Immunodeficiency Virus. *J. Clin Endocrinol Metab* 1992; 70: 572 - 7.
8. Norbiato G, Bevilacqua M, Vago T. et al. Cortisol Resistance in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 608 - 13.
9. Chrousos G, Sevilla D, Wadleigh D and Karl M. Syndromes of Glucocorticoid Resistance. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1113 - 24.

10. Freda PU, Wardlaw SL, Brudney K, Goland RS. Clinical case Seminar Primary Adrenal Insufficiency in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome: A report of Five cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1540 - 5.
11. Desforges JF. HIV Disease and the Endocrine System. *N Engl J Med.* 1992; 327:1360 - 65.
12. Dluhy R, Brigham MD. The Growing Spectrum of HIV - Related endocrine Abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70: 563 - 65.
13. Welch K, Finkbeiner W, Alpers C, et.al. Autopsy Findings in the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *JAMA* 1984; 252: 1152 - 59.
14. Hofbauer L and Heufelder. Endocrine Implications of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Medicine* 1996. 75: 262 -78.
15. Guy RJ, Turberg Y, Davidson RN, Finnerty G, Mac Gregor GA and Wise PH. Mineralocorticoid deficiency in HIV infection *Br Med J* 1989;298: 496 - 97.
16. Lortholary O, Christeff N, Casassus P. et. al. Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Function in Human Immunodeficiency Virus-Infected Men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 791 - 96.
17. Findling J, Buggy B, Gilson J. et al. Longitudinal Evaluation of Adrenocortical Function in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1091 - 96..
18. Wolfgang Oelkers. Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1206 -12
19. González J G, De la Garza EN, Mancillas LG, Montoes J and Villarreal JZ. A High - Sensitivity test in the Assessment of Adrenocortical Insufficiency: 10 µg vs 250 µg Cosyntropin dose Assessment of Adrenocortical Insufficiency. *Journal of*

Endocrinology 1998;159: 275 - 80.

20. Crowley S, Hindmarsh P, Holownia P, Honour J and Brook C. The use of low doses of ACTH in the investigation of adrenal function in man. *Journal of Endocrinology* 1991; 130: 475 - 479.
21. Dickstein G, Shechner C, Nicholson W, Rosner Y, Shenorr Z and Adawi F. Adrenocorticotropin Stimulation Test: Effects of Basal Cortisol Level, Time of Day, and Suggested New Sensitive Low Dose Test. *J Clin Endocrinol* 1991; 72: 773 - 78.
22. Tordjman K, Jaffe A, grazas N, Apter C and Stern N. The Role of the Low Dose (1  $\mu$ g) Adrenocorticotropin Test in the Evaluation of Patients with Pituitary Diseases. *J Clin Endocrinol* 1995; 80: 1301 - 05.
23. Moreno AL, Cano VL, García RH: *Epidemiología Clínica*. México; 1994. Nueva editorial Interamericana