

11237
113



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN EL
PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
P R E S E N T A :
DRA. CLAUDIA GOMORA VITE

T U T O R A :
DRA. NURIA REVILLA ESTIVIL



MÉXICO, D. F.

2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

**INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN EL PACIENTE
INMUNOSUPRIMIDO CRÍTICAMENTE ENFERMO**

[Handwritten signature]
UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA Y POSGRADO
U. N. A. M.

[Handwritten signature]
DR. PEDRO ANTONIO SÁNCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

[Handwritten signature] *[Handwritten signature]*

DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
DE PRE Y POSGRADO

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



DRA. MURIA REVILLA ESTIVIL
TUTOR DE TESIS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2

AGRADECIMIENTOS

A mi madre:
por que sin ti no sería lo que soy,
por tu esfuerzo y cariño demostrado

A mis hermanos:
por su apoyo incondicional
tanto en los buenos como en los malos momentos

A todos mis compañeros:
por el apoyo y ayuda en esos momentos
cuando sentíamos que flaqueábamos

A todos los niños:
por su gran ayuda en nuestra enseñanza,
y el cariño demostrado a pesar de su dolor

Al Instituto Nacional de Pediatría:
por ser la mejor institución de
enseñanza en Pediatría

GRACIAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE TEMÁTICO

INTRODUCCIÓN	1
VARICELA EN INMUNOSUPRIMIDOS	1
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL	4
FISIOLOGÍA	4
FISIOPATOLOGÍA	4
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN EL PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO	7
EXAMENES DE FUNCION ADRENOCORTICAL	10
EXAMENES BASALES	11
PRUEBAS DINAMICAS	12
INMUNOSUPRESIÓN	1
GABINETE	15
TRATAMIENTO	15
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA	18

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4

OBJETIVO

Realizar la revisión bibliográfica de tipo narrativo acerca del paciente inmunosuprimido infectado con varicela y sus complicaciones, así como de la reserva suprarrenal en el paciente críticamente enfermo, mismo que servirá como marco teórico para el protocolo de investigación "Reserva suprarrenal en el paciente inmunocomprometido con varicela".

JUSTIFICACIÓN

El papel de la insuficiencia suprarrenal en la muerte o gravedad de los pacientes pediátricos inmunosuprimidos críticamente enfermos no se ha definido adecuadamente.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una búsqueda en los sistemas médicos de información indexados (MEDLINE, MEDSCAPE, ARTEMISA, MD CONSULT, LILACS) de los años 1985 a 2001, acerca de varicela, complicaciones de varicela, características del paciente inmunosuprimido con varicela, insuficiencia suprarrenal, así como la presencia de insuficiencia suprarrenal en el paciente críticamente enfermo, el papel que juega en el pronóstico y evolución, así como su tratamiento. Encontrándose un total de 342 artículos, de los cuales para fines de la presente revisión se utilizaron 33, 16 descritos para niños y 17 en adultos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

S

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN EL PACIENTE INMUNOSUPRIMIDO CRÍTICAMENTE ENFERMO

INTRODUCCIÓN

Según la literatura, la frecuencia de varicela en nuestro medio es relativamente alta. A pesar de la existencia de medidas de prevención (ej. Vacunación), no se encuentra en la literatura reporte de afectación a la glándula suprarrenal durante el evento infeccioso. Solo se cuenta con la revisión de autopsia en niños fallecidos por varicela, en el que se reporta que un 42% de los pacientes tenían afectación de la glándula suprarrenal. Debido a que el paciente inmunosuprimido es más susceptible a desarrollar sepsis y toda la cascada de eventos que lo acompañan, entre los que se puede encontrar insuficiencia suprarrenal, es importante determinar el estado de la reserva suprarrenal durante el curso de la enfermedad grave en los pacientes inmunosuprimidos gravemente enfermos.

INMUNOSUPRESIÓN

En el periodo de 1990 al 2001 se reportaron 539 casos de varicela en el Instituto Nacional de Pediatría, el 52.5 % se presentó en pacientes inmunocomprometidos, con una mortalidad global de 3.8% (21 casos). El 76.1% (16 casos) eran pacientes inmunocomprometidos (pacientes con cáncer, enfermedades autoinmunes, desnutrición, etc.)²⁷

Se entiende por paciente inmunocomprometido, aquel en el que los sistemas de defensa se encuentran disminuidos o anulados. Estas defensas contra la infección se pueden alterar por causas adquiridas, como son neoplasias, por tratamientos o por otros factores como desnutrición y alteración

de las barreras mecánicas de la piel y mucosas por catéteres, procedimientos quirúrgicos, etc.²⁰

Los factores más frecuentes que condicionan inmunocompromiso en un paciente en nuestra población son:

a) Desnutrición, en donde la causa es la baja ingesta de nutrientes que produce una deficiencia en la disponibilidad de proteínas para la síntesis de los componentes del sistema de defensa.

b) Enfermedades hemato-oncológicas, en las cuales existe una proliferación desordenada y sin propósito definido de los componentes celulares hematológicos, sustituyendo los elementos funcionales. Debido a que las células no maduran, mantienen la capacidad de dividirse, sin embargo, ya no llevan a cabo sus funciones habituales. En las enfermedades neoplásicas que no atacan las células sanguíneas, la causa de inmunodeficiencia es el tratamiento quimioterápico y/o infiltración a médula ósea.²¹

c) Enfermedades autoinmunes, la principal causa del compromiso en la capacidad de defensa es el tratamiento, principalmente basado en medicamentos inmunosupresores (ej. esteroides, azatiopina, ciclosporina, etc.). Existen diferentes estudios acerca de los múltiples efectos de los glucocorticoides en varios tejidos. El tratamiento con glucocorticoides se asocia con mayor susceptibilidad a infecciones, los mecanismos fundamentales por los que actúa y la magnitud del riesgo de complicaciones infecciosas aún no se conocen.⁴

VARICELA EN INMUNOSUPRIMIDOS

La varicela es una de las enfermedades infantiles más comunes, altamente contagiosa, causada por el virus de varicela-zoster (VZV).^{16, 21}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Frecuentemente la enfermedad es benigna, pero hasta un 5-10% de los casos pueden presentar alguna complicación. Entre las más frecuentes se encuentran la infección bacteriana secundaria: impetiginización de las lesiones, otitis, neumonía, artritis supurada, osteomielitis, afección al sistema nervioso (encefalitis, ataxia cerebelosa), fenómenos hemorrágicos (desde púrpura trombocitopénica benigna o fulminante), coagulación intravascular diseminada, sepsis.²⁴

La diseminación viral y la muerte por varicela son más frecuentes en la infancia temprana, el embarazo, ancianos y pacientes que reciban tratamiento con corticosteroides y agentes quimioterapéuticos, ya que estos han sido implicados como factores causales en el incremento de la severidad de la varicela, así como cualquier alteración que comprometa el sistema inmunológico, ya que en el paciente inmunocomprometido la infección por varicela ha sido asociada con una alta incidencia de enfermedad visceral, incluyendo hepatitis, neumonitis, encefalitis y coagulopatía, y tiene una mortalidad que va desde 7% al 50%.^{16,19, 24}

La tasa de mortalidad en México por varicela se ha reportado de 0.1 por 100,000 habitantes.²⁴

Las principales características clínicas que se observan en el paciente inmunosuprimido son rash, fiebre y hepatitis (caracterizada por elevación de los niveles de transaminasas), neumonitis (basado en la presencia de infiltrado intersticial o nodular en la radiografía de tórax) y/o hipoxia, así como también dolor abdominal, encefalitis, secreción inapropiada de hormona antidiurética, mialgias, dolor dorsal, carditis, artritis séptica y la muerte.¹⁹

En una estudio realizado por la Dra. Ridaura llamado: "Causas de muerte en varicela: Revisión de 28 casos de autopsia en niños", del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría, de 1971 al 2000, en donde se encontró que en 14 casos la infección viral estaba limitada a piel y en los otros 14 casos se encontraron datos histológicos de infección viral sistémica, donde los órganos afectados fueron: esófago 14 (100%), hígado 14 (100%), pulmón 9 (64%), suprarrenal 6 (42%).

intestino 5 (35%), ganglios linfáticos 5 (35%) y páncreas 1 (7%).¹¹

El estudio anteriormente mencionado sugiere que el paciente inmunosuprimido con varicela conforma un subgrupo de alto riesgo para presentar insuficiencia suprarrenal.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

FISIOLOGIA

Las glándulas suprarrenales se dividen en dos zonas: la médula que se encuentra compuesta de células columnares que secretan catecolaminas (epinefrina y norepinefrina), y la corteza que se divide en tres zonas: 1) la zona glomerulosa la cual es responsable primariamente de secreción de aldosterona, función que es independiente del resto de la corteza; 2) la zona fasciculada se encarga de la secreción de cortisol (el cual tiene un papel vital en el mantenimiento del tono vascular normal, permeabilidad vascular y distribución del agua corporal total, así como también potencializa la acción de las catecolaminas) y almacena lípidos para la esteroidogénesis de estrés, y, 3) la zona reticularis la cual produce andrógenos, así como esteroides en condiciones basales. La zona fasciculada y la reticularis constituyen una unidad funcional.^{1, 4, 6, 21}

Los tres grupos de hormonas esteroideas son producidos a partir del colesterol, ya sea de origen endógeno o exógeno.²¹

La biosíntesis de todas las hormonas esteroideas de la corteza adrenal, con excepción de la aldosterona, son dependientes de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). En ausencia de esta, solo ocurre aproximadamente 10% de la síntesis sintética de esteroide.^{1, 3}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FISIOPATOLOGÍA

La insuficiencia adrenal puede ser subdividida en tres grandes categorías:

1) Insuficiencia Adrenal Primaria Crónica: La cual resulta de la destrucción de la corteza adrenal.

Dentro de la etiología de la insuficiencia suprarrenal, primaria se encuentran la adrenalitis autoinmune (70-80%), como la principal causa, otras, aunque más raras son hipoplasia adrenal congénita, hemorragia adrenal bilateral, trauma, trombosis, infecciones (tuberculosis aproximadamente 20%, SIDA en asociación con CMV), enfermedad metastásica o degeneración, medicamentos (ej. ketoconazol) y desórdenes infiltrativos.^{3, 13, 21}

2) Insuficiencia Adrenal Secundaria Crónica: Ocurre cuando hay una deficiencia de ACTH. La insuficiencia adrenal secundaria ocurre por disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por supresión de la secreción de corticotropina o daño en la síntesis, liberación o resistencia a la ACTH. Las características clínicas más predominantes son hipoglucemia, pérdida de peso, hipotensión, anemia, debilidad, fatiga, caída de cabello, náusea, vómito, inhabilidad para excretar una pérdida de agua e hiponatremia.^{3, 13}

Dentro de las causas de insuficiencia suprarrenal secundaria se encuentra la idiopática (congénita), malformaciones congénitas de la hipófisis o hipotálamo, destrucción de la hipófisis o hipotálamo (infección, hemorragia, tumor, irradiación, enfermedades infiltrativas) o causas iatrogénicas (tratamiento glucocorticoide prenatal o posnatal a la madre).^{13, 21}

La principal causa de supresión en la liberación de ACTH es la administración de glucocorticoides sintéticos. La administración de esteroides exógenos suprime primariamente la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por disminución de la secreción de corticotropina. La dosis y duración exacta de la terapia de glucocorticoide requerida para suprimir la reserva del eje no han sido bien establecidas. No ha sido posible identificar definitivamente la dosis de glucocorticoide

minima o el intervalo requerido antes de que la supresión del eje ocurra, y pocos casos de insuficiencia adrenal seguida de la administración crónica de glucocorticoides han sido bien documentados.³

3) Crisis Adrenal Aguda: Generalmente resulta de un estado de estrés en pacientes con insuficiencia adrenal crónica que no tienen un reemplazo adecuado, pero también resulta en pacientes con hemorragia adrenal o afección aguda (ej. sepsis).¹³

La principal causa infecciosa es la tuberculosis adrenal, se han descrito enfermedades micóticas (como histoplasmosis, blastomicosis, criptococosis y coccidioidomycosis) y el virus de la inmunodeficiencia humana.^{3,21}

La hemorragia adrenal puede complicar muchas condiciones (sepsis, choque traumático, coagulopatías, desordenes isquémicos y otras situaciones asociadas con estrés severo). La sepsis fulminante en asociación con hemorragia adrenocortical es caracterizada por choque y lesiones vasculares extensas. La hemorragia adrenal ha sido considerada una causa rara de muerte.³

La presentación clínica de insuficiencia suprarrenal aguda usualmente incluye náusea, vómito, hipotensión severa cuadro de deshidratación y choque. La presentación clínica de la insuficiencia suprarrenal crónica es lenta e insidiosa, y la sintomatología no es específica: existiendo tres características cardinales: pérdida de peso, fatiga y debilidad; pudiendo también presentarse hiperpigmentación, hipotensión, hiponatremia, hiperkalemia, síntomas gastrointestinales, hipercalcemia, dolor muscular y de articulaciones y vómito.^{3,21}

En los efectos hemodinámicos es común encontrar, tanto en la presentación aguda como en la crónica, hipotensión, la cual se encuentra en asociación con gasto cardíaco elevado, presión cuña normal y bajas resistencias sistémicas. La patogénesis del choque en estos pacientes puede involucrar una

combinación de tres mecanismos: involucro del efecto directo de los glucocorticoides sobre la musculatura vascular, pérdida del efecto permisivo sobre la síntesis de las catecolaminas y su acción y una disminución del efecto de los glucocorticoides sobre el péptido vaso activo.^{3,21}

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN EL PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO

La sepsis, el choque séptico y la falla orgánica múltiple continúan siendo la principal causa de muerte en la unidad de cuidados intensivos, a pesar de los avances en el manejo de los pacientes críticamente enfermos. La depresión de la función de varios órganos, tales como el hígado, riñones, intestino, corazón y en la función de las células endoteliales ocurren con la progresión de la sepsis y ha sido plenamente investigado. Aunque la disfunción en estos órganos ha sido bien documentada durante la sepsis, se desconoce si las alteraciones en la función adrenal se presentan. El mantenimiento de la función adrenal durante condiciones adversas es importante, así como la respuesta del huésped al estrés y a la infección, que incluyen la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, induciendo un incremento en la producción de glucocorticoides.^{4,44}

La insuficiencia adrenal ocurre infrecuentemente en las unidades de cuidados intensivos, pero en ciertos grupos existe el riesgo de desarrollarla. Aunque la insuficiencia adrenal de novo es rara o no ha sido reportada en la población general, existen subgrupos en los cuales la incidencia puede ser alta.¹ Estudios recientes de la función adrenal en el paciente críticamente enfermo reportan una incidencia del 0 al 28%, en pacientes de alto riesgo, aunque algunos estudios en adultos refieren incidencias de hasta 25-40%. La incidencia en los niños críticamente enfermos varía de 23 a 52%.¹

22, 29, 30, 31, 32

Los pacientes que reciben terapia con corticoesteroides se encuentran en dos diferentes grupos. La mayoría tienen enfermedades autoinmunes, neoplásicas o inflamatorias crónicas tales como asma.

lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide, entre otros, y que están siendo tratados, o recientemente han sido tratados, con altas dosis de esteroides. El otro grupo recibe terapia de reemplazo para insuficiencia adrenal primaria o secundaria.⁴³

La respuesta metabólica inicial a la enfermedad aguda es una respuesta catabólica que sirve para garantizar un suplemento suficiente de sustrato inicial a los sistemas orgánicos vitales. Un ejemplo de ello es el incremento en los niveles séricos de cortisol en adición con el incremento de la concentración de Hormona Adrenocorticotrópica (ACTH), sin embargo, también se han encontrado niveles normales o bajos de ACTH.⁴⁴

Condiciones de extremo estrés, incluyendo dolor, fiebre e hipovolemia, requieren un incremento en la ACTH y el cortisol. Durante la enfermedad grave, los niveles de cortisol tienden, en general, a ser más altos. Los niveles altos de cortisol se asocian con una mortalidad elevada. En muchos pacientes, las concentraciones séricas de cortisol incrementan a concentraciones por arriba de 18mcg/dL después de la administración de ACTH, pero si el paciente tiene niveles basales de cortisol altos, los incrementos subsiguientes son menores. Estos pequeños incrementos se deben a que el eje está altamente estimulado, pero también puede ser resultado de una interferencia con la capacidad de la corteza adrenal para producir glucocorticoides y una deficiencia de la reserva de cortisol. Ahora bien, no existe un consenso que establezca los límites normales en paciente críticamente enfermo. Se han propuesto valores menores a 10 µg/dL o mayores de 20µg/dL.^{45, 46}

Múltiples factores pueden contribuir a hipoadrenalismo en los pacientes críticamente enfermos. Estos incluyen daño anatómico de las adrenales o de la hipófisis como resultado de una enfermedad preexistente o previamente no diagnosticada de la corteza adrenal o del área hipotálamo-hipofisaria o destrucción aguda de la glándula adrenal por hemorragia o infección.^{4,40} Probablemente con mayor frecuencia, la hipoperfusión o las citocinas inducen inhibición de las glándulas adrenales o del área hipotálamo-hipofisaria que puede conducir a daño funcional de los diferentes componentes del

eje.^{4,15,16,30} Algunas drogas usadas en los cuidados crítico pueden también inducir hipoadrenalismo.^{4,15} Los mecanismos más comunes están relacionados al incremento del metabolismo del cortisol (dilatantina, fenobarbital y rifampicina) o que interfieren con las enzimas esteroidogénicas (ketoconazol y posiblemente etomidato).¹³

La crisis adrenal aguda puede ocurrir como resultado de estrés en pacientes que no recibieron suplementación glucocorticoide y que se conocían que tenían insuficiencia adrenal crónica. Sin embargo, los casos más graves son debido a hemorragia o infarto adrenal. Tales pacientes están ya usualmente enfermos como resultado de enfermedad trombo embólica, coagulopatía (incluyendo síndrome antifosfolípidos), choque traumático, quemaduras graves o sepsis. La fisiopatología del daño adrenal está probablemente relacionada con el estrés que induce incremento en las concentraciones de ACTH la que incrementa el flujo adrenal a un grado que excede la capacidad para el drenaje venoso.³ Muchos pacientes enfermos con deterioro repentino deben de descartarse insuficiencia adrenal. Casi todos los pacientes con insuficiencia adrenal aguda pueden tener niveles basales de cortisol menores de 3 µg/dL (83nmol/L) y falta de respuesta a prueba de estimulación con ACTH.

Los pacientes con insuficiencia adrenal en la unidad de cuidados intensivos pueden presentarse como un espectro que va desde una crisis adrenal grave hasta una disfunción orgánica leve. El reconocimiento de la insuficiencia adrenal es más difícil en el paciente críticamente enfermo por la poca disponibilidad de una historia confiable, demora en el reporte de resultados de laboratorio y las enfermedades subyacentes que oscurecen un diagnóstico definitivo.¹³

Más recientemente, el concepto de insuficiencia adrenal relativa ha sido propuesto: aunque el paciente críticamente enfermo generalmente muestra niveles elevados de cortisol, algunos pacientes parecen tener una producción inadecuada de cortisol en relación con la severidad de su enfermedad. Esto es expresado clínicamente como un estado de choque hiperdinámico dependiente de

catecolaminas, el cual responde a la administración de esteroides.^{6, 13}

La paradoja de la respuesta a esteroides, a pesar de una ausencia de insuficiencia adrenal bioquímica o histológica (exámenes postmortem casi nunca muestran destrucción de las glándulas adrenales ni del área hipotálamo-hipofisaria), puede explicarse por desensibilización de los glucocorticoides a los niveles celulares.³⁰ Los glucocorticoides son necesarios para un adecuado acoplamiento de los receptores adrenérgicos, y este acoplamiento receptor-glucocorticoides puede alterarse como consecuencia de un incremento en las concentraciones de glucocorticoides. También, los altos niveles de catecolaminas en los pacientes críticamente enfermo puede disminuir la regulación de los receptores adrenérgicos. Altas dosis de glucocorticoides pueden resultar en un reacomplamiento de los receptores adrenérgicos y de esta manera restablecer su respuesta en la presión sanguínea. Esta teoría provee una explicación alternativa a la insuficiencia adrenal "relativa". También es posible que la anomalía en estos pacientes sea una alteración en la función del receptor o una resistencia a los glucocorticoides.^{13,29,30}

Aunque la insuficiencia adrenocortical parece ser poco común en los pacientes críticamente enfermos, el diagnóstico de hipocortisolismo es vital para la supervivencia a daño por sepsis y requiere la administración urgente de hidrocortisona intravenosa.⁴

EXAMENES DE FUNCION ADRENOCORTICAL

Quizá el mejor marcador para determinar insuficiencia adrenal es la medición de cortisol libre, el cual es el fisiológicamente activo y regulador homeostático. En el paciente críticamente enfermo hay una disminución en el cortisol ligado, lo cual puede incrementar la biodisponibilidad a los tejidos. Sin embargo, no hay exámenes útiles clínicamente para evaluar la acción celular (efectos orgánicos finales) del cortisol durante la enfermedad. Proponiéndose una combinación de medición

de niveles de cortisol con un examen de estimulación con ACTH, como la mejor opción para el diagnóstico.^{30,31,32}

La recomendación usual es que primero se midan temprano por la mañana el cortisol. Si la concentración es muy baja, el diagnóstico se establece. Si la concentración es intermedia, una prueba de estimulación con ACTH debe realizarse.¹³

Los exámenes de laboratorio que han sido implantados en la evaluación de la insuficiencia adrenal se dividen en exámenes basales y pruebas dinámicas.

Exámenes basales:

Este tipo de exámenes proveen una información limitada y usualmente deben acompañarse por pruebas dinámicas en la evaluación diagnóstica.²¹

Los exámenes basales incluyen la determinación de concentraciones de cortisol, ACTH, electrolitos séricos (sodio, potasio) y actividad de renina plasmática (PRA), estos dos últimos son necesarios para conocer el estado mineralocorticoide.

NIVELES NORMALES DE CORTISOL SERICO.

SITIO	VALORES (mcg/dL)
Cordón umbilical	5-17 (13.1)
Niños prematuros: (día 4)	
26-28 semanas	1-11 (6)
31-35 semanas	2.5-9.1 (6.4)
Niños de término:	
3 días	1.7-14 (6.2)
1-7 días	2-11 (4.4)
1-12 meses	2.8-23 (9.4)
Niños de 1-16 años (8am)	3-21 (9.8)
Adultos 8am	8-19 (11)
4pm	4-11 (5.9)

Pruebas Dinámicas:

*Prueba de Estimulación con Corticotropina Sintética. Este examen se usa para valorar la reserva adrenal utilizando dosis farmacológicas de ACTH. El ACTH circulante contiene 39 aminoácidos, la actividad biológica total se encuentra en la porción N terminal de la molécula. El ACTH sintético está constituido por los aminoácidos 1-24. La ACTH sintética (cosytropin, acton) se administra de manera intravenosa o intramuscular con igual eficacia. La dosis usual es de 60 unidades (250 µg), aunque se menciona en algunos estudios que esta dosis estándar es supra-fisiológica y que la misma respuesta adrenal puede ser vista en pacientes normales que reciben 1-5mg de ACTH sintética. Los niveles de cortisol plasmático se determinan a los 0 y 60 minutos después de la administración de ACTH sintética.^{3, 15, 21}

Casi todos los pacientes con insuficiencia adrenal aguda tienen niveles basales de cortisol menores de 3 µg/dL y no aumenta en respuesta a la estimulación con ACTH.¹³

Una respuesta subnormal en un paciente que no ha recibido terapia glucocorticoide puede indicar falla adrenal primaria. Si la falta de respuesta se acompaña con una respuesta elevada de PRA o con hiponatremia e hiperkalemia, se realiza el diagnóstico de insuficiencia adrenal primaria. Los pacientes con deficiencia causada por panhipopituitarismo total o parcial tienen una respuesta a ACTH similar a la de los pacientes con supresión de ACTH causada por terapia corticoesteroide prolongada.^{3, 21}

*Prueba de Estimulación Prolongada de ACTH. Sirve para determinar si una respuesta inadecuada a dosis estándar de ACTH es por insuficiencia primaria o secundaria. En una variación del examen anterior, se aplican tres dosis de 1mg de ACTH sintética de forma intramuscular en intervalos de 48 horas. Los niveles de cortisol son obtenidos a las 24 horas después de cada inyección. Los criterios

para insuficiencia adrenal primaria es la incapacidad para elevar el cortisol plasmático sobre 30mcg/dL al sexto día. Todos los pacientes con insuficiencia adrenal secundaria pueden mostrar fenómenos de reclutamiento al sexto día. También puede ser utilizado una infusión de 0.25mg de ACTH sintética por 6 a 8 horas (el cual debe repetirse en 3 días), con una respuesta normal del cortisol de 30 a 45µg/dL al final de la infusión.³

***Prueba de hipoglucemia inducida por insulina:** Evalúa la respuesta al estrés del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y de hormona de crecimiento. Esta prueba debe realizarla un endocrinólogo. Se administra insulina en dosis de 0.1 U/Kg para inducir hipoglucemia. Se realizan determinaciones séricas de glucosa, cortisol y de hormona de crecimiento a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos posteriores a la administración intravenosa de insulina. Para que la prueba sea útil es necesario documentar hipoglucemia sintomática. Los criterios para considerar una respuesta normal son los mismos que se utilizan en el examen de estimulación con corticotropina sintética.^{3, 21}

Este examen no es recomendado en niños pequeños por el riesgo de daño al sistema nervioso central resultante de la hipoglucemia.²¹

***Prueba de Estimulación con Glucagon.** El examen de estimulación con glucagon es el más apropiado en el grupo pediátrico²¹, aunque en el INP nunca se ha utilizado. Después de la administración intramuscular de glucagón, los niveles de glucosa sérica inicialmente se elevan, pero disminuyen rápidamente por la liberación de insulina endógena. Los niveles de cortisol sérico y hormona de crecimiento pueden incrementarse en respuesta a esta disminución en la glucosa sérica.²¹

***Prueba de Metirapona.** Se utiliza para valorar la capacidad estimuladora de ACTH. La metirapona inhibe la formación de cortisol por bloqueo de la enzima 11-hidroxilasa, la cual es necesaria para convertir 11-desoxicortisol a cortisol. Esto tiene como resultado una disminución de los niveles de

cortisol, niveles elevados de ACTH por medio del mecanismo de retroalimentación (feedback) negativa, y una elevación de 11-desoxicortisol y en el 17-hidroxicorticoesteroide urinario. La estimulación de la glándula productora de ACTH eventualmente se sobrepasa por el bloqueo enzimático, seguido por producción de cortisol. Este examen es también peligroso en quienes tienen insuficiencia adrenal cuyas manifestaciones clínicas son tenues. La disminución del cortisol en un paciente que tiene deficiencia parcial de este puede precipitar una crisis adrenal. Este examen puede no ser útil en pacientes en que se sospecha de insuficiencia adrenal primaria. El examen original involucra la determinación de esteroides plasmáticos y en recolección de orina de 24 horas para medir esteroides 17-cetogénicos 48 horas antes, 24 horas durante y 24 horas después de la administración de metirapona. La metirapona se administra en dosis de 750mg cada 4 horas por un periodo de 24 horas. En sujetos normales, el incremento de esteroides 17-cetogénicos o 17-hidroxisteroides se incrementa de 2 a 4 veces del valor basal. El 11-desoxicortisol sérico incrementa a $>7.5\text{mcg/dL}$. Una disminución en el cortisol plasmático confirma un bloqueo adecuado por metirapona.²¹

***Prueba de Estimulación con Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH).** La hormona liberadora de corticotropina es el principal regulador de la secreción de ACTH. Los niveles basales de ACTH son el examen más utilizado para diferenciar la insuficiencia en su forma primaria de la secundaria. En la insuficiencia adrenal primaria, los niveles basales de ACTH son elevados y aumentan posterior a la administración de CRH. Con el incremento en el ACTH basal, sin embargo, la respuesta de CRH es información redundante y de esta manera no es crítico en la evaluación de falla adrenal primaria. La respuesta de ACTH a la CRH se utiliza para diferenciar si el origen de la deficiencia de ACTH es hipofisaria o hipotalámica. Los pacientes con lesiones hipotalámicas tienen una respuesta exagerada a la CRH con un incremento en el cortisol plasmático, mientras aquellos con deficiencia de ACTH tienen niveles indetectables de ACTH y de cortisol posterior a la administración de CRH. Los exámenes con CRH no deben reemplazar la necesidad de estudios neuroradiográficos para definir la localización y naturaleza de la patología en pacientes con disfunción hipotalámica o hipofisaria como una causa de insuficiencia adrenal.³

De los exámenes antes mencionados, los de mayor utilidad en el paciente críticamente enfermo son el prueba rápida de Estimulación con Corticotropina Sintética y todos los exámenes basales, debido a que el resultado de los mismos es rápido, lo cual contribuye a establecer con mayor rapidez el diagnóstico y por consiguiente el tratamiento. El resto de los pruebas dinámicas no están indicadas debido a la premura en el resultado y a que algunos (Ej. examen de hipoglucemia inducida por insulina) pueden complicar el estado crítico del paciente.

GABINETE

Dentro de los estudios de gabinete que pueden utilizarse se encuentran la Tomografía Computada (TC) que puede identificar tempranamente todas las masas que deforman el contorno de las glándulas adrenales de más de 1cm. El mayor papel de la TC es distinguir las causas más comunes de insuficiencia adrenal:

- *Glándulas adrenales pequeñas y atrofiadas: Insuficiencia adrenal idiopática (auto inmune).
- *Áreas de alta densidad o calcificación: hemorragia, enfermedad granulomatosa crónica.
- *Glándulas adrenales aumentadas de tamaño de forma bilateral: hemorragia, neoplasia, enfermedad granulomatosa subaguda.

Aunque también puede utilizarse la Resonancia Magnética, ya que cuenta con una mayor resolución para tejidos blandos.⁴

TRATAMIENTO

La influencia supresora generalizada de los glucocorticoides protege al hospedero de una respuesta inflamatoria hiperactiva, la cual puede ser dañina para la función de las células y los órganos, y finalmente en la evolución de los pacientes críticamente enfermos ante una infección. Aunque los corticosteroides han sido propuestos como una terapia adjunta durante la sepsis y

choque, su uso aún es controversial.⁴

Si se sospecha este diagnóstico, se deben determinar cortisol y ACTH plasmáticos e instaurar la terapia inmediatamente. El tratamiento no debe de esperar hasta que el diagnóstico se encuentre bien documentado.³

CONCLUSIONES

La insuficiencia adrenal aguda es un desorden raro asociado con morbilidad y mortalidad elevada si se permite su progresión o no se reconoce. Algunos estudios recientes han reportado la existencia de insuficiencia adrenal funcional en el paciente críticamente enfermo y enfocan su atención sobre los efectos hemodinámicos en estos pacientes. Una constatación de síntomas no específicos incluye debilidad, fatiga fácil, náusea, anorexia y pérdida de peso. El índice de suposición puede ser particularmente alto si el paciente tiene hiperpigmentación, hiponatremia y/o hiperkalemia, historia de enfermedad autoinmune, o antecedente de uso reciente de esteroides exógenos o terapia anticoagulante. Algún deterioro en el estado clínico (hipotensión, fiebre, disminución del estado mental), especialmente en el marco de una enfermedad aguda intercurrente, debe ser tratado agresivamente, aún antes de la confirmación por laboratorio del diagnóstico. Los exámenes diagnósticos son bastante directos y fácilmente disponibles. El desarrollo de preparaciones corticosteroideas sintéticas han provisto un seguro y efectivo medio de reemplazo. El conocimiento, reconocimiento e intervención tempranos son pasos significativos para alterar el curso de la insuficiencia adrenal aguda. A pesar de que existen varios reportes desalentadores del resultado del tratamiento con altas dosis de esteroides en sepsis, hay interesantes efectos cardiovasculares de los glucocorticoides. La posibilidad de que los pacientes con choque séptico con insuficiencia adrenal pueden beneficiarse del tratamiento con esteroides.^{3,29}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La posibilidad de insuficiencia adrenal "relativa" debe de ser considerada en pacientes que son dependientes de aminas o que requieren ventilación mecánica prolongada. Los indicios que pueden incrementar la sospecha de disfunción adrenal incluyen eosinofilia, hipotermia inexplicable, hiperpigmentación, hiperkalemia, hiponatremia, náusea, vómito y dolor abdominal, también hipotensión que no responde a la administración de líquidos o catecolaminas.¹³

En suma, el diagnóstico de insuficiencia adrenal puede representar cambios significativos en las unidades de cuidados intensivos. Cada paciente con niveles de cortisol elevados en circunstancias normales puede tener insuficiencia adrenal "relativa" y pueden obtener beneficios de las dosis de estrés de los esteroides. Por otro lado, muchos pacientes crónicamente tratados con esteroides para enfermedades no endocrinas pueden no necesitar más que su dosis regular de esteroide bajo condiciones de máximo estrés. Justificando estudios de reserva suprarrenal en todos ellos.¹³

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

1. Chin R. Adrenal Crisis. *Critical Care Clinics* 1991; 7 (1): 23-42.
2. Buda K, Tubergen DG, Levin MJ. The Frequency and Consequences of Varicella Exposure and Varicella Infection in Children Receiving Maintenance Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol & Oncol* 1996; 18 (2): 106-112.
3. Werbel SS, Ober KP. Acute Adrenal Insufficiency. *Endocrinol Metab Clinics North Am* 1993; 22 (2): 303-328.
4. Koo DJ, Jackman D, Chaudry IH, et al. Adrenal Insufficiency During the Late Stage of Polymicrobial Sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29 (3): 618-622.
5. Duggan M, Browne I, Flynn C. Adrenal Failure in the Critically Ill. *BJ Anaesthesia* 1998; 81: 468-470.
6. Ligtenberg JJM, Girbes ARJ, Beentjes JAM, et al. Hormones in the Critically Ill Patients: to Intervene or not to Intervene?. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1567-1577.
7. Parker CR. Adrenal Function in Aging. *Current Opinion Endocrinology and Diabetes* 1999; 3: 210-215.
8. Bouachour G, Tirot P, Gouello, et al. Adrenocortical Function During Septic Shock. *Intensive Care Med* 1995; 21: 57-62.
9. Lambertis SWJ, Bruining HA, Jong FH. Corticosteroid Therapy in Severe Illness. *N Engl J Med* 1997; 337 (18): 1285-1293.
10. Drucker D, McLaughlin J. Adrenocortical Dysfunction in Acute Medical Illness. *Crit Care Med* 1986; 14 (9): 789-791.
11. Span LFR, Hermus ARMM, Bartelink AKM, et al. Adrenocortical Function: an Indicator of Severity of Disease and Survival in Chronic Critically Ill Patients. *Intensive Care Med* 1992; 18: 93-96.

12. Suni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, et al. Adrenal Insufficiency Occurring During Septic Shock: Incidence, Outcome, and Relationship to Peripheral Cytokine Levels. *Am J Med* 1995; 98: 266-271.
13. Shenker Y, Skatrud JB. Adrenal Insufficiency in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1520-1523.
14. Mukwaya G. Immunosuppressive Effects and Infections Associated with Corticosteroid Therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 499-504.
15. Lynfield R, Herrin JT, Rubin RH. Varicella in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Pediatrics* 1992; 90 (2): 216-220.
16. Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. Varicella in Children With Cancer: Seventy-Seven Cases. *Pediatrics* 1975; 56 (3): 388-397.
17. Roibart HA, Levin MJ, Hayward AR. Immune Responses to Varicella Zoster Virus Infection in Healthy Children. *J Infect Dis* 1993; 167: 195-199.
18. Herpes Zoster in Normal and Immunocompromised Children. *Am J Dis Child* 1983; 137: 801-804.
19. Morgan ER, Smalley LA. Varicella in Immunocompromised Children. *Am J Dis Child* 1983; 137: 883-885.
20. Buda K, Tubergen DG, Levin ML. The Frequency and Consequences of Varicella Exposure and Varicella Infection in Children Receiving Maintenance Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hem Oncol* 1996; 18 (2): 106-112.
21. Donohoue PA. Chapter 382: Adrenal Cortex. *Oski's Pediatrics: Principle and Practice*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 3rd. Edic. 1999: 1820-45.
22. Jurney TH, Cockrell JL, Lindberg JS, et al. Spectrum of Serum Cortisol Response to ACTH in ICU Patients: Correlation with Degree of Illness and Mortality. *Chest* 1997; 92: 292-295.
23. Mukwaya G. Immunosuppressive effects and infections associated with corticosteroid therapy. *Pediatr Infect Dis* 1988; 7: 499-504.



24. González N., Torates N., Gómez D., *Infectología Clínica Pediátrica*. Trillas, 5ta. Edic. 1993.
25. Carey RM. The changing clinical spectrum of adrenal insufficiency. *An Intern Med* 1997; 127: 1103-1105.
26. Rivera R. *Diagnóstico del niño con cáncer*. Mosby/Doyma Libros 1994
27. *Archivo Clínico, Instituto Nacional de Pediatría*.
28. Novalés XJ. *Sistema Linfohemático*. 1ª. Edic., UNAM. México, 1989.
29. Hatherill M., Tibby SM., Hilliard T., Turner C., Murdoch IA., Adrenal Insufficiency in Septic Shock. *Arch Dis Child* 1999; 80: 51-55.
30. Singhi SC. Adrenal Insufficiency of Critical Illness. *Indian Pediatrics* 2002; 39 (17): 1011-1016.
31. García F., Milano G., López JP., Valls e., Calvo C. Adrenal Function in Children with Sepsis and Septic Shock. *Ann Esp Pediatr* 2001; 54 (5): 439-444.
32. Menon K., Clarson C. Adrenal function in Pediatric Critical Illness. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3: 112-116.
33. *Memorias de la XCIII Reunión Reglamentaria de la Asociación de Investigación en Pediatría*. 26-29.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN