# UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

## FACULTAD DE MEDICINA

# PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN PACIENTES CON INFECCION POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: EVALUACION CON LA PRUEBA DE COSYNTROPIN DE DOSIS BAJA (10 ug)

POR

JOSE GERARDO GONZALEZ GONZALEZ

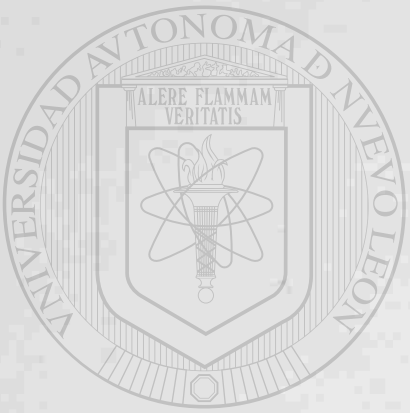
Como requisito parcial para obtener el Grado de

DOCTORADO EN MEDICINA

FEBRERO DEL 2001

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

TD
RC607
.A26
G6
2001
c.1



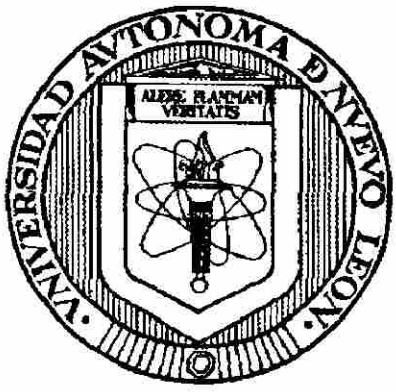

UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

**FACULTAD DE MEDICINA**




# PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: EVALUACIÓN CON LA PRUEBA DE COSYNTROPIN DE DOSIS BAJA (10 µg)

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**Por**

**JOSÉ GERARDO GONZÁLEZ GONZÁLEZ**

***Como requisito parcial para obtener el grado de***
**DOCTORADO EN MEDICINA**

**Febrero, 2001**

C6 7
.A 6
G6




UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**DIRECTOR DE TESIS**

Dr. PhD. Jorge Valenzuela Rendón

**CO-DIRECTOR DE TESIS**

Dr. Juan Montes Villarreal

**MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TESIS DOCTORAL**

Dr. Med. María Victoria Bermudes Barba

Dr. en C. Gerardo Velazco Castañón

Dr. Med. Carlos Eduardo Medina de la Garza

**SUSTENTANTE**

José Gerardo González González

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA ADRENOCORTICAL EN PACIENTES CON INFECCION POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: EVALUACION CON LA PRUEBA DE COSYNTROPIN DE DOSIS BAJA (10 μg)**

**Aprobación de la Tesis:**

**Dr. Ph.D. JORGE VALENZUELA RENDON**
Director de Tesis

**DR. JUAN MONTES VILLARREAL**
Co-Director de Tesis

**Dr. med. MARIA VICTORIA BERMUDEZ BARBA**
Comisión de Tesis

**Dr. med. CARLOS EDUARDO MEDINA DE LA GARZA**
Comisión de Tesis

**DR. JOSE GERARDO VELAZCO CASTAÑON**
Comisión de Tesis

**DR. ROBERTO MERCADO LONGORIA**
Subdirector
de Investigación y Estudios de Posgrado

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más amplio y sincero agradecimiento al Dr. PhD. Jorge Valenzuela Rendón, por su entera disposición para asesorar esta tesis. Así como al Dr. Juan Montes Villarreal, Co-director de mi tesis y a los Doctores Gerardo Velazco Castañón, Carlos Eduardo Medina de la Garza y María Victoria Bermudes Barba, por formar parte del Comité de Tesis, por sus valiosas sugerencias e interés en la revisión del presente trabajo. Además, al Dr. Roberto Mercado Longoria, la Dra. Herminia Martínez y a C. Norma Sánchez R, de la Subdirección de Investigación y de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, por su fina atención y orientación para la realización de esta tesis.

Mi agradecimiento al Servicio de Endocrinología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, por el apoyo económico y técnico para la realización de este trabajo.

Mi mas profundo reconocimiento a mi esposa Gloria y mis hijos Gerardo, Gloria y Guillermo, por todo su apoyo y motivación con que han contribuido para

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

la culminación de esta tesis, por su amor irrestricto e incondicional y por ser una estructura fundamental en el sentido de superación de mi vida y cimientos de mi existencia. A mis padres Francisco Humberto y Gloria por haberme dado la oportunidad de vivir, crecer y por haber estado siempre junto a mí a lo largo de mis cuarenta años de vida; por todas las enseñanzas y consejos que he recibido de su parte. A mis hermanos Humberto, Gloria y Juan Mario por todo su apoyo y por siempre haberme mostrado un buen ejemplo a lo largo de nuestra estrecha convivencia. Para DIOS todo.

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## TABLA DE CONTENIDO


| Capítulo | | Página |
|---|---|---|
| | Resumen . . . . . | 1 |
| 1 | Introducción . . . . . | 3 |
| 2 | Objetivo general . . . . . | 6 |
| 3 | Objetivos particulares . . . . . | 7 |
| 4 | Hipótesis . . . . . | 8 |
| | 4.1 Hipótesis . . . . . | 8 |
| | 4.2 Hipótesis alterna . . . . . | 8 |
| 5 | Pacientes y métodos . . . . . | 9 |
| | 5.1 Pacientes . . . . . | 9 |
| | 5.2 Protocolo de estudio . . . . . | 10 |
| | 5.3 Ensayos . . . . . | 13 |
| | 5.4 Análisis estadístico . . . . . | 14 |
| 6 | Resultados . . . . . | 15 |
| | 6.1 Grupo de estudio . . . . . | 15 |
| | 6.2 Hallazgos clínicos . . . . . | 15 |
| | 6.3 Prueba de dosis baja de cosyntropin . . . | 16 |
| | 6.4 Prueba de hipoglucemia inducida con insulina. | 18 |
| | 6.5 Correlaciones clínicas con insuficiencia suprarrenal . . . . . | 19 |
| | 6.6 Prueba de estimulación con hCRH . . . . | 20 |
| 7 | Discusión . . . . . | 22 |
| 8 | Conclusión . . . . . | 26 |
| 9 | Bibliografía . . . . . | 33 |
| 10 | Apéndice A ( Hoja de historia clínica) . . . . . | 37 |
| 11 | Apéndice B ( Hoja de consentimiento informado) . . | 39 |
| 12 | Resumen autobiográfico . . . . . | 44 |


UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## LISTA DE TABLAS


| Tabla | | Página |
|---|---|---|
| 1. | Hallazgos clínicos equivalentes a insuficiencia suprarrenal y a enfermedad por el VIH, en toda la población del estudio y por categorías clínicas. . . . . | 15 |
| 2. | Medicamentos utilizados por la población del estudio capaces de interferir con el E-HHS . . . . . | 16 |
| 3. | Valores de cortisol sérico basal, a los 30 y 60 minutos después de la estimulación con 10 µg de cosyntropin (promedio ± DE, rangos). . . . . | 17 |
| 4. | Prevalencia de resultados anormales, limítrofes y normales de cortisol sérico en la prueba de 10 µg de cosyntropin. . . | 18 |
| 5. | Respuesta del cortisol sérico en la prueba de 10 µg de cosyntropin de acuerdo a las categorías clínicas y al uso de medicamentos capaces de interferir con el E-HHS. . . . . | 19 |
| 6. | Respuestas del cortisol sérico en la prueba de 10 µg de cosyntropin por categorías clínicas de la enfermedad por el VIH y por hallazgos clínicos. . . . . | 20 |


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## NOMENCLATURA

| | |
|---|---|
| ACTH | Hormona adrenocorticotrópica |
| °C | Grados centígrados |
| CI | Intervalo de confianza |
| cm | Centímetro |
| Cols. | Colaboradores |
| DE | Desviación estándar |
| ELISA | Ensayo enzimático inmunoabsorvente |
| h | Horas |
| hCRH | Hormona liberadora de corticotropina humana |
| E-HHS | Eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal |
| min | Minuto |
| ml | Mililitro |
| n | Número |
| nmol/L | Nanomoles por litro |
| p | Valor de p |
| Sd | Síndrome |
| SIDA | Síndrome de inmunodeficiencia adquirida |
| U/Kg | Unidades por kilogramo |

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

| | |
|---|---|
| VIH | Virus de inmunodeficiencia humana |
| VIH s/SIDA | Virus de inmunodeficiencia humana sin síndrome de inmunodeficiencia adquirida |
| *vs.* | Versus |
| Western blot | Técnica de inmunotransferencia |

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## LISTA DE SIMBOLOS

| | |
|---|---|
| % | Porcentaje |
| µg | Microgramos |
| µg/Kg | Microgramos por kilogramo |
| ± | Más menos |
| < | Menor que |

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## RESUMEN

**José Gerardo González González** **Fecha de Graduación: Febrero, 2001**

**Universidad Autónoma de Nuevo León**

**Facultad de Medicina**

**Título del Estudio: PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: EVALUACIÓN CON LA PRUEBA DE COSYNTROPIN DE DOSIS BAJA (10 µg)**

**Número de Páginas: 44.** **Candidato para el grado de Doctorado en Medicina**

**Área de Estudio: Ciencias de la Salud, Endocrinología**

**Introducción:** La insuficiencia suprarrenal es considerada la disfunción endocrinológica más común en los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana. No hay coincidencia en lo que respecta a la prevalencia de esta entidad clínica entre los estudios *in vivo* y los reportes de autopsias. Evidencia científica sugiere que la prueba de cosyntropin de 10 µg tiene una mayor sensibilidad para detectar la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis- suprarrenal.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de insuficiencia suprarrenal con la prueba de 10 µg de cosyntropin, localizar el nivel de afectación del E-HHS y contrastar las categorías clínicas de la enfermedad por el VIH con la función suprarrenal.

**Diseño:** Estudio prospectivo, transversal.

**Participantes:** 104 pacientes con infección por el VIH.

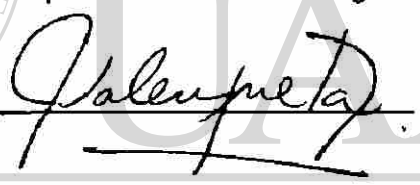
**Intervención:** Todos los pacientes fueron sometidos a la prueba de 10 µg de cosyntropin. Los pacientes con resultados anormales y limítrofes fueron sometidos a la prueba de hipoglucemia inducida con insulina así como a la prueba de estimulación con la hormona liberadora de corticotropina humana para confirmar y localizar el nivel de afectación del E-HHS, respectivamente.

**Mediciones:** Cortisol sérico y hormona adrenocorticotrópica plasmática.

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**Resultados:** Se identificaron a 32 pacientes con VIH s/SIDA y a 72 pacientes con SIDA. La prevalencia de insuficiencia suprarrenal por la prueba de 10 µg de cosyntropin fue de 21.2%. La frecuencia por categorías clínicas fue estadísticamente significativa mayor en pacientes con SIDA (18.3%) que en los pacientes con VIH s/SIDA (2.9%). Chi cuadrada: 20.0, p = 0.0005. En 16 de 19 casos la insuficiencia suprarrenal fue confirmada por la prueba de hipoglucemia inducida con insulina. Doce casos tuvieron insuficiencia suprarrenal primaria, 7 casos tuvieron insuficiencia suprarrenal secundaria y 3 casos fueron falsos positivos a la prueba de cosyntropin. Los resultados de la prueba de cosyntropin en pacientes que tomaban medicamentos que interfieren con el E-HHS *vs.* pacientes sin ingesta de medicamentos y en pacientes con síntomas sugestivos de insuficiencia suprarrenal *vs.* pacientes asintomáticos no fueron estadísticamente significativas.

***Conclusiones:*** *La insuficiencia suprarrenal es un padecimiento potencialmente* mortal que ocurre en aproximadamente el 20% de los pacientes con enfermedad por el VIH. Los hallazgos clínicos que se presentan en la enfermedad por el VIH así como en la insuficiencia suprarrenal no son indicadores confiables para seleccionar a los pacientes que deben ser sometidos a pruebas de laboratorio para evaluar la presencia de insuficiencia suprarrenal. Nuestros resultados apoyan la decisión de realizar la prueba de cosyntropin como método diagnóstico de insuficiencia suprarrenal en todos los pacientes con enfermedad por el VIH con la categoría clínica de SIDA.

**FIRMA DEL ASESOR:** 

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

# CAPÍTULO 1

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia suprarrenal es considerada como la disfunción endocrinológica más común en pacientes con la enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia adquirida humana (1-4). El eje hipotálamo – hipófisis - suprarrenal (E-HHS) se afecta con mayor frecuencia a nivel de la glándula suprarrenal como consecuencia de infecciones por los microorganismos oportunistas, el sarcoma de Kaposi y los linfomas (5,6). La hipófisis también puede afectarse por infecciones sistémicas, necrosis y disfunción secundaria a alteraciones complejas derivadas de la producción de citocinas por los macrófagos (7-9). Los estudios en autopsias han identificado daño en grados variables a nivel de las glándulas suprarrenales en más de dos tercios de los casos estudiados (5-10). A pesar de estos resultados encontrados en autopsias, los estudios realizados en sujetos vivos, con la prueba de cosyntropin de 250 µg, reportan que la insuficiencia suprarrenal ocurre en menos del 10% de los pacientes (1, 11-16).

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

En pacientes con enfermedad por el VIH la presencia de hiporexia, pérdida de peso, náusea, vómito, diarrea, mareo e hipotensión postural son hallazgos clínicos frecuentes (17,18). Generalmente estas manifestaciones clínicas son atribuidas a la progresión de la enfermedad por el VIH o a infecciones oportunistas coexistentes. Por otro lado, la insuficiencia suprarrenal puede producir este mismo espectro de síntomas y signos (19). A pesar de esta sobreposición de manifestaciones clínicas y de la alta prevalencia de daño en las glándulas suprarrenales en estudios en autopsias, no existe una recomendación precisa del escenario clínico en el que debiera de realizarse una evaluación rutinaria de la función suprarrenal en este grupo de pacientes. Solamente en los casos de alta sospecha clínica de insuficiencia suprarrenal se sugiere la realización de la prueba de cosyntropin (20,21). El no diagnosticar oportunamente la insuficiencia suprarrenal, en pacientes con enfermedad por el VIH, pudiera tener consecuencias fatales cuando se enfrentan a situaciones de estrés.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Estudios recientes han demostrado que la evaluación de la función suprarrenal con 250 µg de cosyntropin es un estímulo farmacológico, más que fisiológico, con baja sensibilidad para detectar la disfunción del E-HHS (22-25). En 1998 demostramos, en un grupo de voluntarios sanos y pacientes, una respuesta equivalente del cortisol al estimular con 10 y 250 µg de cosyntropin, con una mayor sensibilidad para detectar insuficiencia suprarrenal con el protocolo de dosis baja (10 µg) (26). Estos resultados justificaron la re-

evaluación de poblaciones en alto riesgo de insuficiencia suprarrenal con este protocolo de dosis baja de cosyntropin, tal como en el caso de pacientes con la enfermedad por el VIH.

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

# CAPÍTULO 2

## OBJETIVO GENERAL

### 2.1 Objetivo general

2.1.1 Evaluar la prevalencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con la enfermedad por el VIH con la prueba de cosyntropin de 10 µg.

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

# CAPÍTULO 3

## OBJETIVOS PARTICULARES

### 3.1 Objetivos particulares

3.1.1 Evaluar la prevalencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con enfermedad por el VIH en sus diferentes categorías clínicas.

3.1.1 Localizar el nivel de afectación del E-HHS.

3.1.2 Correlacionar las categorías clínicas de la enfermedad por el VIH con la insuficiencia suprarrenal.

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## *CAPÍTULO 4*

# HIPÓTESIS

### 4.1 Hipótesis

*La prueba de cosyntropin de 10 µg detectará una prevalencia mayor de* insuficiencia suprarrenal en pacientes con enfermedad por el VIH que la reportada en la literatura con la prueba de cosyntropin de 250 µg.

### *4.2 Hipótesis alterna*

La prueba de cosyntropin de 10 µg no detectará una prevalencia mayor de insuficiencia suprarrenal en pacientes con enfermedad por el VIH que la reportada en la literatura con la prueba de cosyntropin de 250 µg.

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

# CAPÍTULO 5

# PACIENTES Y MÉTODOS

## 5.1 Pacientes

Se estudiaron 104 pacientes con enfermedad por el VIH, con edades entre los 20 y 68 años de edad, en la Clínica de Especialidades de Medicina Interna del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León. En todos los pacientes el diagnóstico de infección por el VIH fue realizado por ELISA y confirmado por Western blot. Se llevó a cabo una historia clínica completa (Apéndice A), haciendo énfasis en los hallazgos clínicos de insuficiencia suprarrenal así como en la información requerida para la clasificación del paciente con enfermedad por el VIH, en acuerdo a las categorías clínicas del Centro de Control de Enfermedades (27). Se dio énfasis al uso de medicamentos que interfieren con el E-HHS, tales como el ketoconazol, itraconazol, rifampicina, megestrol, ciproheptadina, ácido *valpróico, fenitoína, opioides y fenobarbital.*

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**5.2 Protocolo de estudio**

Para realizar la prueba de cosyntropin de 10 µg, una ampolleta de 250 µg de ACTH sintética 1 – 24 (Cortrosyn, Organon Inc., West Orange, NJ, USA) se diluyó en 20 ml de solución salina estéril para lograr una concentración de 12.5 µg/ml. Los viales se mantuvieron en refrigeración a 4°C por un periodo de tres meses. Para evaluar la capacidad de reserva funcional glucocorticoide, todos los pacientes se sometieron a una prueba de cosyntropin de 10 µg. Con el propósito de poder clasificar el estadio clínico de la enfermedad por VIH en todos los pacientes se llevó a cabo la determinación de las cifras absolutas de los linfocitos CD4+.

Después de un ayuno nocturno, entre las 0800 y 0900 h, previa asepsia, se insertó un catéter (21 gauge scalp, estuche para canalización venosa, 30 cm de largo x ¼ pulgada, Asepto, Becton Dickinson Ind., Sao Paulo, Brazil) en una vena del antebrazo. Se tomó una muestra de sangre basal para llevar a cabo las mediciones de ACTH plasmática, cortisol sérico y linfocitos CD4+; posteriormente el catéter se heparinizó. Posteriormente, se administró por vía intravenosa 10 µg de cosyntropin, tomándose muestras de sangre para la medición de cortisol sérico a los 30 y 60 minutos después de la estimulación. Un valor de cortisol sérico menor o igual a 496 nmol/L a los 30 y 60 minutos después de la aplicación del cosyntropin se consideró como una respuesta anormal. Ya que ha sido descrito el que pudiera existir frecuentemente una

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

insuficiencia suprarrenal marginal, incluimos, para fines de análisis, una categoría de pacientes con respuesta limítrofe (1). Esta última categoría se definió como un incremento del cortisol sérico a un valor entre 497 y 606 nmol/L a los 30 o 60 minutos después de la estimulación con cosyntropin. Se clasificó como una respuesta normal al estímulo de cosyntropin a un valor de cortisol sérico igual o mayor a 607 nmol/L a los 30 o 60 minutos posteriores a la estimulación con cosyntropin. Los pacientes con respuestas anormales o limítrofes en la prueba de cosyntropin se sometieron a la prueba de hipoglucemia inducida con insulina para confirmar la presencia de insuficiencia suprarrenal. Después de un ayuno nocturno, entre las 0800 y 0900 h, se insertó un catéter intravenoso en una vena del antebrazo y se inyectó una dosis de 0.15 U/kg de peso de insulina humana de acción rápida, por vía intravenosa en bolo. Se tomaron muestras de sangre para la medición de glucosa plasmática y cortisol sérico en el tiempo basal, 30, 60 y 90 minutos después de la inyección de insulina; además se tomó una muestra de sangre basal para la medición de ACTH plasmática. Se consideró una prueba satisfactoria cuando la glucosa plasmática fue igual o menor a 2.22 nmol/L. Una respuesta de cortisol sérico igual o mayor a 552 nmol/L, en cualquier tiempo después de la estimulación con insulina, se definió como una respuesta normal de la reserva funcional de la glándula suprarrenal (28). Para localizar el nivel del daño en el E-HHS en los pacientes con respuesta anormal en la prueba de hipoglucemia, se realizó la prueba de estimulación con la hormona liberadora de corticotropina humana (hCRH) (corticorelina, hormona liberadora de corticotropina humana, Ferring

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Inc., Kiel Germany). Después de un ayuno nocturno, entre las 0800 y 0900 h, se insertó un catéter intravenoso en una vena del antebrazo y se aplicó una dosis de hCRH de 1 µg/kg de peso corporal por vía intravenosa en bolo. Se tomaron muestras de sangre para la medición de ACTH plasmática basal y en los tiempos 15 y 30 minutos posteriores a la estimulación y muestras para cortisol sérico basal y en los tiempos 15, 45 y 60 minutos posteriores al estímulo. Se consideró una respuesta normal a un incremento de 1.5 veces el valor basal de ACTH con un pico de cortisol mayor a 550 nmol/L. La insuficiencia suprarrenal primaria se definió con valores de ACTH basal elevados asociados a una respuesta nula del cortisol sérico. La insuficiencia suprarrenal secundaria se consideró ante valores normales o bajos de ACTH basal con un pico de ACTH plasmática y cortisol sérico subnormal posterior al estímulo. Se consideró insuficiencia suprarrenal terciaria a la respuesta exagerada de ACTH (al menos un incremento de cuatro veces su valor basal) con una respuesta subnormal del cortisol (29).

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Etica del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Todos los candidatos firmaron un consentimiento informado (Apéndice B) después de haber recibido una información detallada de los efectos biológicos de la administración intravenosa de la ACTH y hCRH, así como de la prueba de hipoglucemia inducida con insulina.

## 5.3 Ensayos

El cortisol sérico y la ACTH plasmática se midieron usando un estuche comercial de radioinmunoanálisis (Diagnsotic Products Corporation, Los Angeles, CA., USA). Todas las muestras se analizaron por duplicado. Los coeficientes de variación intra ensayo para los valores bajos, medios y altos de cortisol sérico fueron 3.47, 2.23 y 3.78%, respectivamente. Los coeficientes de variación inter ensayo fueron 2.83, 4.87 y 3.22% para los valores de cortisol sérico bajo, medio y alto, respectivamente. Los coeficientes de variación intra ensayo para los valores bajo, medio y alto de ACTH plasmática fueron 5.75, 2.04 y 5.28%, respectivamente y las variaciones inter ensayo fueron de 4.05, 5.09 y 4.93% para los valores de ACTH plasmática, bajos, medios y altos, respectivamente. Los niveles de glucosa plasmática se analizaron por el método de la glucosa oxidasa (Glucoanalizador, Beckmann Instruments Inc., Irvine Califomia, USA). La medición de la cifra absoluta de linfocitos circulantes se realizó por citometría de flujo (EPICS$^{R}$ XL-MCL System II$^{TM}$ Software, Coulter$^{TM}$. Miami, Fl, USA). Los porcentajes de linfocitos CD4+ se determinaron por inmunofluoresencia indirecta con anticuerpos monoclonales (Ortho Diagnostics Systems Inc., Raritan, N.J., USA.) y expresados como número de CD4+ por milímetro cúbico.

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

### 5.4 Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva presentándose los resultados como promedios ± desviaciones estándar. Se utilizaron las pruebas de t de Student para datos no paramétricos, prueba de Chi-cuadrada para la comparación de *proporciones, riesgo relativo y razón de momios. Se consideraron resultados* estadísticamente significativos cuando el valor de p fue < 0.05 para todos los análisis. Para el análisis estadístico se utilizó el programa de computación Statistica for Windows V. 5.0, 1997™ (StatSoft Inc. Tulsa, OK, USA) y GB-Stat V. 6.5, (*Dynamic Microsystems Inc. Copyrigth, 1999*).

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

# CAPÍTULO 6

# RESULTADOS

## 6.1 Grupo de estudio

La población de estudio consistió de 104 pacientes con enfermedad por el VIH (91 hombres y 13 mujeres) con una edad promedio de 36.4 ± 10.0 años (rango, 20 – 68). El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de infección por el VIH y la realización del presente estudio fue de 33.3 ± 36.2 meses (rango, 1 – 168 meses). Al momento de realizar el estudio había 32 pacientes (30.8%) con infección por el VIH s/SIDA (estadios clínicos del CDC A1, A2, B1 y B2) y 72 pacientes (69.2%) con SIDA (estadios clínicos del CDC A3, B3, C1, C2 y C3).

## 6.2 Hallazgos clínicos

La tabla 1 muestra la prevalencia de las manifestaciones clínicas equivalentes a la insuficiencia suprarrenal así como a la infección por el VIH, durante las dos semanas previas a la participación del paciente en el estudio.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

*Cincuenta y nueve* pacientes de 104 se encontraban asintomáticos. En 28 pacientes, se encontraron dos o más síntomas equivalentes (26.9%). Los pacientes sintomáticos fueron 26 de 72 casos con SIDA *vs*. 2 de 32 casos con infección por VIH s/SIDA. La pérdida de peso, diarrea, hiporexia, fiebre y náusea fueron los hallazgos clínicos más frecuentes. La pigmentación de la piel estuvo presente en 11 casos, todos ellos con SIDA. Historia clínica de infecciones oportunistas o enfermedades relacionadas a SIDA se encontraron en 30 pacientes e incluyó: candidiasis (n=16), tuberculosis (n=8), criptococosis (n=4), linfoma (n=3), toxoplasmosis (n=2), cocidioidomicosis (n=1) y sarcoma de Kaposi (N=1).

La tabla 2 muestra los medicamentos que los pacientes estaban tomando la semana previa a la realización de las mediciones de laboratorio y que son capaces de interferir con la producción del cortisol o con el metabolismo del E-HHS. Cincuenta y cuatro pacientes de los 104 (51.9%) estaban tomando *medicamentos*, cuarenta de ellos pertenecientes al grupo de SIDA. El *ketoconazol* y el *itraconazol* fueron los medicamentos más usados.

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

### 6.3 *Prueba de dosis baja de cosyntropin*

La tabla 3 muestra los valores *promedio del cortisol sérico basal* y de los picos después de la estimulación con cosyntropin. El valor promedio de cortisol sérico basal de toda la población estudiada fue significativamente mayor al

compararlo con una población de voluntarios sanos en un estudio previo realizado por nosotros (467.1 ± 203.2, rango, 33.1 – 1575.4 *vs.* 374.4 ± 113.1, rango, 221.0 – 771.1 nmol/L, p = 0.004), respectivamente (26). Al comparar los resultados de los valores promedio de cortisol sérico basal y posteriores a estimulación entre el grupo de pacientes con SIDA y con infección con el VIH s/SIDA, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

La tabla 4 muestra la prevalencia de respuestas de cortisol anormales, limítrofes y normales en la prueba de cosyntropin de 10 µg. Se encontró una respuesta normal (mayor a 606 nmol/L), después del estímulo con cosyntropin, en 82 pacientes (78.8%); 29 de 32 casos con infección por el VIH s/SIDA y 53 de 72 casos con SIDA. Una respuesta menor a 496 nmol/L (anormal) se encontró en 5 casos (4.8%), todos los pacientes en esta categoría ocurrieron en el grupo con SIDA. Diecisiete casos (16.3%) tuvieron respuestas limítrofes a la prueba de cosyntropin (cortisol entre 497 y 606 nmol/L), 14 de 72 y 3 de 32 pacientes con SIDA e infección por el VIH s/SIDA, respectivamente. Por lo tanto, la prevalencia de un pico de cortisol menor a 607 nmol/L después de la estimulación con cosyntropin (respuestas anormales y limítrofes) se encontró en 22 de los 104 casos estudiados (21.2%). La frecuencia por categorías clínicas, de acuerdo al análisis de diferencia de proporciones, fue significativamente mayor en los pacientes con SIDA (19 de 104 pacientes, 18.3%) que en el grupo de pacientes con infección por VIH s/SIDA (3 de 104 pacientes, 2.9%). Chi cuadrada 20.0, p = 0.0005.

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

### 6.4 Prueba de hipoglucemia inducida con insulina

Los pacientes con respuestas anormales y limítrofes a la prueba de cosyntropin (22 de 104) fueron seleccionados para la prueba de hipoglucemia inducida con insulina. La prueba no pudo ser realizada en 3 pacientes: uno de los pacientes tenía historia previa de crisis convulsivas y dos pacientes murieron antes de que la prueba pudiera ser realizada. Se confirmó la presencia de insuficiencia suprarrenal ante la presencia de un pico de cortisol sérico menor a 552 nmol/L. Este hallazgo fue encontrado en 16 de los 19 casos estudiados, 13 de los casos pertenecieron al grupo de SIDA (3 con respuestas de cosyntropin anormales y 10 con respuestas limítrofes a cosyntropin) y 3 casos pertenecieron al grupo de pacientes con infección por el VIH s/SIDA (los 3 con respuestas limítrofes a cosyntropin). Hubo 3 casos falsos positivos a la prueba de cosyntropin (resultados normales en la prueba de hipoglucemia), dos con respuestas limítrofes y un caso con respuesta anormal. Por lo tanto, los pacientes con un pico de cortisol menor a 607 nmol/L en la prueba de cosyntropin, confirmados con la prueba de hipoglucemia inducida con insulina fueron 16 de 104. Estos resultados dan una prevalencia de 15.3% y una frecuencia de 18.1% (13 de 72) en el grupo de SIDA y 9.37% (3 de 32) en el grupo de infección por VIH s/SIDA.

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

### 6.5 Correlaciones clínicas con *insuficiencia suprarrenal glucocorticoide*

El análisis de la posible interferencia de los medicamentos capaces de alterar la respuesta al estímulo con cosyntropin, por categorías clínicas, se muestra en la tabla 5. Nueve de 50 casos tuvieron un resultado menor a 607 nmol/L y estaban tomando medicamentos y 13 de 54 casos presentaron un resultado anormal o limítrofe a la prueba de cosyntropin y no estaban tomando medicamentos. Al comparar los resultados de la prueba de cosyntropin en los pacientes con y sin medicamentos, por categorías clínicas, no hubo diferencias estadísticamente significativas (grupo de infección por el VIH s/SIDA, chi cuadrada: 0.1459, p = 0.7; grupo de SIDA, chi cuadrada: 0.6042, p = 0.4).

La correlación entre la presencia o ausencia de hallazgos clínicos equivalentes a la enfermedad por el VIH y a la insuficiencia suprarrenal con los resultados de la prueba de cosyntropin se muestran en la tabla 6. Ocurrieron 16 pruebas de cosyntropin anormales en 76 pacientes sintomáticos *vs.* 6 pruebas de cosyntropin anormales en 28 casos de pacientes asintomáticos. La comparación de los resultados del cosyntropin en pacientes con y sin síntomas, por categorías clínicas, no demostró diferencias estadísticamente significativas (Grupo de infección por el VIH s/SIDA, chi cuadrada: 0.2207, p = 0.6; grupo de SIDA, chi cuadrada: 0.2298, p = 0.6). Ninguno de los pacientes con respuestas anormales de cortisol en la prueba de cosyntropin tuvieron dos o más síntomas y 5 de los 17 casos con respuestas limítrofes en la prueba de cosyntropin

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

presentaron dos o más síntomas. Por otro lado, 22 de 82 casos que tenían dos o más síntomas comunes a la enfermedad por el VIH e insuficiencia suprarrenal tuvieron respuestas de cortisol normales en la prueba de cosyntropin.

El riesgo relativo de insuficiencia suprarrenal basado en el resultado de la prueba de cosyntropin en el grupo de SIDA *vs.* el grupo de infección por el VIH s/SIDA fue de 2.8159 (0.89 – 8.83) y la razón de momios fue de 3.4654 (CI = 95%, 0.9 – 12.7), $p = 0.09$. Usando la prueba de diferencia de proporciones esta comparación resultó estadísticamente significativa (chi cuadrada, 20.02, $p = < 0.0005$).

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
ALERE FLAMMAM VERITATIS
UANL
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**6.6 Prueba de estimulación con hCRH**

La muestra basal de ACTH durante la prueba de hipoglucemia inducida con insulina, así como la prueba de hCRH fueron usadas para localizar el nivel de afectación del E-HHS. La prueba de estimulación con hCRH fue realizada en 11 de los 22 casos que presentaron respuestas anormales o limítrofes a la prueba de cosyntropin. Siete pacientes con la prueba de hCRH resultaron con insuficiencia suprarrenal secundaria y 4 mostraron tener insuficiencia suprarrenal primaria; estos cuatro pacientes también presentaron niveles elevados de ACTH plasmática basal durante la prueba de hipoglucemia.

De los 11 *pacientes en los que no* fue posible realizar la prueba de estimulación con hCRH, 5 resultaron tener la ACTH plasmática basal elevada y una respuesta anormal del cortisol sérico durante la prueba de hipoglucemia inducida con insulina, siendo clasificados como casos con insuficiencia suprarrenal primaria; en los 3 casos en los que no se realizó la prueba de hipoglucemia, los niveles de la ACTH plasmática basal también se encontraron elevados siendo también clasificados con el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria. Hubo 3 casos con respuestas de cortisol sérico normales en la prueba de hipoglucemia inducida con insulina con valores de la ACTH plasmática basal normal (respuestas falsas positivas a la prueba de *cosyntropin).*

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

# CAPÍTULO 7

## DISCUSIÓN

El presente estudio fue realizado en una muestra grande de pacientes, representativa de todo el espectro de la enfermedad por el VIH; se incluyeron casos con síntomas sugestivos de insuficiencia suprarrenal, así como pacientes tomando medicamentos capaces de interferir con el E-HHS. Además, utilizamos una prueba con mayor sensibilidad para la detección de la insuficiencia suprarrenal, la prueba de 10 µg de cosyntropin (22-26). Estas características de nuestro estudio nos permiten encontrar la prevalencia real de la reserva funcional suprarrenal en los pacientes con la enfermedad por el VIH. Los estudios realizados previamente en esta entidad clínica han sido llevados a cabo en muestras pequeñas de pacientes, excluyendo casos que tomaban medicamentos o con síntomas sugestivos de insuficiencia suprarrenal; además, utilizaron la estimulación con 250 µg de cosyntropin (11-16, 30-37). Nosotros pensamos que todas estas situaciones confieren un sesgo estadístico en los resultados de la prevalencia previamente publicados.

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Utilizando prueba de estimulación con 10 µg de cosyntropin, encontramos una prevalencia de 21.2% de insuficiencia suprarrenal, con una frecuencia de 18.3% en el grupo de pacientes con SIDA y 2.9% en el grupo de pacientes con infección por el VIH s/SIDA. De hecho, el grupo de pacientes con SIDA demostró tener un riesgo significativamente mayor de tener respuestas anormales de cortisol a la prueba de cosyntropin. Las respuestas limítrofes del cortisol sérico en la prueba de cosyntropin han sido reportadas previamente en la literatura como un evento frecuente (15, 32-34). Este hallazgo ha sido atribuido a grados menores de daño en las glándulas suprarrenales, los cuales han sido identificados hasta en 2/3 de los casos analizados en estudios de autopsias (5,10). Se ha postulado que el tejido suprarrenal remanente podría ser suficiente para la producción adecuada de glucocorticoides. Con el objetivo de verificar la reserva funcional suprarrenal, nosotros estudiamos los casos con respuestas anormales y limítrofes a cosyntropin con un estímulo de estrés fisiológico, la prueba de hipoglucemia. Se encontró insuficiencia suprarrenal en 16 de 19 pacientes con respuestas anormales y limítrofes en la prueba de cosyntropin. En acuerdo con los resultados previamente publicados en la literatura, nosotros encontramos una prevalencia de insuficiencia suprarrenal en 5 de 104 pacientes (4.8%) con resultados anormales a la prueba de cosyntropin. Sin embargo, al analizar las respuestas limítrofes en la prueba de cosyntropin, encontramos una prevalencia de 16.3% (17 de 104 casos), de los cuales 13 tuvieron resultados anormales en la prueba de hipoglucemia inducida con insulina. Nuestros resultados muestran que un pico de cortisol sérico igual o

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

menor a 496 nmol/L después de un estímulo de cosyntropin falló en detectar un gran número de casos con respuestas anormales en la prueba de hipoglucemia. El incrementar el valor de corte de 496 nmol/L a 606nmol/L permitió detectar un gran número de pacientes con reservas funcionales suprarrenales anormales (insuficiencia suprarrenal) detectados por la prueba de hipoglucemia inducida con insulina. Al comparar el desempeño de la prueba de cosyntropin de 250 µg *con la prueba de hipoglucemia inducida con insulina*, *Bangar y cols.* encontraron que un pico de cortisol sérico de 600 nmol/L era más adecuado para detectar afectación del E-HHS que el valor de 500 nmol/L (38). Por lo anterior, nuestros resultados apoyan el llevar a cabo una prueba de hipoglucemia inducida con insulina en los casos en que la prueba de cosyntropin de 10 µg muestre un pico de cortisol sérico entre 496 y 606 nmol/L; si se confirma insuficiencia suprarrenal en la prueba hipoglucemia inducida con insulina se debe considerar el *ofrecer terapia de remplazo glucocorticoide durante situaciones de estrés.*

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Más de una cuarta parte de la población estudiada tuvo al menos dos síntomas comunes a enfermedad por el VIH e insuficiencia suprarrenal. En este grupo no se presentaron casos de respuestas anormales del cortisol sérico en la prueba de cosyntropin y únicamente 5 de 17 casos tuvieron respuestas limítrofes del cortisol sérico. Por otro lado, *22 de 82 casos presentaron síntomas de sobre posición a ambas entidades clínicas y mostraron respuestas normales del cortisol sérico en la prueba de cosyntropin. Por lo tanto, el cuadro clínico*

sugestivo de insuficiencia suprarrenal no puede ser considerado como el indicador para llevar a cabo la evaluación de la función suprarrenal. Además, nuestros resultados demuestran que los medicamentos capaces de interferir con el E-HHS, utilizados frecuentemente por pacientes con enfermedad por el VIH, no incrementan la posibilidad de tener resultados anormales o limítrofes en *la prueba de cosyntropin.*

En las últimas dos décadas se ha publicado que la enfermedad por el VIH puede asociarse a trastornos del E-HHS a nivel de la glándula suprarrenal o de la hipófisis. Originalmente se describió el daño en la glándula suprarrenal por infecciones oportunistas y neoplasias (40,42). En los últimos años, también se ha propuesto que las alteraciones en la producción de citocinas, típicas de estos enfermos, es capaz de afectar el funcionamiento de las células corticotrópicas de la hipófisis, conduciendo al desarrollo de la insuficiencia suprarrenal secundaria (9,41,43). En nuestra serie de pacientes, encontramos 12 de 19 casos con insuficiencia suprarrenal primaria y 7 de 19 casos con *insuficiencia suprarrenal secundaria.* Estos resultados sugieren que la insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria debe ser investigada en estos pacientes, en los que múltiples mecanismos son responsables del trastorno en el E-HHS.

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

# CAPÍTULO 8

## CONCLUSIÓN

La insuficiencia suprarrenal es una condición clínica potencialmente fatal que afecta alrededor del 20% de la población de pacientes con enfermedad por el VIH, siendo el grupo de pacientes con SIDA el más comúnmente afectado. Los síntomas clínicos que ocurren comúnmente en el grupo de pacientes con enfermedad por el VIH y en los pacientes con insuficiencia suprarrenal no pueden ser utilizados como claves para decidir el realizar una prueba de escrutinio en este grupo de pacientes. La insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria pueden estar presentes en casi la misma proporción. Por lo tanto, nosotros sugerimos el utilizar la prueba de 10 µg de cosyntropin como prueba de escrutinio en todos los pacientes con SIDA; en caso de resultar un pico del cortisol sérico entre 496 y 606 nmol/L se debe continuar la evaluación con la prueba de hipoglucemia inducida con insulina para confirmar o rechazar la presencia de insuficiencia suprarrenal.

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

TABLA 1. Hallazgos clínicos equivalentes a insuficiencia suprarrenal y a la enfermedad por el VIH, en toda la población del estudio y por categorías clínicas.

| | Toda la población | Grupo de infección por VIH s/SIDA | Grupo con SIDA |
|---|---|---|---|
| | n=104 | N=32 | n=72 |
| Asintomáticos | 59 | 24 | 35 |
| Pérdida de peso | 27 | 4 | 23 |
| Diarrea | 21 | 3 | 18 |
| Hiporexia | 19 | 2 | 17 |
| Mareo | 18 | 1 | 17 |
| Náusea | 15 | 2 | 13 |
| Sd. de desgaste | 13 | 0 | 13 |
| Hiperpigmentación | 11 | 0 | 11 |
| Vómito | 9 | 0 | 9 |

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

TABLA 2. Medicamentos utilizados por la población del estudio capaces de interferir con el E-HHS.

| | Toda la población n=104 | Grupo con infección por VIH s/SIDA n=32 | Grupo con SIDA n=72 |
|---|---|---|---|
| En medicamentos | 54 | 14 | 40 |
| Sin medicamentos | 50 | 18 | 32 |
| Ketoconazol | 39 | 14 | 25 |
| Itraconazol | 20 | 3 | 17 |
| Rifampicina | 8 | 0 | 8 |
| Ácido valpróico | 1 | 0 | 1 |

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

TABLA 3. Valores de cortisol sérico basal, a los 30 y 60 minutos después de la estimulación con 10 µg de cosyntropin (promedio ± DE, rangos).

| | Toda la población n=104 | Grupo de infección por VIH s/SIDA N=32 | Grupo de casos con SIDA n=72 | Valor de p |
|---|---|---|---|---|
| Basal (nmol/l) | 467.1 ± 203.2 (33.1 – 1575.4) | 479.0 ± 131.0 (214.1 – 730.9) | 462.0 ± 228.7 (33.1 – 1575.4) | 0.7 |
| 30 min (nmol/l) | 700.3 ± 230.3 (160.9 – 1909.5) | 746.0 ± 159.4 (449.1 – 1267.2) | 680.0 ± 253.9 (160.9 – 1909.5) | 0.2 |
| 60 min (nmol/l) | 781.9 ± 272.7 (203.1 – 2538.3) | 855.8 ± 340.6 (584.5 – 2538.3) | 749.1 ± 231.6 (203.1 – 1725.2) | 0.07 |

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

TABLA 4. Prevalencia de resultados anormales, limítrofes y normales de cortisol sérico en la prueba de 10 µg de cosyntropin.

| | Toda la población n=104 | Grupo de infección por VIH s/SIDA n=32 | Grupo con SIDA n=72 |
|---|---|---|---|
| Respuestas normales | 82 (78.8%) | 29 | 53 |
| Respuestas limítrofes | 17 (16.3%) | 3 | 14 |
| Respuestas anormales | 5 (4.8%) | 0 | 5 |

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

TABLA 5. *Respuesta del cortisol sérico en la prueba de 10 µg de cosyntropin de acuerdo a las categorías clínicas y al uso de medicamentos capaces de interferir con el E-HHS.*

| | Normal<br>Prueba de cosyntropin<br>N= 82 | Limítrofes y anormales<br>Prueba de cosyntropin<br>N= 22 |
|---|---|---|
| **Con uso de *medicamentos*:** | | |
| Grupo de infección por VIH s/SIDA | 16 | 2 |
| *Grupo con SIDA* | *25* | *7* |
| **Sin uso de medicamentos:** | | |
| Grupo de infección por VIH s/SIDA | 13 | 1 |
| *Grupo con SIDA* | *28* | 12 |

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

TABLA 6. Respuesta del cortisol sérico en la prueba de estimulación de 10 µg por categorías clínicas de la enfermedad por el VIH y por hallazgos clínicos.

| | Normal<br>Prueba de cosyntropin<br>N= 82 | Limítrofes y anormales<br>Prueba de cosyntropin<br>N= 22 |
|---|---|---|
| **Grupo de infección por VIH s/SIDA** | | |
| Asintomáticos | 27 | 3 |
| Sintomaticos | 2 | 0 |
| ***Grupo con SIDA*** | | |
| Asintomáticos | 33 | 13 |
| Sintomáticos | 20 | 6 |

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## BIBLIOGRAFÍA


**1. Gripshover BM, Aron DC.** Status of endocrine disease with HIV infection. In: *Mosby. Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, New York: C. Wayne Bardin, 1997. 6th.Ed. 210-5.

**2. Giampalmo A, Buffa D, Quaglia AC.** AIDS pathology: Various critical considerations. *Pathologica.* 1990; 82: 663-77.

**3. Marks JB.** Endocrine manifestations of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Am J Med Sci. 1991;* 302 (2): 110-7.

**4. Sellmeyer DE, Grunfeld C.** Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. *Endoc Rev.* 1996;17: 518-32.

**5. Glasgow BJ, Steinsapir KD, Anders K, Layfield LJ.** Adrenal pathology in acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol.* 1985; 84: 594-7.

**6. Tapper ML, Rotterdam HZ, Lerner CW, Al'khafaji, Seitzman PA.** Adrenal necrosis in the acquired immunodeficiency syndrome (Brief report). *Ann of Intern Med.* 1984;100: 239-41.

**7. Mosca L, Constanzi G, Antonacci C, Boldorini R, Carboni N, Cristina S, Liverani C, Parravicini C, Pirolo A, Vago L.** Hipophyseal pathology in AIDS. *Histol Histophatol.* 1992; 7: 291-300.

**8. Groll A, Scneider M, Althoff PH, Falkenbach A, Helm EB, Keul HG, Schlblinger S, Hubner K.** The morphology and clinical significance of pathologic changes of adrenals and hypophysis in AIDS. *Disch Med Wochenschr.* 1990; 115: 483-8.

**9. Biglino A, Limone P, Forno B, Pollono A, Cariti G, Molinatti GM, Gioannini P.** Altered adrenocorticotropin and cortisol response to corticotropin-releasing hormone in HIV-1 infection. *Eur J Endocrinol.* 1995; 133: 173-9.

**10. Bricaire F, Marche C, Zoubi D, Regnier B, Saimot AG.** Adrenocortical Lesions and AIDS (Letter). *Lancet.* 1988;1: 881.


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**11. Hilton ChW, Harrington PT, Prasad C, Svec F.** Adrenal Insufficiency in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *South Med J.* 1988; 81: 1493-5.

**12. Lortholary O, Christeff N, Casassus P, Thobie N, Veyssier P, Trogoff B, Torri O, Brauner M, Nuñez EA, Guillevin L.** Hypothalamo-pituitary-adrenal function in human immunodeficiency virus-infected men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 791-6.

**13. Raffi F, Brisseau JM, Planchon B, Remi JP, Barrier JH, Grolleau JY.** Endocrine function in 98 HIV-infected patients: A prospective study. *AIDS.* 1991; 5: 729-33

**14. Findling JW, Buggy BP, Gilson IH, Brummitt ChF, Bernstein BM, Raff H.** Longitudinal evaluation of adrenocortical function in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79: 1091-6.

**15. Merenich JA, McDermott MT, Asp AA, Harrison SM, Kidd GS.** Evidence of endocrine involvement early in the course of human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70: 566-71.

**16. Dobs AS, Dempsey MA, Ladenson PW, Polk BF.** Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med.* 1988; 84: 611-5.

**17. Fauci AS & Lane C.** Human inmunodeficiency virus (HIV) disease: and related disorders. *In: Harrison. Principles of Internal Medicine.* 1998. The McGraw-Hill Companies, USA , 14 Ed., 1802-60.

**18. Del Río C, Curran JW.** Epidemiology and prevention of acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. *In: Mandell: Principles and Practice of Infectious Diseases. 2000.* Churchill Livingstone, USA. 5th. Ed., 1347-9.

**19. Saenz RF.** Diseases of the adrenal cortex. In: *The Adrenal Gland.* Mulrow PJ, Elsevier. 1986. New York, USA. 292-294.

**20. Peter SA, Bruschetta H, Vergara R.** Glucocorticoid reserve in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Horm Res* 1995; 44: 85-8.

**21. Dannof A.** Endocrinology complications of HIV infection. *Med Clin North Am.* 1996; 80 (6): 1453-69.

**22. Daidoh H, Morita H, Mune T, Murayama M, Hanafusa J, Ni H, Shibata H, Yasuda K.** Responses of plasma adrenocortical steroids to low-dose ACTH in normal subjects. *Clin Endocrinol.* 1995; 43: 311-5.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**23. Crowley S, Hindmarsh PC, Holownia P, Honour JW, Brook CGD.** The use of low-dose of ACTH in the investigation of adrenal function in man. *J Endocrinol.* 1991; 130: 475-9.

**24. Dickstein G, Arad E, Shechner C.** Low-dose ACTH stimulation test. *Endocrinologist.* 1997; 7: 285-93.

**25. Dickstein G, Shechener C, Nicholson WE, Rosner I, Shen–Orr Z, Adawi F. Lahav M.** Adrenocorticotropin stimulation test: Effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low-dose test. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72: 773-8.

**26.- Gonzalez JG, De la Garza NE, Mancillas LG, Montes J, Villarreal JZ.** A high sensitivity test in the assessment of adrenocortical Insufficiency: 10 µg vs. 250 µg cosyntropin dose assessment of adrenocortical insufficiency. *J Endocrinol.* 1998; 159: 275-80.

**27. Center for Disease Control and Prevention** 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1992; 41: 1-19.

**28. Orth DN, Kovacs WJ & DeBold CR.** The Adrenal Cortex. In: *Williams Texbook of Endocrinology*, JD Wilson & DW Foster. Philadelphia: WB Saunders. 1998; 8 Ed., 517-664.

**29. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P.** The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med.* 1992; 326: 226-30.

**30. Klein RS, Mann DN, Friedland G, Surks MI.** Adrenocortical function in acquired immunodeficiency syndrome (Letter). *Ann Intern Med.* 1983; 99: 566.

**31. Freda PU, Bilezikian JP.** The hypothalamus-pituitary-adrenal axis in HIV disease. *The AIDS Reader.* 1999; 9 (1): 43-50.

**32. Berghk, Sestoft L, Laulund S, Visfeldt J, Faber V.** Adrenal cortex function in patients with AIDS and healthy HIV positive persons. *Ugeskr Laeger.* 1991; 153 (28): 2009-12.

**33. Membreno L, Irony I, Dere W, Klein R, Biglieri EG, Cobb E.** Adrenocortical funtion in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65: 482-7.

**34. Abbott M, Khoo SH, Hammer MR, Wilkins EG.** Prevalence of cortisol deficiency in late HIV disease. *J Infect.* 1995; 31: 1 – 4.

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**35. Piedrola G, Casado JL, Lopez E, Moreno A, Perez MJ, Garcia R.** Clinical features of adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996; 45: 97-101.

**36. Oberfield SE, Kairam R, Bakshi S, Bamji M, Bhushan V, Mayes D, Levine LS.** Steroid response to adrenocorticotropin stimulation in children with human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70:3, 578-81.

**37. Nemechek P, Wahl D, Sackuvich L.** Evidence of subclinical adrenal insufficiency in patients with AIDS, CDC class III. *Int Conf AIDS.* 1996; 11:1 331. (abstract No. Tu.B.2378).

**38. Bangar V, Clayton RN.** How reliable is the short synacthen test for the investigation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis?. *Eur J Endocrinol.* 1998; 139:6, 580-3.

**39. Freda PU, Wardlaw SL, Brudney K, Goland RS.** Primary adrenal insufficiency in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: A report of five cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79: 1540-45.

**40. Greene LW, Cole W, Greene JB, Levy B, Louie E, Raphael B, Waitkevicz J, Blum M.** Adrenal insufficiency as a complication of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1984;101: 497-8.

**41. Azar ST, Melby JC.** Hypothalamic-pituitary-adrenal function in non-AIDS patients with advanced HIV infection. *Am J Med Sci.* 1993; 305: 321-5

**42. Guenthner EE, Rabinowe SL, Van Niel A, Naftilan A, Dluhy RG.** Primary Addison's disease in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome (Brief report). *Ann Intern Med.* 1984; 100: 847-848.

**43. Grinspoon S, Bilezikian JP.** HIV disease and the endocrine system (Review). *N Engl J Med.* 1992; 327: 1360-5.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

# APÉNDICE A

## Hoja de historia clínica

PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN ADRENOCORTICAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR EL VIH

**Servicio de Endocrinología e Infectología Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"**

**Nombre:**_____ **Fecha**_____ **Reg**_____

**Dirección**_____

_____ **Tel**_____ **No. paciente**__

**I.- DAGNÓSTICO DE VIH.**

**Fecha Dx.**_____ **Método** _____ **Asintomático** _____ **Sd.Viralagudo**_____ **SIDA**_____

**II.- DATOS CLINICOS.(Marcar lo positivo en la última semana)**

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Náusea | | Pérdida de peso | | Diarrea | | Fiebre | |
| Vómito | | No Kg. | | Hiporexia | | Desgaste | |

**III EXPLORACIÓN FÍSICA**

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P/A | | Pulso | | Temp. | | Peso | | Talla | |
| Pigment. | | Cándida | | Sitio | | Linfadenop | | Sitio | |

**Otrohallazgo.**_____

**IV.- ENFERMEDADES ASOCIADAS.(Marque solo lo positivo)**

| | Activa | Inactiva | Sitio | Fecha | | Activa | Inactiva | Sitio | Fecha |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TBP | | | | | Linfoma | | | | |
| TB Extrapulmonar | | | | | CaCu | | | | |
| Otras micobacterias | | | | | Toxoplasma | | | | |
| Histoplasmosis | | | | | Criptococo | | | | |
| Coccidioidomicosis | | | | | Cándida | | | | |
| Kaposi | | | | | Salmonela rec. | | | | |

**V.- MEDICAMENTOS.**

| | Ingesta actual | Ingesta previa (fecha de suspensión) | Dosis |
|---|---|---|---|
| Ketoconazol | | | |
| Itraconazol | | | |
| Megestrol | | | |
| Ciproheptadina | | | |
| Ac. Valpróico | | | |
| Rifampicina | | | |
| DFH | | | |
| Fenobarbital | | | |
| Esteroides | | | |

**KARNOFSKY**_____ **Electrolitos séricos: Na** _____ **K**_____ **Cl**_____

UANL UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

CUENTA DE CD4+_____ Fecha_____ Clasificación_____

VI. CORTROSYN Fecha

| Cortrosyn de 10 µg | Basal | 30 min | 60 min |
|---|---|---|---|
| Cortisol | | | |
| Aldosterona | | | |

VII. PRUEBA DE HIPOGLUCEMIA Fecha

| ITT | BASAL | 30 MIN | 60 MIN | 90 MIN |
|---|---|---|---|---|
| GLUCOSA | | | | |
| CORTISOL | | | | |

Revisó_____ Captura_____ Fecha_____

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## APÉNDICE B

**Hoja de consentimiento informado**

# PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA ADRENOCORTICAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: EVALUACIÓN CON LA PRUEBA DE COSYNTROPIN DE DOSIS BAJA

*Servicio de Endocrinología e Infectología*

Hospital Universitario "Dr. José E. González". Facultad de Medicina, U.A.N.L.

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El propósito de este estudio será el determinar la frecuencia con la que se afectan las glándulas suprarrenales en los pacientes con SIDA o infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Las suprarrenales son un par de glándulas localizadas en el abdomen, sobre los riñones, cuya función más importante es la de producir unas sustancias llamadas hormonas, tal como la cortisona y la aldosterona. Estas hormonas son indispensables para la vida y por consecuencia cualquier enfermedad que afecte la producción de ellas pone en riesgo la vida del paciente. El identificar a estas personas con enfermedad de esas glándulas, permitirá tratarlos oportunamente y por consecuencia evitar que su vida corra algún peligro.

Existe información en la literatura médica mundial a cerca de la afectación de las glándulas suprarrenales en personas con infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Se ha encontrado que un 10 a 20 % de los caso de VIH pueden tener afectación de esta glándula y por consecuencia tener limitada su capacidad de producir la cortisona y la aldosterona. Las personas con VIH que tienen afectadas las glándulas suprarrenales tienen síntomas vagos que pueden ser atribuidos fácilmente a la infección por el VIH, de tal forma que no se diagnostique la falla de su glándula suprarrenal. Recientemente nosotros hemos encontrado que una modificación de la prueba que tradicionalmente ha sido utilizada para diagnosticar la falla suprarrenal, permite diagnosticar mejor los casos de insuficiencia o falla de la suprarrenal. La modificación de la prueba tradicional para el diagnóstico consiste exclusivamente en administrar un estímulo 25 veces menor al recomendado clásicamente, de tal forma que es la misma prueba pero con una dosis menor.

Para esta investigación estudiaremos 100 pacientes con infección por el VIH en quienes llevaremos a cabo esta prueba (prueba de Cosyntropin de 10 microgramos). Si el resultado de esta prueba es normal significa que la suprarrenal esta funcionando correctamente y por consecuencia se da por terminado su estudio. De resultar anormal, realizaremos otra prueba de confirmación de la enfermedad (prueba de hipoglucemia producida con insulina) y de verificarse una prueba anormal, los canalizaremos con un especialista en estas enfermedades para decidir el mejor tratamiento para su problema.

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**1.- Procedimientos del estudio.**

Si acepta participar en el estudio, el médico responsable le pedirá acudir a una cita durante la cual se le explicará en forma detallada todos los objetivos del estudio y los procedimientos a realizar. Por favor, siéntase en libertad de preguntar a su médico todo lo que considere necesario. Usted deberá dar su autorización por escrito para participar en esta investigación.

Se le pedirá no comer o beber alimentos (solamente agua) durante la noche previa a la toma de muestras sanguíneas. Durante esta visita se obtendrán muestras de sangre por medio de una

punción venosa antes, 30 minutos y 60 minutos después de la administración intravenosa de Cosyntropin (el Cosyntropin es una sustancia idéntica a la sustancia que en nuestro organismo se produce para estimular el funcionamiento de la suprarrenal). Para esta prueba no será necesario el que usted interrumpa ninguno de los tratamientos que usted esté recibiendo en ese momento.

Una vez obtenidos los resultados de la prueba de Cosyntropin en aquellas personas que presenten resultados anormales, se realizará una segunda prueba la cual es de confirmación y que se llama prueba de hipoglucemia producida con insulina . Al igual que con la prueba anterior, durante esa segunda prueba habrá supervisión médica para evitar cualquier complicación o tomar cualquier decisión médica necesaria. En esta prueba se administra por vía intravenosa una pequeña cantidad de insulina humana con la finalidad de producir una disminución en las cifras de glucosa en la sangre. En ese momento el paciente podrá sentir algunas molestias tales como debilidad, palpitaciones, temblor, sudoración fría, dolor de cabeza ligero ó somnolencia. Cuando la cifra de glucosa este por debajo de 50 mg/dl y cuando el paciente presente síntomas se administrará glucosa en la vena, lo cual hace desaparecer los síntomas y normalizar las cifras de glucosa en la sangre. Tanto al momento de la administración de insulina como a los 30, 60 y 90 minutos después de ser administrada se tomarán muestras de sangre para medir la respuesta de la suprarrenal al producirse una disminución en las cifras de glucosa en la sangre. Si los resultados son normales esto significa que la suprarrenal esta funcionando correctamente y que por alguna razón la primera prueba resultó ser falsamente anormal. En caso de que la prueba de hipoglucemia resulte anormal, se confirma el diagnóstico de falla suprarrenal y por consecuencia se canaliza el paciente con un especialista en estos problemas.

Vale la pena mencionar que la prueba de Cosyntropin de dosis baja y la de hipoglucemia producida con insulina han sido llevadas a cabo en nuestro Hospital desde hace muchos años en pacientes en quienes sospechamos que por cualquier causa su glándula suprarrenal no esta funcionando correctamente.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

A fin de conocer mejor la enfermedad de SIDA o infección por el VIH del paciente durante la primer prueba (prueba de Cosyntropin) se tomará una muestra de sangre para medir las cifras de linfocitos CD4+.

**2.- Riesgos asociados al estudio**

Los riesgos de estas pruebas son muy raros y no ponen en peligro la vida del paciente. El mayor riesgo de complicaciones lo podríamos tener con las punciones venosas (moretones). En cuanto a las sustancias administradas (Cosyntropin e insulina) no se preveen complicaciones específicas. Ambas pruebas serán realizadas bajo supervisión médica.

**3.- Beneficios asociados a su participación en el estudio**

Los beneficios que obtendrá de este estudio serán el detectar si tiene falla de la glándula suprarrenal, para la cual se le canalizará con un médico especialista a fin de recibir el tratamiento más apropiado. Además, la determinación de sus linfocitos CD4, lo cual es importante para conocer la severidad de su infección por el virus del SIDA no tendrán tampoco ningún costo para usted. Todas sus consultas generadas por este proyecto les serán gratuitas.

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

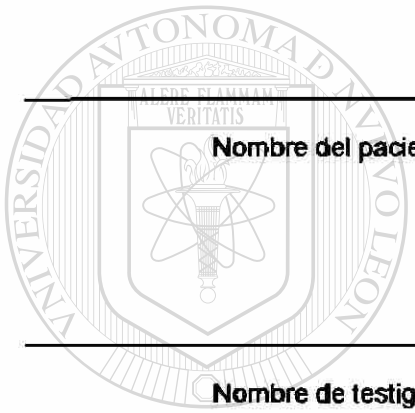
**4.- Confidencialidad y revisión del expediente clínico**

Los resultados de este estudio de investigación podrán ser presentados en publicaciones especializadas o reuniones de carácter científico. Sin embargo, durante estas presentaciones no se descubrirá su identidad ya que toda la información permanecerá anónima.

Entiendo que estoy en mi derecho de solicitar cualquier aclaración y obtener información sobre la investigación que solicite en cualquier momento del desarrollo de la misma. Además, entiendo que estoy en la libertad de retirarme en el momento que desee y si tomara esta decisión no me afectará en futuros tratamientos que requiera en el Hospital Universitario.

Entiendo que la información obtenida de la investigación será manejada en forma confidencial y que en ningún momento violará mi privacidad

*Además, el Hospital Universitario de la U.A.N.L., estará en la disposición de brindarme* tratamiento médico o quirúrgico sin costo, en caso que resultara dañado directamente por cualquiera de los procedimientos del proyecto de investigación y en caso de daño permanente, tendré derecho a ser indemnizado de acuerdo al daño sufrido.



Nombre del paciente Firma del paciente

Nombre de testigo Firma de testigo

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Fecha

## RESÚMEN AUTOBIOGRÁFICO

José Gerardo González González

Candidato para el Grado de

Doctor en Medicina

*Tesis*: **PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: *EVALUACIÓN CON LA PRUEBA DE COSYNTROPIN DE DOSIS BAJA (10 µg)***

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud, Endocrinología.

Biografía:
Datos Personales: Nacido en Ciudad Reynosa, Tamaulipas, el 29 de Marzo de 1960, hijo de Francisco Humberto González Benavides y Gloria González Treviño.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en 1983; Especialidad en Medicina Interna en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León en 1987; Especialidad en Endocrinología Clínica en la Universidad de Toronto, Canadá, en 1989.

Experiencia Profesional: Maestro de Tiempo Completo Asociado B de la *Universidad Autónoma* de Nuevo León desde 1989, Secretario Académico del Área Clínica de la Subdirección de Investigación y Estudios de Posgrado de la *Facultad de Medicina* de la *Universidad Autónoma* de Nuevo León de 1997 – enero del 2000, Jefe de la Clínica de Especialidades de Medicina Interna del Hospital Universitario "Dr. *José Eleuterio González*" de la Universidad Autónoma de Nuevo León desde 1993 hasta la fecha. Consejero titular del Consejo Mexicano de Medicina Interna *desde febrero del* 2000. *Candidato del* Sistema Nacional de Investigadores del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología desde julio del 2000.

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

UANL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN ®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS