

11213

21

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCIÓN GENERAL MEDICA DELEGACIÓN 3 SUROESTE
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

"TUBERCULOSIS SUPRARRENAL".
***Experiencia de 3 años del Servicio de Endocrinología
del Hospital de Especialidades del Centro Medico
Nacional Siglo XXI***

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA COMO ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA

ALUMNO Sigfrido Miracle López†

ASESORES

Dr. Moisés Mercado Atri††

Dra Victoria Mendoza Zubieta†**

Dr Mario Molina Ayala†**

*Residente de 4º año de Endocrinología HECMN S XXI

†† Médico Jefe de Servicio de Endocrinología HECMN S XXI Unidad de
Investigación en Endocrinología Experimental

** Médico Adscrito Servicio de Endocrinología HECMN S XXI

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



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.

Hoeag
DR JOSE HALABE CHEREM
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO
SEPÚLVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

UNIVERSIDAD NACIONAL SIGLO XXI
15 FEB 2002
FACULTAD DE MEDICINA

U
DR. MOISÉS MERCADO ATRI
JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO
SEPÚLVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI ASESOR DE TESIS

DRA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
MEDICO DE BASE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO
SEPÚLVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI ASESOR DE TESIS
ASESOR DE TESIS

Mario Molina Ayala
DR. MARIO MOLINA AYALA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO
SEPÚLVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI ASESOR DE TESIS
ASESOR DE TESIS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

DEDICATORIAS

- **A Dios:**

Por haber sembrado en mi corazón el amor a la medicina, por haber iluminado mi camino en la residencia, que pueda ver su amor y su rostro en cada uno de mis pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- **A mis Padres:**

Que nunca dudaron de mí, que siempre me apoyan y siempre están presentes, les debo todo en mi vida.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- **A Paloma:**

Mi esposa, mi pequeña, mi mejor amiga, mis logros son tus logros, mis triunfos no serían triunfos sin ti, mi corazón te pertenece

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- **A mis Abuelos:**

Que siempre quisieron un medico en la familia, espero nunca defraudarlos.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- **A Petra (mi Nana), Cande y Soco:**
Por verme y ayudarme a crecer.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- **A Soco, mi Abuela postiza:**
Espero que disfrutes esto desde el cielo

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- **A la Familia De Leon-Ortiz (Chava, Paloma, Gaby y Güero):**
Por haberme aceptado en su familia y sus corazones.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- Al "Pack" (Ilan, Pepe, Julio, Marco, Roberto y Jorge):
Gracias por su Amistad

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- **A mis Maestros:**

Los doctores Moisés Mercado, Victoria Mendoza, Mario Molina, Ana Laura Espinosa de los Monteros e Irma Hernández; por su paciencia y sus enseñanzas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- **A los Doctores:**

Juan Ramón Fabregat, Cicerio González, Jorge Castañon, José Halabe y Haiko Nellen, por su apoyo, su confianza y su aliento.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- **A mis Compañeros:**

Eduardo, Lya, José Luis y Liliana; por compartir conmigo el arduo trayecto de la residencia.

INTRODUCCION

ESTUDIO CLINICO

1. JUSTIFICACIÓN

2. HIPÓTESIS

3. OBJETIVO

4. MATERIAL Y METODOS

- A. DISEÑO DEL ESTUDIO**
- B. UNIVERSO DE TRABAJO**
- C. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES**
- D. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**
- E. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**
- F. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**
- G. CONSIDERACIONES ETICAS**
- H. RECURSOS HUMANOS**
- I. RECURSOS FINANCIEROS**

5. RESULTADOS

6. DISCUSION

7. CUADROS Y GRAFICAS DE LOS RESULTADOS

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCIÓN

Tomas Addison fue uno de los primeros médicos en reconocer el vínculo entre un órgano endocrino enfermo y un síndrome clínico. En 1849 presentó una serie de casos de anemia asociada a palidez, debilidad y un deterioro progresivo de la salud culminando en la muerte. Sus tres autopsias probaron tener una enfermedad de las glándulas suprarrenales: uno infiltración maligna, el segundo atrofia suprarrenal y el tercero hipertrofia (1). En 1855 publicó *Acerca de los efectos locales y sistémicos de la enfermedad de las cápsulas suprarrenales*. Esta fue la primera descripción de lo que sería conocido posteriormente como la insuficiencia suprarrenal primaria o Enfermedad de Addison (2)

La insuficiencia suprarrenal primaria es causada por la destrucción de la corteza suprarrenal. Si la adrenalitis auto inmune es la causa de fondo, la medula normalmente no se encuentra afectada (3)

El sexo y la distribución por edad han variado durante los años. La enfermedad de Addison afectaba a los hombres sobre las mujeres en las primeras 3 décadas del siglo XX. Desde entonces, la relación mujer sobre hombre se ha ido incrementando. La distribución según sexo parece remedar la disminución relativa de la frecuencia de la tuberculosis suprarrenal (la cual comúnmente afecta mas a los hombres) y el incremento de la frecuencia de la insuficiencia suprarrenal auto inmune (destrucción lenta de las glándulas suprarrenales por linfocitos citotóxicos) que es mas frecuente en mujeres. La relación Mujer: Hombre varia de 1.08 a 3.74:1. Estas estadísticas muy probablemente se modificaran en el futuro al tiempo que otras etiologías, tales como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en el que la glándula suprarrenal puede ser destruida por una variedad de infecciones oportunistas, y el Síndrome Antifosfolipidos (SAF), el cual se caracteriza por múltiples trombosis arteriales y venosas, las cuales puede comprometer la circulación a nivel de la glándula, aumentan su prevalencia.(2)

La insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria son síndromes de deficiencia hormonal con múltiples causas. En 1924, la mortalidad atribuible a la enfermedad de Addison era de 0.4 por 100,000 en los Estados Unidos. Entre 1930 y 1960, aproximadamente 1 de cada 4500 a 6250 pacientes registrados en varios hospitales de la Unión Americana se diagnosticaron con enfermedad de Addison. En 1974, la prevalencia de la enfermedad de Addison en Dinamarca fue de 60 por millón, y mundialmente se estima que sea entre 39 a 60 por millón. La

enfermedad de Addison puede aparecer en todos los grupos de edad, sin embargo la mayoría de los casos se reportan entre la tercera y quinta década de la vida, con una media de 40 años (con un rango entre 17 y 72 años). Todas las causas de insuficiencia suprarrenal primaria abarcan toda la corteza suprarrenal, resultando en déficit de cortisol y aldosterona (1,3)

Revisiones recientes estiman que la incidencia de tuberculosis suprarrenal como causa de enfermedad de Addison ha disminuido a 30%, siendo la causa autoinmune la de mayor prevalencia (65%-84%) (2)

Quando Thomas Addison describió la enfermedad que hoy día lleva su nombre (2), la destrucción suprarrenal bilateral por la tuberculosis era su primera causa. Hoy en día la tuberculosis representa solo 7 a 20% de los casos, la enfermedad autoinmune representa 65 a 85% de los casos, con el resto siendo causados por enfermedades infecciosas, cáncer metastático o linfoma, hemorragia o infarto suprarrenal, o fármacos (4-6) **(Cuadro 1)** La tuberculosis diseminada o las infecciones fúngicas representan aun una gran causa de insuficiencia suprarrenal en poblaciones con una gran prevalencia de estas enfermedades, pero al ir controlando los brotes de tuberculosis, la enfermedad de Addison ha disminuido. La prevalencia de la enfermedad de Addison en países occidentales se ha estimado en 35 a 60 por millón, pero 3 estudios indican que puede ser tan alta como 120 por millón (7-9).

Los signos y síntomas de la insuficiencia suprarrenal dependen de la velocidad y la extensión de la destrucción suprarrenal, de la función mineralocorticoide de la glándula, y del grado de estrés. La aparición de la insuficiencia suprarrenal es normalmente muy gradual y puede pasar sin detectarse hasta que una enfermedad u otro factor de estrés precipiten la crisis suprarrenal.

El síndrome de crisis suprarrenal (insuficiencia suprarrenal aguda) puede desarrollarse en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison) quienes presentan una infección severa o alguna otra causa de estrés. También puede presentarse después del infarto suprarrenal bilateral o la hemorragia suprarrenal bilateral. Es rara en pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria o terciaria

La manifestación predominante de la crisis suprarrenal es el choque, pero los pacientes generalmente presentan síntomas no específicos como anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, debilidad, fatiga, letargo, confusión o coma **(Cuadro 2)**.

- La hipoglucemia es rara, se presenta mas frecuentemente en la insuficiencia suprarrenal secundatia causada por déficit aislado de ACTH (10)
- Los pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica que presentan crisis pueden estar hiperpigmentados (debido a la hipersecreción crónica de ACTH) y presentar perdida de peso, anormalidades electrolíticas sericas y otras manifestaciones de la insuficiencia suprarrenal crónica (10).

El principal factor hormonal que precipita la crisis suprarrenal es un déficit mineralocorticoide, no un glucocorticoide, y el mayor problema clínico es la hipotensión. Por ende, la crisis suprarrenal puede ocurrir en pacientes que se encuentran recibiendo dosis fisiológica e incluso farmacológicas de glucocorticoides sintéticos si sus requerimientos mineralocorticoides no son alcanzados (11,12). Sin embargo, la deficiencia de glucocorticoides puede contribuir a la hipotensión causando disminución de la sensibilidad vascular a la angiotensina II y a la norepinefrina, disminución en la síntesis de renina, y aumento en la síntesis de prostaciclina (13-15).

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica primaria pueden tener síntomas y signos de deficiencia tanto de glucocorticoides, mineralocorticoides o andrógenos. En contraste, los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria o terciaria conservan la función mineralocorticoide.

En pacientes con crisis suprarrenal clara el diagnóstico es sencillo y obvio. Sin embargo, su aparición es generalmente insidiosa, con el desarrollo gradual de síntomas, la mayoría de los cuales no son específicos. En el estadio temprano, por ende, el diagnóstico puede ser complicado.

❖ Características generales:

Las características clínicas mas frecuentes de la insuficiencia suprarrenal crónica primaria se enlistan en el **Cuadro 3** (10,16,17). La mayoría de los pacientes con insuficiencia suprarrenal presentan los siguientes síntomas:

- Malestar general crónico
- Astenia



- Fatiga que se empeora con ejercicio y mejora con el reposo en cama
- Debilidad generalizada, sin limitarse a un grupo particular de músculos
- Anorexia
- Pérdida de peso

❖ Evaluación por laboratorio:

El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal se basa en un nivel crítico de sospecha clínica. Como ejemplo, la crisis suprarrenal debe considerarse en todo paciente que se presente con colapso vascular periférico, independiente si se sabe o no de historial de insuficiencia suprarrenal.

La confirmación del diagnóstico clínico de insuficiencia suprarrenal conlleva tres fases (18):

- Demostrar la secreción inapropiadamente baja de cortisol
- Determinar si el déficit de cortisol es dependiente o independiente de un déficit de ACTH
- Encontrar una causa tratable de la alteración primaria.

Se plantea un esquema para establecer el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal y establecer sus causas (Figura 1).

Aunque las pruebas de laboratorio son esenciales para confirmar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria, pueden presentarse errores tanto del paciente como de laboratorio que pueden llevar a falsos resultados

❖ Secreción subnormal de cortisol:

El diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal de cualquier causa depende completamente de la demostración de la producción de cortisol sérico inapropiadamente bajo. Las concentraciones séricas de cortisol están generalmente en su pico máximo en la madrugada (entre 4 y 8 AM) y aumentan con el estrés. Por lo tanto, un nivel sérico de cortisol bajo (menos de 3 µg/dL) aporta evidencia de sospecha de insuficiencia suprarrenal (19) y un valor por debajo de 10 µg/dL sugiere fuertemente el diagnóstico. De la misma forma, un cortisol salival a las 8 AM mayor de 5.8 ng/mL descarta la insuficiencia suprarrenal, mientras que un valor por debajo de 1.8 ng/mL hace la probabilidad alta.

TESTE CON
FALTA DE ORIGEN

Un reporte evaluó la utilidad de las concentraciones basales matutinas de cortisol en el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal (20). Valores por debajo de 5 µg/dL tenían una especificidad de casi 100%, pero solo 36% sensibilidad (definida por la respuesta subnormal a la hipoglucemia inducida por insulina) Utilizar un cortisol serico de 10 µg/dL como criterio de insuficiencia suprarrenal aumentaba la sensibilidad a 62% pero reducía la especificidad a 77%. Por ende, una medición única de cortisol serico matutino no es un factor predictivo confiable de la insuficiencia suprarrenal.

Consideraciones similares se aplican también a valores altos. Un cortisol serico basal matutino mayor de 15 µg/dL predice una respuesta normal del cortisol a la hipoglucemia inducida por insulina o una prueba de estimulación corta con ACTH en casi todos los pacientes (19-21). Sin embargo, estos hallazgos pueden presentarse en pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria parcial, los cuales pueden tener una respuesta suprarrenal inadecuada al estrés (22).

Como con las concentraciones séricas matutinas de cortisol, la excreción basal de cortisol urinario y 17-hidrocorticosteroides (17-OHCS) esta disminuida en pacientes con insuficiencia suprarrenal severa, pero puede encontrarse en rango normales bajos en pacientes con insuficiencia suprarrenal parcial.

Las concentraciones séricas de cortisol se encuentran normalmente bajas en la tarde y alcanzan un nadir en la noche, aproximadamente a la hora de dormir, una manifestación del ciclo circadiano de secreción de ACTH (23). Como resultado, las mediciones de cortisol serico a estas horas no son de utilidad en el diagnostico de insuficiencia suprarrenal.

❖ **Medición de concentraciones basales de ACTH:**

Se si pudieran medir las concentraciones sericas de cortisol y ACTH inmediatamente, el diagnóstico y la causa de la insuficiencia suprarrenal se podría establecer sin demora en la mayoría de los casos (18).

- El paciente tendría insuficiencias suprarrenal primaria si las concentraciones sericas de cortisol estuviesen inapropiadamente bajas y las concentraciones simultaneas de ACTH se encontraran muy altas.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- El paciente tendría insuficiencia suprarrenal secundaria (enfermedad hipofisiaria) o terciaria (enfermedad hipotalamica) sin tanto los niveles de cortisol serico como de ACTH estuviesen inapropiadamente bajos

Desafortunadamente, los resultados de ACTH plasmáticos no se pueden obtener normalmente con mucha rapidez, por lo que una prueba rápida de estimulación con ACTH puede realizarse.

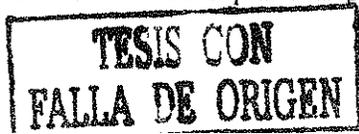
En los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria, las concentraciones de las 8 AM de ACTH sericas se encuentran elevadas, algunas ocasiones a niveles de hasta 4000 pg/mL o mas. En contraste, las concentraciones plasmáticas de ACTH se encuentran disminuidas o normales en pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria o terciaria. El valor normal a las 8 AM es de aproximadamente 20 a 80 pg/mL

Dado que el tratamiento con glucocorticoides suprime la secreción de ACTH, las muestras sanguíneas para la determinación de ACTH deben de ser tomadas antes de iniciar la terapia con glucocorticoides o, en pacientes ya bajo tratamiento, por lo menos 24 horas después de la ultima dosis de un glucocorticoide de acción corta como la hidrocortisona, y con mayor tiempo después de la utilización de glucocorticoides acción prolongada como la dexametasona.

❖ Respuesta a la estimulación corta con ACTH:

Una prueba corta de estimulación con ACTH debe de realizarse en todo paciente en que exista la sospecha de insuficiencia suprarrenal, salvo si el diagnostico se ha descartado con mediciones de cortisol serico basal matutino en valores normales altos. El fármaco utilizado es la ACTH(1-24) sintética (cosyntropin), la cual tiene la potencia completa de la ACTH(1-39) nativa. La respuesta al cosyntropin es la misma en la mañana que en la tarde, por lo que se puede realizar al prueba a cualquier hora (24). La respuesta normal a la administración de dosis altas de ACTH (250 µg en bolo IV) es un aumento en el cortisol serico después de 30 a 60 minutos a un pico de 18 a 20 µg/dL o mas (25-27). Una respuesta subnormal confirma el diagnostico de insuficiencia suprarrenal, pero se necesitan mas estudios para establecer su etiología o causa.

La respuesta normal a la dosis de 250 µg de cosyntropin excluye el diagnostico de insuficiencia suprarrenal primaria (28) y casi todos los



casos de insuficiencia suprarrenal secundaria. 90% de los pacientes con secreción disminuida de ACTH, definida por la respuesta subnormal a la hipoglucemia inducida por insulina, tienen una respuesta disminuida a la dosis estándar de ACTH (29).

Sin embargo, la prueba de dosis altas de ACTH no excluyen completamente a la insuficiencia suprarrenal secundaria si esta es de reciente inicio (1 a 2 semanas después de la cirugía de hipófisis). En estos pacientes, las glándulas suprarrenales no se han atrofiado del todo, y todavía son capaces de responder a la estimulación con ACTH, como resultado, solo un prueba de hipoglucemia inducida por insulina o una prueba de metirapona son completamente confiables en estos pacientes (30).

Los resultados de la prueba con dosis bajas de ACTH ($1\mu\text{g}$ o $0.5\mu\text{g}/1.73\text{ m}^2$ de superficie corporal en 1 bolo IV) (25,26,29,31) correlacionan positivamente con los de la prueba de tolerancia a la insulina con respecto a la deficiencia de ACTH (31). Puede detectar la insuficiencia suprarrenal parcial (como ocurre en el uso crónico de glucocorticoides inhalados o la destrucción suprarrenal por infecciones o procesos Autoinmunes) que no se detectan por la prueba con altas dosis. Esta prueba también se prefiere en pacientes con sospecha de insuficiencia suprarrenal secundaria o terciaria (27,29,32)

❖ Respuesta a la estimulación prolongada de ACTH

La estimulación prolongada con ACTH exógena también distingue entre la insuficiencia suprarrenal primaria de la secundaria o terciaria. Las glándulas suprarrenales atróficas recuperan su capacidad de secretar cortisol se son expuesta a la administración crónica de ACTH, mientras que las glándulas suprarrenales en la insuficiencia suprarrenal primaria están parcial o totalmente destruidas, y ya se encuentran sometidas a dosis máximas de estimulación por ACTH, y por lo tanto, no responden a la prueba.

La prueba se realiza administrando ACTH por infusión continua durante 48 horas (33) mientras se miden las concentraciones urinarias de 17-OHCS o cortisol, al igual que las concentraciones sericas diarias de cortisol. Se debe de dar reemplazo con dexametasona 0.5 a 1 mg al día por lo menos 24 horas antes de la prueba. Estas dosis de dexametasona no afectan la respuesta suprarrenal a la ACTH o interfieren con las mediciones tanto sericas como urinarias de cortisol Existe una aumento



progresivo en la secreción de cortisol en la insuficiencia suprarrenal secundaria o terciaria, pero ningún o poco aumento en la primaria.

La prueba de estimulación de 48 horas con ACTH separa confiablemente la insuficiencia primaria de la secundaria o terciaria en el tiempo mas corto. La prueba de estimulación por 3 a 5 días no aporta mayores hallazgos o modifica los resultados obtenidos, por lo cual no se recomienda.

En los pacientes que se sospeche un déficit parcial de ACTH (y que pueden tener pruebas de estimulación con ACTH falsamente negativas) se debe de realizar una prueba con metirapona.

❖ **Prueba de metirapona:**

La prueba de metirapona es de utilidad en los pacientes que se sospeche insuficiencia suprarrenal por déficit parcial de ACTH hipofisiaria. La metirapona bloquea el ultimo paso en la biosíntesis de cortisol, lo que lleva a una reducción en la secreción de cortisol y en las concentraciones sericas de cortisol, y un aumento en la secreción de ACTH por disminución de la retroalimentación negativa. La prueba de una noche es tan confiable y mas rápida que la de 3 días, pero ninguna de las 2 se debe de realizar en un paciente externo, ya que disminuye la concentración de cortisol sérico y puede desencadenar una crisis suprarrenal.

❖ **Prueba con hormona liberadora de corticotropina (CRH):**

La diferenciación entre la insuficiencia suprarrenal secundaria o terciaria se puede llevar a cabo con la administración de hormona liberadora de corticotropina (CRH), aunque desde un punto de vista terapéutico, esta distinción no tiene gran relevancia. Existe poca o nula respuesta de ACTH en pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria, mientras que en los pacientes con insuficiencia suprarrenal terciaria, ocasionada por la falta de secreción de CRH del hipotálamo, la respuesta de ACTH esta muy aumentada (34,35).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

❖ Anticuerpos contra 21-Hidroxilasa:

El diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal autoinmune se basa en la presencia de enfermedades Autoinmunes asociadas y la exclusión de otras causas. La medición sérica de anticuerpos contra suprarrenales no es útil para establecer el diagnóstico, pero la aparición de nuevas pruebas de laboratorio está cambiando esto (36). El principal antígeno contra el cual los anticuerpos actúan es la 21-Hidroxilasa (P450c21), la cual es responsable de la primera de las 3 hidroxilaciones necesarias para la creación del cortisol (Figura 2).

❖ Evaluación radiográfica:

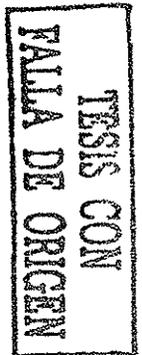
El acercamiento para identificar la causa de la insuficiencia suprarrenal es diferente en la enfermedad primaria, secundaria o terciaria. La TAC de hipófisis o RMN deben de ser realizadas en estas 2 últimas para excluir un tumor u otra lesión.

La edad del paciente, las condiciones clínicas (anticoagulación, probable tuberculosis, etc.), y la presencia o ausencia de otras enfermedades Autoinmunes son importantes en la evaluación de pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria. La TAC se debe de realizar en todos los pacientes ya que puede detectar aumento en el tamaño de la suprarrenales o calcificaciones, estos hallazgos descartan la presencia de enfermedad autoinmune o apuntan a enfermedad infecciosa, hemorrágica o metastásica. Sin embargo, la ausencia de suprarrenales aumentadas de tamaño o calcificadas no descarta la presencia de tuberculosis como etiología.

Los pacientes que se manifiestan inicialmente con tuberculosis suprarrenal casi siempre tienen tuberculosis activa en alguna otra parte. La placa de tórax, los cultivos urinarios para micobacterias, y la prueba de reacción a la tuberculina (PPD) deben de realizarse si el diagnóstico no es claro.

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) guiada por TAC de una glándula aumentada de tamaño puede establecer fehacientemente la etiología de la enfermedad (37).

La tuberculosis es una causa bien conocida de insuficiencia suprarrenal. La tuberculosis suprarrenal que sigue a la diseminación hematológica



usualmente no se hace manifiesta hasta después de 10 años, sin embargo, las glándulas suprarrenales pueden estar involucradas en la tuberculosis activa

❖ Situación actual de la tuberculosis en el mundo

En 1990, la Unidad de Tuberculosis de la OMS, realizó una evaluación para determinar la situación actual de la TB. Según los resultados de esa evaluación, en 1990 hubo en el mundo 1 722 millones de infectados por *Micobacterium tuberculosis*, ocho millones de casos nuevos de TB y de 2.6 a 2.9 millones de defunciones por esta misma causa. Posteriormente, el mismo grupo estimó que entre 1990 y el año 2000 se presentarán 90 millones de casos nuevos y 30 millones de defunciones, de las cuales 22 000 ocurrirán en Canadá y Estados Unidos de América y 1 210 000 en Latinoamérica y el Caribe. En 1997, los nuevos casos de tuberculosis totalizaron un estimado de 7.96 millones (rango entre 6.3 y 11.1 millones), incluyendo 3.52 millones (2.8 a 4.9 millones) de casos (44%) de enfermedad pulmonar infecciosa (barrido positivo), y existían 16.2 millones (12.1 a 22.5 millones) de casos de le enfermedad. En estimado, 1.87 millones (1.4 a 2.8 millones) de personas fallecen por tuberculosis y el rango de mortalidad es de 23%, pero excede el 50% en algunos países africanos con alta prevalencia de VIH. La carga mundial de tuberculosis sigue siendo enorme, principalmente por el pobre control en el Sudeste de Asia, el África sub.-Sahariense y Europa del este, sin embargo, México no se encuentra dentro de los primeros 22 países con mayor incidencia a nivel mundial, aunque su incidencia per capita es de 100 a 249 por 100,000. (38)

❖ Situación actual de la tuberculosis en México

En México, la tuberculosis continúa representando un problema importante y de acuerdo con las cifras notificadas ha ocurrido un exceso en el número de casos esperados en los últimos años, principalmente en adultos jóvenes de ambos sexos; se estima la tasa en 51.7 casos por 100 000 habitantes. En los pacientes con SIDA ocupa el tercer lugar como entidad infecciosa, después de candidiasis y neumonía por *P. carinii*. De los 19 352 casos de SIDA notificados hasta julio de 1994, 8.3% de los pacientes presentó tuberculosis como manifestación inicial. Para el año 2000 se calcula la cifra de 77 000 a 88 000 casos acumulados de SIDA en México.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En México, Valdespino ha analizado las tendencias de la morbilidad por TB las cuales muestran un descenso desde 1941 hasta 1976, año en que se estabilizan. Para 1993, la tasa de morbilidad notificada por TB es de 17.1 casos por 100 000 habitantes; de haberse conservado la tendencia observada entre 1941 y 1976, la tasa para 1993 hubiera sido de 12.5 casos por 100 000 habitantes. Se calcula que en los últimos 10 años han ocurrido 27 000 casos en exceso. Al analizar la distribución de estos casos adicionales por grupo de edad, se observa un predominio en los sujetos en edad productiva.

Al aplicar el modelo de historia natural de la enfermedad desarrollado por Miller y publicado por la OMS en 1982, se puede estimar la tasa real de casos de TB que ocurren en México; este modelo utiliza tres indicadores: a) el riesgo anual de infección; b) la cobertura de la vacunación con el bacilo de Calmette Gušrin (BCG) en población total; y, c) la eficacia de la vacuna. El modelo calcula que existen de 39 a 59 casos bacilíferos por cada 100 000 habitantes por cada 1% de riesgo anual de infección y 1.22 casos no bacilíferos y extrapulmonares por cada caso bacilífero. Con base en los resultados de reactividad al PPD en sujetos en la Ciudad de México, se calculó en 1% el riesgo anual de infección en sujetos no vacunados. La cobertura de vacuna BCG en población general es de 65% y su eficacia para prevenir la TB pulmonar es de 75%. Considerando estos parámetros, las estimaciones muestran un total de 45 815 casos (24 990 de TB pulmonar no bacilíferos o extrapulmonares, más 20 825 casos de TB pulmonar) con una tasa estimada de 51.7 casos por 100 000 habitantes, en contraste con las cifras notificadas, 15 145 casos (2 775 de TB extrapulmonar y 12 370 de TB pulmonar), con una tasa de 17.1 casos por 100 000 habitantes, lo cual indica una tasa estimada del triple de la notificada. La TB representa la décima causa de mortalidad general; en el grupo de edad de 25 a 64 años, ocupa el octavo lugar. La tasa de mortalidad reportada a nivel nacional en 1992 fue de 6 por 100 000 habitantes, según esta notificación 13.6% de estas muertes se debieron a TB extrapulmonar. Se estima que ocurren 6 000 defunciones por año a causa de la TB. En este mismo año, la letalidad a nivel nacional fue de 35%

Cuando la diseminación del M. tuberculosis es responsable de la tuberculosis suprarrenal, otras lesiones de la tuberculosis (incluyendo lesiones pasadas) deben ser evaluadas. Suprarrenales bilaterales calcificadas o agrandadas que aparecen en la TAC de abdomen son datos importantes de tuberculosis suprarrenal. (38)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

❖ Tuberculosis suprarrenal

La tuberculosis es una causa bien conocida de insuficiencia suprarrenal. La enfermedad de Addison normalmente aparece después que más del 90% de la glándula ha sido destruida (Williams & Dluhy 1987). La tuberculosis suprarrenal que sigue a la diseminación hematogena usualmente no se hace manifiesta hasta después de 10 años, cuando la enfermedad de Addison aparece como una forma de degeneración de la corteza (Huebener & Treugut, 1984). Sin embargo, las glándulas suprarrenales pueden estar involucradas en la tuberculosis activa. Sanford y Favour (1956) reportaron 18 pacientes con tuberculosis clínica activa e insuficiencia suprarrenal hace aproximadamente 40 años. Recientemente, Kelestimir y cols, (1993) reportaron casos caracterizados por falla suprarrenal y crecimiento de suprarrenales, demostrados por tomografía computada, desarrollados durante tuberculosis aguda. Aunque existen algunos estudios que comentan la diseminación suprarrenal en pacientes con tuberculosis crónica y aguda, ninguno incluye tanto la evaluación hormonal y la tomografía computada de suprarrenales (39).

La destrucción suprarrenal es gradual, siendo la medula mas frecuentemente afectada que la corteza, por causa que se desconocen. Los anticuerpos antipararrenales no se encuentran presentes en suero (40). Las glándulas suprarrenales se encuentran regularmente aumentadas de tamaño por infiltración de células inflamatorias de la corteza y por granulomas en la etapa temprana de la enfermedad; el aumento de tamaño puede ser visto en la TAC o la RMN (41). Las glándulas suprarrenales son posteriormente reemplazadas por nódulos caseoso y fibrosis, por lo que después de aproximadamente 2 años las suprarrenales regresan a su tamaño normal o se vuelven mas pequeñas (41).

- Las calcificaciones pueden ser vista radiologicamente hasta en 50% de los pacientes. Sin embargo, la ausencia de glándulas calcificadas o aumentadas de tamaño no descarta la presencia de tuberculosis.
- Después del tratamiento antifímico puede haber recuperación de la función suprarrenal (42), aunque esto no es usual (43)

Las suprarrenales pueden estar aumentadas de tamaño en pacientes con tuberculosis suprarrenal, aun cuando la función de estas este conservada. El tamaño de las glándulas se normaliza después del tratamiento antifímico.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Cabe la pena mencionar que el tratamiento antifímico con Rifampicina produce alteraciones graves en el metabolismo del cortisol en pacientes con enfermedad de Addison y terapia de reemplazo con glucocorticoides. *Kyriazopoulou* y colaboradores reportaron 3 pacientes que presentaron crisis suprarrenal después de la administración de Rifampicina para el tratamiento de tuberculosis (44). La vida del medio del cortisol disminuye 35% y la depuración aumenta 35%, por lo que se sugiere duplicar o triplicar la dosis de prednisona antes de iniciar tratamiento con Rifampicina

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTUDIO CLINICO

1. JUSTIFICACIÓN

La tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública mundial. Aun en los países en desarrollo, se ha incrementado su frecuencia a raíz de la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

La tuberculosis es una causa bien conocida de insuficiencia suprarrenal. La tuberculosis suprarrenal que sigue a la diseminación hematógena usualmente no se hace manifiesta hasta después de 10 años, cuando la enfermedad de Addison aparece como una forma de degeneración de la corteza. Sin embargo, las glándulas suprarrenales pueden estar involucradas en la tuberculosis activa. Aunque existen algunos estudios que comentan la diseminación suprarrenal en pacientes con tuberculosis crónica y aguda, ninguno incluye tanto la evaluación hormonal y la tomografía computada de suprarrenales

Aunque la tuberculosis de suprarrenales ha pasado a segundo término como causa de insuficiencia suprarrenal, el buen clínico siempre debe tener en mente este muy importante diagnóstico diferencial ya que es una entidad controlable, sin embargo potencialmente letal para el paciente.

2. HIPÓTESIS

La incidencia y prevalencia de enfermedad de Addison y tuberculosis suprarrenal son diferentes en nuestro medio que lo reportado en la literatura universal.

3. OBJETIVO

Reportar los casos de tuberculosis de suprarrenales, diagnóstico, características clínicas y tratamiento, en un periodo de 3 años en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

ESTUDIO CLINICO

1. JUSTIFICACIÓN

La tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública mundial. Aun en los países en desarrollo, se ha incrementado su frecuencia a raíz de la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

La tuberculosis es una causa bien conocida de insuficiencia suprarrenal. La tuberculosis suprarrenal que sigue a la diseminación hematógena usualmente no se hace manifiesta hasta después de 10 años, cuando la enfermedad de Addison aparece como una forma de degeneración de la corteza. Sin embargo, las glándulas suprarrenales pueden estar involucradas en la tuberculosis activa. Aunque existen algunos estudios que comentan la diseminación suprarrenal en pacientes con tuberculosis crónica y aguda, ninguno incluye tanto la evaluación hormonal y la tomografía computada de suprarrenales

Aunque la tuberculosis de suprarrenales ha pasado a segundo término como causa de insuficiencia suprarrenal, el buen clínico siempre debe tener en mente este muy importante diagnóstico diferencial ya que es una entidad controlable, sin embargo potencialmente letal para el paciente.

2. HIPÓTESIS

La incidencia y prevalencia de enfermedad de Addison y tuberculosis suprarrenal son diferentes en nuestro medio que lo reportado en la literatura universal.

3. OBJETIVO

Reportar los casos de tuberculosis de suprarrenales, diagnóstico, características clínicas y tratamiento, en un periodo de 3 años en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

ESTUDIO CLINICO

1. JUSTIFICACIÓN

La tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública mundial. Aun en los países en desarrollo, se ha incrementado su frecuencia a raíz de la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

La tuberculosis es una causa bien conocida de insuficiencia suprarrenal. La tuberculosis suprarrenal que sigue a la diseminación hematógena usualmente no se hace manifiesta hasta después de 10 años, cuando la enfermedad de Addison aparece como una forma de degeneración de la corteza. Sin embargo, las glándulas suprarrenales pueden estar involucradas en la tuberculosis activa. Aunque existen algunos estudios que comentan la diseminación suprarrenal en pacientes con tuberculosis crónica y aguda, ninguno incluye tanto la evaluación hormonal y la tomografía computada de suprarrenales

Aunque la tuberculosis de suprarrenales ha pasado a segundo término como causa de insuficiencia suprarrenal, el buen clínico siempre debe tener en mente este muy importante diagnóstico diferencial ya que es una entidad controlable, sin embargo potencialmente letal para el paciente.

2. HIPÓTESIS

La incidencia y prevalencia de enfermedad de Addison y tuberculosis suprarrenal son diferentes en nuestro medio que lo reportado en la literatura universal.

3. OBJETIVO

Reportar los casos de tuberculosis de suprarrenales, diagnóstico, características clínicas y tratamiento, en un periodo de 3 años en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

4. MATERIAL Y METODOS

a. Diseño del estudio

Es un estudio descriptivo

b. Universo del trabajo

Todos los pacientes de nuevo ingreso al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del 1 de Enero 1998 al 31 de Mayo del 2001, con el diagnóstico de crisis suprarrenal.

c. Descripción de variables

Se recabaron datos de los pacientes ingresados al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con el diagnóstico de crisis suprarrenal del 1 de Enero de 1998 al 31 de Mayo del 2001.

Se analizaron las TAC de suprarrenales, la determinación de baeres en orina y esputo, la medición de ACTH y Cortisol y la aplicación y medición de PPD. Se Clasifico a los pacientes en grupos por diagnóstico final, teniendo como grupo de interés a los pacientes con Enfermedad de Addison, sub. clasificándolos por etiología.

d. Análisis estadístico

Se realizo estadística descriptiva para cada una de las variables bioquímicas y de gabinete en donde se estimaron tasas, proporciones, promedios y desviaciones estándar.

e. Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años que ingresaron por primera vez al servicio de endocrinología del HE CMN SXXI del 1 de Enero de 1998 al 31 de Mayo del 2001 con el diagnóstico de crisis suprarrenal.

f. Criterios de exclusión

Pacientes en los que no se pueda corroborar bioquímicamente el diagnóstico de enfermedad de Addison y aquellos en que aunque se tuvo la sospecha clínica no se realizaron exámenes de escrutinio completos.

g. Consideraciones éticas

Es un trabajo descriptivo

h. Recursos humanos

Participarán los médicos del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

i. Recursos financieros

Los propios del Hospital

5. RESULTADOS

La **Tabla 1** muestra los resultados obtenidos de la revisión de los expedientes de los pacientes. Se corroboró el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria por la presencia de elevación sérica de ACTH (Valores mayores de 190 pg/mL) y disminución del cortisol (menos de 60 ng/mL) o presencia de cortisol sérico “anormalmente normal” (entre 60 y 150 ng/mL) con alteración electrolítica (hiponatremia e hiperkalemia) e hipotensión ortostática. La confirmación de la presencia de tuberculosis se obtuvo ya sea con Baares positivos, PPD positivos mayores de 15mm, o con hallazgos radiológicos sugestivos de tuberculosis por placa de tórax (granulomas o cavernas, patrón miliar, complejo de Gond), TAC de suprarrenales (Granulomas o calcificaciones suprarrenales) o Urografía excretora (deformación de los cálices, uréteres “arrosariados”).

Entre el 1 de Enero 1998 y el 31 de Mayo del 2001 ingresaron al servicio de endocrinología de nuestro hospital 20 pacientes con el

f. Criterios de exclusión

Pacientes en los que no se pueda corroborar bioquímicamente el diagnóstico de enfermedad de Addison y aquellos en que aunque se tuvo la sospecha clínica no se realizaron exámenes de escrutinio completos.

g. Consideraciones éticas

Es un trabajo descriptivo

h. Recursos humanos

Participarán los médicos del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

i. Recursos financieros

Los propios del Hospital

5. RESULTADOS

La **Tabla 1** muestra los resultados obtenidos de la revisión de los expedientes de los pacientes. Se corroboró el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria por la presencia de elevación sérica de ACTH (Valores mayores de 190 pg/mL) y disminución del cortisol (menos de 60 ng/mL) o presencia de cortisol sérico “anormalmente normal” (entre 60 y 150 ng/mL) con alteración electrolítica (hiponatremia e hiperkalemia) e hipotensión ortostática. La confirmación de la presencia de tuberculosis se obtuvo ya sea con Baares positivos, PPD positivos mayores de 15mm, o con hallazgos radiológicos sugestivos de tuberculosis por placa de tórax (granulomas o cavernas, patrón miliar, complejo de Gond), TAC de suprarrenales (Granulomas o calcificaciones suprarrenales) o Urografía excretora (deformación de los cálices, uréteres “arrosariados”).

Entre el 1 de Enero 1998 y el 31 de Mayo del 2001 ingresaron al servicio de endocrinología de nuestro hospital 20 pacientes con el

diagnostico de crisis suprarrenal, de los cuales 4 fueron excluidos por tratarse de insuficiencia suprarrenal secundaria, 2 no tenían estudios de escrutinio completo y 3 expedientes se encontraban depurados del archivo clínico por lo que solamente 11 pacientes cumplieron con los requisitos para ser incluidos en el estudio con el diagnóstico de Enfermedad de Addison o Insuficiencia Suprarrenal Primaria. De estos pacientes, 8 eran hombres (72.72%) y 3 mujeres (27.27%), con edad promedio de 46.9 (+-) 11.4 años, y una relación Hombre : Mujer de 2.6 : 1 (**Grafica 1**).

Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían por lo menos 3 determinaciones de baares en suero y orina y una TAC de suprarrenales, 7 pacientes (63.63%) tenían placa de tórax, 5 pacientes (45.45%) tenían una prueba de PPD y 4 pacientes (36.36%) tenían una urografía excretora.

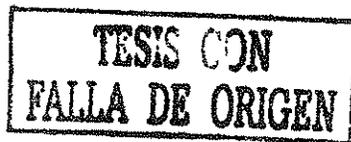
De nuestros 11 pacientes, 8 presentaron tuberculosis suprarrenal, 2 presentaron Síndrome Poliglandular Autoinmune y 1 presento hemorragia suprarrenal bilateral (**Grafica 2**).

El promedio del valor de ACTH fue de 617 (+-) 448 pg/mL, y el de cortisol de 58 (+-) 25 ng/mL. De los pacientes con Tuberculosis suprarrenal, 3 (37.5%) tenían baares positivos (**Grafica 3**), 7 (87.5%) tenían alteraciones en la TAC de suprarrenales (50% calcificaciones, 25% granulomas y 12.5% adenomatosis) (**Grafica 4**), 3 de los 5 pacientes (60%) con placa de tórax presentaban alteraciones (1 granuloma, 1 nódulo apical y 1 caverna apical), 3 de los 4 pacientes (75%) con urografía excretora presentaba rosario tuberculoso.

En todos los pacientes con enfermedad de Addison por otras causas, se realizaron baares en expectoración y orina, placa de tórax y TAC de suprarrenales. Los baares y las placas de tórax fueron negativos en todos, la TAC mostró Hipoplasia suprarrenal en 1 paciente, adenomatosis suprarrenal en 1 paciente, y fue normal 1 paciente.

En el periodo del estudio, el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI tuvo 2822 pacientes de primer ingreso; siendo la incidencia de Enfermedad de Addison en el servicio de 1 de cada 256 pacientes (0.39% o 39 por 10,000) y la incidencia de tuberculosis de suprarrenales de 1 de cada 352 pacientes (0.28% o 28 por 10,000)

6. Discusión:



La enfermedad de Addison es mucho mas frecuente en nuestra población que los que se reporta en la literatura universal siendo su incidencia en nuestro servicio de 1 de cada 256 pacientes (0.39%), en

diagnostico de crisis suprarrenal, de los cuales 4 fueron excluidos por tratarse de insuficiencia suprarrenal secundaria, 2 no tenían estudios de escrutinio completo y 3 expedientes se encontraban depurados del archivo clínico por lo que solamente 11 pacientes cumplieron con los requisitos para ser incluidos en el estudio con el diagnóstico de Enfermedad de Addison o Insuficiencia Suprarrenal Primaria. De estos pacientes, 8 eran hombres (72.72%) y 3 mujeres (27.27%), con edad promedio de 46.9 (+-) 11.4 años, y una relación Hombre : Mujer de 2.6 : 1 (**Grafica 1**).

Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían por lo menos 3 determinaciones de baares en suero y orina y una TAC de suprarrenales, 7 pacientes (63.63%) tenían placa de tórax, 5 pacientes (45.45%) tenían una prueba de PPD y 4 pacientes (36.36%) tenían una urografía excretora.

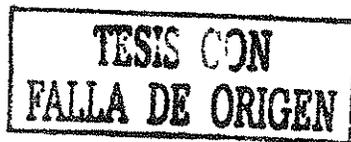
De nuestros 11 pacientes, 8 presentaron tuberculosis suprarrenal, 2 presentaron Síndrome Poliglandular Autoinmune y 1 presento hemorragia suprarrenal bilateral (**Grafica 2**).

El promedio del valor de ACTH fue de 617 (+-) 448 pg/mL, y el de cortisol de 58 (+-) 25 ng/mL. De los pacientes con Tuberculosis suprarrenal, 3 (37.5%) tenían baares positivos (**Grafica 3**), 7 (87.5%) tenían alteraciones en la TAC de suprarrenales (50% calcificaciones, 25% granulomas y 12.5% adenomatosis) (**Grafica 4**), 3 de los 5 pacientes (60%) con placa de tórax presentaban alteraciones (1 granuloma, 1 nódulo apical y 1 caverna apical), 3 de los 4 pacientes (75%) con urografía excretora presentaba rosario tuberculoso.

En todos los pacientes con enfermedad de Addison por otras causas, se realizaron baares en expectoración y orina, placa de tórax y TAC de suprarrenales. Los baares y las placas de tórax fueron negativos en todos, la TAC mostró Hipoplasia suprarrenal en 1 paciente, adenomatosis suprarrenal en 1 paciente, y fue normal 1 paciente.

En el periodo del estudio, el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI tuvo 2822 pacientes de primer ingreso; siendo la incidencia de Enfermedad de Addison en el servicio de 1 de cada 256 pacientes (0.39% o 39 por 10,000) y la incidencia de tuberculosis de suprarrenales de 1 de cada 352 pacientes (0.28% o 28 por 10,000)

6. Discusión:



La enfermedad de Addison es mucho mas frecuente en nuestra población que los que se reporta en la literatura universal siendo su incidencia en nuestro servicio de 1 de cada 256 pacientes (0.39%), en

tanto que lo reportado en la literatura universal es de 1 de cada 4500 a 1 de cada 6250 pacientes hospitalizados (0.016 a 0.02%). Pudimos observar que la etiología de la enfermedad de Addison fue diferente de la reportada en la literatura universal, siendo nuestra mayor causa la tuberculosis (72.7%) seguida de la autoinmunidad (18.2%), diferente de lo reportado en la literatura universal que pone a la autoinmunidad (60 a 85%) como primera causa y a la tuberculosis (30%) como segunda.

Al invertirse las causas principales de enfermedad de Addison, de igual forma pudimos observar una inversión en la relación ínter sexos de la enfermedad prevaleciendo en nuestros pacientes una relación Hombre: Mujer de 2.66: 1, opuesto a lo reportado en la literatura universal en la que se reporta una relación Mujer: Hombre de 1.08 a 3.74:1.

Los estudios de elección para realizar el diagnóstico de tuberculosis fueron la TAC de suprarrenales como estudio de gabinete (demostración de calcificaciones o granulomas), siendo esta positiva en el 75% de los casos y el PPD (mayor de 15 mm) como estudio de laboratorio, siendo este positivo en el 100% de los casos en el que se aplico.

Dentro de nuestros casos con enfermedad de Addison, la gran mayoría (72.7%) son consecuencia de tuberculosis de suprarrenales, ya sea primaria de riñón, o diseminación de pulmón. Ante esto, todo paciente en que se sospeche enfermedad de Addison debe de ser sometido a pruebas de escrutinio para descartar o confirmar la presencia de tuberculosis. Los autores recomendamos fuertemente la realización de TAC de suprarrenales en todo paciente que presente la enfermedad, de igual modo recomendamos se aplique la prueba de PPD a todo paciente como escrutinio de base. Los baares, tanto en orina como expectoración, aunque diagnósticos de la enfermedad, solo fueron positivos en 37.5% de los pacientes, siendo falsamente negativos en 63.5%, por lo que la presencia de baares negativos no puede descartar la presencia de tuberculosis en un paciente.

Los autores proponemos un protocolo de estudio de todo paciente con enfermedad de Addison, el cual incluye la realización de TAC de suprarrenales, baares en orina y expectoración y aplicación y medición de PPD.

En caso de confirmarse el diagnóstico de tuberculosis de suprarrenales activa, se debe iniciar el tratamiento antifímico clásico con triple esquema, incluyendo el uso de Rifampicina, recordando que esta última produce alteraciones graves en el metabolismo del cortisol en pacientes con enfermedad de Addison y terapia de reemplazo con glucocorticoides. *Kyriazopoulou* y colaboradores reportaron 3 pacientes que presentaron crisis suprarrenal después de la administración de Rifampicina para el tratamiento de tuberculosis. La vida media del

cortisol disminuye 35% y la depuración aumenta 35%, por lo que los autores sugerimos duplicar o triplicar la dosis de prednisona antes de iniciar tratamiento con Rifampicina.

7. CUADROS Y GRÁFICAS DE LOS RESULTADOS

Causas de Insuficiencia Adrenal Primaria (Cuadro I)

Adrenalitis autoinmune:

- ❖ Insuficiencia suprarrenal aislada
- ❖ Síndrome poliglandular autoinmune tipo I
- ❖ Síndrome poliglandular autoinmune tipo II

Adrenalitis infecciosa

- ❖ Tuberculosis
- ❖ Enfermedad fúngica diseminada
 - Histoplasmosis
 - Paracoccidioidomicosis
- ❖ Infección por VIH y SIDA
- ❖ Sífilis
- ❖ Tripanosomiasis Africana

Cáncer Metastático

- ❖ Cáncer primario de pulmón, mama, estómago y colon
- ❖ Linfoma

Infarto o hemorragia suprarrenal

Fármacos

- ❖ Ketoconazol
- ❖ Rifampicina
- ❖ Fenitoína
- ❖ Barbitúricos
- ❖ Acetato de Megestrol
- ❖ Otros (aminoglucetimidina, etomidato, metirapona, suan an, mitotano)

Otros

- ❖ Adenoleucodistrofia y adinomieloneuropatía
- ❖ Hipoplasia congénita suprarrenal
- ❖ Deficiencia familiar de glucocorticoides
- ❖ Resistencia familiar de glucocorticoides
- ❖ Déficit en el metabolismo del colesterol
 - Abetalipoproteinemia
 - Hipercolesterolemia homocigótica familiar

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Hallazgos clínicos y de laboratorios que sugieren la presencia de crisis suprarrenal en una paciente con insuficiencia suprarrenal primaria crónica (Cuadro 2)

- ❖ **Deshidratación, hipotensión, o choque fuera de proporción con la severidad de la enfermedad actual**
- ❖ **Nausea y vomito con antecedentes de pérdida de peso y anorexia**
- ❖ **Dolor abdominal, “abdomen agudo”**
- ❖ **Hipoglucemia inexplicable**
- ❖ **Hiponatremia, hiperkalemia, azoemia, hipercalcemia, eosinofilia**
- ❖ **Hiperpigmentación o vitiligo**
- ❖ **Fiebre inexplicable**
- ❖ **Otras deficiencias endocrinológicas Autoinmunes, como el hipotiroidismo o la falla gonadal**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

*Manifestaciones clínicas de la insuficiencia
suprarrenal (Cuadro 3)*

Síntomas	Frecuencia, porcentaje
❖ Cansancio, debilidad, fatiga	100
❖ Anorexia	100
❖ Síntomas Gastrointestinales	92
• Náusea	86
• Vómito	75
• Estrañamiento	33
• Dolor abdominal	31
• Diarrea	16
❖ Antojo de sal	16
❖ Mareo postural	12
❖ Artralgias y mialgias	6-13
Signos	
❖ Pérdida de peso	100
❖ Hiperpigmentación	94
❖ Hipotensión (TA sistólica <110)	88-94
❖ Vitíligo	10-20
❖ Calcificación auricular	5
Alteraciones de laboratorio	
❖ Alteraciones electrolíticas	92
• Hiponatremia	88
• Hiperkalemia	64
• Hipercalcemia	6
❖ Azoemia	55
❖ Anemia	40
❖ Eosinofilia	17

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

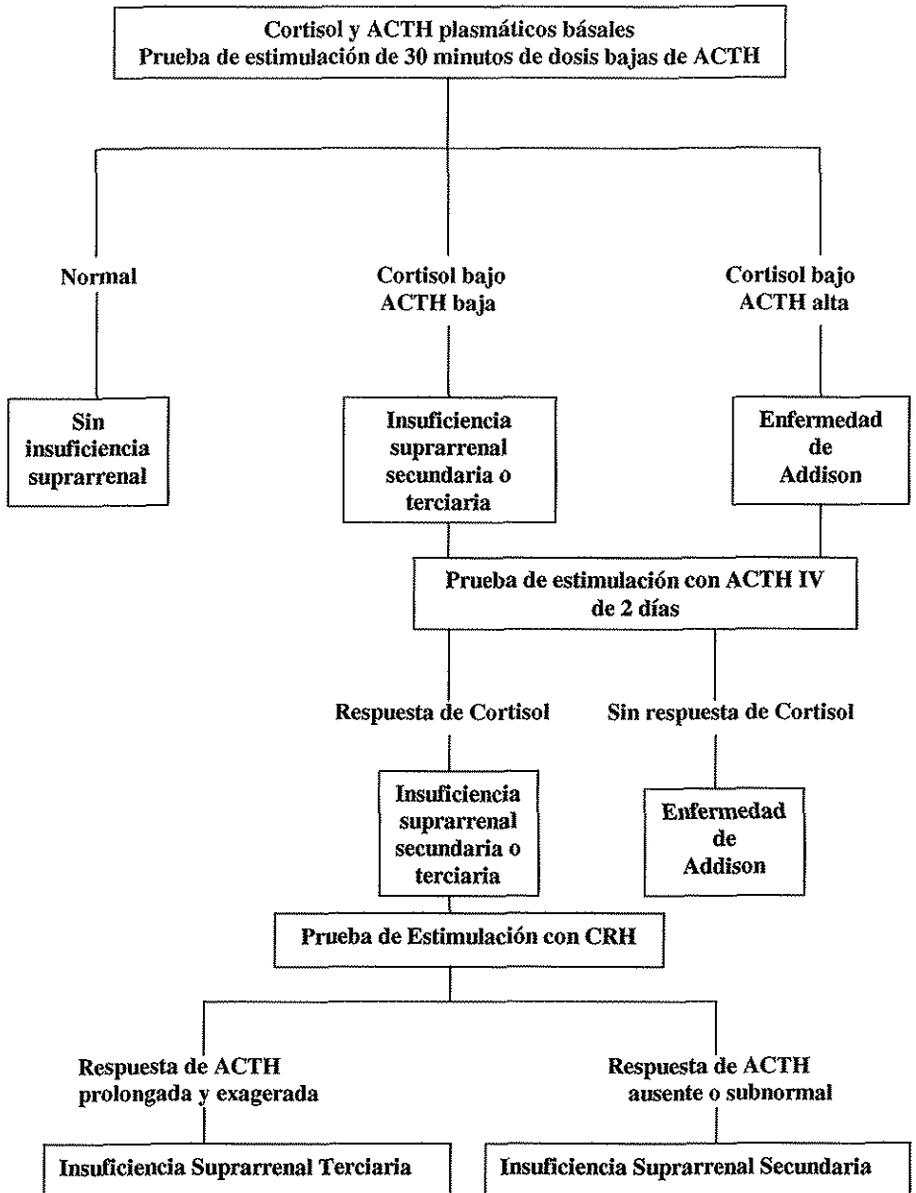
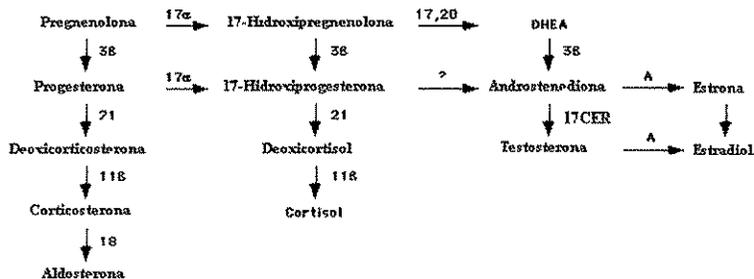


Figura 1: Acercamiento diagnóstico a la Insuficiencia Suprarrenal



Síntesis de esteroides suprarrenales Figura 2

El primer paso en la síntesis de esteroides es la combinación de acetil CoA y escualeno para formar colesterol, el cual es convertido posteriormente en pregnenolona por la enzima CYP11A1. Los números en las flechas corresponden a enzimas específicas. 17 α = 17 α -hidroxilasa (CYP17); 17,20 = 17,20-asa (también mediada por la CYP17); 3 β = 3 β -hidroesteroide deshidrogenasa; 21 = 21-hidrolasa (CYP21A2); 11 β = 11 β -hidroxilasa (CYP11B2); 18 es el proceso en dos pasos de la aldosterona sintetasa (CYP11B2), que da como resultado la unión de un grupo hidroxilo, el cual es posteriormente oxidado a un grupo aldehído en la posición del carbono-18, ¿? = se desconoce si esta vía funciona en vivo; DHEA = Dehidroepiandrosterona, 17CER = 17 cetosteroides reductasa; A = aromatasa (CYP19)

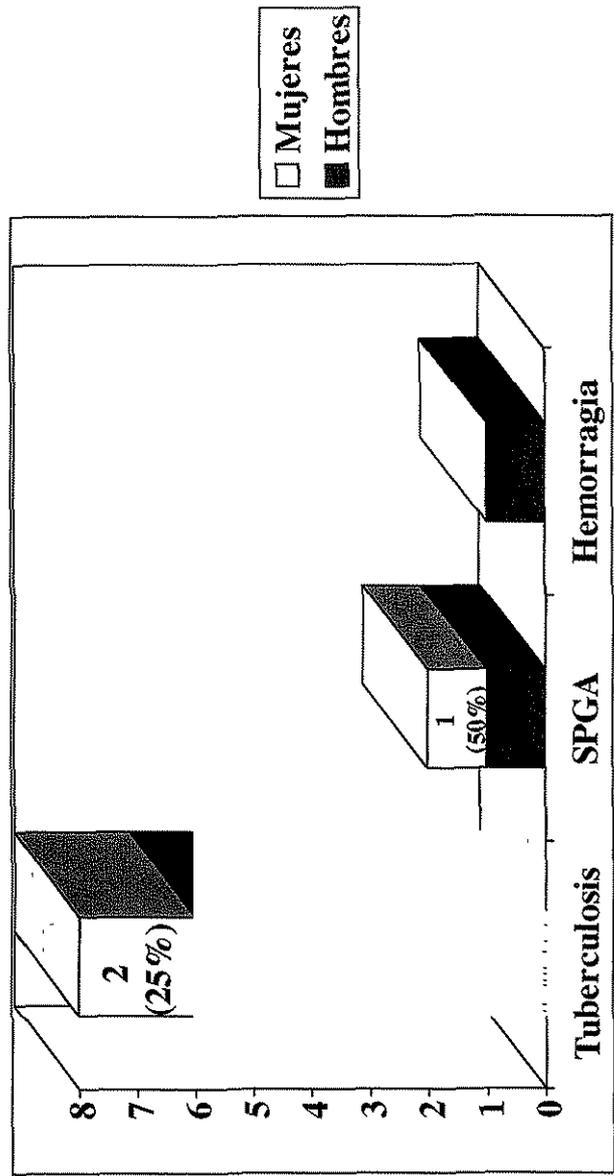
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Datos Bioquímicos y de Imagen de los 11 Pacientes con Enfermedad de Addison

Nº	ACTH pg/mL	Cortisol ng/mL	PPD mm	Baar Urinario	Baar especto.	Placa de Tórax	TAC Suprarenales	Urografía excretora	Diagnostico
1	620	82	No Realizado	Normal	Positivo	Granuloma, pleura engrosada	Normal	Normal	Tuberculosis
2	>1250	48	No Realizado	Normal	Normal	Normal	Adenomatosis	No Realizado	Hemorragia
3	>1250	<10	22	Normal	Normal	No Realizado	Calcificaciones, granulomas	Defectos de cálices	Tuberculosis
4	>1250	20	No Realizado	Normal	Normal	No Realizado	Calcificaciones interiores	No Realizado	Tuberculosis
5	>1250	<10	20	Normal	Normal	Nódulo apical izquierdo	Calcificaciones bilaterales	No Realizado	Tuberculosis
6	552	<10	Normal	Normal	Normal	Normal	Hipoplasia bilateral	No Realizado	SPGA 1
7	306	58	No Realizado	Positivo	Positivo	No Realizado	Granuloma izquierdo	Uréteres arrosariados	Tuberculosis
8	>1250	80	100	Normal	Normal	Caverna apical izquierda	Granulomas bilaterales	Uréteres arrosariados	Tuberculosis
9	194	<10	18	Normal	Normal	Normal	Calcificaciones bilaterales	Uréteres arrosariados	Tuberculosis
10	698	<10	No Realizado	Normal	Positivo	No Realizado	Adenomatosis bilateral	No Realizado	Tuberculosis
11	1335	<10	No Realizado	Normal	Normal	Normal	Normal	No Realizado	SPGA 1

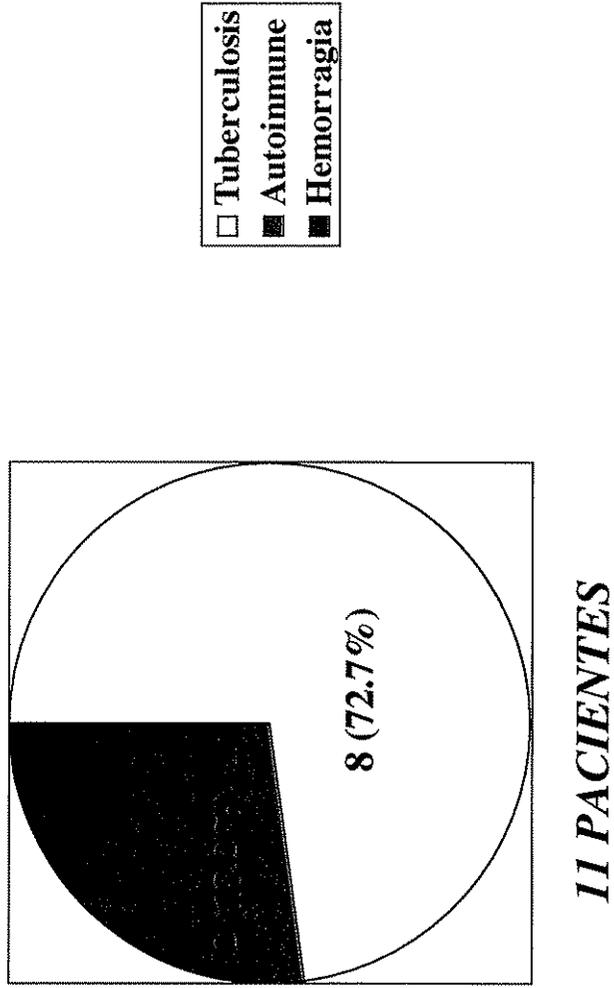
Grafica 1. Distribución por sexo de los 11 pacientes con enfermedad de Addison



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

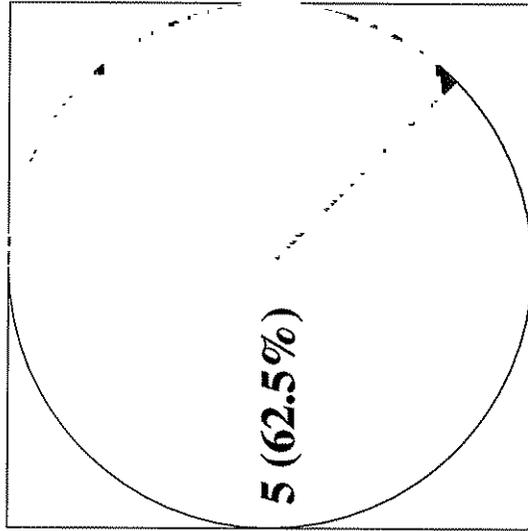
39-A

Grafica 2. Etiología de los pacientes con Enfermedad de Addison



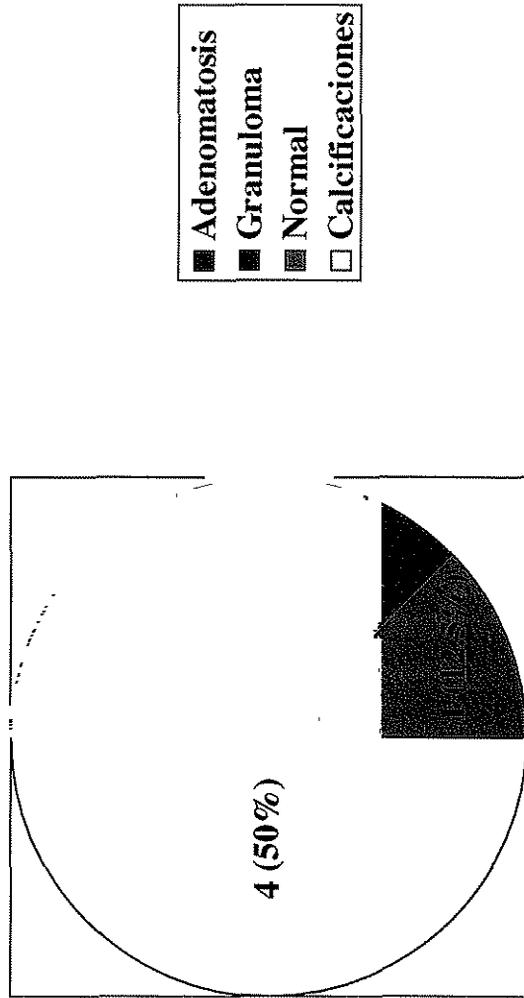
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Grafica 3. Baar y Tuberculosis Suprarrenal



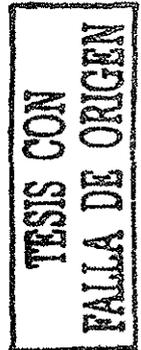
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Grafica 4. TAC de Suprarrenales en los pacientes con Tuberculosis Suprarrenal

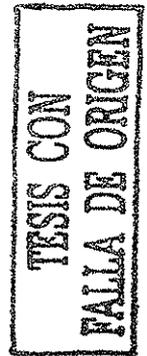


BIBLIOGRAFÍA:

- 1 Addison, T On the Constitutional and Local Effects of Diseases of the Supra-renal Capsules. Highley, London 1855
- 2 Oelkers W N Engl J Med 1999 Octubre, Pp. 1206-12
- 3 Dye C , Scheeles S , Dolin P et al. JAMA 1999 , 282 :677-86
4. Irvine Wj , Barnes EW. Adrenocortical Insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1972; 1:549.
- 5 Kasperlik-Zaluska AA., Migdalska B., Czarnocka B , et al. Association of Addison's disease with autoimmune disorders- a long term observation of 180 patients Postgrad Med J 1991; 67:984.
- 6 Moreira AC, Martinez R., Castro M. , et al Adrenocortical dysfunction in paracoccidiomycosis: Comparison between plasma β -lipotrophin/adrenocorticotrophin levels and adrenocortical test. Clin Endocrinol 1992, 36:545
- 7 Willis AC., Vince FP The prevalence of Addison's disease in Coventry. UK Postgrad Med J 1997; 73:286
- 8 Laureti S , Vecchi L., Santeusiano F., et al Is the prevalence of Addison's disease underestimated ? (carta al editor). J Clin Endocrinol Metab 1999 84:1762
- 9 Kong MJ., Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1994, 41 757
- 10 Burke CW Adrenocortical insufficiency. Clin Endocrinol Mtab 1985; 14 947
- 11 Jacobs TP., Whitlock RT , Edsall J. et al. Addisonian crisis while taking high-dose glucocorticoids. An unusual presentation of primary adrenal failure in two patients with underlying inflammatory diseases JAMA 1988; 260 2082
- 12 Cronin CC , Callaghan N., Kearny PJ. et al. Addison disease in patients treated with glucocorticoid therapy Arch Intern Med 1997; 157.456
- 13 Saruta T , Suzuki H., Handa M. Et al Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62.275
- 14 Ohtani R , Yayama K., Takano M. et al. Stimulation of angiotensinogen production in primary cultures of rat hepatocytes by glucocorticoid, cyclic adenosine 3'-5' monophosphate, and interleukin-6 Endocrinology 1992, 130:1331
- 15 Jeremy JY., Dandona P Inhibition by hydrocortisone of prostacyclin synthesis by rat aorta and its reversal with RU486 Endocrinology 1986; 119 661
16. Dunlop D Eighty-six cases of Addison's disease BMJ 1963, 2 887



- 17 Irvine WJ., Barnes EW Adrenocortical insufficiency Clin Endocrinol Metab 1972, 1 549
18. Oelkers W Adrenal insufficiency N Engl J Med 1996; 335:1206
- 19 Hagg E , Asplund K , Lthner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency Clin Endocrinol 1987, 26:221
20. Ertuk E Jaffe CA , Barkan AL Evaluation of integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test J Clin Endocrinol Metab 1998, 83 2350
21. Watts NB., Tindall GT. Rapid assessment of corticotrophin reserve after pituitary surgery. JAMA 1998; 259-708
22. Streeton DHP., Andreson GH Jr , Bonaventura MM. The potential for serious consequences from misinterpreting normal responses to the rapid adrenocorticotropin test. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:285
- 23 Veldhuis JD., Iranmanesh A., Johnson ML. et al. Amplitude , but not frequency, modulation of adrenocorticotropin secretory bursts gives rise to nyctohemeral rhythm of the corticotropic axis in man. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71:452
- 24 Dickstein G., Spiegel D., Arad E. et al. One microgram is the lowest ACTH dose to cause a maximal cortisol response. There is no diurnal variation of cortisol response to sub maximal ACTH stimulation Eur J Endocrinol 1997; 137:172
25. Dickstein G , Shechner C , Nicholson WE. et al Adrenocorticotropin stimulation test: Effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test J Clin Endocrinol Metab 1991: 72-773
26. Crowley S., Hindmarsh PC., Honour JW., et al reproducibility of the cortisol response to stimulation with low dose of ACTH(1-24) The effect of basal cortisol levels and comparison of low-dose with high-dose secretory dynamics J Endocrinol 1993; 136:167
27. Thaler LM., Blevins LS Jr. The low dose (1- μ g) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998, 83 2726
28. Oelkers W , Diederich S., Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison´s disease Rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurements of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75:259
29. Rasmuson S., Olsson T . Hagg E. A low dose ACTH test to asses the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Clin Endocrinol 1996; 44:151
30. Lindholm J , Kehlet H. Re-evaluation of the clinical value of the 30 min ACTH test in assessing the hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. Clin Endocrinol 1987, 26:53
- 31 Hurel SJ., Thompson CJ , Watson MJ . et al The short Synacthen and insulin stress test in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis Clin Endocrinol 1996, 44 141



32. Mayenknecht J, Diederich S, Bahr V, et al. Comparison of low and high dose corticotrophin stimulation test in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1558
33. Rose LI, Williams GH, Jagger PL, et al. The 48-hour adrenocorticotropin infusion test for adrenocortical insufficiency. *Ann Intern Med* 1970, 73:49
34. Taylor AL, Fishman LM. Corticotrophin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1988, 319 213
35. Schulte HM, Chrousos GP, Avgerinos P, et al. The corticotrophin-releasing hormone stimulation test. A possible aid in the evaluation of patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1984, 58:1064
36. Falorni A, Nikoshkov A, Laureti S, et al. High diagnostic accuracy for idiopathic Addison's disease with a sensitive radiobinding assay for autoantibodies against recombinant human 21-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 2752
37. Redman BG, Pazdur R, Zingas AP, et al. Prospective evaluation of adrenal insufficiency in patients with adrenal metastasis. *Cancer* 1987; 60:103
38. Garcia ML, Valdespino JL, Palacios-Martinez M, et al. Tuberculosis y SIDA en México. *Salud Publica de México* 1995, 37(6) 539
39. Kelertimur F, Unlut Y, Ozesmi M, et al. A hormonal and radiological evaluation of adrenal gland in patients with acute or chronic pulmonary tuberculosis. *Clin Endocrinol* 1994; 41:53
40. Laureti S, Aubourg P, Calcinaro F, et al. Etiological diagnosis of primary adrenal insufficiency using an original flowchart of immune and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83 3163
41. Vita JA, Silverberg SJ, Goland RS, et al. Clinical clues to the cause of Addison's disease. *Am J Med* 1985, 78:461
42. Penrice J, Nussey SS. Recovery of adrenocortical function following treatment of tuberculous Addison's disease. *Postgrad Med J* 1992, 68 204
43. Bhatia E, Jain SK, Gupta RK, et al. Disseminated histoplasmosis: results of long term follow-up. *Ann Intern Med* 1971, 75:511
44. Kyriazopoulou V, Parparousi O, Vagenakis AG. Rifampicin-induced adrenal crisis in Addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59 1204

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN