

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**ALTERACIONES SUPRARRENALES EN LA INFECCIÓN
POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Rafael Barril Vicente

Bajo la dirección de los doctores

Carlos Pérez de Oteyza

Rosario Ortega Rokiski

Madrid, 2002

ISBN: 84-669-2091-9

Facultad de Medicina

Universidad Complutense de Madrid

**ALTERACIONES SUPRARRENALES
EN LA INFECCION POR EL
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

Rafael Barril Vicente

TESIS DOCTORAL

Director: Dr. C. Pérez de Oteyza

Co-directora: Dra. R. Ortega Rokiski

FEBRERO 2002

INDICE

INTRODUCCION	4
CLASIFICACION DE LA INFECCION POR EL VIH	7
HIPOFISIS	10
TIROIDES	19
GLANDULAS SUPRARRENALES	23
Función glucocorticoide	24
Función mineralocorticoide	27
Función androgénica	28
Influencias farmacológicas	29
Mecanismos patogénicos	30
GONADAS	34
PARATIROIDES Y METABOLISMO FOSFOCALCICO	38
METABOLISMO HIDROCARBONADO	40
METABOLISMO LIPIDICO	44
HIPOTESIS Y OBJETIVOS	46
MATERIAL Y MÉTODOS	48
Determinaciones	50
RESULTADOS	52
	2

CORTISOL	64
ACTH	76
ALDOSTERONA	82
ARP	96
DHEA-S	104
DISCUSIÓN	117
FUNCION GLUCOCORTICOIDEA	119
FUNCION MINERALOCORTIDOIDE	125
FUNCIÓN ANDROGÉNICA	128
CONCLUSIONES	133
BIBLIOGRAFÍA	135

INTRODUCCION

GENERALIDADES

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es un proceso crónico y multisistémico, que constituye la etapa final de la infección por el VIH y cuyo origen se encuentra en el sistema inmunitario. Desde su descripción se han realizado múltiples estudios e investigaciones en individuos VIH+ asintomáticos o en los diferentes estadios del SIDA, que están demostrando la relación del sistema inmune con los demás aparatos y sistemas del organismo.

El sistema endocrino no constituye una excepción^{1,2,3,4,5,6}, sino que al contrario, los mecanismos fisiopatológicos que los relacionan, cuya complejidad se está ahora descubriendo, podrían estar también relacionados con el desarrollo de la enfermedad y la aparición de su sintomatología. La alteración del sistema endocrino en la infección por el VIH es universal y precoz, pudiendo encontrarse afectada una o varias de sus glándulas simultáneamente⁷.

La etiología del SIDA es el VIH⁸, del cual se han descrito 2 subtipos. Se trata de un virus de la familia de los retrovirus, que vienen definidos por realizar su replicación a través de la transcriptasa inversa, transcribiendo el RNA en DNA, el cual se va a integrar en el genoma de la célula infectada. Las vías de transmisión, actualmente reconocidas, son: la vía sexual (homo o heterosexual), la vía parenteral (administración de hemoderivados, adicción de drogas por vía intravenosa) y la vía perinatal⁹.

Este virus tiene tropismo por las células del sistema inmunitario, y en especial por los linfocitos T CD4+. La destrucción progresiva del sistema inmunitario va a condicionar la disminución de la

inmunidad celular y la aparición de las enfermedades asociadas y complicaciones propias de esta inmunodeficiencia¹⁰.

La etiología de las endocrinopatías en el curso de la infección por el VIH es múltiple, actuando a través de diversos mecanismos patogénicos, que de manera directa o indirecta van a actuar sobre la función endocrina.

Los mecanismos patofisiológicos de la endocrinopatía en la enfermedad VIH incluyen la lesión de las células endocrinas por infecciones, procesos neoplásicos o hemorragias; la interferencia con la secreción o acción hormonal por anticuerpos, citocinas, hormonas, fármacos, u otros factores, y la existencia de una enfermedad en fase aguda o crónica, que modifique la función endocrina (Tabla 1)^{4,11}.

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad o de sus complicaciones, pueden tener efectos secundarios sobre el metabolismo hormonal y asimismo, las drogas de abuso por vía parenteral ó no, pueden, en ausencia de enfermedad por el VIH, ser la causa de alteraciones endocrinas. Vamos a describir las diferentes disfunciones endocrinas, que se han observado durante la infección por el VIH.

Tabla 1: MECANISMOS PATOFISIOLOGICOS DE LA DISFUNCION ENDOCRINA EN PACIENTES CON INFECCION VIH.

<p>1.-Destrucción del tejido endocrino Cáncer: sarcoma de Kaposi, linfomas, leiomioma, leiomiosarcoma y otros Infección: VIH, CMV, herpes simple, criptococos, micobacterias (tuberculosis, avium), pneumocistis carinii, toxoplasma gondii, histoplasma capsulatum, amebas, aspergillus, nocardia asteroides, haemophylus influenzae, salmonella enteritidis Hemorragia Inflamación no específica</p>	
---	--

Tabla 1: MECANISMOS PATOFISIOLOGICOS DE LA DISFUNCION ENDOCRINA EN PACIENTES CON INFECCION VIH (Continuación)

<p>2.-Interferencia con la función endocrina Enfermedad aguda Enfermedad crónica Citocinas: Factor de necrosis tumoral, interleucina-1, interleucina-6, interferón-α Anticuerpos</p>	
<p>3.-Acción de agentes terapéuticos Ketoconazol: Disminuye la estereidogénesis adrenal y testicular Disminuye la formación de 1-25 dihidroxivitamina D Itraconazol: disminuye la estereidogénesis suprarrenal y testicular Rifampicina: incrementa el catabolismo del cortisol Fenitoina: incrementa el catabolismo del cortisol Opiáceos: incrementa el catabolismo del cortisol Trimetropim-sulfametoxazol: inflamación pancreática Interferencia con secreción renal de K Pentamidina: inflamación y destrucción de la célula β pancreática Pérdida renal de magnesio Didanosina: inflamación pancreática Foscarnet: disminuye el calcio ionizado sérico Acetato de megestrol: aumento resistencia insulina Disminución estereidogénesis Actividad glucocorticoide Ganciclovir: reduce la estereidogénesis testicular Interferon α Anfotericina B: aumenta la magnesiuuria Aminoglucósidos: aumentan la magnesiuuria Suramina: disminuye la estereidogénesis suprarrenal Vidarabina: secreción inadecuada de ADH Somatostatina Inhibidores de las proteasas Inhibición citocromo P450</p>	<p>Insuficiencia suprarrenal Hipogonadismo Insuficiencia suprarrenal Hipogonadismo Insuficiencia suprarrenal Insuficiencia suprarrenal Insuficiencia suprarrenal Hipoglucemia Hiperpotasemia Hipoglucemia Hiperglucemia/Diabetes mellitus Hipomagnesemia Hipocalcemia Hiperglucemia Diabetes insípida Hipocalcemia Diabetes insípida nefrogénica Hiperglucemia/Diabetes mellitus Insuficiencia suprarrenal Síndrome de Cushing Hipogonadismo Enfermedad tiroidea autoinmune Hipocalcemia Hipocalcemia Insuficiencia suprarrenal Hiponatremia Hiperglucemia Lipodistrofia Hipertrigliceridemia Hiperglucemia/Diabetes mellitus Hiperprolactinemia</p>

CLASIFICACION DE LA INFECCION POR EL VIH

Desde su descripción, la clasificación de la infección por el VIH se ha ido modificando en varias ocasiones, siendo actualmente empleada la del Centro de Control de Enfermedades revisada en 1993 (CDC-93)¹². Se confecciona la clasificación sobre la base de la situación clínica y al nivel de linfocitos T CD4+. El cruzamiento de ambas categorías, va a dar lugar a 9 grupos, como muestra la siguiente tabla.

Tabla 2: *Clasificación de la infección por el VIH*

CATEGORIAS INMUNOLOGICAS Nivel de Linfocitos T CD4+	CATEGORIAS CLINICAS		
	A	B	C
> 500 cels/UI	A1	B1	C1
200-500 cels/UI	A2	B2	C2
< 200 cels/UI	A3	B3	C3

1- Categorías clínicas, constituida por las siguientes:

Categoría A: consiste en una o más de las condiciones siguientes en adultos o adolescentes >13 años:

- Infección asintomática
- Linfadenopatía persistente generalizada
- Infección aguda por el VIH

Categoría B: condiciones sintomáticas en los adolescentes o adultos, que no se incluyen en la categoría C y que cumplan uno de los siguientes criterios:

- las condiciones son atribuidas a la infección por el VIH o son indicativas de un defecto en la inmunidad celular.

- las condiciones tienen un curso clínico o un manejo, que complica la infección por el VIH.

Si una persona es clasificada en la categoría B, aunque se vuelva asintomática, no debe clasificarse en la A.

Las condiciones incluidas, pero no limitadas a ellas, son las siguientes: Angiomatosis bacilar, Candidiasis orofaríngea, Candidiasis vaginal persistente frecuente o con mala respuesta al tratamiento, Displasia cervical, Síntomas constitucionales, Leucoplasia oral vellosa, Herpes zoster en dos ocasiones o que afecte a más de un dermatoma, Púrpura trombocitopénica idiopática, Listeriosis, Enfermedad inflamatoria pélvica y Neuropatía periférica.

Categoría C: incluye las condiciones definitorias de SIDA. Cuando una persona es clasificada en esta categoría, aunque se vuelva asintomática, permanecerá en esta categoría.

Las condiciones son: Infección bacteriana múltiple o recurrente en niños menores de 13 años, Candidiasis de bronquios, tráquea, bronquios o esófago, Cáncer cervical invasivo, Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar, Criptococosis extrapulmonar, Criptosporidiosis intestinal con diarrea mayor de 1 mes, Enfermedad por citomegalovirus en paciente de 1 mes de edad, Retinitis por citomegalovirus con pérdida de visión, Encefalopatía relacionada con el VIH, Herpes simple con úlceras crónicas de más de 1 mes, Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, Isosporiasis intestinal con diarrea de más de 1 mes de evolución, Sarcoma de Kaposi, Neumonía linfoide intersticial en niños menores de 13 años, Linfoma de Burkitt, Linfoma inmunoblástico, Linfoma primario del SNC,

Mycobacterium avium o kansasii diseminado o extrapulmonar, Mycobacterium tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, Otras Mycobacterias diseminadas o extrapulmonares, Neumonía por Pneumocystis carinii, Neumonía recurrente, Leucoencefalopatía multifocal progresiva, Septicemia por Salmonella, Síndrome constitucional debido al VIH.

2-Categorías de células T CD4+:

- Nivel de linfocitos > 500/ul.

- Nivel de linfocitos entre 200-500/ul.

- Nivel de Linfocitos < 200/ul.

HIPOFISIS

Los opiáceos se han asociado con el aumento de los niveles de prolactina (PRL) en suero, sin elevación de la hormona del crecimiento ni de la hormona estimulante del tiroides (TSH)¹³ sugiriendo que habría una supresión de un factor inhibidor de la prolactina o un factor estimulante de esta. El uso de la cocaína se ha asociado con niveles aumentados¹⁴ y disminuidos de PRL¹⁵.

Esta contradicción se explica porque el uso agudo de cocaína eleva los niveles de dopamina, mientras que tras el uso crónico los reduce¹⁶. En los adictos a opiáceos las gonadotrofinas descienden¹⁷, pudiendo tener repercusión clínica en las mujeres¹⁸. En los adictos a la cocaína se mantienen normales¹⁵. La estimulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal con ACTH exógena, metopirona o hipoglucemia insulínica da una respuesta normal¹⁹ o disminuida¹⁶ del cortisol, diferencias que podrían deberse a diseños de trabajo distintos.

Las manifestaciones clínicas hipofisarias con hipopituitarismo son raras durante la infección por el VIH^{20,21}. Más frecuentes son los hallazgos en los estudios autopsicos de lesiones hipofisarias, como consecuencia de infecciones (Citomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Criptococo neoformans*) o tumores^{22,23,24}. Así mismo, el VIH tiene propiedades neurotrópicas y se ha aislado en el líquido cefalorraquídeo y en el cerebro²⁵, por lo que también podría estar implicado. La glucoproteína gp120, que esta en la envoltura del VIH, lesiona a las neuronas a través del receptor del glutamato y de la cascada calciodependiente. Brooke y col²⁶ han demostrado que esos efectos negativos, en cultivos de células corticales y del hipocampo, son potenciados por los glucocorticoides sintéticos (dexametasona, prednisona) o naturales, sintetizados por la glándula suprarrenal en situaciones de estrés. Además, la glucoproteína gp120 del VIH tiene analogías estructurales con

algunos neuropéptidos²⁷. Es por tanto posible que pueda modular la secreción de hormonas hipotálamo-hipofisarias como el CRF y la ACTH. Asimismo, se sabe que el VIH estimula la producción de IL--1 por los monocitos, pudiendo ésta actuar de forma paracrina tanto sobre hipotálamo aumentando la secreción de CRF²⁸, como sobre la hipófisis²⁹. Por otro lado, los estudios morfológicos realizados con TAC, no han revelado lesiones del hipotálamo e hipófisis que se pudieran relacionar con las anomalías funcionales detectadas^{30,31}.

La valoración de la función hipotálamo-hipofisaria pone de manifiesto que su disfunción no es frecuente, habiéndose encontrado diferentes resultados y con distinta significación.

La ACTH basal en el suero se ha encontrado aumentada, aunque no significativamente, en pacientes asintomáticos con respecto a sintomáticos^{30,32}. En relación con estos trabajos, en uno³², los niveles de cortisol plasmático basal y postestímulo con ACTH, presentaban diferencias entre los pacientes infectados y los controles sanos, mientras que en el otro³⁰, no había diferencias en el cortisol basal, pero el cortisol postestímulo era significativamente mas bajo en los pacientes VIH+ del estadio II (asintomáticos) con respecto al estadio IV (SIDA). En un estudio del ritmo circadiano, el nivel de la ACTH durante las 24h. se encontró disminuido significativamente en los pacientes VIH+, con respecto a los controles sanos, siendo la diferencia mayor con los pacientes asintomáticos, que con los que presentaban SIDA³³. Por el contrario, en un estudio longitudinal de 2 años de duración realizado en individuos VIH+, la media de ACTH aumentó significativamente al finalizar dicho periodo, manteniéndose dentro de la normalidad y sin haberse modificado la media del cortisol³⁴. Varios de estos individuos VIH+ elevaron su nivel de ACTH por encima de la normalidad, lo que se podía interpretar como la respuesta hipofisaria a una función suprarrenal comprometida, aunque todavía suficiente.

En niños se han realizado pocos estudios, encontrándose resultados variables. Se han publicado niveles plasmáticos de ACTH y cortisol basal dentro de la normalidad, tanto en un estudio de niños

perinatales³⁵, como de niños más mayores³⁶. Al contrario, García y col comparando niños infectados con controles sanos, encuentran niveles significativamente más elevados de ACTH y cortisol basal en los pacientes infectados, ocurriendo la elevación del cortisol en las fases más avanzadas de la infección³⁷.

Cuando se han realizado pruebas de estímulo del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal con CRH, se han encontrado respuestas dispares de la ACTH y del cortisol. En algunos trabajos se encuentran respuestas alteradas de la ACTH que sugieren tanto la presencia de déficits hipofisarios^{38,39,40,41,42} como de hiperfunción³⁸. En individuos que han desarrollado lipodistrofia secundariamente al tratamiento con inhibidores de las proteasas, la respuesta de la ACTH era significativamente mayor que en controles sanos, mientras que la respuesta del cortisol era igual en ambos grupos⁴³.

El aumento de la ACTH se justifica en algunos pacientes, por la presencia de una insuficiencia suprarrenal primaria clínica o latente^{30,32,34}, mientras que en otros se sugiere que citocinas, como la interleucina 1, actúan a nivel hipotálmico e hipofisario estimulando la secreción de CRH²⁸ y ACTH²⁹. Otra posibilidad sería la presencia de una resistencia adquirida a los glucocorticoides, en la cual junto a una ACTH normal o elevada, tenemos una cortisolemia elevada y síntomas de insuficiencia suprarrenal⁴⁴.

Asimismo se ha descubierto la presencia en los leucocitos de receptores para opiáceos endógenos⁴⁵ y hormonas de la adenohipófisis⁴⁶ y que el interferón alfa (IFN- α), el cual está aumentado en el síndrome de resistencia a los glucocorticoides⁴⁷, puede estimular en los monocitos la producción de péptidos ACTH-like⁴⁸ y aumentar la secreción de cortisol⁴⁹, con lo cual, se inhibiría la liberación de la ACTH hipofisaria. Estos péptidos ACTH-like pueden ser inhibidos in vitro e in vivo por la dexametasona⁴⁸.

En relación con el estudio de la secreción de la hormona tiroestimulante (TSH) se han encontrado resultados variables. Las TSH séricas, basal y postestímulo con la hormona tirotrópica (TRH), se han encontrado dentro de la normalidad, tanto en pacientes sanos, como en los diferentes estadios de la infección por el VIH^{7,30,32}. En el estudio de Raffi y col³⁰, las hormonas tiroideas, T3 y T4, se encontraban disminuidas significativamente en el grupo de pacientes con SIDA, por lo que sospecharon de la existencia de una disfunción hipotalámica. En otro estudio, una respuesta aplanada al estímulo con la TRH en 6 pacientes con la TSH basal normal, sugirió la existencia de una disfunción hipofisaria³². Por otra parte, la TSH basal se ha encontrado elevada y con una respuesta aumentada al estímulo con la TRH, en relación con T3 y T4 disminuidas en pacientes VIH+ gravemente enfermos⁵⁰ o con hormonas tiroideas normales, lo cual nos indicaría la existencia de un hipotiroidismo primario latente^{7,51}. También se han descrito pacientes con aumentos transitorios de la TSH y hormonemia tiroidea normal⁵². En un análisis del ritmo circadiano de la TSH, la media de sus niveles en 24 horas era superior en pacientes infectados que en sanos, con una amplitud en los pulsos, pero no en su frecuencia⁵¹. Estos hallazgos sugieren un modelo hormonal de pseudohipotiroidismo, que podría ser un mecanismo adaptativo al catabolismo de la infección por el VIH⁵¹.

En niños infectados se ha encontrado conservado el ritmo circadiano, aunque el pico máximo nocturno de TSH estaba disminuido significativamente en comparación con niños sanos, lo que podría ser la primera manifestación de un hipotiroidismo central^{36,53}. En un estudio de niños con talla baja y T4 y T3 séricas normales, la respuesta de TSH a la TRH se ha encontrado aumentada en el subgrupo de niños con talla más baja y menor velocidad de crecimiento, lo que sugiere una situación de hipotiroidismo compensado⁵⁴.

La prolactina basal se ha encontrado dentro de la normalidad tanto en niños³⁶ como en adultos⁵² y en éstos, sin diferencias con los controles sanos^{7,31} o con aumentos progresivos y significativos con respecto a los controles sanos según progresa la enfermedad^{32,55}. La respuesta al estímulo con la TRH

se ha encontrado normal³¹ o aumentada en los diferentes estadios de la enfermedad^{32,38,55}. La prolactina es una hormona que se secreta en situaciones de estrés, tanto físico como psíquico, por lo que esa podría ser la explicación de su aumento en algunos pacientes VIH+. En pacientes tratados con inhibidores de la proteasa, se han descrito algunos casos de hiperprolactinemias con galactorrea, que se han justificado por la inhibición del citocromo P450, que potenciaría la acción antidopaminérgica de otros fármacos tomados simultáneamente⁵⁶.

En los primeros años de la aparición de la infección por el VIH, ya se observó en los niños afectados la presencia de alteraciones en el crecimiento, que aparecían con mucha frecuencia y que se explicaron por la gravedad de la enfermedad y por las alteraciones nutricionales asociadas⁵⁷. El retraso en el crecimiento y desarrollo tiene un origen multifactorial: efecto no específico de una enfermedad crónica, de la peor nutrición o asimilación de los nutrientes, secundario a factores hormonales como deficiencia de la GH, hipotiroidismo, o disminución en la secreción de las hormonas puberales³⁶.

Aunque se han observado algunos casos aislados de déficit de GH en niños VIH+^{36,58}, en la evaluación endocrina de la respuesta se han encontrado resultados variables. Algunos autores no han encontrado alteraciones en la GH basal, ni en la respuesta de la GH a los estímulos habituales^{54,59} ni en los niveles de IGF-1^{36,60}. Asimismo, la incidencia de reducción en la secreción integrada nocturna de GH en niños estudiados por talla baja, no fue diferente entre niños VIH+ o VIH-⁶¹. En el Haemophilia Growth and Development Study (HGDS), un amplio estudio que se está realizando entre niños hemofílicos con y sin infección por el VIH, la media de los niveles de GH durante 12 horas era menor a 3 ng/ml en el 50% de los VIH+, los picos espontáneos de GH eran menores a 10 ng/ml en el 28% y la IGF-1 estaba disminuida en el 38%, no encontrándose diferencias cuando los CD4+ eran menores o mayores a 200 cels/mm³. Sin embargo, en el subgrupo que tenía un pico anormal de GH tras el estímulo con clonidina, la respuesta de la GH si se correlacionaba con el nivel de CD4+⁶².

Rondanelli y col realizaron un estudio del ritmo circadiano de GH e IGF-1, encontrando niveles

de IGF-1 en todos los tiempos, significativamente menores en los niños infectados con respecto a niños sanos, frente a niveles de GH dentro de la normalidad, por lo que consideran que debe de existir una disregulación del eje hipotálamo-GH-IGF-1 en relación con el estado hipercatabólico de la infección⁵³. Los mismos autores realizaron un estudio similar en adultos, con niveles bajos de IGF-1 y elevados de GH⁶³. En otro estudio realizado en adultos VIH+ con el síndrome de caquexia, las IGF-1 e IGF-2 séricas estaban disminuidas en comparación con individuos sin la infección, incluso en aquellos pacientes que tenían niveles elevados de GH. Asimismo, los que habían perdido más del 10% del peso, tenían niveles disminuidos de la proteína transportadora 3 de IGF (IGFBP3). Todos estos datos sugerirían que en el síndrome de caquexia asociado al SIDA existiría una resistencia a la acción de la GH⁶⁴.

Con respecto a los estudios auxológicos, en el HGDS⁶⁵ había una reducción significativa de la talla para la edad, tanto en niños prepuberales como en adolescentes y la velocidad media de crecimiento era significativamente menor en los hemofílicos VIH+ con respecto a los VIH-. Así mismo, la talla para la edad se correlacionaba con los CD4+, cuando éstos eran inferiores a 200 cels/mm³. Rapaport correlacionaba el retraso del crecimiento, no solo con el descenso de los CD4+ por debajo de 200 cels/mm³, sino también con una mayor incidencia de infecciones oportunistas, lo que nos estaría hablando de un estadio evolutivo más avanzado⁶⁰.

Un retraso significativo en la edad ósea es descrito por Laue³⁶ y posteriormente por el HGDS⁶², donde había un retraso significativo de 7 meses en los niños hemofílicos VIH+ comparados con VIH-. Al relacionar la edad ósea con la talla, el retraso era menor pero aún significativo, lo que sugiere que el retraso en el crecimiento, se podría explicar parcial, pero no completamente como un retraso en la maduración esquelética⁶⁵.

La hormona luteinizante (LH) se ha encontrado dentro de la normalidad y sin diferencias significativas entre los controles sanos y los diferentes estadios de la enfermedad³⁰. También se ha

encontrado aumentada a lo largo de la evolución, con una diferencia que no es significativa en pacientes VIH+ asintomáticos frente a los controles sanos⁷, y sí que lo es en varones homosexuales con SIDA frente a varones homosexuales sanos⁵⁵ y en todos los estadios de la enfermedad con respecto a controles sanos³². En algunos trabajos la LH se ha encontrado disminuida en el 18% de los varones con hipogonadismo e infección por el VIH^{31,52,66}. En algunos casos, el origen era hipotalámico al producirse un aumento de la LH después del estímulo con LHRH⁵².

La hormona folículoestimulante (FSH) plasmática basal se ha encontrado dentro de la normalidad^{30,55}, con tendencia a presentar cifras más altas según avanza la enfermedad. El aumento se ha encontrado significativo en todos los estadios³² o solo en el estadio con SIDA³⁰, con respecto a los controles sanos. En varones homosexuales con SIDA, el aumento es significativo con respecto a varones homosexuales sanos⁵⁵. Este incremento de la FSH nos estaría indicando una insuficiencia tubular del testículo⁵².

En un estudio realizado en varones hipogonádicos con síndrome de caquexia, las gonadotropinas se encontraban normales en un 70%, lo que indicaría un mecanismo central, a nivel hipotalámico y/o hipofisario. El otro 30% tenía las gonadotropinas elevadas, indicativo del origen testicular de la insuficiencia⁶⁷.

La estimulación con la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) produce aumentos significativos de LH y de FSH en los pacientes VIH+ asintomáticos⁷ y en todos los estadios de la infección con respecto a los controles sanos³². También aparecen respuestas normales de las gonadotropinas en los pacientes VIH+ con gonadotropinas normales³⁰ y respuesta normal (7 pacientes) y aplanada (1 paciente) en varones con hipogonadismo hipogonadotrópicos³¹. También se han descrito aumentos, cuando basalmente estaban disminuidas, lo que indicaría una disfunción hipotalámica⁵².

Todos estos resultados se relacionan con la existencia de una insuficiencia testicular

primaria^{55,67}, una disfunción hipofisaria^{31,67} o hipotalámica^{7,31,32,52}. La disfunción hipotálamo-hipofisaria podría ser debida a la afectación directa por el VIH, a una infección oportunista o a la acción de citocinas liberadas por las células del sistema inmune, durante la progresión de la enfermedad.

Se ha descrito una menor fertilidad con un menor número de embarazos en las mujeres infectadas por el VIH que en mujeres sanas. Las razones pueden ser la mayor concienciación de estas mujeres en el control de la natalidad y en el uso del condón para evitar el contagio a su pareja o una reducción en el número de relaciones sexuales⁶⁸. No obstante, no se puede descartar una disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, como sugiere un estudio que compara mujeres infectadas y sanas con igual exposición al riesgo del embarazo⁶⁹. En este sentido, podría existir una disfunción de origen farmacológico, ya que se ha publicado que la azidovudina, en cultivos de células hipofisarias, podría alterar la secreción de LH y FSH⁷⁰.

En los niños hemofílicos seropositivos el desarrollo puberal se inicia y termina mas tarde y con un menor porcentaje que ha completado a los 18 años el estadio V de Tanner, comparados con los hemofílicos VIH-, siendo estadísticamente significativas las diferencias. En este estudio, no se midieron las gonadotropinas, pero si la testosterona plasmática, no existiendo diferencias en sus niveles ajustados a la edad. Se encontró una disminución de la testosterona ajustada a la edad cuando el nivel de linfocitos CD4+ era menor a 200 células/mm³⁶⁵

Con relación a la neurohipófisis, la descripción de la diabetes insípida central es infrecuente, estando la mayoría en relación con infecciones del SNC, como la toxoplasmosis⁷¹ o el herpes virus⁷². También se ha relacionado con un linfoma intracraneal³ e incluso, se ha descrito sin lesiones neurológicas⁷³. Puede aparecer asociado a hiperprolactinemia, por la pérdida de la inhibición hipotalámica sobre la adenohipófisis y a panhipopituitarismo. Al contrario, el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) aparece hasta en un 30 % de los pacientes hiponatémicos con SIDA⁷⁴,

justificándose esta elevada incidencia por las numerosas complicaciones pulmonares y del sistema nervioso central, tanto infecciosas como neoplásicas⁷⁵. También se ha publicado su aparición en relación con fármacos como la pentamidina⁷⁶ y la vidarabina⁷⁷.

La hiponatremia aparece con frecuencia, habiéndose presentado en el 28-57% de pacientes hospitalizados⁷⁸ y en el 70% de pacientes fallecidos por el SIDA⁷⁹. Diversos mecanismos se encuentran implicados: pérdidas digestivas, SIADH, pérdida renal de sodio por nefrotoxicidad de fármacos (anfotericina B, pentamidina) o insuficiencia suprarrenal. Se ha observado que los pacientes con SIDA, cuando presentan hiponatremia tienen una mayor morbimortalidad⁸⁰, con una clara disminución de la supervivencia un año después del diagnóstico⁸¹.

Aunque infrecuente, también se han descrito algunos casos de diabetes insípida nefrogénica asociadas al tratamiento con foscarnet, cuya evolución fue reversible al suspender el tratamiento^{82,83}. En un caso se asoció a una acidosis tubular renal, que también desapareció al dejar de tomarlo⁸³.

TIROIDES

En los individuos heroínómanos activos y en los que están deshabituados se encuentran niveles de tiroxina total (T4T) elevados, índice de tiroxina libre (ITL) normal, captación de triyodotironina por resinas (T3RU) normal o bajo, proteína transportadora de tiroxina (TBG) elevada y disminución de la fracción de aclaramiento de T4^{84,85,86}. Estos hallazgos indican una alteración en el transporte de la tiroxina por la TBG implicándose en su etiología a los opiáceos, a los contaminantes utilizados en su adulteración y a las frecuentes alteraciones de la función hepática². La mayoría de los ADVP, no suelen presentar alteraciones de la función tiroidea. Es interesante observar que en los pacientes tratados con metadona las alteraciones bioquímicas se reducen a leves incrementos de T4 y de la TBG⁸⁵.

En los estudios autopsícos de pacientes con SIDA se han encontrado lesiones infiltrativas por CMV⁸⁷, *Cryptococcus neoformans*⁸⁸, *Pneumocystis carinii*^{89,90}, *Histoplasma capsulatum*⁸⁸ y sarcoma de Kaposi⁸⁷, acompañándose ocasionalmente de hipotiroidismo primario.

La tiroiditis supurativa aguda es una patología infrecuente, habiéndose descrito diversos casos por gérmenes oportunistas, como *Pneumocystis carinii*, *Salmonella enteritidis*⁹¹, *Aspergillus*^{92,93} o *Haemophilus influenzae*⁹⁴, siendo lo habitual que la afectación sea multiorgánica. El *Pneumocystis carinii* es el germen más frecuente en el tiroides y puede presentarse con una masa en cuello, dolor local, bocio difuso, masa intratiroidea o captación de yodo suprimida⁹⁵, habiéndose relacionado el aumento de su frecuencia, con la administración de pentamidina, la cual favorecería su diseminación extrapulmonar⁹⁶. Su diagnóstico debe de realizarse con la Punción-aspiración con aguja fina y la tinción de plata-metamina⁹⁵. La función tiroidea en las tiroiditis es variable, presentándose como

hipo, normo o hiperfunción^{91,94,95}.

En ausencia de lesiones tiroideas demostrables, se han observado diversas alteraciones funcionales, que se han puesto en relación con la presencia de una enfermedad grave, con una alteración específica del VIH y con fármacos.

El síndrome eutiroides enfermo, que aparece en pacientes debilitados o con enfermedades graves, cursa con cifras bajas de T3 y elevadas de rT3, por disminución del metabolismo periférico de T4 a T3, y frecuentemente descenso de T4 y de la TBG⁹⁷. También hay una respuesta aplanada del pico de TSH nocturno, probablemente por disfunción hipotalámica. Sin embargo, este síndrome se ha descrito en los pacientes VIH+ con menos frecuencia de la esperada³¹.

La presencia de un 10% pacientes con hipotiroidismo primario y un 23% de positividad a los anticuerpos antiperoxidasa en una serie de 119 pacientes, hace sugerir a los autores que el proceso inflamatorio del tiroides podría ser secundario a las infecciones oportunistas o al propio VIH⁹⁸.

Los niveles de T3 y T4 se han encontrado normales en algunos estudios en adultos^{31,52}, sin diferencias con controles sanos⁵¹ y en niños⁵⁴, estando correlacionadas con la edad⁶² y con el peso para la edad⁶⁰.

Lo Presti y col describieron como única alteración específica del SIDA, un aumento progresivo de la TBG, con descenso progresivo de la rT3 y T3 total normal, permaneciendo normales la TSH y la T4. Al mismo tiempo, correlacionaron niveles disminuidos de T3 con un aumento de la mortalidad en pacientes con neumonía por *P. carinii*⁹⁹.

Estudios posteriores parecen confirmar esas alteraciones. Así, se ha asociado la progresión de la infección con un aumento del 44% de la TBG, la cual tenía correlación inversa con el recuento de células CD4+ y el nivel de DHEA-S y con una disminución de la relación T4/TBG, manteniendo

dentro de la normalidad los niveles de T4, T3 y TSH¹⁰⁰ El aumento de la TBG es confirmado en otros estudios, en relación con niveles elevados de T4 en las fases avanzadas^{101,102}, y con una correlación negativa entre la cifra de linfocitos CD4 y la concentración de TBG¹⁰² o en relación con una disminución de T4, rT3 y T4/TBG⁵¹. El aumento de la TBG también se ha encontrado en niños³⁶.

Con respecto a los niveles de T3, aparecen dentro de la normalidad en algunos estudios^{31,32,98,102}, y disminuidos en otros^{7,30,99,103}. Los pacientes hospitalizados tenían concentraciones menores que los ambulatorios^{99,102} indicando una mayor severidad clínica. Los niveles de T3 en la infección VIH disminuyen globalmente menos que en otros pacientes con enfermedades graves y similar pronóstico⁹⁹. La explicación podría estar en el aumento de la TBG o en la menor inhibición de la producción periférica de T3 por citocinas como el TNF, que se encuentra elevado en la infección por el VIH^{102,104}.

Los niveles de rT3 están disminuidos en todos los estadios^{51,98,99,102}, en contraste con el aumento que aparece en el síndrome eutiroideo enfermo, apareciendo antes de que disminuyan los niveles de T3.

Cuando se han realizado estudios mediante la prueba de la TRH, la respuesta de la TSH y de las hormonas tiroideas ha sido generalmente normal, con pocos casos de hipotiroidismo primario, en los que la TSH basal estaba elevada y la respuesta a la TRH era exagerada^{7,36,103}.

En relación con los fármacos que toman los pacientes VIH+, la administración de ketoconazol se ha asociado a hipotiroidismo primario en dos pacientes con candidiasis mucocutánea crónica¹⁰⁵. La rifampicina aumenta el aclaramiento de T4 por inducción de enzimas microsomales hepáticas y podría ocasionar hipotiroidismo en pacientes con la reserva funcional tiroidea comprometida¹⁰⁶. El interferón α se ha relacionado con el desarrollo de hipertiroidismo e hipotiroidismo autoinmunes^{107,108}.

En resumen, los hallazgos más característicos en los infectados por el VIH son un aumento de

la TBG, una T3 normal, una rT3 disminuida y un eje hipófisis-tiroides con una regulación pseudohipotiroides¹⁰⁹. Las alteraciones funcionales tiroideas parecen ser un predictor de la gravedad del SIDA³⁰, pudiendo estar directamente relacionadas con el deterioro nutricional del paciente¹¹⁰.

GLANDULAS SUPRARRENALES

Los datos sobre la función adrenocortical tras el uso de drogas narcóticas resultan contradictorios. En heroinómanos activos⁸⁴ y en tratamiento con metadona¹⁹, algunos investigadores encuentran cifras normales de cortisol sérico basal y postestímulo de la ACTH normales, mientras que para otros se encuentran descendidos los niveles de cortisol¹¹¹ y/o la respuesta a la ACTH¹¹². En los consumidores de cocaína, no se han encontrado variaciones significativas del cortisol¹⁴.

En la enfermedad por VIH, se prestó desde el principio atención a la corteza suprarrenal, puesto que muchas manifestaciones clínicas son similares a la insuficiencia suprarrenal. Es el órgano endocrino, que se afecta con más frecuencia en el SIDA, entre el 30-70%, en distintos estudios autopsicos^{79,113,114}, donde aparecen diferentes lesiones y grados de inflamación suprarrenal. Sin embargo, las alteraciones clínicas suprarrenales aparecen en menor proporción, un 5%, que en las autopsias^{114,115}.

En los estudios autopsicos, la adrenalitis por citomegalovirus es el hallazgo mas frecuente^{79,87,116,117}, pudiendo afectar mas severamente a la médula que a la corteza⁷⁹. La incidencia de la infección por CMV podría estar incrementada en pacientes que recibieran tratamiento con corticoides¹¹⁸ y se han descrito casos de adrenalitis letal¹¹⁹. Otros gérmenes encontrados son micobacterias¹¹³ (avium intracelulare, tuberculosis), criptococos, toxoplasma, pneumocistis, herpes simple¹²⁰, histoplasma, amebas¹²¹ y nocardias^{79,122,113,114}. Así mismo, se ha comprobado que el propio VIH puede infectar células suprarrenales cultivadas in vitro¹²³. Entre las lesiones no infecciosas, la más frecuente es la deplección lipídica de la corteza que aparece en el 100%⁷⁹. Otras lesiones son el sarcoma de Kaposi^{79,114}, linfomas¹²⁴, hemorragias, trombosis adrenal¹¹⁴, tumores del músculo

liso^{125,126}, adenomas¹²⁷ y carcinomas^{128,129}. La necrosis de la médula suprarrenal se presenta con frecuencia^{113,117,130} y se ha descrito la hemorragia masiva en algunos casos de Síndrome de Waterhouse-Friderichsen¹³¹.

Se ha descrito un incremento en la aparición de tumores de músculo liso en los niños VIH+¹³², siendo mas frecuentes en éstos que en adultos¹²⁶. Su aparición es excepcional en la glándula suprarrenal, donde se han descrito pocos casos, tanto benignos^{125,133,134}, como malignos¹³⁵. No se conoce su patogénesis, aunque se ha involucrado al virus de Epstein-Barr al haberse encontrado en dichos tumores¹³⁶, estando descrita su aparición en los inmunodeprimidos, pero no en los inmunocompetentes¹³⁷.

El carcinoma suprarrenal, un tumor poco frecuente, se ha descrito en varias ocasiones, pero no se ha detectado un aumento de su incidencia en la infección por el VIH^{128,129}.

Función glucocorticoide

No hay muchos estudios que relacionen la clínica y las alteraciones bioquímicas con las lesiones histológicas encontradas. El grado de destrucción de la corteza suprarrenal no supera el 70 % en los estudios postmortem, cuando se sabe, que para que la clínica de insuficiencia suprarrenal haga su aparición, es necesaria una destrucción del 80-90 % de la corteza⁷⁹. Este hecho, sugiere la existencia de otros factores que disminuyan la función de la corteza suprarrenal. Una opción sería la actividad autoinmune, que no sería un fenómeno infrecuente en los individuos VIH+¹³⁸. De manera específica, Salim y col encontraron anticuerpos contra las suprarrenales en un 45% de los pacientes con SIDA, por lo cual podría existir adrenalitis autoinmune en algunos casos de insuficiencia suprarrenal en los individuos VIH+¹³⁹.

Otras posibilidades son la existencia de factores que alteraran la producción de cortisol, directa o indirectamente a través del hipotálamo e hipófisis^{140,141} por acción sobre las células suprarrenales¹⁴²,

por el incremento de los receptores glucocorticoides en las células mononucleares y por la resistencia a la acción periférica del cortisol⁴⁴.

El cortisol sérico basal en individuos VIH+ asintomáticos se ha detectado con niveles mas altos¹¹⁵, más bajos⁷ o similares^{34,143} que en controles VIH-. En los pacientes con SIDA se han descrito elevados⁴¹ o normales^{31,34,115} comparados con pacientes infectados en un estadio menos evolucionado. Villette y col estudiando el ritmo circadiano, observaron que los niveles medios de cortisol durante las 24 horas, son significativamente mas altos (aún dentro de cifras normales) en los individuos VIH+, independientemente del estadio, que en controles no infectados. Al mismo tiempo tenían un descenso de la DHEA y DHEA-S y una disminución del nivel de ACTH, concordante con el aumento del cortisol³³. En un estudio longitudinal de 2 años de duración, el cortisol basal no mostró diferencias entre los pacientes VIH+ (estadios II/III y IV) y controles sanos, ni al principio ni al final del estudio, aunque el nivel de ACTH había aumentado significativamente en los pacientes VIH+ a los 24 meses, sugiriendo una disminución en la capacidad funcional de la corteza suprarrenal³⁴.

Azar and Melby estimulando con CRH ovina a pacientes infectados, encuentran una disminución de la reserva hipofisaria en un 25%, una reserva corticosuprarrenal disminuida con respuesta de la ACTH inapropiadamente normal en otro 25% y una respuesta normal en el 50% restante⁴⁰. Otros estudios han encontrado un menor porcentaje de respuestas subnormales de la ACTH y del cortisol en pacientes en los que la respuesta al ACTH había sido normal^{39,42,52}. Estos datos nos hablan de la existencia tanto de disfunciones hipofisarias como suprarrenales.

La respuesta al test de estimulación con ACTH, para el estudio de la reserva suprarrenal, presenta resultados variables en distintos estudios. Es normal en individuos VIH+ en diferentes estadios^{31,34} y sin diferencias entre ellos³⁴. Hay estudios con una respuesta normal pero significativamente disminuida con respecto a controles sanos^{7,143} o controles con otras enfermedades crónicas¹⁴⁴ y está disminuida en un porcentaje variable en otros^{7,31,41,115}. El porcentaje de respuesta

alterada es muy variable en los distintos trabajos publicados, 8%^{30,31}, 20%¹⁴⁵, 44%³⁸. La razón de esta variabilidad podría estar en la diferente situación clínica de los pacientes estudiados en los diversos estudios.

En un estudio retrospectivo de la función suprarrenal en pacientes con sospecha de insuficiencia suprarrenal, se confirmó el diagnóstico en el 22%, después de medir el cortisol plasmático basal y estimulado con la ACTH. Todos estaban severamente inmunodeprimidos, con CD4+ < 50 cels/mm³ y todos habían sido diagnosticados de una enfermedad que podía ocasionar insuficiencia suprarrenal. El 85% de los pacientes de este subgrupo tenían un nivel de cortisol basal por debajo de 275 nmol/l, frente a solo un 2% del subgrupo sin insuficiencia suprarrenal¹⁴⁶.

El cortisol libre urinario se ha encontrado similar entre pacientes VIH+ con o sin síntomas sospechosos de insuficiencia suprarrenal y controles sanos, aunque en el grupo con síntomas de insuficiencia suprarrenal se correlacionó con el cortisol basal y postestímulo con ACTH incrementado¹⁴⁴. Otro estudio encuentra cifras mas elevadas, aunque no significativas en individuos asintomáticos con respecto a pacientes con SIDA³³. Así mismo, en pacientes VIH+ con resistencia a los glucocorticoides se ha descrito el cortisol urinario mas elevado que en pacientes VIH+ sin resistencia a los mismos y en éstos, mas que en controles sanos, cuando los linfocitos CD4+ < 50 cels/mm³¹⁴⁷.

Hay pocos estudios en niños, habiéndose encontrado niveles descendidos de cortisol basal cuando los linfocitos CD4+ eran <200⁶⁰, normales³⁶ o elevados^{37,148}. La respuesta del cortisol a la ACTH fue normal o ligeramente elevada con respecto a niños sanos³⁶.

La gran variabilidad de resultados, a veces contradictorios, podría ser debido a diferencias en el tipo de pacientes, empleo de drogas, estadio de la enfermedad, procesos intercurrentes, la edad y el estrés. También hay que tener en cuenta, que el origen de estas alteraciones puede encontrar en el

hipotálamo, en la hipófisis o en la corteza suprarrenal. La presencia de resistencia a los glucocorticoides y la producción de diversas citocinas por el sistema inmune son otras situaciones a tener en cuenta.

Función mineralocorticoide

Con respecto a la función mineralocorticoide, también se han publicado hallazgos variables. Así, la aldosterona sérica basal se ha encontrado disminuida en individuos VIH+ asintomáticos y con buena respuesta al estímulo con ACTH⁷, mientras que se ha descrito dentro de la normalidad en pacientes VIH+ sintomáticos^{41,148}. En individuos asintomáticos VIH+ se ha encontrado un aumento de la actividad de la renina plasmática, con disminución de la aldosterona y de la enzima convertidora de angiotensina con respecto a controles sanos⁷. La secreción de aldosterona tras un estímulo con la ACTH, postura o con furosemina no presentó diferencias entre los distintos estadios de la infección y los controles en varios estudios^{7,30,32,148}, tanto en adultos como en niños¹⁴⁸. En un estudio longitudinal de 2 años de duración, aunque el pico medio de respuesta de la aldosterona en los individuos infectados era similar a los controles, la capacidad de secreción estaba significativamente disminuida en el estadio IV con respecto al II/III a los 2 años. Además, había una respuesta alterada de la aldosterona al estímulo con ACTH, más frecuente en el estadio IV, que en el II/III³⁴. En otro estudio, la aldosterona urinaria disminuía al ir progresando la infección hasta un 70%¹⁰⁰

El hipoaldosteronismo puede presentarse de manera aislada, con los niveles de cortisol basal y postestímulo con la ACTH normales¹⁴⁹ y preceder a la insuficiencia suprarrenal completa. Puede ser hipo o hiperreninémico. Se han descrito varios casos de hipoaldosteronismo hiporreninémico, con función glucocorticoidea normal y en su aparición se ha implicado al cotrimoxazol, captopril, heparina y beta-bloqueantes^{150,151,152}.

El hipoaldosteronismo hiperreninémico, se ha explicado tanto por la destrucción de la corteza

suprarrenal por infecciones oportunistas o neoplasias¹⁵³, como por una situación de adaptación inespecífica a enfermedades crónicas y graves, en las cuales, la estereoidogénesis suprarrenal se desviaría para mantener la síntesis de cortisol a expensas de la aldosterona y de los andrógenos¹⁵⁴.

Los valores de deoxicorticosterona, corticosterona y 18 hidroxí-corticosterona han sido normales o disminuidos, tanto basal como tras estímulo con ACTH^{7,38,148}, pudiendo existir una disfunción de la vía 17-desoxi en los pacientes infectados, que sería más intensa en los pacientes con SIDA que en los menos evolucionados⁷.

Función androgénica

La función androgénica se altera precozmente en la infección por el VIH. Descensos significativos de la DHEA y de la DHEA-S aparecen en los estadios iniciales, aumentando esa disminución en los estadios más avanzados y estableciéndose una correlación positiva con el descenso de los linfocitos CD4+^{33,100,155,156}. Los niveles medios de ambos andrógenos, en un análisis del ritmo circadiano, se encuentran disminuidos en los pacientes VIH+ asintomáticos con respecto a los controles sanos³³. En estudios prospectivos se ha descrito una buena correlación entre los niveles de DHEA presentes en individuos VIH+ asintomáticos y su evolución a SIDA, por lo que se ha propuesto como un marcador independiente de progresión de la enfermedad^{155,156,157}. Sin embargo, en un estudio longitudinal con pacientes hemofílicos que tenían determinados los niveles de DHEA-S antes y varios años después de la seroconversión, la DHEA-S se encontraba disminuida tanto antes como después de infectarse y sin diferencias estadísticamente significativas¹⁵⁸. Los autores interpretan que la DHEA-S podría ser un marcador del grado de salud y no del grado de infección.

Pocos estudios se han realizado midiendo la DHEA y DHEA-S después del estímulo con ACTH. Así, en un estudio en mujeres VIH+ la DHEA-S se encontró disminuida de forma basal y tras estimular la glándula suprarrenal comparando con mujeres sanas¹⁵⁹. En niños VIH+ sintomáticos,

Oberfield y col encontraron niveles de DHEA basal y postestímulo con ACTH iguales que en niños controles sanos¹⁴⁸.

Influencias farmacológicas

No podemos olvidar que existen diversos fármacos que se administran a estos pacientes, que pueden interferir sobre la función adrenal. La inhibición de la estereidogénesis a través de las enzimas del citocromo P450 es realizada por el ketoconazol, el itraconazol y la suramina. El ketoconazol es el fármaco que con mas frecuencia se asocia a la insuficiencia suprarrenal, siendo su acción generalmente reversible y dosis dependiente¹⁶⁰. Con el itraconazol se ha comunicado de manera excepcional la inhibición reversible de la síntesis de cortisol e hipokaliemia, al ser administrado a altas dosis¹⁶¹. La suramina, que se empleó inicialmente porque interfería la transcriptasa inversa, también inhibe las enzimas del citocromo P450¹⁶². Se usó poco tiempo al producir muchos efectos secundarios, incluida la insuficiencia suprarrenal¹⁶³

El acetato de megestrol, un progestágeno con actividad anabolizante y orexígeno, se ha utilizado para incrementar el peso en los pacientes con caquexia. También tiene actividad glucocorticoidea con capacidad de frenación sobre la hipófisis, como se demuestra por el descenso de la ACTH y del cortisol basal y por el aplanamiento de la respuesta del cortisol al ACTH mientras se estaba en tratamiento con él^{164,165}. Como consecuencia, se han descrito tanto casos de insuficiencia suprarrenal tras suspender bruscamente su administración después de tratamientos prolongados^{164,165}, como casos de síndrome de Cushing, que remitieron al suprimirlo^{166,167}. La rifampicina, la fenitoína y los opiáceos aumentan el catabolismo del cortisol y por tanto van a disminuir su biodisponibilidad¹⁶⁸. Estas acciones farmacológicas hacen aumentar el riesgo de que aparezca una insuficiencia suprarrenal en pacientes con la función suprarrenal marginal. Por eso, cuando sea necesario su utilización, debería pensarse en administrar suplementos de corticoides en los pacientes que tengan enfermedades intercurrentes y cuando se suspenda, hacerlo de forma gradual.

A partir de 1997 se publicaron varios artículos sobre la aparición de un síndrome de pseudo-Cushing en individuos VIH+ que presentaban una alteración de la distribución del tejido adiposo, con acúmulos grasos fundamentalmente en tronco y con la característica giba de búfalo dorsocervical^{169,170}. Sin embargo, al realizar el estudio suprarrenal, no se encontraban los hallazgos bioquímicos característicos del síndrome de Cushing, mientras que se asociaba con la presencia de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos^{171,172}. Su etiología se relacionó con los tratamientos antiretrovirales, especialmente con los inhibidores de las proteasas, siendo confirmada por estudios posteriores y pasando a denominarse síndrome de lipodistrofia o de redistribución de la grasa corporal¹⁷³. Los inhibidores de las proteasas pueden inhibir el citocromo P-450, lo que podría llevar a un incremento de los efectos glucocorticoides en los adipocitos, en ausencia de cortisolemias elevadas¹⁷⁴.

Se han descrito cambios en la relación cortisol/DHEA en hombres VIH+ que presentan tanto malnutrición como lipodistrofia¹⁷⁵. La relación cortisol/DHEA se ha encontrado aumentada en los varones tratados con antiretrovirales que desarrollan la lipodistrofia, en comparación con aquellos que no la desarrollan. Este aumento se correlaciona negativamente con el nivel de linfocitos CD4 y la masa grasa.

Mecanismos patogénicos

Todas estas alteraciones pueden tener varias explicaciones. La primera sería la adaptación de la estereidogénesis suprarrenal a enfermedades crónicas y graves¹⁵⁴. En esta situación se inhiben las vías androgénica y mineralcorticoide para dar prioridad a la glucocorticoide. Como consecuencia de esa inhibición, va a aparecer el hipercortisolismo y el hipoandrogenismo, que son los dos aspectos más destacados, aunque el hipoaldosteronismo hiperreninémico también ha sido descrito en esta circunstancia¹⁷⁶. Otra explicación sería la presencia de un síndrome de resistencia periférica a los glucocorticoides, en el cual encontramos un hipercortisolismo con una clínica de insuficiencia

suprarrenal. Esta resistencia aparece de forma secundaria a un aumento en la densidad de los receptores de glucocorticoides en las células mononucleares y a la vez, con una afinidad muy baja por los mismos¹⁷⁷.

La infección crónica por el VIH, el propio VIH, las infecciones oportunistas y las neoplasias podrían desencadenar una serie de mecanismos que partiendo de la afectación del sistema inmune, éste puede secretar citocinas y otras sustancias inmunomoduladoras^{178,179}, alterarían la secreción corticosuprarrenal, en cualquier punto del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal^{4,11}.

La interleucina 1 (IL-1) es una citocina producida por los macrófagos, los cuales son estimulados por el factor de necrosis tumoral¹⁸⁰, y podría actuar, a nivel hipotalámico liberando la hormona estimuladora de ACTH²⁸, a nivel hipofisario estimulando las células corticotropas²⁹ y a nivel suprarrenal estimulando la síntesis de cortisol¹⁷⁹. El propio VIH podría actuar indirectamente, pues la proteína gp120 de su envoltura proteica, estimula la síntesis de IL-1 en el cerebro de ratas¹⁸¹. El interferón sintetizado en los linfocitos humanos, se encuentra aumentado en los individuos VIH+¹⁸² y se ha comprobado que estimula la producción de cortisol en los cultivos celulares¹⁷⁸.

La función suprarrenal también podría ser inhibida como resultado de la actuación policlonal de linfocitos B, la producción de anticuerpos anticélulas adrenales¹³⁹ y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)¹⁸³. El TNF- α es sintetizado por los monocitos y podría estimular la liberación de ACTH por las células hipofisarias, y a la vez, se ha demostrado que en cultivos de células suprarrenales es capaz de inhibir la producción de cortisol estimulada por la ACTH¹⁸⁴. También se ha encontrado elevado en el síndrome de resistencia a los glucocorticoides.

Los glucocorticoides y el sistema inmune se encuentran estrechamente relacionados, siendo importante que recordemos brevemente algunas de sus interacciones.

Existen 2 tipos distintos de linfocitos T cooperadores: cooperadores T1 (Th1) y cooperadores

T2 (Th2). Los linfocitos Th1 secretan $\text{IFN}\gamma$ e IL-2 (citocinas de tipo 1) encargadas de promover la inmunidad celular. Los linfocitos Th2 secretan IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10 (citocinas de tipo 2) que estimulan la activación de los linfocitos B y la producción de anticuerpos. La activación de la respuesta Th1 inhibe la respuesta Th2 y viceversa. Esta reciprocidad está mediada por la secreción cruzada de citocinas reguladoras. Así, el $\text{IFN}\gamma$ suprime a los linfocitos Th2, mientras que las IL-4 e IL-10 suprimen a los Th1. De esta forma, el sistema inmune regula su respuesta en función del tipo de agentes agresores, ya que la respuesta tipo 1 se activa ante patógenos asociados con células y parásitos, mientras que la respuesta tipo 2 se activa con patógenos no celulares y toxinas¹⁸⁵.

Un desequilibrio en la producción de las citocinas tipo 1 y 2 se ha encontrado en la infección por el VIH, llegando a ser las últimas predominantes en los estadios avanzados de la enfermedad¹⁸⁶. Los glucocorticoides inhiben la producción de IL-1 (actúa como coestimulador de la activación de los linfocitos T) y de las citocinas proinflamatorias IL-2 e $\text{IFN}\gamma$. También se ha demostrado que favorecen la producción de citocinas tipo 2 y que son sinérgicas con la IL-4 en diferenciar los linfocitos T en células plasmáticas productoras de IgE, la cual está aumentada en la infección VIH. Es importante destacar, que las condiciones que incrementan la producción de los glucocorticoides, están haciendo disminuir la síntesis de los andrógenos y que la DHEA tiene un efecto antiglucocorticoide y estimula la síntesis de las citocinas tipo 1^{147,185}.

Las alteraciones clínicas o subclínicas en los niveles de los glucocorticoides, como consecuencia de la estimulación suprarrenal, podrían ocasionar una alteración inicial en la secreción de las citocinas, con un cambio hacia las de tipo 2, que posteriormente se autoperpetuaría. Dos aspectos muy importantes se derivan de esta situación. El primero, que el incremento de los glucocorticoides y el predominio de las citocinas tipo 2 podrían actuar de forma sinérgica en la replicación del VIH. El segundo, que se podrían activar los mecanismos de la muerte celular programada, puesto que los glucocorticoides inducen la aparición de los receptores PCD en linfocitos T maduros e inmaduros,

mientras que IL-2, IFN γ e IL-12 bloquean estos receptores y IL-4 e IL-10 podrían estimularlos.

En resumen, la insuficiencia suprarrenal clínica no es frecuente en los pacientes con SIDA, pero es importante saber reconocer a los que tienen más riesgo de desarrollarla, como pueden ser los pacientes con infección diseminada por CMV, tuberculosis, administración de ketoconazol, acetato de megestrol, rifampicina, fenitoína y opiáceos, presencia de síntomas constitucionales no explicados (astenia, anorexia, pérdida de peso, hipotensión postural o no) y alteraciones bioquímicas como hiponatremia e hiperpotasemia. La prueba de elección sería la estimulación con ACTH sintética para determinar la reserva suprarrenal⁴.

La terapéutica será la administración de glucocorticoides en los pacientes en quienes se demuestre la insuficiencia suprarrenal y en los que no pudiendo excluirse, se encuentren en situación clínica grave.

GONADAS

Los varones heroínómanos activos y los tratados con metadona, presentan frecuentemente niveles de testosterona en suero disminuidos¹⁸⁷, que no han sido confirmados en otros estudios¹⁸⁸. Los niveles de estrógenos se han encontrado normales o disminuidos en los varones heroínómanos^{111,188}. En las mujeres heroínómanas se ha descrito el hipoestronismo con niveles bajos de gonadotropinas¹⁷ y con respuesta normal de la FSH y normal de la LH al estímulo con la GnRH⁴³. Estos hallazgos indican un hipogonadismo hipogonadotrópico de origen hipotálamico, y que podría explicarse por la administración de heroína por vía parenteral. Tras la deshabituación los niveles de estas hormonas vuelven a la normalidad¹⁸⁹.

En los varones VIH+, los estudios autópsicos han demostrado una elevada incidencia de afectación testicular, ya sea por infecciones oportunistas o por neoplasias¹⁹⁰. Como infecciones oportunistas se han encontrado CMV¹⁹¹, *Toxoplasma gondii*¹⁹², *Mycobacterias*^{190,192}, *Histoplasma capsulatum*¹⁹³, *Haemophylus influenzae*¹⁹⁴, *Pseudomona aeruginosa*¹⁹¹ y *Escherichia coli*¹⁹¹, apareciendo en algunas ocasiones mas de un germen. Clínicamente pueden ser silentes o manifestarse como orquitis agudas (supuradas o no), que con frecuencia se acompañan de epididimitis^{191,193,194}. En el epidídimo también se ha hallado la presencia del VIH, tanto en niños como en adultos, por lo que podría ser un órgano diana¹⁹⁵.

La incidencia de tumores testiculares parece estar incrementada, a expensas del seminoma, que es el tumor maligno más frecuente del testículo^{196,197}. No están claras las razones de su incremento y no parece que sean más agresivos por la inmunodepresión, pues el tratamiento convencional, tiene similar eficacia en varones con o sin infección por el VIH^{198,199,200}. Otras neoplasias testiculares

detectadas infrecuentemente son los tumores de células de Leydig²⁰¹ y de células de Sertoli²⁰².

En ausencia y sin relación con estas alteraciones, la histología testicular demuestra disminución o ausencia de la espermatogénesis, hipoplasia de las células de Leydig, engrosamiento de la túnica propia, proliferación de la íntima de los vasos e infiltrado mononuclear inflamatorio^{87,203}. Estas lesiones se han relacionado con la acción directa del propio VIH en el testículo²⁰⁴ o con las alteraciones secundarias en el eje hipotálamo-hipófisis-testicular, que aparecen en pacientes con enfermedades graves sistémicas y malnutridos²⁰⁵.

En el ovario que ha sido escasamente estudiado, se han notificado la ooforitis por CMV en mujeres premenopáusicas^{206,207} y un carcinoma que fue controlado con el mismo tratamiento oncológico que una mujer VIH-²⁰⁸.

Diversos estudios, indican que el hipogonadismo es la primera manifestación endocrina en la infección por el VIH y como consecuencia clínica, los infectados pueden presentar disminución de la libido, impotencia, pérdida de peso y de la masa muscular, caída del vello y ginecomastia^{30,31,32,209}. Desde que se inició la terapia antirretroviral activa (HAART) su frecuencia ha disminuido, aunque sigue siendo una complicación frecuente (20%) en los pacientes que siguen dicha terapia²¹⁰. Se ha descrito una ginecomastia transitoria con niveles normales de testosterona, estrona, estradiol y prolactina y con la función hepática normal, que se ha atribuido a una hiperplasia mamaria inducida por el VIH²¹¹.

Dobs y col correlacionan el descenso de la testosterona con la deplección linfocitaria y la pérdida de peso, considerando que dependería del estadio evolutivo mas que de la acción directa del VIH y podría servir como marcador pronóstico de la evolución³¹. En este estudio, las concentraciones de gonadotropinas estaban inadecuadamente normales para los niveles de testosterona y el estímulo con GnRH producía un aumento normal de las mismas, llegando a la conclusión de que el origen del

hipogonadismo sería una disfunción hipotalámica de GnRH.

Estudiando los ritmos circadianos, Villette y col³³ encontraron niveles de testosterona normales o elevados con un ritmo normal en estados precoces o asintomáticos. Al progresar la enfermedad, los ritmos circadianos se pierden y los niveles séricos de testosterona total y libre, DHEA, DHEA-S descienden^{7,31,33} manteniéndose los de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) normales en cualquier estadio^{7,31}.

Croxon y col.⁵⁵ en un estudio en homosexuales VIH+, encontraron cifras de testosterona disminuidas, LH y FSH elevadas, SHBG normales y prolactina elevadas, los cuales sugieren un hipogonadismo primario. Se intenta explicar éste por la liberación de citocinas por las células fagocitarias, que inhibirían la respuesta testicular a la LH. La interleucina 1 en cifras elevadas puede inhibir el transporte de gonadotropinas al interior de las células de Leydig y la estereoidogénesis en estas células²¹². La IL-1 inhibe la respuesta de las células de Leydig in vivo y el incremento de citocinas, podría ser responsable de la falta de respuesta del testículo.

La SHBG se ha descrito aumentada en adultos²¹³ y podría justificar que los niveles de testosterona total se mantuvieran normales, mientras que los de testosterona libre estuvieran disminuidos, por lo que esta última sería más sensible para detectar el hipogonadismo en los pacientes VIH⁶⁷.

Las mujeres infectadas por el VIH también presentan una disminución de la testosterona total y libre con respecto a mujeres sanas y en un estudio para comparar el tratamiento con testosterona transdérmica, el incremento de la testosterona fue menor en las mujeres VIH+ que en las sanas. Este hecho se interpretó por un aumento del aclaramiento o una disminución de la absorción de la testosterona²¹⁴.

La administración de fármacos también puede alterar la función testicular. El ketoconazol

disminuye la secreción de testosterona, con niveles bajos de testosterona total y libre, y produce oligospermia, azoospermia y ginecomastia, en los tratamientos prolongados^{215,216}. El ganciclovir también se ha asociado con niveles bajos de testosterona²¹⁷.

La pérdida de peso y de masa muscular se ha relacionado no solo con la disminución de testosterona^{66,67}, sino también con el aumento del TNF- α e IL-6²¹⁸. El incremento del TNF- α favorece la apoptosis celular en los linfocitos, por lo que se han iniciado tratamientos sustitutivos con andrógenos con los objetivos de mejorar la situación clínica y nutricional y de reducir la apoptosis celular²¹⁸. En un estudio realizado en varones, el tratamiento con testosterona transdérmica incrementó el nivel de testosterona total, libre y dihidrotestosterona, el cual se correlacionó con el aumento de la masa libre de grasa⁶⁶.

En el HGDS realizado entre niños hemofílicos infectados y sanos, al comparar los niveles de testosterona ajustados a la edad entre ambos no se encontraron diferencias, aunque al comparar los niños infectados con CD4+<200 cels/mm³ y CD4+>200 cels/mm³, se encontraron significativamente más bajos en los primeros⁶². Dado que existía un retraso en el desarrollo sexual en los adolescentes infectados, que tardaban más en iniciar el estadio I y en alcanzar el estadio V de Tunner⁶⁵, la ausencia de disminución en los niveles de testosterona, se podría explicar por una alteración en el cociente testosterona transportada/libre con un incremento en la SHBG, la cual ha sido encontrada en adultos²¹³.

PARATIROIDES Y METABOLISMO FOSFOCALCICO

Las alteraciones histopatológicas de las glándulas paratiroides son raras, habiéndose encontrado lesión por CMV⁸⁷ y *Pneumocystis carinii*⁸⁹ en infecciones diseminadas.

La hipercalcemia es poco frecuente en los pacientes con SIDA y cuando aparece, está casi siempre relacionada con un proceso infeccioso, neoplásico o granulomatoso asociado^{6,180,219}. Así, se han descrito tres casos de hipercalcemia asociada a infección diseminada por CMV, con concentraciones bajas de PTH y calcitriol y con buena respuesta a la calcitonina sugiriéndose que la causa sea un aumento de la resorción osteoclástica ósea inducida por el CMV o el VIH^{220,221}.

El virus linfotropo de células T humano tipo I (HTLV-I), un retrovirus asociado a linfomas y leucemias de células T y que puede coinfectar con el VIH, puede producir hipercalcemia por el aumento de la reabsorción ósea mediada por linfocinas, como la interleucina 2²²² o una proteína relacionada con la PTH²²³, sin encontrarse aumentos séricos de la PTH y la 1-25 dihidroxivitamina D²²⁴.

El foscarnet puede inducir la aparición de hipercalcemia, siendo una rara complicación cuyo origen no está aún aclarado^{225,226}. Su evolución es generalmente benigna, aunque ocasionalmente puede producir sintomatología²²⁷.

El linfoma y la hipercalcemia se asocian frecuentemente al contener las células tumorales la enzima vitamina D 1-hidroxilasa, que realiza la conversión de 25 hidroxivitamina D en 1-25 dihidroxivitamina D. Esta aparece aumentada en el suero de pacientes con linfoma asociado o no al

SIDA²²⁸.

La hipocalcemia es mas frecuente que la hipercalcemia en los pacientes con SIDA²¹⁹, pudiendo ser su origen multifactorial. Las causas que producen las hipocalcemias son la reducción de la concentración sérica de albúmina, el incremento del calcio transportado por la albúmina secundario al aumento de ácidos grasos libres circulantes, la resistencia a la PTH, la deficiencia de vitamina D por mala absorción intestinal, las enfermedades agudas o graves, la insuficiencia renal aguda o crónica, las sepsis y el efecto secundario de los fármacos utilizados^{229,230}. También se ha descrito un caso de hipoparatiroidismo sintomático con disminución de la PTH, sin que se pudiera demostrar lesión paratiroidea tumoral o por una infección diferente al VIH. No había historia familiar de hipoparatiroidismo u otra enfermedad autoinmune, por lo que solo se podía involucrar al VIH como el agente causal²³¹.

La anfotericina B, los aminoglucósidos y la pentamidina aumentan las pérdidas renales de magnesio por lesiones de nefrotoxicidad, acompañadas generalmente de otras alteraciones electrolíticas favoreciendo la aparición de la hipocalcemia^{232,233}. Aunque es generalmente asintomática, puede llegar a presentar tetania²³⁴. El foscarnet puede inducir la aparición de una hipocalcemia, a veces sintomática con episodios de tetania^{235,236}, existiendo una relación inversa entre la dosis de foscarnet y la fracción ionizada del calcio sérico. Se ha sugerido como mecanismo, la formación de complejos entre el foscarnet y el calcio ionizado, que disminuirían la fracción ionizada y causarían hipocalcemia²³⁷. También se ha referido un caso de tetania tras la administración simultánea de foscarnet y pentamidina, justificándose por el sinergismo de ambos fármacos para ocasionar hipocalcemia²³⁸. El ketoconazol puede interferir en la formación de 1-25 dihidroxivitamina D y ocasionar hipocalcemia secundaria a su déficit²³⁹.

METABOLISMO HIDROCARBONADO

El páncreas puede ser lesionado por infecciones oportunistas, neoplasias, drogas tóxicas y tal vez, por acción directa del VIH. Los estudios autópsicos^{240,241,242} en pacientes con SIDA han demostrado lesiones pancreáticas en un elevado porcentaje, siendo las más frecuentes las debidas a CMV, toxoplasma, criptococo, cándida, sarcoma de Kaposi, linfoma, cistoteatonecrosis y pancreatitis. Las hiperamilasemias son frecuentes, habiéndose descrito macroamilasemias debidas a complejos inmunoglobulina-amilasa. Sin embargo, las manifestaciones clínicas son infrecuentes²⁴¹.

Se han descrito pocos casos de diabetes mellitus insulín dependiente sin anticuerpos antiisletos pancreáticos o antiinsulina, y con la capacidad de secreción de insulina parcialmente conservada^{243,244,245}. Da la impresión de que exista una correlación negativa entre la DMID y la infección por el VIH, y como los linfocitos CD4+ son parte importante en la mediación del daño insular, se ha sugerido que el descenso de los linfocitos CD4+ protegería al islote pancreático²⁴⁶. En este sentido, se ha publicado el caso de un diabético tipo 1, que 3 meses después de ser diagnosticado de SIDA, suspendió la administración de insulina durante varios meses y cuando lo reanudó fue a dosis inferiores a la previas y con un nivel de péptido C dentro de la normalidad²⁴⁷. Vendrell y col²⁴⁴. opinan lo contrario, que el VIH podría ser el agente lesional de la célula β pancreática.

Las alteraciones en el metabolismo glucídico, con mas frecuencia la hipoglucemia que la hiperglucemia, pueden aparecer como consecuencia de insuficiencia renal, inanición, sepsis, fármacos o la interacción entre ellos. La pentamidina utilizada en el tratamiento y la profilaxis de la neumonía por *P. carinii*, es la causa mas frecuente de alteraciones en la regulación de la glucosa^{248,249,250}.

En un estudio sobre 128 pacientes VIH+ que recibieron tratamiento con pentamidina, el 38% presentaron alteraciones en la glucemia. La hipoglucemia aparecía a los pocos días de iniciado el tratamiento, mientras que la hiperglucemia aparecía al cabo de varias semanas y en casi la mitad de los casos fue precedida de hipoglucemia²⁵¹. La pentamidina tiene un efecto citolítico sobre las células beta produciendo una liberación inicial de insulina que aumenta al insulinemia, seguida de una lesión irreversible de las células B con insulinopenia^{248,251}. Esta citotoxicidad se relaciona con las dosis elevadas, con el aumento de la creatinina al finalizar el tratamiento, con la mala situación clínica previa y con la necesidad de corticoides y con las reacciones de nefrotoxicidad^{249,250,251}.

La hipoglucemia puede aparecer en cualquier momento del tratamiento por vía parenteral y ser asintomática y breve o larga y prolongada, pudiendo aparecer también durante su administración por vía inhalatoria en los tratamientos de mantenimiento^{251,252,253}.

El diagnóstico de la diabetes mellitus no se realizó con posterioridad a episodios hipoglucémicos previos, ni siempre por la sintomatología cardinal o una determinación glucémica rutinaria^{251,254}, sino que también lo fue al presentar un coma cetoacidótico^{245,248,249} o una acidosis láctica. Por ello se aconseja que se monitorizen los niveles de glucemia, sobre todo al inicio del tratamiento.

La diabetes mellitus que aparece va a necesitar ser tratada con insulina en la mayor parte de los casos²⁵¹. En estos casos, la insulina y el péptido C sérico basales²⁵⁵ y postestímulo con glucagón^{249,254}, van a estar descendidos, lo que nos indica una lesión persistente de las células β pancreáticas. No obstante, se ha publicado un caso de diabetes mellitus transitoria, que había sido controlada con sulfonilureas, lo que fue interpretado como la recuperación de una lesión inhibitoria, no lítica, de la célula β con mantenimiento de la reserva funcional²⁵².

El acetato de megestrol, derivado progestágeno utilizado para combatir la anorexia en pacientes

con cáncer y SIDA, produce un aumento de la resistencia insulínica e hiperglucemia secundaria que es reversible al suspender su administración^{256,257,258}, habiéndose descrito casos de diabetes mellitus en pacientes con el síndrome de caquexia asociada al SIDA^{256,259}.

El cotrimoxazol puede provocar hipoglucemias en pacientes con insuficiencia renal, aunque no se han descrito en los pacientes con SIDA.

La 2-3 didanosina (ddl) también ha sido descrita como causante de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, aunque su incidencia es baja (0'6%) en un estudio con 7806 pacientes VIH+ diseñado para valorar la seguridad de dicho fármaco²⁶⁰. Las alteraciones que se presentaron, fueron hipoglucemias, hiperglucemias y diabetes mellitus y no precisaron suspender la medicación. No obstante, se han publicado casos de diabetes insulínica independiente con cetoacidosis y normalización de la glucemia al suspender su administración²⁶¹ y de diabetes mellitus en situación hiperosmolar que continuó el tratamiento insulínico tras su suspensión²⁶². La pancreatitis aguda es una de las complicaciones más frecuentes del tratamiento con didanosina²⁶⁰, la cual puede acompañarse de trastornos del metabolismo hidrogenado^{263,264}.

La somatostatina, que se ha utilizado en el tratamiento de la diarrea relacionada con el SIDA, puede alterar la tolerancia a la glucosa y se ha publicado un caso de coma diabético no cetósico en un paciente VIH+²⁶⁵.

Los inhibidores de las proteasas (indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir) también pueden producir alteraciones en el metabolismo de la glucosa, desde hiperglucemias leves a diabetes mellitus con cetoacidosis^{266,267}. Cuando se han administrado en pacientes con diabetes conocida, ocasiona un mal control de las glucemias, que mejora al suspender su administración²⁶⁸. Inicialmente se propuso que el mecanismo por el cual podía aparecer la hiperglucemia, sería la

inhibición de la proteasa que convierte proinsulina en insulina²⁶⁹. Este mecanismo no ha sido demostrado en estudios posteriores²⁷⁰.

Los inhibidores de las proteasas también se han relacionado con el síndrome de lipodistrofia o redistribución de la grasa corporal, en el cual se ha comprobado la presencia de resistencia a la insulina, con aumento de los niveles séricos de proinsulina, insulina, péptido C, glucagón y la relación glucagón/insulina, así como del colesterol y triglicéridos^{271,272,273}. También presentan un aumento de la grasa visceral y aumento del peso, que se han correlacionado con la resistencia a la insulina. Se ha demostrado mediante clamp euglucémico, que la producción post-absortiva de glucosa se encuentra aumentada y que tanto la capacidad de la insulina de suprimir la producción hepática de glucosa y la lipólisis, como la captación periférica estimulada de glucosa se encuentran disminuidas²⁷⁴.

Estos hallazgos son más frecuentes en los pacientes VIH+ tratados con inhibidores de la proteasa que desarrollan la lipodistrofia, que en los que no la desarrollan^{270,271,272,273}. Así mismo, la presencia de hepatitis C crónica, coexistente con la infección por el VIH, se ha informado como un factor que favorece el desarrollo de resistencia a la insulina y las alteraciones en la distribución de la grasa en pacientes que reciben tratamiento con los inhibidores de la proteasa²⁷⁵.

Los efectos secundarios de los fármacos empleados para el tratamiento de la infección por el VIH constituyen la principal causa que altera el metabolismo hidrocarbonado, por lo que la de glucemia debería de terminarse regularmente en los mismos.

METABOLISMO LIPIDICO

Se han descrito distintas alteraciones lipídicas en los individuos VIH+. Hipertrigliceridemia^{276,277,278}, descensos en el colesterol y sus fracciones^{279,280}, elevación del porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados con descenso de los niveles de ácido oleico y sin variación en los niveles de ácidos grasos totales²⁸¹, alteración del cociente ácido esteárico/oleico, que se encuentra disminuido en los leucocitos y hematíes²⁸², y aumentado en el suero²⁸¹, son los hallazgos encontrados en los pacientes con SIDA.

Se ha sugerido que la alteración lipídica se debería a efecto directo del retrovirus, desarrollo de diversas infecciones oportunistas o la producción de citocinas por parte de los linfocitos o macrófagos, con capacidad de modular el metabolismo lipídico. El factor de necrosis tumoral y la interleucina 1 han sido implicados como causa de las alteraciones del metabolismo lipídico, aunque sus concentraciones en el suero son frecuentemente normales, y no se correlacionan directamente con el aumento de la lipólisis en los pacientes con SIDA^{182,283}. El interferón alfa se encuentra a menudo elevado en el suero de los pacientes sin infección oportunista activa y sus niveles se correlacionan directamente con los de triglicéridos en los pacientes con SIDA^{277,284}.

El descenso del colesterol total y de sus fracciones, HDL y LDL, se ha descrito en los pacientes asintomáticos, conservando el nivel de los triglicéridos normales²⁸⁰. Este descenso lo correlacionan con el aumento de la beta2-microglobulina (un marcador de la función inmunitaria) y por eso se ha sugerido que la hipocolesterolemia sería un útil marcador del progreso de la enfermedad.

Hall y Col.²⁷⁹ describen como primer hallazgo la reducción del HDL-colesterol, cuando el nivel

de CD4 se encuentra entre 400-800/mm³. El descenso del colesterol total y la hipertrigliceridemia aparecerían con un recuento de CD4 entre 200-400/mm³.

La hipertrigliceridemia del SIDA aparece por el incremento en su producción y por la disminución del aclaramiento. Estas modificaciones se explican por la movilización de ácidos grasos periféricos y la síntesis hepática de triglicéridos mediados por citocinas u otros mecanismos desconocidos. No se ha encontrado correlación con el grado de adelgazamiento que estos pacientes presentan²⁷⁸. La hipertrigliceridemia seguiría aumentando con el grado de severidad de la enfermedad, sugiriendo que sería un factor de mal pronóstico en estos pacientes^{3,276,285}.

Dezube y col.²⁸⁶ administrando pentoxifilina han reducido los niveles del factor de necrosis tumoral y de los triglicéridos y han detenido la pérdida de peso, que se reanudó al disminuir las dosis. Mildvan y col²⁷⁷ administrando zidovudina han encontrado descensos del interferón endógeno (citocina que se relaciona con la patofisiología del SIDA) y de los triglicéridos correlacionándolos con la severidad de la enfermedad (nivel de CD4, antigenemia HIV-p24), con un discreto aumento del BMI y con el aumento de la supervivencia. Consideran que el interferón y los triglicéridos se podrían emplear como marcadores de la respuesta a la zidovudina u otros antivirales en la infección por el VIH. Hay que esperar, sin embargo, a profundizar y confirmar estas investigaciones.

Los inhibidores de la proteasa son causa de aumentos en los triglicéridos, LDL-colesterol y lipoproteínlipasa. Sin embargo, son factores de confusión la alteración lipídica que ocasiona la infección VIH y la relación de los inhibidores de la proteasa con el síndrome de lipodistrofia o redistribución de la grasa corporal, en el cual la resistencia a la insulina que aparece también es productora de alteraciones en el metabolismo lipídico²⁸⁷. Sin embargo, los inhibidores de la proteasa podrían influir directamente al unirse a la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad, alterar la captación hepática de VLDL y quilomicrones²⁸⁷.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Como ya se ha comentado en la introducción, desde que en 1984 se describieran los primeros casos de insuficiencia suprarrenal secundaria a la infección por el VIH^{288,145}, se han descrito alteraciones anatómicas y funcionales de las glándulas suprarrenales, que no siempre se han correlacionado entre sí^{1,2,3,4}. Así, en diversos estudios autopsicos, se han encontrado lesiones anatomopatológicas en las suprarrenales con elevada frecuencia, que sin embargo, no se acompañaban de la alteración clínica correspondiente^{79,113}. Por otra parte, distintos autores han estudiado la función suprarrenal en pacientes VIH+, encontrando alteraciones diversas, sin que los resultados obtenidos sean concordantes entre sí^{5,7,30,31,32}.

Por eso, nos proponemos realizar un estudio transversal sobre una muestra de pacientes con infección por el VIH, agrupándolos según sus categorías evolutivas, para valorar su función corticosuprarrenal, en situación basal y tras el estímulo con ACTH, con el fin de comparar las alteraciones encontradas en dichos grupos evolutivos y relacionarlas con la situación clínica e inmunológico derivada de la propia infección por el VIH.

HIPÓTESIS CONCEPTUAL: La función corticosuprarrenal se encuentra alterada en la infección por el VIH, siendo esta alteración mas frecuente e intensa al progresar la enfermedad.

HIPÓTESIS OPERATIVA: Las variables que miden la función suprarrenal (ACTH, cortisol, actividad de renina plasmática, aldosterona y sulfato de dihidroepiandrosterona) muestran valores mas alterados en los grupos evolutivos más avanzados de la infección por el VIH.

HIPÓTESIS NULA: Las diferencias observadas entre las variables que miden la función

corticosuprarrenal, en los distintos grupos evolutivos de la infección por el VIH son debidas al azar (es decir, no hay diferencias estadísticamente significativas, al no obtener la $p < 0.05$).

En caso de poder rechazar la hipótesis nula, porque las diferencias observadas sean estadísticamente significativas ($p < 0.05$), aceptaremos la hipótesis alternativa que equivale a la hipótesis operativa y conceptual

OBJETIVO GENÉRICO: Comparar la función suprarrenal en pacientes con la infección por el VIH, agrupados en las categorías evolutivas (clínicas e inmunológicas) según la clasificación del CDC-1993.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1-Comparar las variables que miden la función corticosuprarrenal en la situación basal (ACTH, cortisol, actividad de renina plasmática, aldosterona y sulfato de dihidroepiandrosterona), entre las categorías evolutivas (clínicas e inmunológicas) de la infección por el VIH.

2-Comparar las variables que miden la función corticosuprarrenal, en respuesta al estímulo con ACTH (cortisol, aldosterona y sulfato de dihidroepiandrosterona), entre las categorías evolutivas (clínicas e inmunológicas) de la infección por el VIH.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño de este trabajo, es un estudio transversal en el cual vamos a agrupar a los pacientes VIH+ según las categorías evolutivas (clínicas e inmunológicas), de la clasificación del Central Diseases Control de Atlanta, de 1993, (CDC-93)¹² (tabla 3). En todos los pacientes se realiza un estudio de la función de la corteza suprarrenal en situación basal y tras estímulo con ACTH sintética (Synacthen 250 µg®), a los 30 y 60 minutos de su administración, es decir, realizando una intervención (prueba funcional).

Tabla 3: *Clasificación de la infección por el VIH (CDC-93)*

CATEGORIAS INMUNOLOGICAS	CATEGORIAS CLINICAS		
Nivel de Linfocitos T CD4+	A <i>Asintomáticos</i>	B <i>Síntomas leves o moderados</i>	C <i>SIDA</i>
> 500 células/mm ³	A1	B1	C1
200-500 células/mm ³	A2	B2	C2
< 200 células/mm ³	A3	B3	C3

Hemos estudiado prospectivamente, entre 1993 y 1995, antes de la era “HAART”, a 41 pacientes con infección por el VIH, que previamente aceptaron voluntariamente someterse a la prueba funcional. Los pacientes fueron diagnosticados mediante la positividad a los anticuerpos antiVIH (ELISA) y realizando la confirmación con el método Western-Blood y se encontraban en seguimiento por la Unidad de VIH/SIDA del Servicio de Infecciosas del H.M.C. Universitario Gómez Ulla de Madrid.

Todos los pacientes del estudio tenían realizadas previamente, la historia clínica y exploración física, radiografías, fórmula sanguínea y recuento, VSG, bioquímica sanguínea, estudio de poblaciones linfocitarias e inmunoglobulinas y la valoración clínica, atendiendo a la presencia de signos o complicaciones propias de la infección por el VIH. Con dichos datos, cada paciente fue incluido en alguna de las categorías evolutivas, clínicas e inmunológicas, de la clasificación del CDC-93 (tabla 3).

Con objeto de facilitar la explicación y comprensión vamos a denominar a cada una de las 6 categorías que constituyen dicha clasificación como se indica a continuación:

<i>Categorías clínicas</i>	
Categoría A (Asintomáticos)	<i>Grupo A</i>
Categoría B (Síntomas leves/moderados)	<i>Grupo B</i>
Categoría C (SIDA)	<i>Grupo C</i>
<i>Categorías inmunológicas</i>	
Linfocitos T CD4 > 500 células/mm ³	<i>Grupo 1</i>
Linfocitos T CD4 200-500 células/mm ³	<i>Grupo 2</i>
Linfocitos T CD4 < 200 células/mm ³	<i>Grupo 3</i>

No se incluyeron pacientes terminales, que estuvieran recibiendo ketoconazol o corticoides, ni que los hubieran recibido en los últimos 3 meses. Los pacientes siguieron una dieta libre en régimen ambulatorio.

DETERMINACIONES

A todos los pacientes del estudio se les realizó una extracción de sangre en situación basal, para determinar las siguientes variables en suero: ACTH, cortisol, actividad de renina plasmática (ARP), aldosterona y DHEA-S. Estas hormonas fueron analizadas en el Servicio de Medicina Nuclear del H.M.C.Gomez Ulla, en el cual, los valores basales normales son los que se indican en la tabla siguiente.

Tabla 4: *Valores normales de referencia para las determinaciones hormonales basales*

Valores normales de referencia	
Cortisol (RIA ICN Biomedicals)	81-223 ng/ml.
ACTH (RIA de Nichols)	3-91 pg/ml.
Aldosterona (RIA de Sorin Biomédica)	63-215 ng/ml.
ARP (RIA de Sorin Biomédica)	0,3-4,8 ng/ml.
DHEA-S (RIA de DPC):	Mujer 856-4435 ng/ml. Varón 888-4309 ng/ml.

A continuación, a todos los pacientes se les realizó la prueba de estimulación con ACTH sintética (0'25 mg de Synacthen®) por vía intravenosa, obteniéndose muestras de sangre a los 30 y 60 minutos de su administración, para determinar en el suero Cortisol, Aldosterona y DHEA-S. Se considera una respuesta normal del cortisol al estímulo con ACTH, cuando la cortisolemia aumenta por encima de 200 ng/ml.

La prueba se inició entre las 8'40 y las 11'00 horas, encontrándose los pacientes en decúbito supino desde una hora antes de su inicio y hasta finalizar la misma y colocándoles una cánula intravenosa 30 minutos antes de iniciarla.

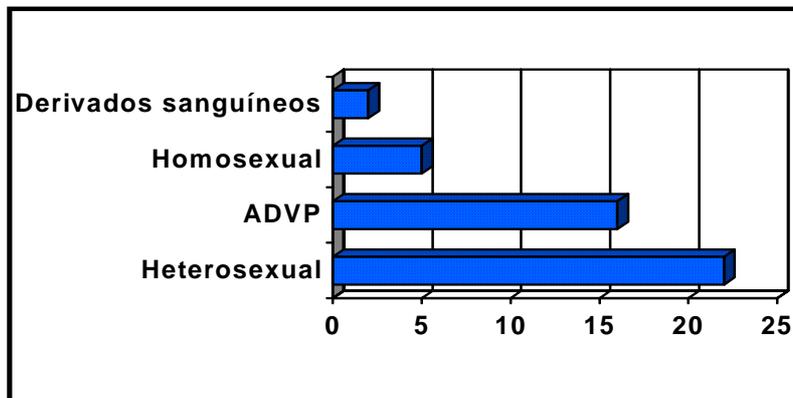
Para hacer el estudio estadístico, se empleó un PC, con el programa bioestadístico RSIGMA/1990 de Horus Hardware SA, con su manual de referencia y la obra de J.L. Carrasco, "El método estadístico en la investigación médica"²⁸⁹. realizándose los siguientes cálculos:

1. Estadística básica
2. Comparación de las medias de los parámetros determinados, para cada categoría evolutiva de la enfermedad, mediante el análisis de la varianza en bloque (ANOVA) para un factor y en caso de resultar significativa o casi significativa, se realizó la determinación particularizada de la diferencia entre las medias mediante la prueba de Newman-Keuls.
3. Comparación de las variables cualitativas (frecuencias) mediante la prueba de chi cuadrado.
4. Comparación de las medias de cada hormona estimulada, entre los tres tiempos determinados (basal, 30 y 60 minutos), en conjunto y para cada categoría evolutiva de la enfermedad, mediante el ANOVA 1 factor repetido, (prueba que compara medias pareadas cuando hay varios grupos) y en caso de resultar significativo, se realizó la determinación particularizada de la diferencia entre las medias mediante la prueba de Newman-Keuls.

RESULTADOS

Hemos estudiado a 41 pacientes que aceptaron voluntariamente someterse al estudio funcional, por eso existe un sesgo en la vía de contagio, ya que hay pocos ADVP. Por sexo, son 31 varones (75,6%) y 10 mujeres (24,4%). La edad media es de $33,5 \pm 9,5$ años (rango 18-56 años). Según los factores de riesgo y teniendo en cuenta que en cuatro casos se admitían dos posibles vías de contagio, se distribuyen en 16 ADVP (39%), 22 heterosexuales (53'6%), 5 homosexuales (12,1%) y 2 por derivados sanguíneos (4'8%).

Gráfica 1: Factores de riesgo



Los pacientes se distribuyen, en las nueve categorías evolutivas que se constituyen con la clasificación del CDC-93, como se muestra en la tabla 5. En ésta, podemos comprobar como los pacientes se distribuyen de forma bastante equilibrada entre las tres categorías clínicas, A, B y C, con 16, 12 y 13 pacientes respectivamente y con una frecuencia cercana al tercio en cada una de ellas. Sin embargo, en relación con las categorías inmunológicas existe un desequilibrio, al distribuirse 9, 15 y 17

pacientes en los grupos 1, 2 y 3 respectivamente, que en frecuencia constituye un poco menos de la cuarta parte en el grupo 1 y casi la mitad en el grupo 3, que es el más severamente inmunodeprimido.

Tabla 5: *Distribución de los pacientes según la clasificación del Central Control Diseases (U.S.A.) de 1993*

Nº DE LINFOCITOS T-CD4+	CATEGORIAS CLÍNICAS			Totales
	A (grupo A)	B (grupo B)	C (grupo C)	
CD4 > 500/mm ³ (grupo 1)	7	2	0	9 (22%)
CD4 200-500/mm ³ (grupo 2)	7	5	3	15 (36'5%)
CD4 < 200/mm ³ (grupo 3)	2	5	10	17 (41'5%)
Totales	16 (39'1%)	12 (29'3%)	13 (31'7%)	41 (100%)

En la tabla 6 se recoge la frecuencia de las alteraciones funcionales de la secreción basal. En ella se puede apreciar que la secreción de ACTH basal es normal en casi la totalidad de los pacientes VIH+ estudiados (95'1%), mientras que aproximadamente la mitad de los pacientes van a presentar alteraciones de la secreción basal del cortisol (51%), de la aldosterona (44%), de la renina (39%) y de la DHEA-S (49%).

Tabla 6: *Frecuencia de alteraciones de la secreción basal*

	ACTH	CORTISOL	ALDOSTERONA	ARP	DHEA-S
Disminuido	0	7 (17'1%)	13 (31'8%)	5 (12'2%)	16 (39%)
Normal	39 (95'1%)	20 (48'8%)	23 (56'1%)	25 (61%)	21 (51'2%)
Aumentado	2 (4'9%)	14 (34'1%)	5 (12'2%)	11 (26'8%)	4 (9'8%)

Las alteraciones más frecuentemente observadas en nuestra casuística son el aumento de la secreción basal del cortisol (34'1%), la disminución de la aldosterona (31'8%) y de la DHEA-S (39%), que aparecen en aproximadamente la tercera parte de los enfermos estudiados y el aumento de la ARP (26'8%)

en una cuarta parte de los mismos. Colocadas en su orden de frecuencia, las alteraciones basales que aparecen son:

- a) disminución de la DHEA-S en un 39%.
- b) aumento del cortisol en un 34'1%.
- c) disminución de la aldosterona en un 31'8%.
- d) aumento de la ARP en un 26'8%.
- e) disminución del cortisol en un 17'1%.
- f) disminución de la ARP y aumento de la aldosterona en un 12'2%.
- g) aumento de la DHEA-S en un 9'7%.

Los valores de las medias \pm desviación estandar (DS) de todos los parámetros hormonales determinados, para cada una de las categorías clínicas e inmunológicas, se exponen en las tablas 7 y 9 respectivamente. En ellas podemos observar que existe una gran dispersión de datos, que se aprecia en la elevada desviación estandar, especialmente con respecto a la ACTH, ARP y DHEA-S. En la columna de la derecha de cada tabla, se presenta el resultado de la comparación mediante ANOVA 1 factor, con el nivel de significación obtenido. En los casos en que ANOVA fue significativo ($p < 0'05$) o casi significativo ($p < 0'1$), se realizó la comparación de medias mediante la prueba de Newman-Keuls, cuyos resultados se muestran en las tablas 8 y 10. Estos resultados se describen con mas detalle en los apartados correspondientes a cada hormona.

Tabla 7: Medias \pm D.S. de los parámetros hormonales de la función suprarrenal según los grupos clínicos. Comparación mediante ANOVA 1 factor

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	ANOVA
	n=16	n=12	n=13	
ACTH	27 \pm 19	44 \pm 61	20 \pm 9	ns
Cortisol basal	146 \pm 103	219 \pm 114	165 \pm 93	ns
Cortisol 30'	284 \pm 209	316 \pm 153	330 \pm 175	ns
Cortisol 60'	278 \pm 176	420 \pm 214*	355 \pm 138**	ns
ARP	2'50 \pm 2'02	2'78 \pm 3'50	3'61 \pm 4'00	ns
Aldosterona basal	98 \pm 69	110 \pm 75	167 \pm 103	p<0'1
Aldosterona 30'	315 \pm 174	382 \pm 237	357 \pm 220	ns
Aldosterona 60'	311 \pm 201	393 \pm 232*	350 \pm 159**	ns
Incremento aldosterona	260 \pm 158	363 \pm 253	226 \pm 152	ns
DHEA-S basal	2535 \pm 1684	2049 \pm 1598	1172 \pm 1707	ns
DHEA-S 30'	2955 \pm 1852	2089 \pm 1756	893 \pm 1092	p<0'01
DHEA-S 60'	2661 \pm 1400	2039 \pm 1902*	932 \pm 1064**	p<0'05

* n=11

** n=12

Tabla 8: Comparación mediante la Prueba de Newman-Keuls de las medias \pm D.S de los parámetros hormonales de la función suprarrenal, según los grupos clínicos con nivel de significación.

		Significación
Aldosterona basal grupo A	Aldosterona basal grupo B	ns
Aldosterona basal grupo A	Aldosterona basal grupo C	ns
Aldosterona basal grupo B	Aldosterona basal grupo C	ns
DHEA-S 30' grupo A	DHEA-S 30' grupo B	ns
DHEA-S 30' grupo A	DHEA-S 30' grupo C	p<0'01
DHEA-S 30' grupo B	DHEA-S 30' grupo C	ns
DHEA-S 60' grupo A	DHEA-S 60' grupo B	ns
DHEA-S 60' grupo A	DHEA-S 60' grupo C	p<0'05
DHEA-S 60' grupo B	DHEA-S 60' grupo C	ns

Tabla 9: Medias \pm D.S. de los parámetros hormonales de la función suprarrenal, según los grupos inmunológicos. Comparación mediante ANOVA 1 factor.

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	ANOVA
	n=9	n=15	n=17	
ACTH	41 \pm 66	28 \pm 29	25 \pm 14	ns
Cortisol basal	207 \pm 144	140 \pm 88	185 \pm 94	ns
Cortisol 30'	362 \pm 160	281 \pm 205	302 \pm 171	ns
Cortisol 60'	419 \pm 237	302 \pm 183	336 \pm 127*	ns

ARP	3'78 \pm 3'26	1'52 \pm 1'66	3'73 \pm 3'76	p<0'1
Aldosterona basal	106 \pm 65	89 \pm 77	162 \pm 92	p<0'05
Aldosterona 30'	468 \pm 191	275 \pm 178	348 \pm 214	p<0'1
Aldosterona 60'	389 \pm 186	299 \pm 224	368 \pm 176*	ns
Incremento aldosterona	388 \pm 180	263 \pm 211	236 \pm 170	ns

DHEA-S basal	2681 \pm 1641	1749 \pm 1780	1766 \pm 1717	ns
DHEA-S 30'	3393 \pm 1626	1862 \pm 1898	1499 \pm 1513	p<0'05
DHEA-S 60'	2989 \pm 1477	1931 \pm 1760	1354 \pm 1275*	p<0'01

* n=15

Tabla 10: Comparación mediante la Prueba de Newman-Keuls de las medias \pm D.S. de los parámetros hormonales de la función suprarrenal, según los grupos inmunológicos con nivel de significación.

		Significación
ARP grupo 1	ARP grupo 2	ns
ARP grupo 1	ARP grupo 3	ns
ARP grupo 2	ARP grupo 3	p<0'05
Aldosterona basal grupo1	Aldosterona basal grupo2	ns
Aldosterona basal grupo1	Aldosterona basal grupo3	ns
Aldosterona basal grupo 2	Aldosterona basal grupo 3	p<0'05
Aldosterona 30' grupo1	Aldosterona 30' grupo2	ns
Aldosterona 30' grupo1	Aldosterona 30' grupo3	ns
Aldosterona 30' grupo2	Aldosterona 30' grupo3	ns
DHEA-S 30' grupo 1	DHEA-S 30' grupo 2	p<0'05
DHEA-S 30' grupo 1	DHEA-S 30' grupo 3	p<0'05
DHEA-S 30' grupo2	DHEA-S 30' grupo3	ns
DHEA-S 60' grupo1	DHEA-S 30' grupo2	ns
DHEA-S 60' grupo 1	DHEA-S 60' grupo 3	p<0'05
DHEA-S 60' grupo 2	DHEA-S 60' grupo 3	ns

Las frecuencias y el porcentaje de las distintas alteraciones suprarrenales en las determinaciones basales, agrupadas según los grupos clínicos e inmunológicos se muestran en las tablas 11 y 13 respectivamente. La comparación de los porcentajes entre los distintos grupos clínicos e inmunológicos, mediante χ^2 que han resultado con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) o casi significativas ($p < 0.1$), se muestran en las tablas 12 y 14. Estos resultados se describen con mas detalle en los apartados correspondientes a cada hormona.

Tabla 11: *Frecuencia y porcentaje de las alteraciones en las determinaciones basales de la función suprarrenal según las categorías clínicas*

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
	n = 16	n = 12	n = 13
Cortisol basal			
Disminuido	5 31%	0 0%	2 15%
Normal	7 44%	6 50%	7 54%
Elevado	4 25%	6 50%	4 31%
ACTH			
Disminuida	0 0%	0 0%	0 0%
Normal	16 100%	10 83%	13 100%
Elevada	0 0%	2 17%	0 0%
Aldosterona basal			
Disminuida	8 50%	4 33%	1 8%
Normal	8 50%	7 58%	8 61%
Elevada	0 0%	1 9%	4 31%
ARP			
Disminuida	1 7%	2 17%	2 15%
Normal	11 67%	7 58%	7 54%
Elevada	4 27%	3 25%	4 31%
DHEA-S basal			
Disminuida	2 12.5%	4 33%	10 77%
Normal	12 75%	7 58%	2 15%
Elevada	2 12.5%	1 9%	1 8%

Tabla 12: *Comparación de los porcentajes de las alteraciones en la función suprarrenal según las categorías clínicas mediante χ^2 . Se muestran solo las comparaciones que presentan un nivel de significación de $p < 0.1$.*

			SIGNIFICACIÓN
Cortisol disminuido	Grupo A	Grupo B	p<0'01
Aldosterona disminuida	Grupo A	Grupo C	p<0'01
Aldosterona disminuida	Grupo B	Grupo C	p<0'1
Aldosterona elevada	Grupo A	Grupo C	p<0'05
DHEA-S disminuida	Grupo A	Grupo C	p<0'001
DHEA-S disminuida	Grupo B	Grupo C	p<0'05
DHEA-S normal	Grupo A	Grupo C	p<0'001
DHEA-S normal	Grupo B	Grupo C	p<0'05

Tabla 13: *Frecuencia y porcentaje de las alteraciones en las determinaciones basales de la función suprarrenal según las categorías inmunológicas*

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
	n = 9	n = 15	n = 17
Cortisol basal			
Disminuido	2 22%	3 20%	2 12%
Normal	4 44%	9 60%	7 41%
Elevado	3 34%	3 20%	8 47%
ACTH			
Disminuida	0 0%	0 0%	0 0%
Normal	8 89%	14 93%	17 100%
Elevada	1 11%	1 7%	0 0%
Aldosterona basal			
Disminuida	3 34%	8 53%	2 12%
Normal	6 67%	5 33%	12 70%
Elevada	0 0%	2 14%	3 18%
ARP			
Disminuida	0 0%	3 20%	2 12%
Normal	7 78%	10 67%	8 47%
Elevada	2 22%	2 13%	7 41%
DHEA-S basal			
Disminuida	0 0%	8 53%	8 47%
Normal	8 89%	5 33%	8 47%
Elevada	1 11%	2 14%	1 6%

Tabla 14: *Comparación de los porcentajes de las alteraciones en la función suprarrenal según las categorías inmunológicas mediante χ^2 . Se muestran solo las comparaciones que presentan un nivel de significación de $p < 0.1$.*

			Significación
Aldosterona disminuida	Grupo 2	Grupo 3	p<0'01
Aldosterona normal	Grupo 1	Grupo 2	p<0'1
Aldosterona normal	Grupo 2	Grupo 3	p<0'05
Aldosterona elevada	Grupo 1	Grupo 3	p<0'1
ARP disminuida	Grupo 1	Grupo 2	p<0'1
ARP normal	Grupo 1	Grupo 2	p<0'1
ARP elevada	Grupo 2	Grupo 2	p<0'1
DHEA-S disminuida	Grupo 1	Grupo 2	p<0'001
DHEA-S disminuida	Grupo 1	Grupo 3	p<0'001
DHEA-S normal	Grupo 1	Grupo 2	p<0'001
DHEA-S normal	Grupo 1	Grupo 3	p<0'001

La respuesta del cortisol, aldosterona y DHEA-S al estímulo con cosintropina se compara entre las medias correspondientes a los tres tiempos determinados (basal, 30 y 60 minutos), realizando ANOVA 1 factor repetido para muestras pareadas de las medias \pm desviación estandar de la muestra completa y de cada grupo clínico e inmunológico por separado. Los resultados se exponen en las tablas 15, 17 y 19, mostrándose en la columna de la derecha de cada tabla el nivel de significación obtenido. En los casos en que ANOVA fue significativo ($p < 0.05$) se realizó la comparación de las medias mediante la prueba de Newman-Keuls, cuyos resultados se muestran en las tablas 16 y 18. Estos resultados se describen con mas detalle en los apartados correspondientes a cada hormona.

Tabla 15: *Prueba de la ACTH. Comparación mediante ANOVA 1 factor repetido de las medias \pm DS de la respuesta del cortisol según los grupos clínicos e inmunológicos.*

	n	Cortisol basal	Cortisol 30'	Cortisol 60'	ANOVA
MUESTRA COMPLETA	39	175 \pm 108	318 \pm 179	342 \pm 180	p<0'001
GRUPO A	16	146 \pm 103	284 \pm 209	278 \pm 176	p<0'001
GRUPO B	11	228 \pm 115	333 \pm 147	420 \pm 203	p<0'001
GRUPO C	12	163 \pm 97	349 \pm 167	355 \pm 139	p<0'01
GRUPO 1	9	207 \pm 144	362 \pm 160	419 \pm 237	p<0'01
GRUPO 2	15	140 \pm 88	281 \pm 205	302 \pm 183	p<0'01
GRUPO 3	15	190 \pm 98	328 \pm 166	336 \pm 127	p<0'001

Tabla 16: *Prueba de la ACTH. Comparación mediante la prueba de Newman-Keuls de las medias \pm DS de la respuesta del cortisol según los grupos clínicos e inmunológicos. Se muestran las comparaciones con nivel de significación de p<0'1*

			Significación
MUESTRA COMPLETA	Cortisol 60'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 30'	Cortisol basal	p<0'01
GRUPO A	Cortisol 60'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 30'	Cortisol basal	p<0'01
GRUPO B	Cortisol 60'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 30'	Cortisol basal	p<0'05
	Cortisol 60'	Cortisol 30'	p<0'05
GRUPO C	Cortisol 60'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 30'	Cortisol basal	p<0'01
GRUPO 1	Cortisol 60'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 30'	Cortisol basal	p<0'01
GRUPO 2	Cortisol 60'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 30'	Cortisol basal	p<0'01
GRUPO 3	Cortisol 60'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 30'	Cortisol basal	p<0'01

Tabla 17: Prueba de la ACTH. Comparación mediante ANOVA 1 factor repetido de las medias \pm DS de la respuesta de la aldosterona según los grupos clínicos e inmunológicos

	n	Aldosterona basal	Aldosterona 30'	Aldosterona 60'	ANOVA
MUESTRA COMPLETA	39	121 \pm 88	158 \pm 205	346 \pm 197	p<0'001
GRUPO A	16	98 \pm 69	315 \pm 174	311 \pm 201	p<0'001
GRUPO B	11	104 \pm 76	395 \pm 244	344 \pm 232	p<0'001
GRUPO C	12	169 \pm 107	379 \pm 214	350 \pm 159	p<0'001
GRUPO 1	9	106 \pm 65	468 \pm 191	389 \pm 186	p<0'001
GRUPO 2	15	89 \pm 77	275 \pm 178	299 \pm 234	p<0'001
GRUPO 3	15	163 \pm 98	372 \pm 215	368 \pm 177	p<0'001

Tabla 18: Prueba de la ACTH. Comparación mediante la prueba de Newman-Keuls de las medias \pm DS de la respuesta de la aldosterona según los grupos clínicos e inmunológicos. Se muestran las comparaciones con nivel de significación de $p<0'1$

			Significación
MUESTRA COMPLETA	Aldosterona 60'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 30'	Aldosterona basal	p<0'01
GRUPO A	Aldosterona 60'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 30'	Aldosterona basal	p<0'01
GRUPO B	Aldosterona 60'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 30'	Aldosterona basal	p<0'01
GRUPO C	Aldosterona 60'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 30'	Aldosterona basal	p<0'01
GRUPO 1	Aldosterona 60'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 30'	Aldosterona basal	p<0'01
GRUPO 2	Aldosterona 60'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 30'	Aldosterona basal	p<0'01
GRUPO 3	Aldosterona 60'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 30'	Aldosterona basal	p<0'01

Tabla 19: *Prueba de la ACTH. Comparación mediante ANOVA 1 factor repetido de las medias \pm DS de la respuesta de la DHEA-S según los grupos clínicos e inmunológicos*

	n	DHEA-S basal	DHEA-S 30'	DHEA-S 60'	ANOVA
MUESTRA COMPLETA	39	1959 \pm 1739	2043 \pm 1793	1953 \pm 1611	ns
GRUPO A	16	2535 \pm 1684	2955 \pm 1852	2661 \pm 1400	ns
GRUPO B	11	1924 \pm 1613	1902 \pm 1712	2039 \pm 1902	ns
GRUPO C	12	1224 \pm 1703	957 \pm 1115	932 \pm 1064	ns
GRUPO 1	9	2681 \pm 1641	3393 \pm 1626	2989 \pm 1477	ns
GRUPO 2	15	1749 \pm 1780	1862 \pm 1898	1931 \pm 1760	ns
GRUPO 3	15	1737 \pm 1751	1414 \pm 1405	1354 \pm 1255	ns

CORTISOL

Las **frecuencias** y los **porcentajes de las alteraciones del cortisol basal** según los **grupos clínicos**, se muestran en la tabla 20, mientras que las comparaciones de los porcentajes mediante χ^2 , entre todos los grupos se muestran en la tabla 21, presentando el nivel de significación estadística en la columna de la derecha. En ellas, comprobamos como el cortisol se encuentra **disminuido** en cinco pacientes del grupo A, en ninguno del grupo B y en dos del grupo C, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) entre los grupos A y B. Se encuentra **normal** en siete pacientes del grupo A, en seis pacientes del grupo B y en siete del grupo C, sin diferencias estadísticas entre ellos. Se encuentra **elevado** en cuatro pacientes del grupo A, en seis pacientes del grupo B y en cuatro pacientes del grupo C, sin que existan diferencias significativas entre ellos. En conjunto y dependiendo del grupo clínico, el cortisol se encuentra normal en el 44-54%, se encuentra elevado en el 25-50% y disminuido en el 15-31% de los pacientes.

Tabla 20: *Frecuencia y porcentaje de las alteraciones del cortisol basal según las categorías clínicas.*

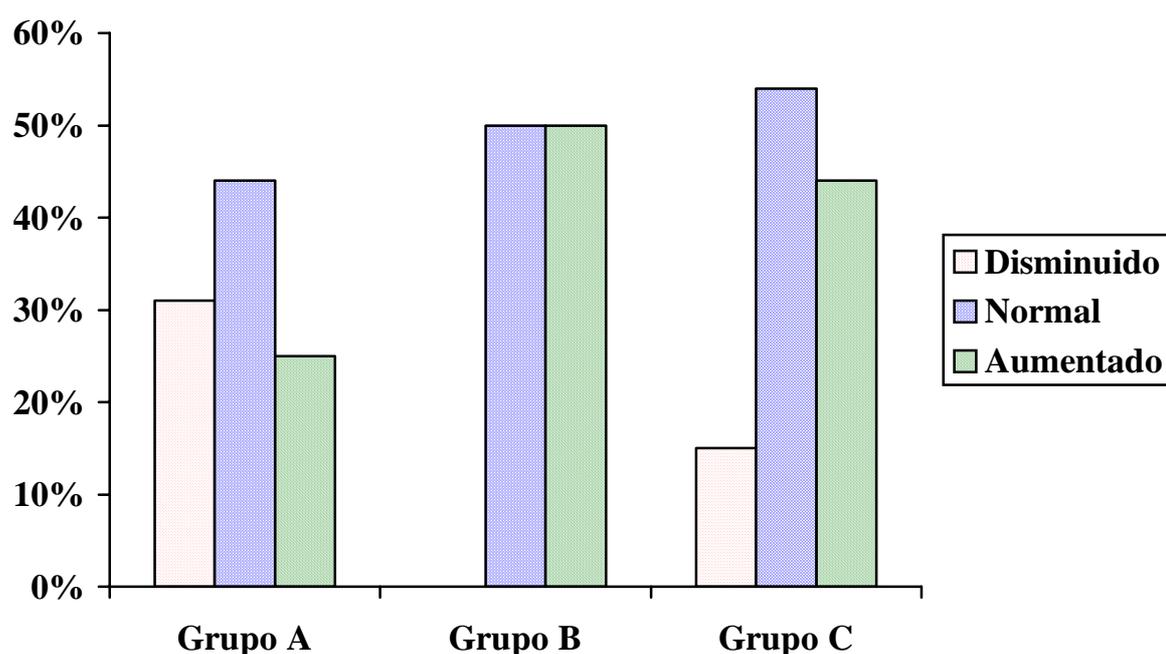
	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
	n = 16	n = 12	n = 13
Cortisol basal			
Disminuido	5 31%	0 0%	2 15%
Normal	7 44%	6 50%	7 54%
Elevado	4 25%	6 50%	4 31%

Tabla 21: Comparación mediante χ^2 del porcentaje de las alteraciones del cortisol basal según las categorías clínicas.

			Significación
Cortisol disminuido	Grupo A	Grupo B	p<0'01
Cortisol disminuido	Grupo A	Grupo C	ns
Cortisol disminuido	Grupo B	Grupo C	ns
Cortisol normal	Grupo A	Grupo B	ns
Cortisol normal	Grupo A	Grupo C	ns
Cortisol normal	Grupo B	Grupo C	ns
Cortisol elevado	Grupo A	Grupo B	ns
Cortisol elevado	Grupo A	Grupo C	ns
Cortisol elevado	Grupo B	Grupo C	ns

La representación gráfica de los porcentajes, se muestra en la gráfica 2. En ella, observamos como la normalidad de la cortisolemia es el hallazgo mas frecuente, en los tres grupos. El hipercortisolismo es el segundo hallazgo en frecuencia, en los grupos B y C, mientras que el hipocortisolismo lo es en el grupo A, no apareciendo en el grupo B.

Gráfica 2: Porcentaje de las alteraciones del cortisol basal según los grupos clínicos



Las **frecuencias y los porcentajes de las alteraciones del cortisol basal** según los **grupos inmunológicos**, se muestran en la tabla 22, mientras que las comparaciones de los porcentajes mediante χ^2 , entre todos los grupos se muestran en la tabla 23, presentando el nivel de significación estadística en la columna de la derecha. En ellas, comprobamos como el cortisol se encuentra **disminuido** en dos pacientes del grupo 1, en tres pacientes del grupo 2 y en dos pacientes del grupo 3, sin diferencias estadísticamente significativas. Se encuentra **normal** en cuatro pacientes del grupo 1, en nueve pacientes del grupo 2, y en siete pacientes del grupo C, sin diferencias significativas entre ellos. Se encuentra **elevado** en tres pacientes del grupo 1, en tres pacientes del grupo 2, y en ocho pacientes del grupo 3, sin que existan diferencias estadísticas entre ellos. En conjunto y dependiendo del grupo inmunológico, el cortisol se encuentra normal en el 41-60%, elevada en el 20-47% y disminuida en el 12-22% de los pacientes.

Tabla 22: *Frecuencia y porcentaje de las alteraciones del cortisol basal según las categorías inmunológicas.*

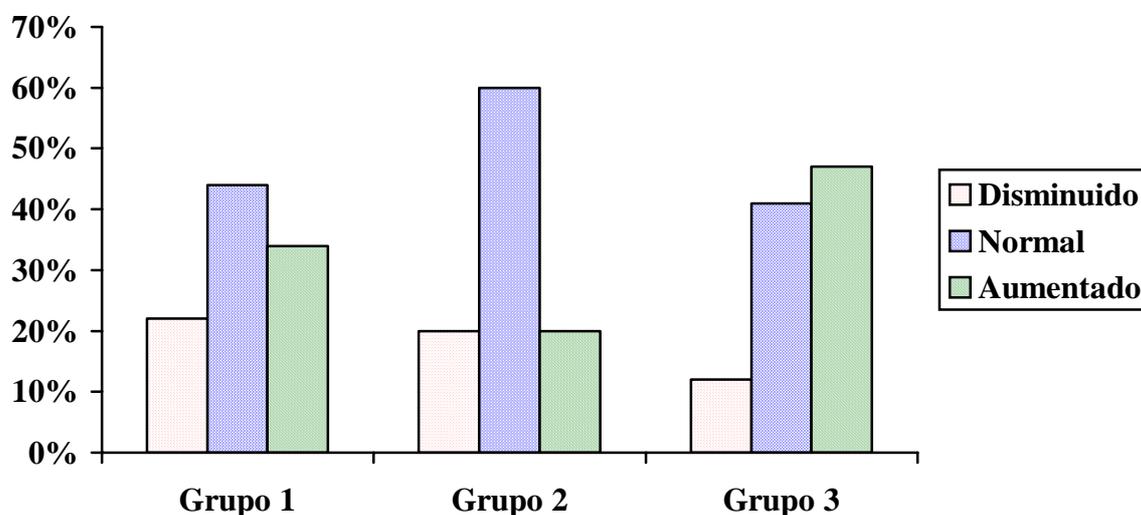
	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
	n = 9	n = 15	n = 17
Cortisol basal			
Disminuido	2 22%	3 20%	2 12%
Normal	4 44%	9 60%	7 41%
Elevado	3 34%	3 20%	8 47%

Tabla 23: Comparación mediante χ^2 del porcentaje de las alteraciones del cortisol basal según las categorías inmunológicas.

			Significación
Cortisol disminuido	Grupo 1	Grupo 2	ns
Cortisol disminuido	Grupo 1	Grupo 3	ns
Cortisol disminuido	Grupo 2	Grupo 3	ns
Cortisol normal	Grupo 1	Grupo 2	ns
Cortisol normal	Grupo 1	Grupo 3	ns
Cortisol normal	Grupo 2	Grupo 3	ns
Cortisol elevado	Grupo 1	Grupo 2	ns
Cortisol elevado	Grupo 1	Grupo 3	ns
Cortisol elevado	Grupo 2	Grupo 3	ns

La representación gráfica de los porcentajes, se muestra en la gráfica 3. En ella, podemos comprobar, como la normalidad de la cortisolemia es el hallazgo mas frecuente en los tres grupos. El hipercortisolismo es el segundo hallazgo en frecuencia y el hipocortisolismo es el menos frecuente.

Gráfica 3: Porcentaje de las alteraciones del cortisol según los grupos inmunológicos



En la tabla 24 se presentan las **medias ± D.S** del cortisol en los tres tiempos determinados, agrupadas según los **grupos clínicos** y sus comparaciones mediante ANOVA 1 factor, que se muestran en la columna de la derecha. Como podemos comprobar, la media del cortisol basal y a los 60' es superior en el grupo B con respecto a los grupos A y C, y en el grupo C con respecto al grupo A, mientras que el cortisol a los 30' es mayor en el grupo C y menor en el grupo A, sin que existan diferencias significativas entre ninguno de ellos. Así mismo, conviene especificar que la desviación estandar es bastante elevada, que en algunos casos es superior al 50% de la media.

Tabla 24: *Medias ± D.S del cortisol basal y postestímulo según los grupos clínicos. Comparación mediante ANOVA 1 factor.*

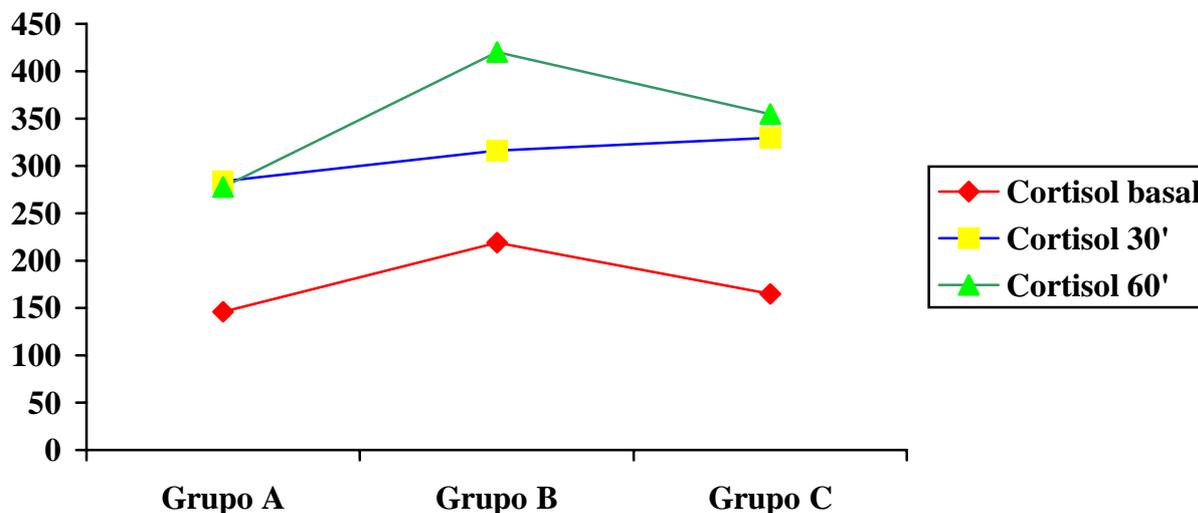
	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	ANOVA
	n=16	n=12	n=13	
Cortisol basal	146 ± 103	219 ± 114	165 ± 93	ns
Cortisol 30'	284 ± 209	316 ± 153	330 ± 175	ns
Cortisol 60'	278 ± 176	420 ± 214*	355 ± 138**	ns

* n=11

** n=12

La representación gráfica de estos datos se muestra en la gráfica 4, en la que se puede apreciar como la media del cortisol, tanto basal como postestímulo, tiende a elevarse al avanzar la infección, con discreto predominio del grupo B sobre el C.

Gráfica 4: *Medias del cortisol según los grupos clínicos*



En la tabla 25 se presentan las **medias \pm D.S** del cortisol en los tres tiempos determinados, agrupadas según los **grupos inmunológicos** y sus comparaciones mediante ANOVA 1 factor, que se muestran en la columna de la derecha. Como podemos comprobar, las medias son superiores en los tres valores de cortisol medidos en el grupo 1, sin que aparezcan diferencias significativas con los grupos 2 y 3. Así mismo, conviene especificar que la desviación estandar es bastante elevada, siendo en algunos casos superior al 50% de la media.

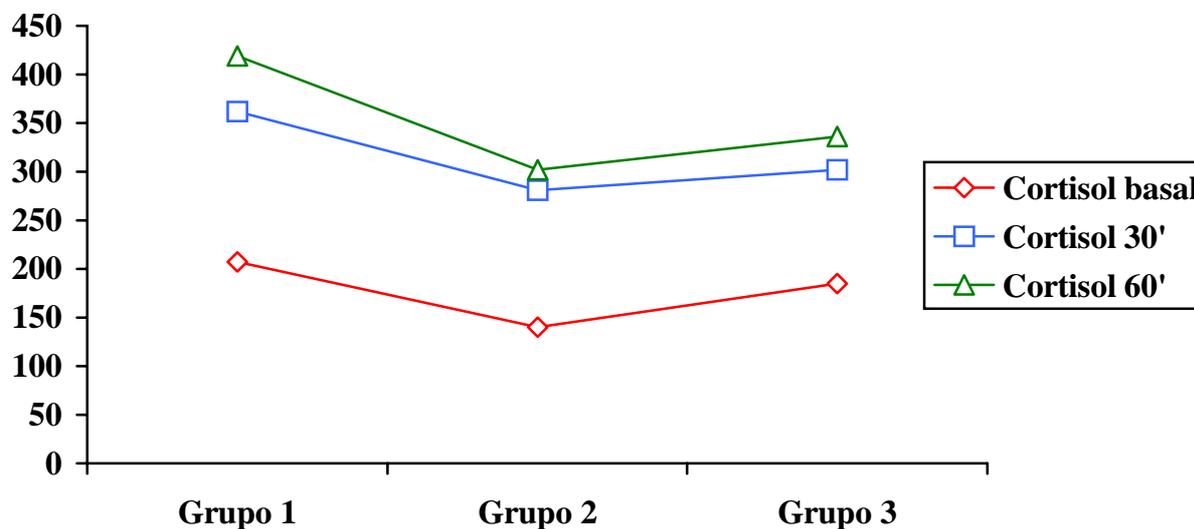
La representación gráfica de estos datos se presenta en la gráfica 5, en la que se puede apreciar como las medias del cortisol, tanto basal como postestímulo, tienden a disminuir al avanzar la infección, alcanzando los valores más bajos en el grupo 2 y ligera recuperación en el grupo 3.

Tabla 25: Medias \pm D.S del cortisol basal y postestímulo según los grupos inmunológicos. Comparación mediante ANOVA 1 factor.

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	ANOVA
	n=9	n=15	n=17	
Cortisol basal	207 \pm 144	140 \pm 88	185 \pm 94	ns
Cortisol 30'	362 \pm 160	281 \pm 205	302 \pm 171	ns
Cortisol 60'	419 \pm 237	302 \pm 183	336 \pm 127*	ns

* n =15

Gráfica 5: Medias del cortisol según los grupos inmunológicos



La respuesta a la prueba de estimulación con la ACTH, que no se valora en los 14 pacientes con hipercortisolemia basal, está disminuida en 10 pacientes (24,4%) y es normal en 17 pacientes (41,4%) incluyendo tres respuestas retrasadas. Mediante ANOVA 1 factor repetido, se comparan las

medias pareadas del cortisol, basal y en respuesta a la ACTH, entre sí, para comprobar si el incremento es significativo ($p < 0'05$). Cuando es significativo, se realiza la comparación de las medias pareadas con la prueba de Newman-Keuls.

En la tabla 26 se comparan mediante ANOVA 1 factor repetido, las medias \pm D.S del cortisol, antes y después del estímulo con la ACTH, tanto en la muestra completa (se excluyen dos pacientes, por no tener determinado el cortisol a los 60 minutos, uno del grupo B y otro del grupo C), como agrupados según los **grupos clínicos**. Podemos ver como la respuesta es significativa tanto en la muestra completa ($p < 0'001$), como en los grupos A y B, ($p < 0'001$) y en el grupo C ($p < 0'01$). Así mismo conviene especificar que la desviación estandar es bastante elevada, que en algunos casos es superior al 50% de la media.

En la tabla 27, se expone la comparación pormenorizada mediante la prueba de Newman-Keuls. Tanto en la muestra completa, como en los grupos A y C, son significativas ($p < 0'01$) las diferencias entre el cortisol basal y el cortisol a los 30 y a los 60 minutos, pero no los son entre el cortisol a los 30 y a los 60 minutos. En el grupo B, la diferencia es significativa entre el cortisol basal y a los 60 minutos ($p < 0'01$), así como entre el cortisol basal y a los 30 minutos y entre el cortisol a los 30 y 60 minutos ($p < 0'05$).

La representación gráfica de estos datos, se presenta en la gráfica 6, donde se aprecia claramente que la respuesta es similar a los 30 y a los 60 minutos en los grupos A y C, mientras que el grupo B tiene una mayor respuesta a los 30 que a los 60 minutos.

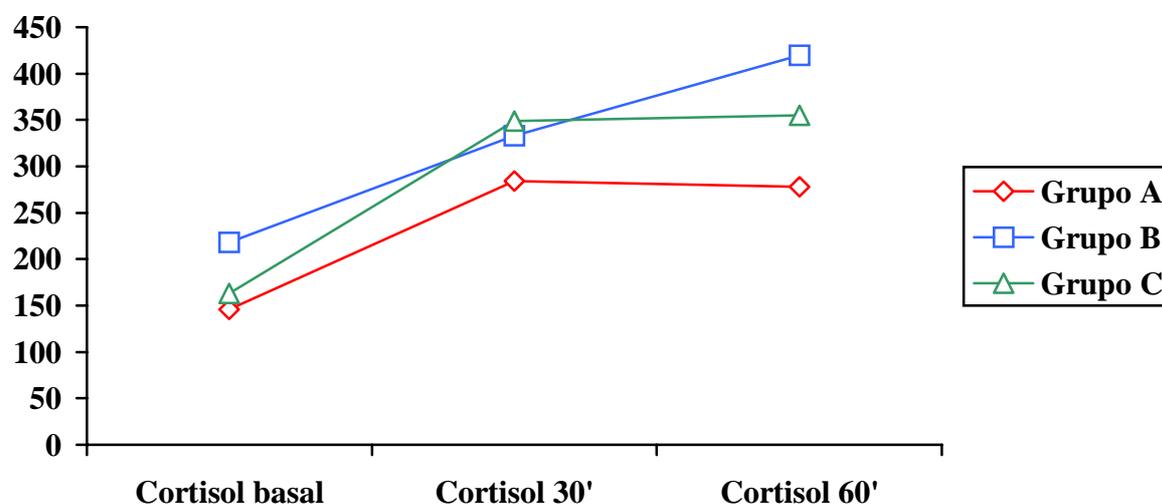
Tabla 26: Prueba de la ACTH. Comparación mediante ANOVA 1 factor repetido de las medias \pm DS de la respuesta del cortisol según los grupos clínicos

	n	Cortisol basal	Cortisol 30'	Cortisol 60'	ANOVA
MUESTRA COMPLETA	39	175 \pm 108	318 \pm 179	342 \pm 180	p<0'001
GRUPO A	16	146 \pm 103	284 \pm 209	278 \pm 176	p<0'001
GRUPO B	11	228 \pm 115	333 \pm 147	420 \pm 203	p<0'001
GRUPO C	12	163 \pm 97	349 \pm 167	355 \pm 139	p<0'01

Tabla 27: Prueba de la ACTH. Comparación mediante la prueba de Newman-Keuls de las medias \pm DS de la respuesta del cortisol según los grupos clínicos.

			Significación
MUESTRA COMPLETA	Cortisol 60'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 30'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 60'	Cortisol 30'	ns
GRUPO A	Cortisol 60'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 30'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 60'	Cortisol 30'	ns
GRUPO B	Cortisol 60'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 30'	Cortisol basal	p<0'05
	Cortisol 60'	Cortisol 30'	p<0'05
GRUPO C	Cortisol 60'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 30'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 60'	Cortisol 30'	ns

Gráfica 6: *Prueba de la ACTH. Medias de la respuesta del cortisol según los grupos clínicos*



En la tabla 28 se comparan mediante ANOVA 1 factor repetido, las medias \pm D.S del cortisol, antes y después del estímulo con la ACTH, tanto en la muestra completa (se excluyen dos pacientes, por no tener determinado el cortisol a los 60 minutos, los dos del grupo 3), como agrupados según los **grupos inmunológicos**. Podemos ver como la respuesta es significativa tanto en la muestra completa ($p < 0'001$), como en el grupo 3 ($p < 0'001$), y en los grupos 1 y 2 ($p < 0'01$). Así mismo, conviene especificar que la desviación estandar es bastante elevada, siendo en algunos casos superior al 50% de la media.

En la tabla 29, se expone la comparación pormenorizada mediante la prueba de Newman-Keuls. Tanto en la muestra completa, como en los grupos 1, 2, y 3, son significativas ($p < 0'01$) las diferencias entre el cortisol basal y el cortisol a los 30 y a los 60 minutos, pero no los son entre el cortisol a los 30 y a los 60 minutos.

La representación gráfica de estos datos, se presenta en la gráfica 7, donde se aprecia claramente que la respuesta es ligeramente superior a los 60 que a los 30 minutos en los tres grupos inmunológicos.

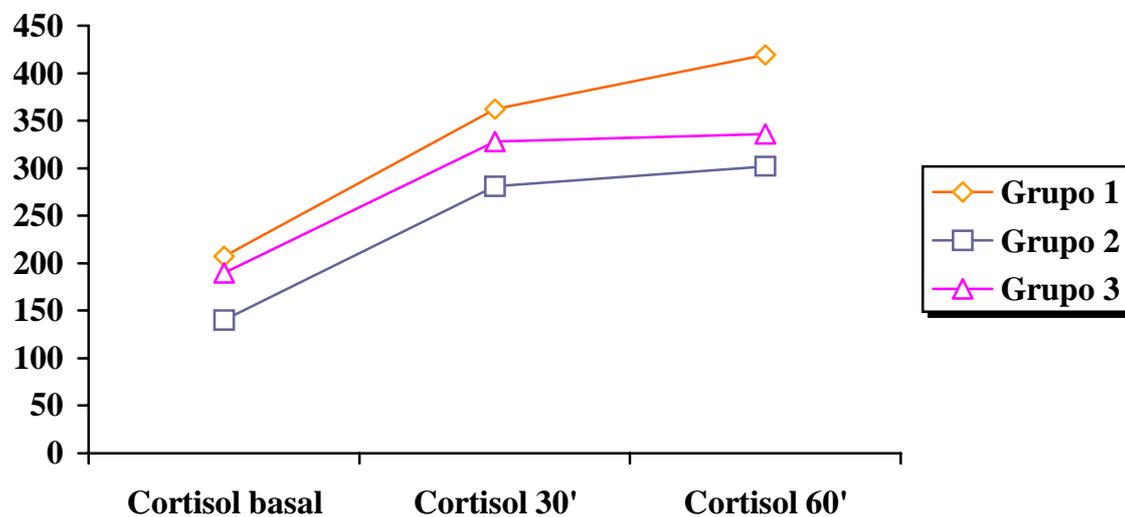
Tabla 28: *Prueba de la ACTH. Comparación mediante ANOVA 1 factor repetido de las medias \pm DS de la respuesta del cortisol según los grupos inmunológicos*

	n	Cortisol basal	Cortisol 30'	Cortisol 60'	ANOVA
MUESTRA COMPLETA	39	175 \pm 108	318 \pm 179	342 \pm 180	p<0'001
GRUPO 1	9	207 \pm 144	362 \pm 160	419 \pm 237	p<0'01
GRUPO 2	15	140 \pm 88	281 \pm 205	302 \pm 183	p<0'01
GRUPO 3	15	190 \pm 98	328 \pm 166	336 \pm 127	p<0'001

Tabla 29: *Prueba de la ACTH. . Comparación mediante la prueba de Newman-Keuls de las medias \pm DS de la respuesta del cortisol según los grupos inmunológicos.*

			Significación
MUESTRA COMPLETA	Cortisol 60'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 30'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 60'	Cortisol 30'	ns
GRUPO 1	Cortisol 60'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 30'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 60'	Cortisol 30'	ns
GRUPO 2	Cortisol 60'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 30'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 60'	Cortisol 30'	ns
GRUPO 3	Cortisol 60'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 30'	Cortisol basal	p<0'01
	Cortisol 60'	Cortisol 30'	ns

Gráfica 7: *Prueba de la ACTH. Medias de la respuesta del cortisol según los grupos inmunológicos*



ACTH

Las **frecuencias** y los **porcentajes de las alteraciones de la ACTH** según los **grupos clínicos**, se muestran en la tabla 30, mientras que las comparaciones de los porcentajes mediante χ^2 , entre todos los grupos se muestran en la tabla 31, presentando el nivel de significación estadística en la columna de la derecha. En ellas, comprobamos como la ACTH no se encuentra **disminuida** en ningún caso, se encuentra **normal** en todos los pacientes de los grupos A y C, y en diez pacientes del grupo B y **aumentada** en dos pacientes del grupo B, sin que aparezcan diferencias significativas. En conjunto y dependiendo del grupo clínico, comprobamos como la ACTH es normal entre el 83-100% y esta elevada entre el 0-17% de los pacientes.

La representación gráfica de estos datos se presenta en la gráfica 8, donde comprobamos que la normalidad de la ACTH es el hallazgo mas frecuente.

Gráfica 8: *Porcentaje de las alteraciones de la ACTH según los grupos clínicos*

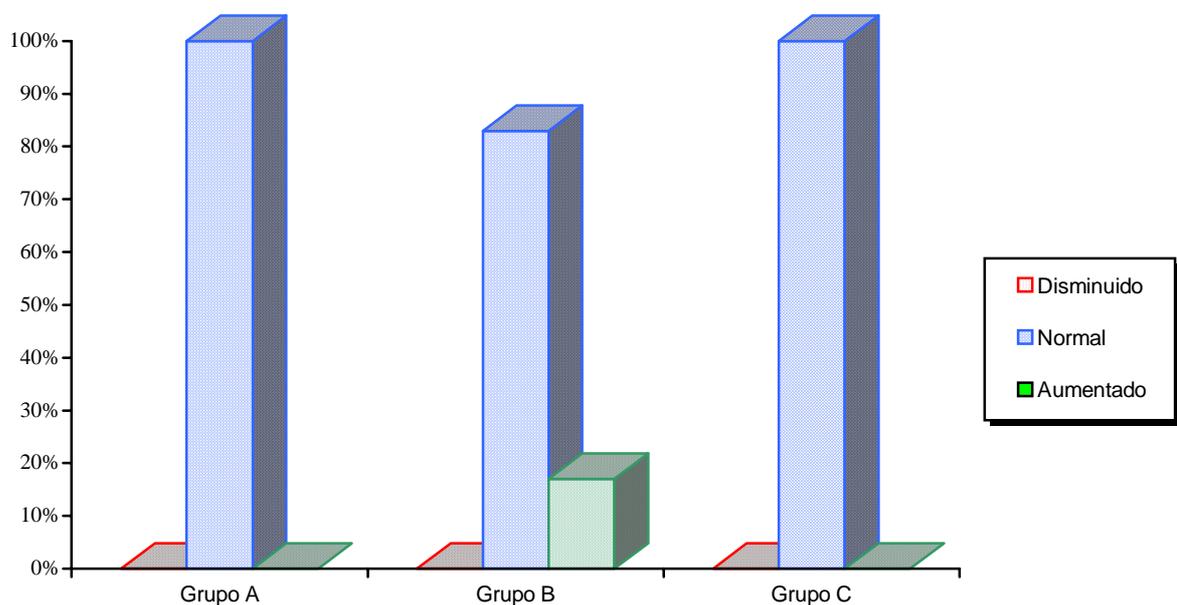


Tabla 30: *Frecuencia y porcentaje de las alteraciones de la ACTH según las categorías clínicas.*

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
	n = 16	n = 12	n = 13
ACTH			
Disminuida	0 0%	0 0%	0 0%
Normal	16 100%	10 83%	13 100%
Elevada	0 0%	2 17%	0 0%

Tabla 31: *Comparación mediante χ^2 del porcentaje de las alteraciones de la ACTH según las categorías clínicas.*

			Significación
ACTH normal	Grupo A	Grupo B	ns
ACTH normal	Grupo A	Grupo C	ns
ACTH normal	Grupo B	Grupo C	ns
ACTH elevada	Grupo A	Grupo B	ns
ACTH elevada	Grupo A	Grupo C	ns
ACTH elevada	Grupo B	Grupo C	ns

Las **frecuencias** y los **porcentajes de las alteraciones de la ACTH** según los **grupos inmunológicos**, se muestran en la tabla 32, mientras que las comparaciones de los porcentajes mediante χ^2 , entre todos los grupos se muestran en la tabla 33, presentando el nivel de significación estadística en la columna de la derecha. En ellas, comprobamos como la ACTH no se encuentra disminuida en ningún grupo. Se encuentra **normal** en ocho pacientes del grupo 1, en catorce pacientes del grupo 2 y en los diecisiete pacientes del grupo 3. Se encuentra **aumentada** en un paciente del grupo 1 y en un paciente del grupo 2, sin que existan diferencias significativas. En conjunto y dependiendo del grupo inmunológico, la ACTH se encuentra normal entre el 89-100% y elevada entre el 0-11% de los pacientes.

La representación gráfica de estos datos se presenta en la gráfica 9, donde comprobamos que la normalidad de la ACTH es el hallazgo mas frecuente.

Gráfica 9: *Porcentaje de las alteraciones de la ACTH según los grupos inmunológicos*

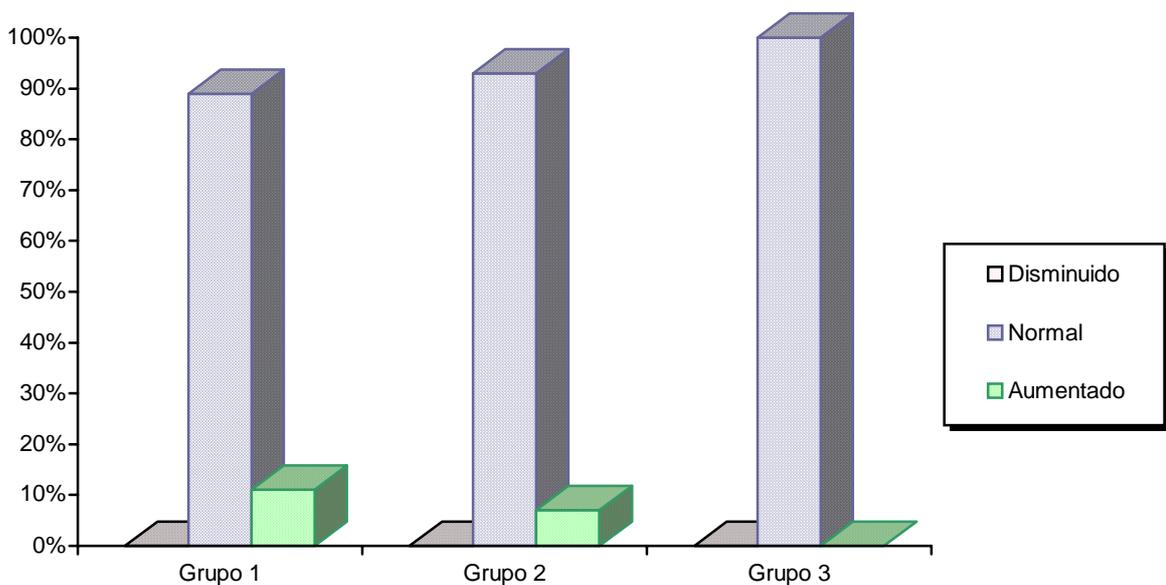


Tabla 32: Frecuencia y porcentaje de las alteraciones de la ACTH basal según las categorías inmunológicas

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
	n = 9	n = 15	n = 17
ACTH			
Disminuida	0 0%	0 0%	0 0%
Normal	8 89%	14 93%	17 100%
Elevada	1 11%	1 7%	0 0%

Tabla 33: Comparación mediante χ^2 del porcentaje de las alteraciones de la ACTH según las categorías inmunológicas.

			Significación
ACTH normal	Grupo 1	Grupo 2	ns
ACTH normal	Grupo 1	Grupo 3	ns
ACTH normal	Grupo 2	Grupo 3	ns
ACTH elevada	Grupo 1	Grupo 2	ns
ACTH elevada	Grupo 1	Grupo 3	ns
ACTH elevada	Grupo 2	Grupo 3	ns

En las tablas 34 y 35 se presentan las **medias \pm D.S** de la ACTH, agrupadas según los **grupos clínicos e inmunológicos** respectivamente y su comparación mediante ANOVA 1 factor, que se muestra en la columna de la derecha. El **valor medio** de la ACTH es discretamente superior en el grupo B con respecto a los A y C, y en el grupo 1 con respecto a los 2 y 3, sin que las diferencias sean significativas entre ellos.

Tabla 34: *Medias \pm D.S de la ACTH según los grupos clínicos. Comparación mediante ANOVA 1 factor*

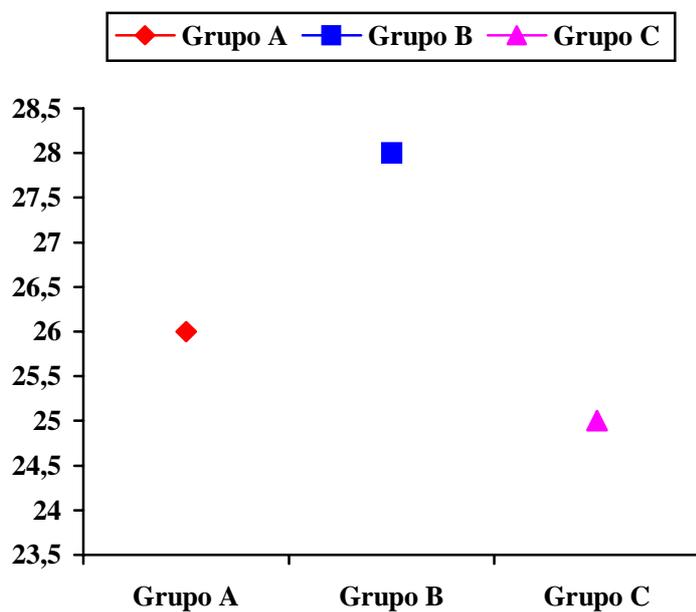
	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	ANOVA
	n=16	n=12	n=13	
ACTH	27 \pm 19	44 \pm 61	20 \pm 9	ns

Tabla 35: *Medias \pm D.S de la ACTH según los grupos inmunológicos. Comparación mediante ANOVA 1 factor*

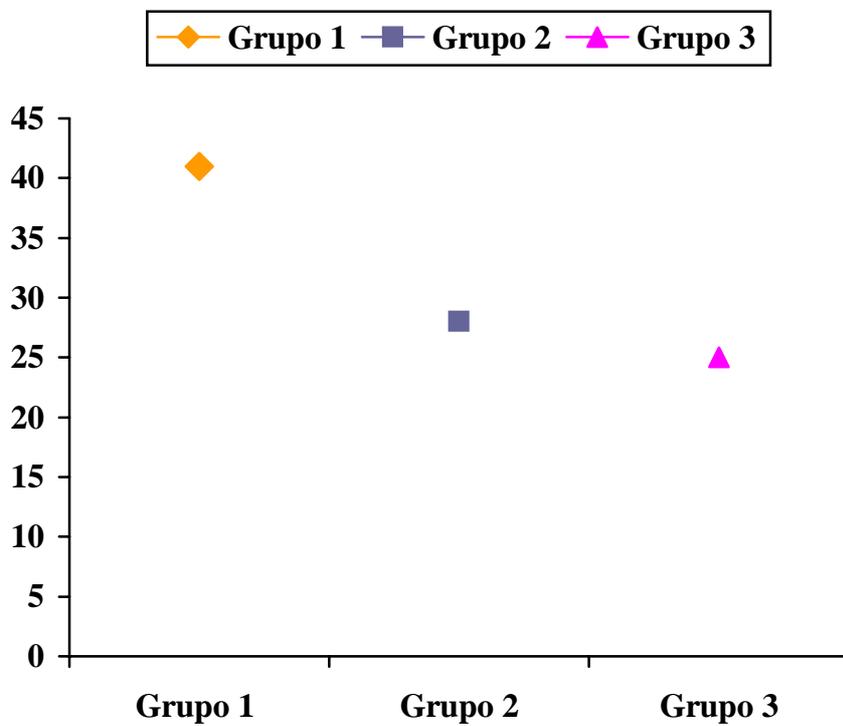
	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	ANOVA
	n=9	n=15	n=17	
ACTH	41 \pm 66	28 \pm 29	25 \pm 14	ns

La representación gráfica de estos datos, se presenta en las gráficas 10 y 11, en la que comprobamos que los grupos B y 1 tienen los valores más elevados de la ACTH, mientras que los más bajos son el C y el 3.

Gráfica 10: *Medias de la ACTH según los grupos clínicos*



Gráfica 11: *Medias de la ACTH según los grupos inmunológicos*



ALDOSTERONA

Las **frecuencias** y los **porcentajes de las alteraciones de la aldosterona basal** según los **grupos clínicos**, se muestran en la tabla 36, mientras que las comparaciones de los porcentajes mediante χ^2 , entre todos los grupos se muestran en la tabla 37, presentando el nivel de significación estadística en la columna de la derecha. En ellas, comprobamos como la aldosterona se encuentra **disminuida** en ocho pacientes del grupo A, en cuatro pacientes del grupo B y en un paciente del grupo C, con una diferencia significativa ($p < 0'01$) entre los grupos A y C, siendo casi significativa ($p < 0'1$) entre los grupos B y C. Se encuentra **normal** en ocho, en siete y en ocho pacientes de los grupos A, B y C, sin diferencias significativas entre ellos. Se encuentra **elevada** en un paciente del grupo B y en cuatro pacientes del grupo C, por ninguno del grupo A, con una diferencia significativa ($p < 0'05$) entre los grupos A y C. En conjunto y dependiendo del grupo clínico, la aldosterona se encuentra normal en el 50-61%, disminuida en el 8-50% y elevada en el 0-31%.

La representación gráfica de los porcentajes, se muestra en la gráfica 12. En ella, podemos comprobar, como la normalidad de la aldosterona es el hallazgo mas frecuente y con una frecuencia similar en los tres grupos. El hipoaldosteronismo, la segunda alteración en frecuencia, es mas frecuente en el grupo A, disminuyendo progresivamente al avanzar la infección, mientras que el hiperaldosteronismo es menos frecuente en el grupo A, aumentando progresivamente hasta el grupo C.

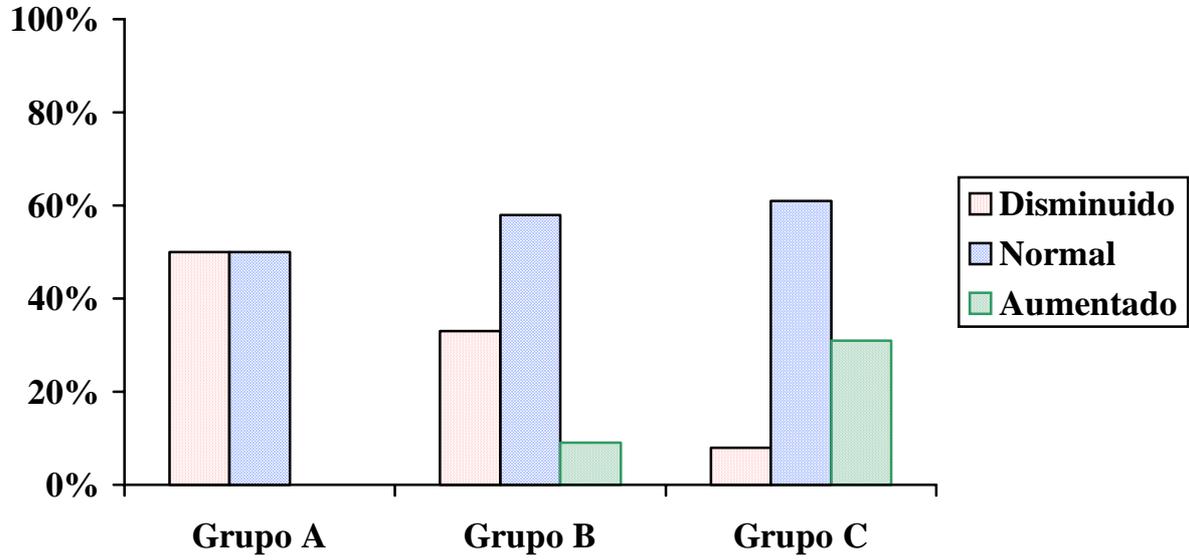
Tabla 36: Frecuencia y porcentaje de las alteraciones de la Aldosterona basal según las categorías clínicas.

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
	n = 16	n = 12	n = 13
Aldosterona basal			
Disminuida	8 50%	4 33%	1 8%
Normal	8 50%	7 58%	8 61%
Elevada	0 0%	1 9%	4 31%

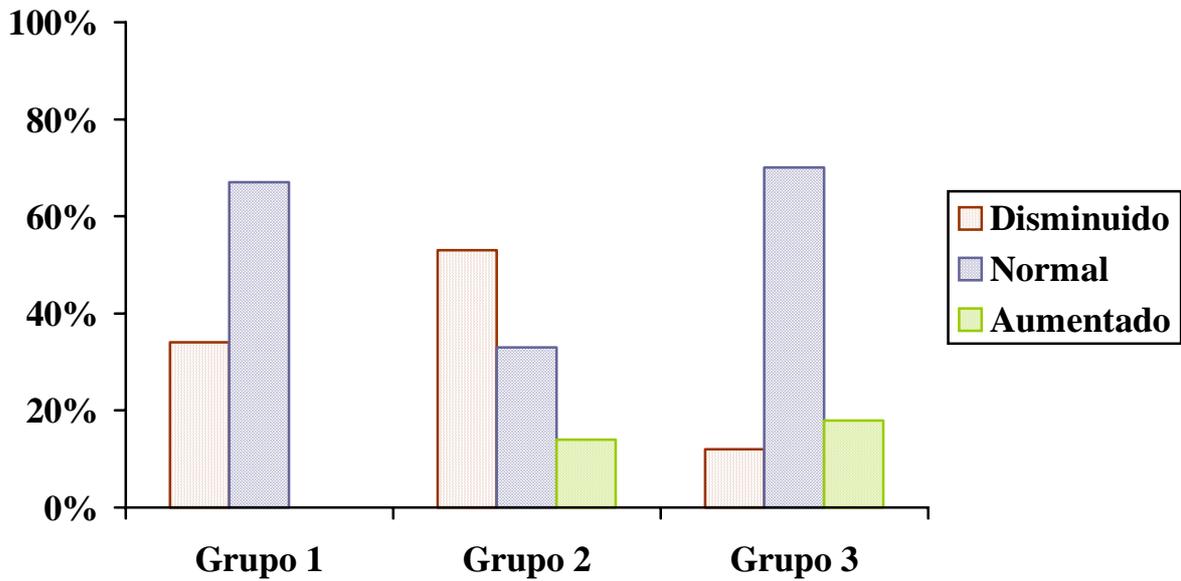
Tabla 37: Comparación mediante χ^2 del porcentaje de las alteraciones de la Aldosterona basal según las categorías clínicas.

			Significación
Aldosterona disminuida	Grupo A	Grupo B	ns
Aldosterona disminuida	Grupo A	Grupo C	p<0'01
Aldosterona disminuida	Grupo B	Grupo C	p<0'1
Aldosterona normal	Grupo A	Grupo B	ns
Aldosterona normal	Grupo A	Grupo C	ns
Aldosterona normal	Grupo B	Grupo C	ns
Aldosterona elevada	Grupo A	Grupo B	ns
Aldosterona elevada	Grupo A	Grupo C	p<0'05
Aldosterona elevada	Grupo B	Grupo C	ns

Gráfica 12: *Porcentaje de las alteraciones de la aldosterona según los grupos clínicos*



Gráfica 13: *Porcentaje de las alteraciones de la aldosterona según los grupos inmunológicos*



Las **frecuencias** y los **porcentajes de las alteraciones de la aldosterona basal** según los **grupos inmunológicos**, se muestran en la tabla 38, mientras que las comparaciones de los porcentajes mediante χ^2 , entre todos los grupos se muestran en la tabla 39, presentando el nivel de significación estadística en la columna de la derecha. En ellas, comprobamos como la aldosterona se encuentra **disminuida** en tres pacientes del grupo 1, en ocho pacientes del grupo 2 y en dos pacientes del grupo 3, con una diferencia significativa entre los grupos 2 y 3 ($p < 0.01$). Se encuentra **normal** en seis pacientes del grupo 1, en cinco pacientes del grupo 2 y en doce pacientes del grupo 3, con una diferencia casi significativa entre los grupos 1 y 2 ($p < 0.1$) y significativa ($p < 0.05$) entre los grupos 2 y 3. Esta **aumentada** en dos pacientes del grupo 2 y en tres pacientes del grupo 3, por ninguno del grupo 1, con una diferencia casi significativa entre los grupos 1 y 3 ($p < 0.1$). En conjunto y dependiendo del grupo inmunológico, la aldosterona se encuentra normal en el 33-70%, disminuida en el 12-53% y elevada en el 0-18%.

La representación gráfica de los porcentajes, se muestra en la gráfica 13. En ella, podemos comprobar, como la normalidad de la aldosterona es el hallazgo mas frecuente, de forma general y particularizando en los grupos 1 y 3, con un claro descenso en el grupo 2. El segundo hallazgo en frecuencia es el hipoaldosteronismo, aunque de manera individualizada aparece con la mayor frecuencia en el grupo 2 y disminuye claramente en el grupo 3. El hiperaldosteronismo es la situación menos frecuente, aumentando progresivamente del grupo 1 al 3.

Tabla 38: *Tabla 15.3: Frecuencia y porcentaje de las alteraciones de la aldosterona basal según las categorías inmunológicas*

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
	n = 9	n = 15	n = 17
Aldosterona basal			
Disminuida	3 34%	8 53%	2 12%
Normal	6 67%	5 33%	12 70%
Elevada	0 0%	2 14%	3 18%

Tabla 39: *Tabla 16.3: Comparación mediante χ^2 .del porcentaje de las alteraciones de la aldosterona basal según las categorías inmunológicas.*

			Significación
Aldosterona disminuida	Grupo 1	Grupo 2	ns
Aldosterona disminuida	Grupo 1	Grupo 3	ns
Aldosterona disminuida	Grupo 2	Grupo 3	p<0'01
Aldosterona normal	Grupo 1	Grupo 2	P<0'1
Aldosterona normal	Grupo 1	Grupo 3	ns
Aldosterona normal	Grupo 2	Grupo 3	p<0'05
Aldosterona elevada	Grupo 1	Grupo 2	ns
Aldosterona elevada	Grupo 1	Grupo 3	P<0'1
Aldosterona elevada	Grupo 2	Grupo 3	ns

En la tabla 40 se presentan las **medias ± D.S** de la aldosterona en los tres tiempos determinados y del incremento de la aldosterona, agrupadas según los **grupos clínicos** y sus comparaciones mediante ANOVA 1 factor, que se muestran en la columna de la derecha. Cuando ANOVA 1 factor da un nivel de significación de $p < 0,1$, se realiza la comparación de las medias pareadas mediante la prueba de Newman-Keuls, cuyos resultados se muestran en la tabla 41. Como podemos comprobar, la media de la aldosterona basal es superior en el grupo C, mientras que a los 30 y 60 minutos es superior en el grupo B, sin diferencias estadísticas, entre los distintos grupos. En relación con el incremento de la aldosterona, la mayor respuesta es en el grupo B, seguida del A y la menor en el C, sin que las diferencias sean significativas.

La representación gráfica de estos datos, se presenta en la gráfica 14, donde se aprecia la tendencia al aumento del nivel de la aldosterona basal con la progresión de la enfermedad. También aumenta la respuesta al estímulo con la progresión, aunque ésta es mayor en el grupo B que en el C.

Gráfica 14: *Medias de la aldosterona según los grupos clínicos*

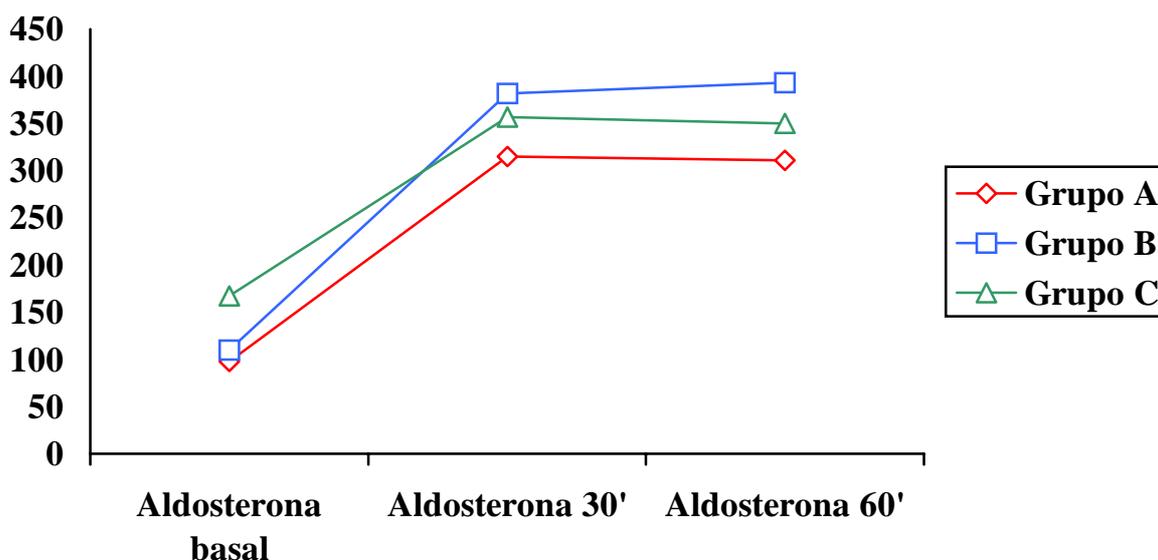


Tabla 40: Medias \pm D.S de la aldosterona basal y postestímulo según los grupos clínicos. Comparación mediante ANOVA 1 factor

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	ANOVA
	n=16	n=12	n=13	
Aldosterona basal	98 \pm 69	110 \pm 75	167 \pm 103	p<0'1
Aldosterona 30'	315 \pm 174	382 \pm 237	357 \pm 220	ns
Aldosterona 60'	311 \pm 201	393 \pm 232*	350 \pm 159**	ns
Incremento aldosterona	260 \pm 158	363 \pm 253	226 \pm 152	ns

* n =11

** n =12

Tabla 41: Comparación mediante la Prueba de Newman-Keuls de medias \pm D.S. de la aldosterona basal y postestímulo según los grupos clínicos con nivel de significación.

		Significación
Aldosterona basal grupo A	Aldosterona basal grupo B	ns
Aldosterona basal grupo A	Aldosterona basal grupo C	ns
Aldosterona basal grupo B	Aldosterona basal grupo C	ns

En la tabla 42 se presentan las **medias \pm D.S** de la aldosterona en los tres tiempos determinados, agrupadas según los **grupos inmunológicos** y sus comparaciones mediante ANOVA 1 factor, se muestran en la columna de la derecha. Cuando ANOVA 1 factor da un nivel de significación de $p < 0,1$, se realiza la comparación de las medias pareadas mediante la prueba de Newman-Keuls, cuyos resultados se muestran en la tabla 43. Como podemos comprobar la media de la aldosterona basal es mayor en el grupo 3 y menor en el grupo 2, sin que haya diferencia significativa entre ambos. La aldosterona a los 30 y 60 minutos es mayor en el grupo 1 y menor en el grupo 2, con una diferencia significativa entre ambos ($p < 0,05$) a los 30 minutos.

El incremento de la aldosterona tras el estímulo con ACTH, en los grupos clínicos, es mayor en el grupo B, sin establecerse diferencias con los grupos A y C. Respecto a los grupos inmunológicos, el incremento es máximo en el grupo 1, con una disminución progresiva en los grupos 2 y 3, estableciéndose una diferencia estadística ($p < 0,05$) entre los grupos 1 y 3.

La representación gráfica de estos datos, se presenta en la gráfica 15, donde se aprecia la tendencia al aumento del nivel de la aldosterona basal con la progresión de la enfermedad. También vemos como la respuesta al estímulo disminuye con la progresión, aunque ésta es mayor en el grupo 3 que en el 2.

Gráfica 15: *Medias de la aldosterona según los grupos inmunológicos*

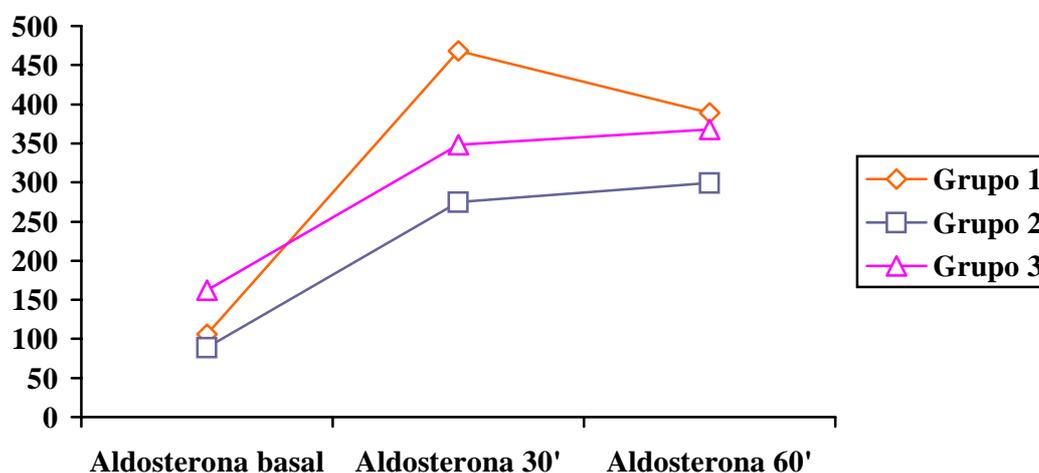


Tabla 42: *Medias \pm D.S de la aldosterona basal y postestímulo según los grupos inmunológicos. Comparación mediante ANOVA 1 factor.*

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	ANOVA
	N=9	n=15	n=17	
Aldosterona basal	106 \pm 65	89 \pm 77	162 \pm 92	p<0'05
Aldosterona 30'	468 \pm 191	275 \pm 178	348 \pm 214	p<0'1
Aldosterona 60'	389 \pm 186	299 \pm 224	368 \pm 176*	ns
Incremento aldosterona	388 \pm 180	263 \pm 211	236 \pm 170	ns

* n =15

Tabla 43: *Comparación mediante la Prueba de Newman-Keuls de las medias \pm D.S. de la aldosterona basal y postestímulo según los grupos clínicos con nivel de significación.*

		Significación
Aldosterona basal grupo1	Aldosterona basal grupo2	ns
Aldosterona basal grupo1	Aldosterona basal grupo3	ns
Aldosterona basal grupo 2	Aldosterona basal grupo 3	p<0'05
Aldosterona 30' grupo1	Aldosterona 30' grupo2	ns
Aldosterona 30' grupo1	Aldosterona 30' grupo3	ns
Aldosterona 30' grupo2	Aldosterona 30' grupo3	ns

Para valorar la respuesta a **la prueba de estimulación con la ACTH**, se comparan las medias de la aldosterona basal y en respuesta a la ACTH entre sí, mediante el ANOVA 1 factor repetido para

muestras pareadas, para comprobar si el incremento es significativo ($p < 0.05$). Cuando el ANOVA es significativo, se realiza la comparación de las medias pareadas entre la aldosterona basal y a los 30 y 60 minutos del estímulo mediante la prueba de Newman-Keuls.

En la tabla 44 se comparan mediante el ANOVA 1 factor repetido, para muestras pareadas, las **medias \pm D.S de la aldosterona**, antes y después del **estímulo con la ACTH**, tanto en la muestra completa (se excluyen dos pacientes, por no tener determinada la aldosterona a los 60 minutos, uno del grupo B y otro del grupo C), como agrupados según los **grupos clínicos**. En la columna de la derecha se presenta el nivel de significación, donde podemos ver como la respuesta es claramente significativa ($p < 0.001$) tanto en la muestra completa, como en los grupos A, B y C. En la tabla 45, se expone la comparación pormenorizada de las muestras pareadas mediante la prueba de Newman-Keuls. Tanto en la muestra completa, como en los grupos A, B y C, son significativas ($p < 0.01$) las diferencias entre la aldosterona basal y la aldosterona a los 30 y a los 60 minutos, pero no lo son entre la aldosterona a los 30 y a los 60 minutos.

La representación gráfica de estos datos, se presenta en la gráfica 16, donde se aprecia como la aldosterona basal es mas elevada en el grupo C y como la respuesta a los 30 y a los 60 minutos es similar en los tres grupos, aunque ligeramente mas elevada en los grupos B y C, a los 30 que a los 60 minutos.

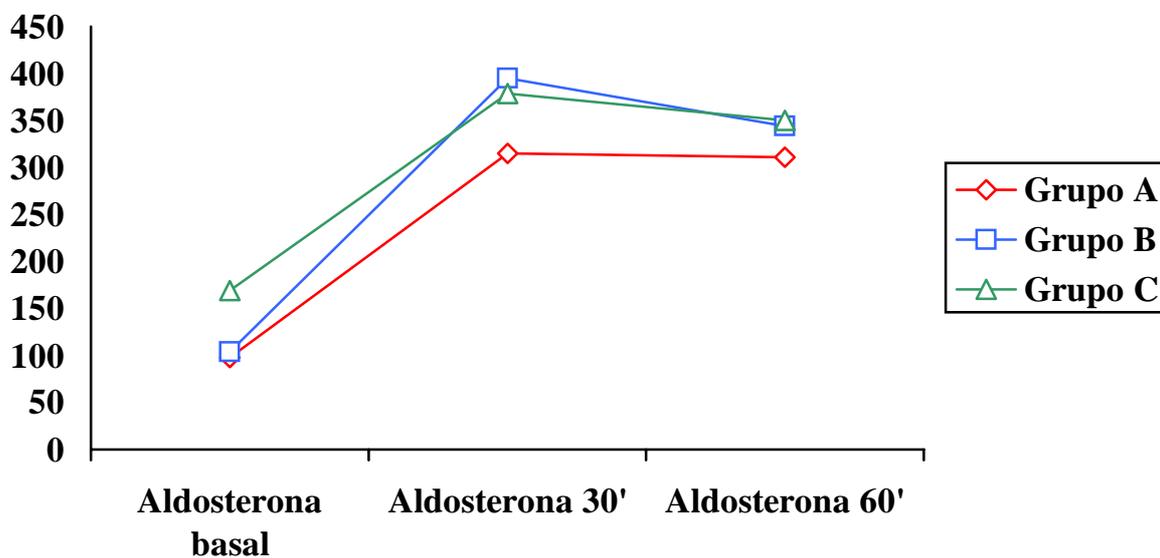
Tabla 44: Prueba de la ACTH. Comparación mediante ANOVA 1 factor repetido de las medias pareadas \pm DS de la respuesta de la aldosterona según los grupos clínicos

	n	Aldosterona basal	Aldosterona 30'	Aldosterona 60'	ANOVA
MUESTRA COMPLETA	39	121 \pm 88	158 \pm 205	346 \pm 197	p<0'001
GRUPO A	16	98 \pm 69	315 \pm 174	311 \pm 201	p<0'001
GRUPO B	11	104 \pm 76	395 \pm 244	344 \pm 232	p<0'001
GRUPO C	12	169 \pm 107	379 \pm 214	350 \pm 159	p<0'001

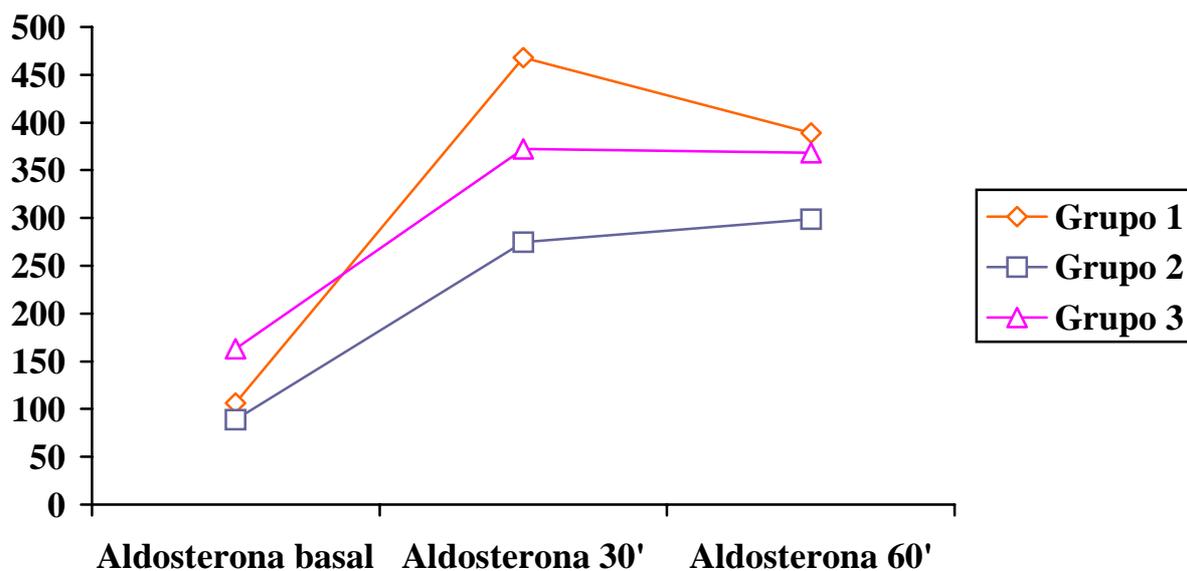
Tabla 45: Prueba de la ACTH. Comparación mediante la prueba de Newman-Keuls de las medias pareadas \pm DS de la respuesta de la aldosterona según los grupos clínicos con nivel de significación.

			Significación
MUESTRA COMPLETA	Aldosterona 60'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 30'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 60'	Aldosterona 30'	ns
GRUPO A	Aldosterona 60'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 30'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 60'	Aldosterona 30'	ns
GRUPO B	Aldosterona 60'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 30'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 60'	Aldosterona 30'	ns
GRUPO C	Aldosterona 60'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 30'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 60'	Aldosterona 30'	ns

Gráfica 16: *Prueba de la ACTH. Medias de la respuesta de la aldosterona según los grupos clínicos*



Gráfica 17: *Prueba de la ACTH. Medias de la respuesta de la aldosterona según los grupos inmunológicos*



En la tabla 46 se comparan mediante el ANOVA 1 factor repetido, para muestras pareadas, las medias \pm D.S de la aldosterona, antes y después del estímulo con la ACTH, tanto en la muestra completa (se excluyen dos pacientes, por no tener determinado la aldosterona a los 60 minutos, los dos del grupo 3), como agrupados según los **grupos inmunológicos**. En la columna de la derecha se presenta el nivel de significación, donde podemos ver como la respuesta es claramente significativa ($p < 0'001$) tanto en la muestra completa, como en los grupos 1, 2 y 3. En la tabla 47, se expone la comparación pormenorizada de las muestras pareadas mediante la prueba de Newman-Keuls. Tanto en la muestra completa, como en los grupos 1, 2, y 3, son significativas ($p < 0'01$) las diferencias entre la aldosterona basal y la aldosterona a los 30 y a los 60 minutos, pero no los son entre la aldosterona a los 30 y a los 60 minutos.

La representación gráfica de estos datos, se presenta en la gráfica 17, donde se aprecia como la respuesta a los 30 y a los 60 minutos es similar en los tres grupos, aunque ligeramente mas elevada en el grupo 1 y similar en los grupos 2 y 3, a los 30 que a los 60 minutos. También observamos que la respuesta mas alta se da en el grupo 1 y la menor en el 2, con ligera recuperación en el grupo 3, paralela al aumento de la aldosterona basal.

Tabla 46: Prueba de la ACTH. Comparación mediante ANOVA 1 factor repetido de las medias \pm DS de la respuesta de la aldosterona según los grupos inmunológicos

	n	Aldosterona basal	Aldosterona 30'	Aldosterona 60'	ANOVA
MUESTRA COMPLETA	39	121 \pm 88	158 \pm 205	346 \pm 197	p<0'001
GRUPO 1	9	106 \pm 65	468 \pm 191	389 \pm 186	p<0'001
GRUPO 2	15	89 \pm 77	275 \pm 178	299 \pm 234	p<0'001
GRUPO 3	15	163 \pm 98	372 \pm 215	368 \pm 177	p<0'001

Tabla 47: Prueba de la ACTH. Comparación mediante la prueba de Newman-Keuls de las medias de la aldosterona según los grupos inmunológicos con nivel de significación.

			Significación
MUESTRA COMPLETA	Aldosterona 60'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 30'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 60'	Aldosterona 30'	ns
GRUPO 1	Aldosterona 60'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 30'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 60'	Aldosterona 30'	ns
GRUPO 2	Aldosterona 60'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 30'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 60'	Aldosterona 30'	ns
GRUPO 3	Aldosterona 60'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 30'	Aldosterona basal	p<0'01
	Aldosterona 60'	Aldosterona 30'	ns

ARP

Las **frecuencias** y los **porcentajes de las alteraciones de la ARP** según los **grupos clínicos**, se muestran en la tabla 48, mientras que las comparaciones de los porcentajes mediante χ^2 , entre todos los grupos se muestran en la tabla 49, presentando el nivel de significación estadística en la columna de la derecha. En ellas, comprobamos como la ARP se encuentra **disminuida** en un paciente del grupo A y en dos pacientes de los grupos B y C. Se encuentra **normal** en once, siete y siete pacientes y **aumentada** en cuatro, tres y tres pacientes respectivamente, sin que existan diferencias significativas. En conjunto y dependiendo de los grupos, la ARP se mantiene dentro de la normalidad en el 54-67% de los pacientes, aumentada en el 25-31% y disminuida en el 7-17%.

La representación gráfica de estos datos, se muestra en la gráfica 18. En ella, podemos comprobar, como la normalidad de la ARP es el hallazgo mas frecuente en los tres grupos, aunque presenta un descenso al progresar la infección. El aumento de la ARP es el siguiente hallazgo más frecuente, mostrando un ligero ascenso en el grupo C. El descenso de la ARP es el hallazgo menos frecuente, siendo en el grupo A donde su frecuencia es menor.

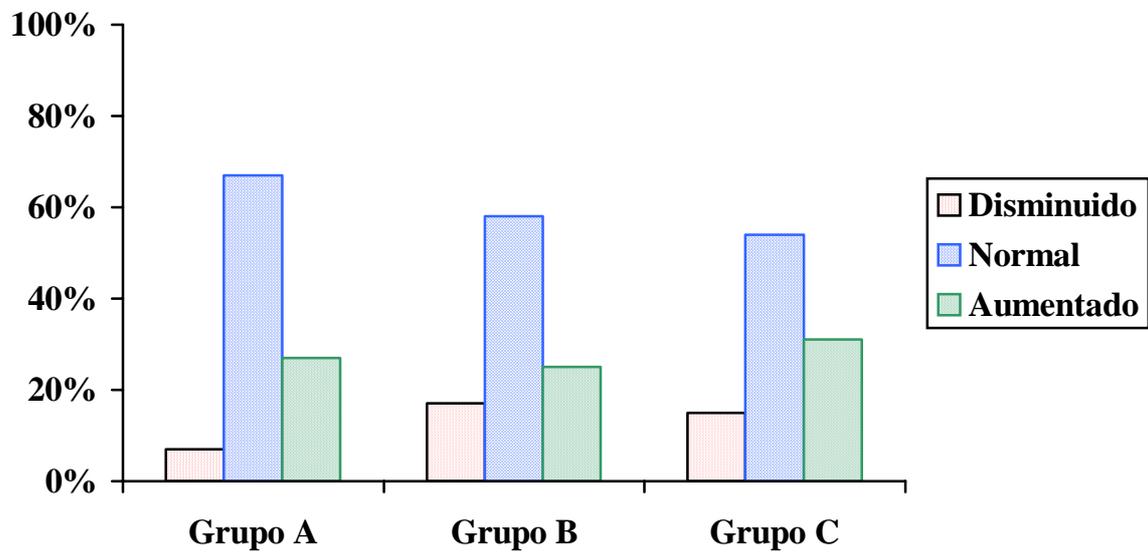
Tabla 48: *Frecuencia y porcentaje de las alteraciones de la ARP basal según las categorías clínicas. Comparación mediante χ^2 .*

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
	n = 16	n = 12	n = 13
ARP			
Disminuida	1 7%	2 17%	2 15%
Normal	11 67%	7 58%	7 54%
Elevada	4 27%	3 25%	4 31%

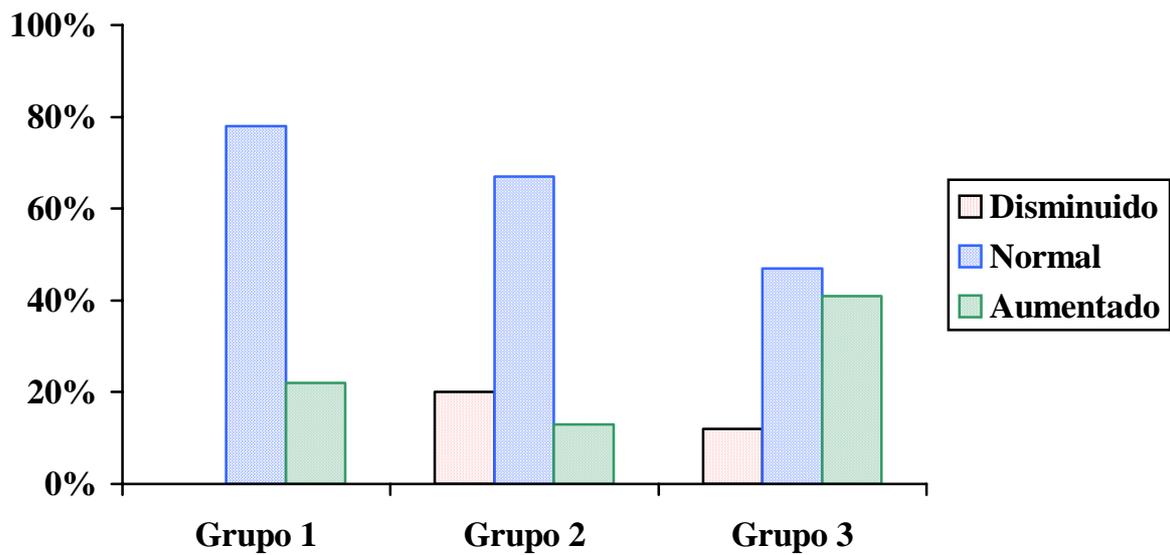
Tabla 49: *Comparación mediante χ^2 del porcentaje de las alteraciones de la ARP según las categorías clínicas.*

			Significación
ARP disminuida	Grupo A	Grupo B	ns
ARP disminuida	Grupo A	Grupo C	ns
ARP disminuida	Grupo B	Grupo C	ns
ARP normal	Grupo A	Grupo B	ns
ARP normal	Grupo A	Grupo C	ns
ARP normal	Grupo B	Grupo C	ns
ARP elevada	Grupo A	Grupo B	ns
ARP elevada	Grupo A	Grupo C	ns
ARP elevada	Grupo B	Grupo C	ns

Gráfica 18: *Porcentaje de las alteraciones de la ARP según los grupos clínicos*



Gráfica 19: *Porcentaje de las alteraciones de la ARP según los grupos inmunológicos*



Las **frecuencias** y los **porcentajes de las alteraciones de la ARP** según los **grupos inmunológicos**, se muestran en la tabla 50, mientras que las comparaciones de los porcentajes mediante χ^2 , entre todos los grupos se muestran en la tabla 51, presentando el nivel de significación estadística en la columna de la derecha. En ellas, comprobamos como la ARP se encuentra **disminuida** en tres pacientes del grupo 2 y en dos pacientes del grupo 3, por ninguno del grupo 1, con una diferencia casi significativa ($p < 0.1$) entre los grupos 1 y 2. Se encuentra **normal** en siete, en diez y en ocho pacientes de los grupos 1, 2 y 3 respectivamente, sin diferencias significativas. Se encuentra **aumentada** en dos, en dos y en siete pacientes respectivamente, con una diferencia casi significativa ($p < 0.1$) entre los grupos 2 y 3. En conjunto y dependiendo de los grupos, la ARP se mantiene dentro de la normalidad en el 47-78% de los pacientes, aumentada en el 21-41% y disminuida en el 0-20%.

La representación gráfica de estos datos, se muestra en la gráfica 19. En ella, podemos comprobar, como la normalidad de la ARP es el hallazgo mas frecuente en los tres grupos, aunque presenta un claro descenso al progresar la infección. El aumento de la ARP es el siguiente hallazgo mas frecuente de forma global, aunque en el grupo 2 su frecuencia es la menor y observamos como asciende en el grupo C, donde casi se iguala en frecuencia a la normorreninemia. El descenso de la ARP es el hallazgo menos frecuente, no apareciendo en el grupo 1 y siendo un poco más frecuente en el grupo 2 que en el 3.

Tabla 50: Frecuencia y porcentaje de las alteraciones de la ARP basal según las categorías inmunológicas. Comparación mediante χ^2 .

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
	n = 9	n = 15	n = 17
ARP			
Disminuida	0 0%	3 20%	2 12%
Normal	7 78%	10 67%	8 47%
Elevada	2 22%	2 13%	7 41%

Tabla 51: Comparación mediante χ^2 del porcentaje de las alteraciones de la ARP según las categorías inmunológicas.

			Significación
ARP disminuida	Grupo 1	Grupo 2	p<0'1
ARP disminuida	Grupo 1	Grupo 3	ns
ARP disminuida	Grupo 2	Grupo 3	ns
ARP normal	Grupo 1	Grupo 2	p<0'1
ARP normal	Grupo 1	Grupo 3	ns
ARP normal	Grupo 2	Grupo 3	ns
ARP elevada	Grupo 1	Grupo 2	ns
ARP elevada	Grupo 1	Grupo 3	ns
ARP elevada	Grupo 2	Grupo 3	p<0'1

En las tablas.52 y 53 se presentan las **medias ± D.S** de la ARP, agrupadas según los **grupos clínicos e inmunológicos** respectivamente y su comparación mediante ANOVA 1 factor para muestras independientes, que se muestra en la columna de la derecha. El valor medio de la ARP aumenta con la evolución clínica, siendo superior en el grupo C con respecto a los grupos A y B, sin que haya diferencias significativas entre ellos. En los grupos de laboratorio, la media es ligeramente superior en el grupo 1 con respecto al 3, reduciéndose a la mitad en el grupo 2, sin establecerse una diferencia significativa entre ellos. En la tabla 54, se expone la comparación pormenorizada de las muestras pareadas de los grupos inmunológicos mediante la prueba de Newman-Keuls. Comprobamos que únicamente entre los grupos 2, y 3, son significativas ($p < 0'05$) las diferencias de la ARP basal.

La representación de estos datos se muestra en las gráficas 20 y 21 para los grupos clínicos e inmunológicos respectivamente. En ella observamos la tendencia ascendente de la media de la ARP al avanzar la infección desde el punto de vista clínico, mientras desde el punto de vista inmunológico hay valores similares en los grupos 1 y 3, descendiendo en el grupo 2.

Tabla 52: *Medias ± D.S de la ARP basal según los grupos clínicos. Comparación mediante ANOVA 1 factor.*

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	ANOVA
	n=16	n=12	n=13	
ARP	2'50 ± 2'02	2'78 ± 3'50	3'61 ± 4'00	ns

Gráfica 20: *Medias de la ARP según los grupos clínicos*

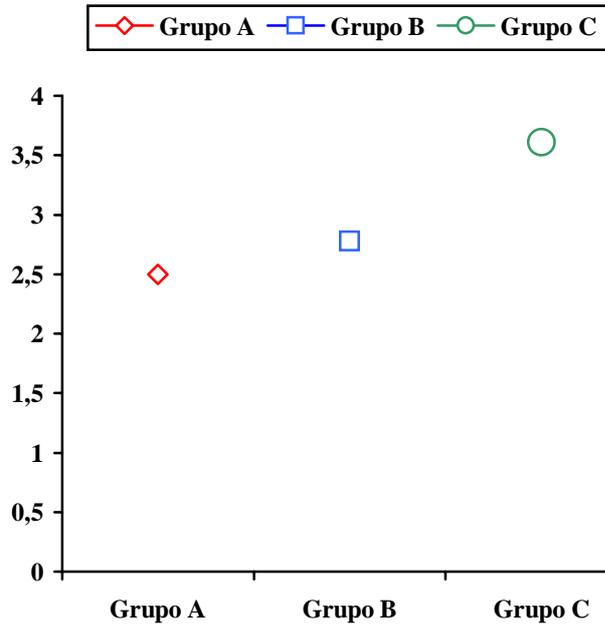


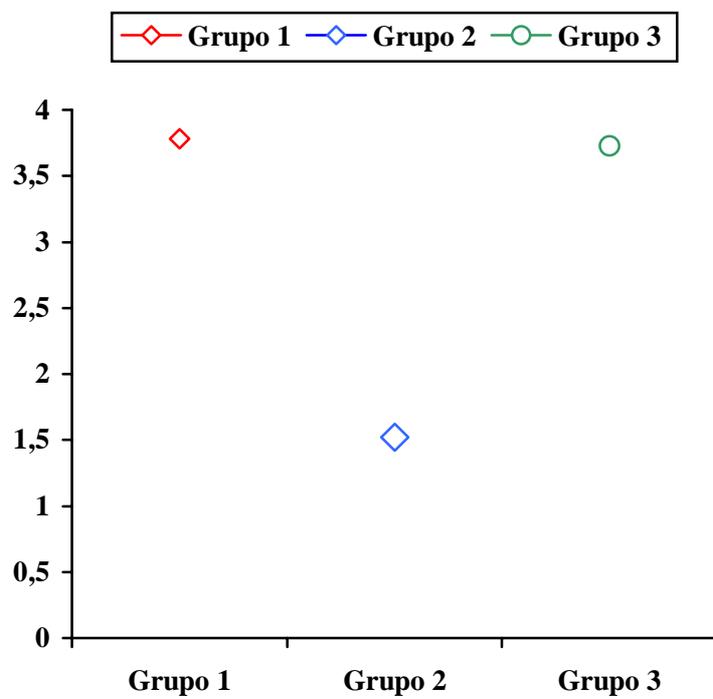
Tabla 53: *Medias \pm D.S de la ARP basal según los grupos inmunológicos. Comparación mediante ANOVA 1 factor.*

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	ANOVA
	n=9	n=15	n=17	
ARP	3'78 \pm 3'26	1'52 \pm 1'66	3'73 \pm 3'76	p<0'1

Tabla 54: *Comparación mediante la prueba de Newman-Keuls de medias \pm D.S. de la ARP con nivel de significación según los grupos inmunológicos.*

		Significación
ARP grupo 1	ARP grupo 2	ns
ARP grupo 1	ARP grupo 3	ns
ARP grupo 2	ARP grupo 3	p<0'05

Gráfica 21: *Medias de la ARP según los grupos inmunológicos*



DHEA-S

Las **frecuencias** y los **porcentajes de las alteraciones de la DHEA-S basal** según los **grupos clínicos**, se muestran en la tabla 55, mientras que las comparaciones de los porcentajes mediante χ^2 , entre todos los grupos se muestran en la tabla 56, presentando el nivel de significación estadística en la columna de la derecha. En ellas, comprobamos como se encuentra **disminuida** en dos pacientes del grupo A, en cuatro pacientes del grupo B y en diez pacientes del grupo C, con una diferencia significativa entre los grupos A y C ($p<0'001$) y entre los grupos B y C ($p<0'05$). Se encuentra **normal** en doce, en siete y en dos pacientes de los grupos A, B y C respectivamente, con una diferencia significativa entre los grupos A y C ($p<0'001$) y entre los grupos B y C ($p<0'05$). Se encuentra **elevada** en dos, en uno y en un pacientes de los grupos A, B y C respectivamente, sin que existan diferencias estadísticas entre ellos. En conjunto y dependiendo de los grupos, la DHEA-S se encuentra disminuida en el 12'5-77%, se encuentra normal en el 15-75% y se encuentra elevada en el 8-12'5% de los pacientes.

La representación gráfica de estos datos, se muestra en la gráfica 22. En ella, podemos comprobar, como la normalidad de la DHEA-S basal es el hallazgo más frecuente en los grupos A y B, aunque disminuye con la progresión clínica y acaba siendo poco frecuente en el C. La disminución de la DHEA-S aumenta claramente su frecuencia al progresar la infección, siendo el hallazgo más frecuente en el grupo C. El aumento de la DHEA-S es poco frecuente en los tres grupos y con escasa diferencia entre ellos.

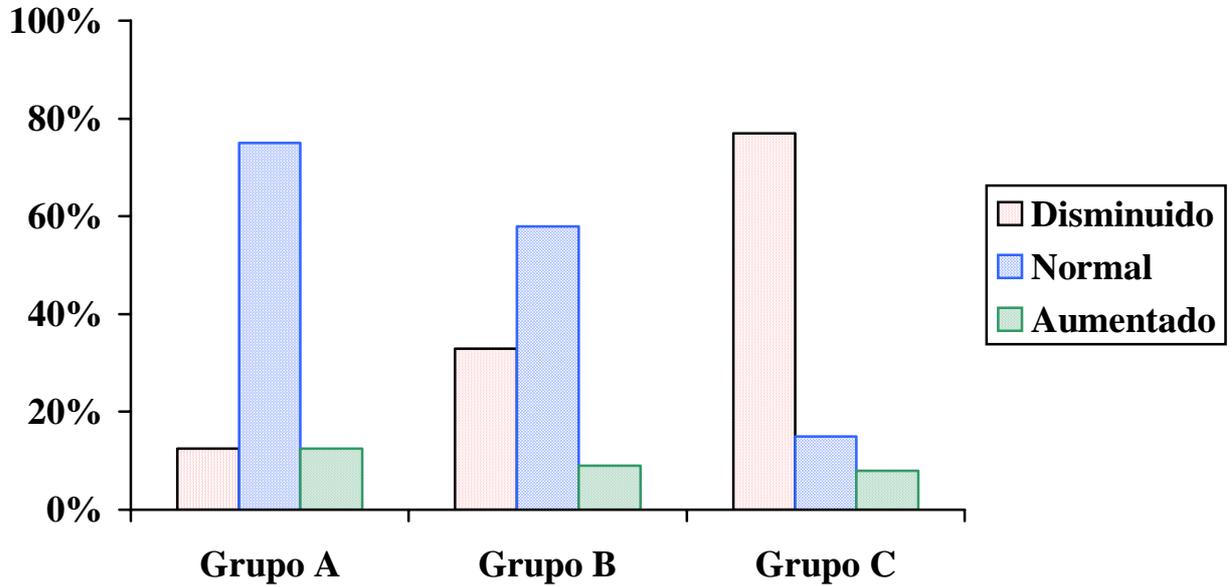
Tabla 55: Frecuencia y porcentaje de las alteraciones de la DHEA-S basal según las categorías clínicas.

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
	n = 16	n = 12	n = 13
DHEA-S basal			
Disminuida	2 12.5%	4 33%	10 77%
Normal	12 75%	7 58%	2 15%
Elevada	2 12.5%	1 9%	1 8%

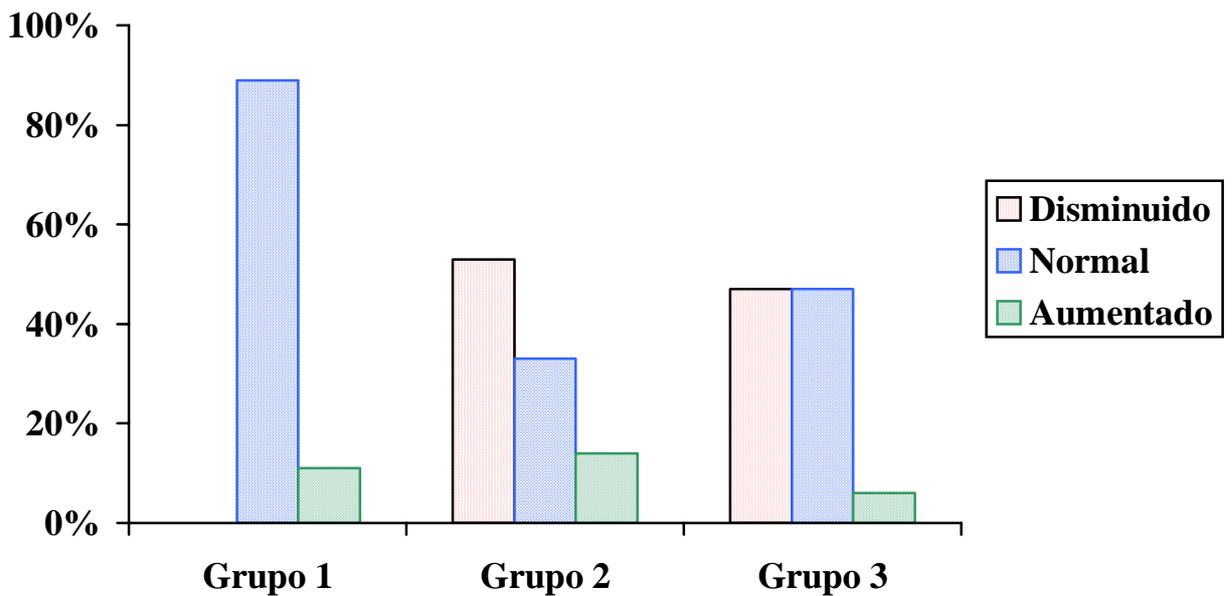
Tabla 56: Comparación mediante χ^2 del porcentaje de las alteraciones de la DHEA-S basal según las categorías clínicas.

			Significación
DHEA-S disminuida	Grupo A	Grupo B	ns
DHEA-S disminuida	Grupo A	Grupo C	p<0'001
DHEA-S disminuida	Grupo B	Grupo C	p<0'05
DHEA-S normal	Grupo A	Grupo B	ns
DHEA-S normal	Grupo A	Grupo C	p<0'001
DHEA-S normal	Grupo B	Grupo C	p<0'05
DHEA-S elevado	Grupo A	Grupo B	ns
DHEA-S elevado	Grupo A	Grupo C	ns
DHEA-S elevado	Grupo B	Grupo C	ns

Gráfica 22: Porcentaje de las alteraciones de la DHEA-S según los grupos clínicos



Gráfica 23: Porcentaje de las alteraciones de la DHEA-S según los grupos inmunológicos



Las **frecuencias** y los **porcentajes de las alteraciones de la DHEA-S basal** según los **grupos inmunológicos**, se muestran en la tabla 57, mientras que las comparaciones de los porcentajes mediante χ^2 , entre todos los grupos se muestran en la tabla 58, presentando el nivel de significación estadística en la columna de la derecha. En ellas, comprobamos como la DHEA-S basal se encuentra **disminuida** en ocho pacientes del grupo 2 y en ocho pacientes del grupo 3, por ninguno del grupo 1, encontrándose diferencias significativas entre los grupos 1 y 2 ($p<0'001$) y entre los grupos 1 y 3 ($p<0'001$). Se encuentra **normal** en ocho pacientes del grupo 1, en cinco pacientes del grupo 2 y en ocho pacientes del grupo 3, con diferencias significativas entre los grupos 1 y 2 ($p<0'01$) y los grupos 1 y 3 ($p<0'01$). Se encuentra **aumentada** en uno, en dos y en un pacientes respectivamente, sin que haya diferencias significativas entre ellos. En conjunto y dependiendo de los grupos, la DHEA-S se encuentra disminuida en el 0-47%, se encuentra normal en el 33-89% y se encuentra elevada en el 6-14% de los pacientes.

La representación gráfica de estos datos, se muestra en la gráfica 23. En ella, podemos comprobar, como la normalidad de la DHEA-S basal es el hallazgo más frecuente en el grupo 1, disminuye claramente en los grupos 2 y 3 con la progresión clínica y acaba siendo poco frecuente en el C. La disminución de la DHEA-S aumenta su frecuencia al progresar la infección, no apareciendo en el grupo 1 y siendo el hallazgo mas frecuente en el grupo 2. El aumento de la DHEA-S es poco frecuente en los tres grupos y con escasa diferencia entre ellos.

Tabla 57: Frecuencia y porcentaje de las alteraciones de la DHEA-S basal según las categorías inmunológicas

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
	n = 9	n = 15	n = 17
DHEA-S basal			
Disminuida	0 0%	8 53%	8 47%
Normal	8 89%	5 33%	8 47%
Elevada	1 11%	2 14%	1 6%

Tabla 58: Comparación mediante χ^2 del porcentaje de las alteraciones de la DHEA-S según las categorías inmunológicas.

			Significación
DHEA-S disminuida	Grupo 1	Grupo 2	p<0'001
DHEA-S disminuida	Grupo 1	Grupo 2	p<0'001
DHEA-S disminuida	Grupo 2	Grupo 3	ns
DHEA-S normal	Grupo 1	Grupo 2	p<0'001
DHEA-S normal	Grupo 1	Grupo 3	p<0'01
DHEA-S normal	Grupo 2	Grupo 3	ns
DHEA-S elevado	Grupo 1	Grupo 2	ns
DHEA-S elevado	Grupo 1	Grupo 3	ns
DHEA-S elevado	Grupo 2	Grupo 3	ns

En la tabla 59 se presentan las **medias \pm D.S** de la DHEA-S en los tres tiempos determinados, agrupadas según los **grupos clínicos** y sus comparaciones mediante ANOVA 1 factor para muestras independientes, que se muestran en la columna de la derecha. Cuando ANOVA 1 factor da un nivel de significación de $p < 0.1$, se realiza la comparación de las medias mediante la prueba de Newman-Keuls, cuyos resultados se muestran en la tabla 60. Como podemos comprobar, las medias de la DHEA-S basal, a los 30 y 60 minutos son superiores en el grupo A con disminución progresiva en los grupos B y C, estableciéndose diferencias significativas entre los grupos A y C a los 30 ($p < 0.01$) y a los 60 minutos ($p < 0.05$). Así mismo, se observa como la desviación estandar es muy elevada, mayor al 50% de la media en los grupos A y B y superando a la media en el grupo C.

La representación gráfica de estos datos se muestra en la gráfica 24, donde se aprecia como la DHEA-S en los tres tiempos presenta valores mas elevados en el grupo A, disminuyendo clara y progresivamente en los grupos B y C. También se observa un pequeño incremento de la DHEA-S estimulada en el grupo A, que no aparece en el B y se convierte en un pequeño decremento en el grupo C.

Tabla 59: *Medias \pm DS de la DHEA-S basal y postestímulo según los grupos clínicos. Comparación mediante ANOVA 1 factor.*

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	ANOVA
	n=16	n=12	n=13	
DHEA-S basal	2535 \pm 1684	2049 \pm 1598	1172 \pm 1707	ns
DHEA-S 30'	2955 \pm 1852	2089 \pm 1756	893 \pm 1092	p<0'01
DHEA-S 60'	2661 \pm 1400	2039 \pm 1902*	932 \pm 1064**	p<0'05

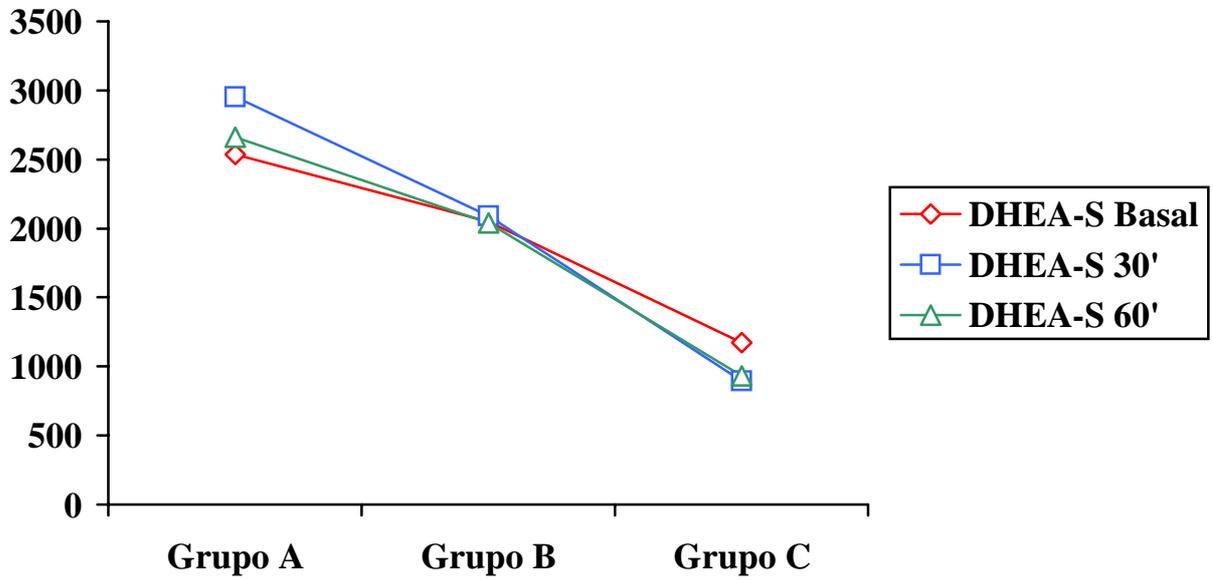
* n =11

** n =12

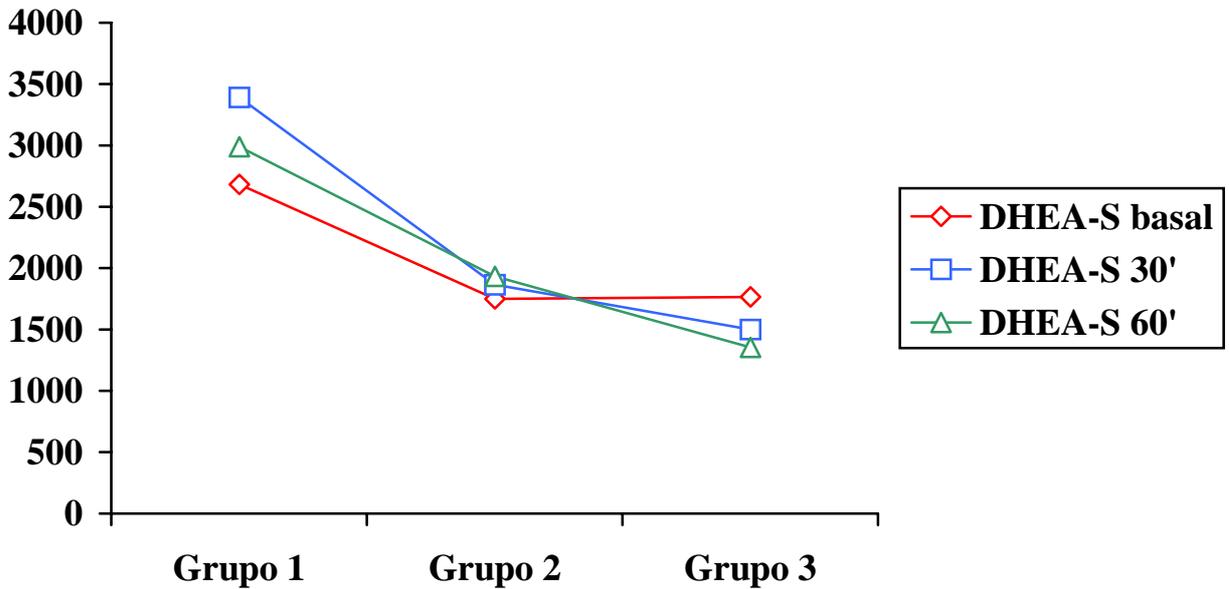
Tabla 60: *Comparación mediante la prueba de Newman-Keuls de medias \pm D.S. de la DHEA-S basal y postestímulo según los grupos clínicos, cuando ANOVA 1 factor es significativo.*

		Significación
DHEA-S 30' grupo A	DHEA-S 30' grupo B	ns
DHEA-S 30' grupo A	DHEA-S 30' grupo C	p<0'01
DHEA-S 30' grupo B	DHEA-S 30' grupo C	ns
DHEA-S 60' grupo A	DHEA-S 60' grupo B	ns
DHEA-S 60' grupo A	DHEA-S 60' grupo C	p<0'05
DHEA-S 60' grupo B	DHEA-S 60' grupo C	ns

Gráfica 24: *Medias de la DHEA-S según los grupos clínicos*



Gráfica 25: *Medias de la DHEA-S según los grupos inmunológicos*



En la tabla 61 se presentan las **medias \pm D.S** de la DHEA-S en los tres tiempos determinados, agrupadas según los **grupos inmunológicos** y sus comparaciones mediante ANOVA 1 factor para muestras independientes se muestran en la columna de la derecha. Cuando ANOVA 1 factor da un nivel de significación de $p < 0.1$, se realiza la comparación de las medias mediante la prueba de Newman-Keuls, cuyos resultados se muestran en la tabla 62. Como podemos comprobar, las medias de la DHEA-S basal, a los 30 y 60 minutos son superiores en el grupo 1 disminuyendo de forma progresiva en los grupos 2 y 3, con diferencias significativas entre los grupos 1 y 3 a los 30 ($p < 0.05$) y a los 60 minutos ($p < 0.05$) y entre los grupos 1 y 2 a los 30 minutos ($p < 0.05$). Así mismo, se observa como la desviación estandar es muy elevada, mayor al 50% de la media en el grupo 1 (basal y 30'), en el grupo 2 (60') y en el grupo 3 (60'), y superando a la media en el grupo 2 (basal y 30') y grupo 3 (basal y 30').

La representación gráfica de estos datos se muestra en la gráfica 25, donde se aprecia como la DHEA-S en los tres tiempos presenta valores mas elevados en el grupo 1, disminuyendo al progresar la infección de manera clara y progresiva. La DHEA-S basal es igual en los grupos 2 y 3, mientras que la DHEA-S estimulada es menor en el grupo 3 que en el 2. También se observa un pequeño incremento de la DHEA-S estimulada en el grupo 1, que no aparece en el 2 y se convierte en un pequeño decremento en el grupo 3.

Tabla 61: *Medias \pm D.S de la DHEA-S basal y postestímulo según los grupos inmunológicos. Comparación con ANOVA 1 factor.*

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	ANOVA
	n=9	n=15	n=17	
DHEA-S basal	2681 \pm 1641	1749 \pm 1780	1766 \pm 1717	ns
DHEA-S 30'	3393 \pm 1626	1862 \pm 1898	1499 \pm 1513	p<0'05
DHEA-S 60'	2989 \pm 1477	1931 \pm 1760	1354 \pm 1275*	p<0'01

* n =15

Tabla 62: *Comparación mediante la Prueba de Newman-Keuls de medias \pm D.S. de la basal según las categorías inmunológicas cuando ANOVA es significativo.*

		Significación
DHEA-S 30' grupo 1	DHEA-S 30' grupo 2	p<0'05
DHEA-S 30' grupo 1	DHEA-S 30' grupo 3	p<0'05
DHEA-S 30' grupo2	DHEA-S 30' grupo3	ns
DHEA-S 60' grupo1	DHEA-S 30' grupo2	ns
DHEA-S 60' grupo 1	DHEA-S 60' grupo 3	p<0'05
DHEA-S 60' grupo 2	DHEA-S 60' grupo 3	ns

Para valorar la respuesta a **la prueba de estimulación con la ACTH**, se comparan las medias de la DHEA-S basal y en respuesta a la ACTH, entre sí, mediante ANOVA 1 factor repetido para muestras pareadas, para comprobar si el incremento es significativo ($p<0'05$). Cuando es significativo, se realiza la comparación de las medias pareadas con la prueba de Newman-Keuls.

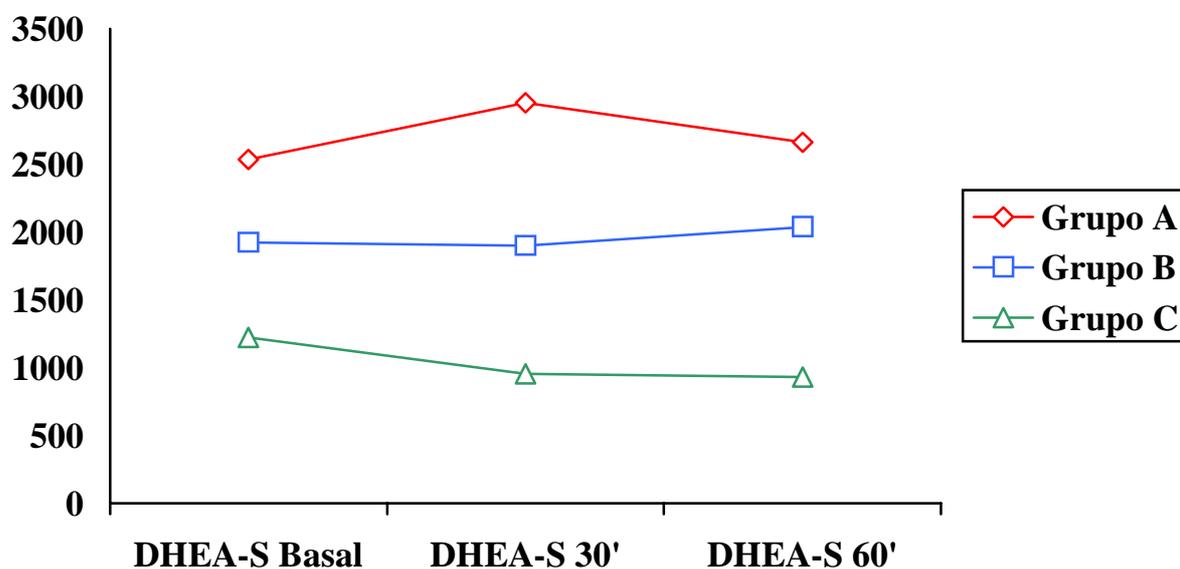
En la tabla 63 se comparan las medias de la DHEA-S, antes y después del estímulo con la ACTH, tanto en la muestra completa (se excluyen dos pacientes, por no tener determinado la DHEA-S a los 60 minutos, uno del grupo B y otro del grupo C), como agrupados según los **grupos clínicos**. En la columna de la derecha se presentan los niveles de significación, donde podemos ver como la respuesta no es significativa, ni en la muestra completa, ni en los grupos A, B y C.

Tabla 63: *Prueba de la ACTH. Comparación mediante ANOVA 1 factor repetido de las medias \pm DS de la respuesta de la DHEA-S según los grupos clínicos.*

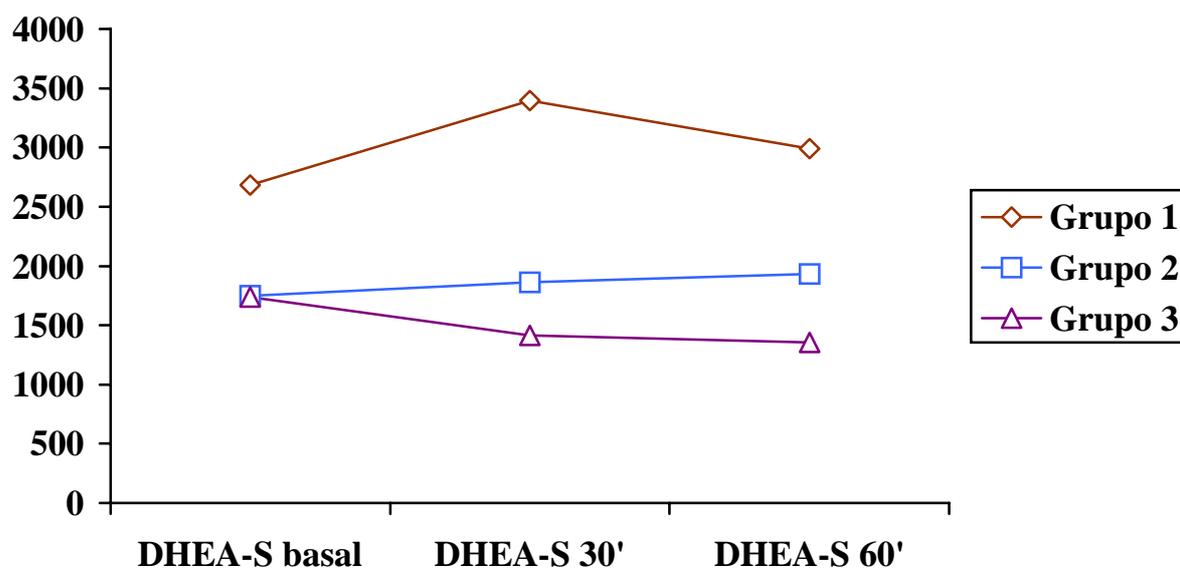
	n	DHEA-S basal	DHEA-S 30'	DHEA-S 60'	ANOVA
MUESTRA COMPLETA	39	1959 \pm 1739	2043 \pm 1793	1953 \pm 1611	ns
GRUPO A	16	2535 \pm 1684	2955 \pm 1852	2661 \pm 1400	ns
GRUPO B	11	1924 \pm 1613	1902 \pm 1712	2039 \pm 1902	ns
GRUPO C	12	1224 \pm 1703	957 \pm 1115	932 \pm 1064	ns

La representación gráfica de estos datos se muestra en la gráfica 26, donde se aprecia como la DHEA-S en los tres tiempos tiene los valores mas elevados en el grupo A, disminuyendo de forma clara y progresiva al avanzar la infección. La DHEA-S basal es inferior a la DHEA-S estimulada en el grupo A con respecto a los grupos B y C, situación que se invierte en el grupo C, donde la DHEA-S estimulada es inferior a la basal.

Gráfica 26: *Prueba de la ACTH. Medias de la respuesta de la DHEA-S según los grupos clínicos*



Gráfica 27: *Prueba de la ACTH. Medias de la respuesta de la DHEA-S según los grupos inmunológicos*



En la tabla 64 se comparan mediante ANOVA 1 factor repetido para muestras pareadas, las medias de la DHEA-S, antes y después del estímulo con la ACTH, tanto en la muestra completa (se excluyen dos pacientes, por no tener determinado la DHEA-S a los 60 minutos, los dos del grupo 3), como agrupados según los **grupos inmunológicos**. En la columna de la derecha se presentan los niveles de significación, donde podemos ver como la respuesta no es significativa, ni en la muestra completa, ni en los grupos 1, 2 y 3.

Tabla 64: *Prueba de la ACTH. Comparación mediante ANOVA de las medias \pm DS de la respuesta de la DHEA-S según los grupos inmunológicos*

	n	DHEA-S basal	DHEA-S 30'	DHEA-S 60'	ANOVA
MUESTRA COMPLETA	39	1959 \pm 1739	2043 \pm 1793	1953 \pm 1611	ns
GRUPO 1	9	2681 \pm 1641	3393 \pm 1626	2989 \pm 1477	ns
GRUPO 2	15	1749 \pm 1780	1862 \pm 1898	1931 \pm 1760	ns
GRUPO 3	15	1737 \pm 1751	1414 \pm 1405	1354 \pm 1255	ns

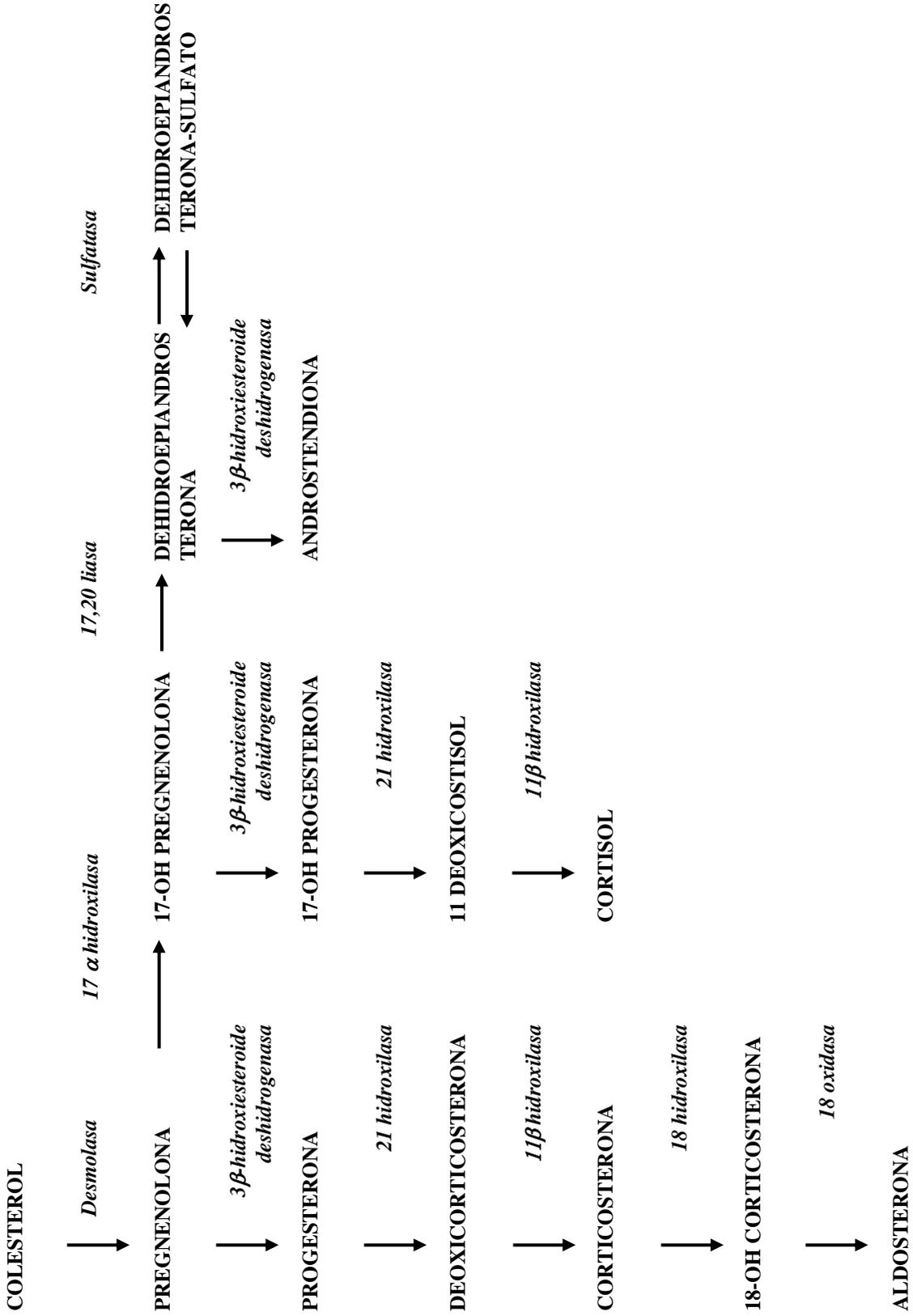
La representación gráfica de estos datos se muestra en la gráfica 27, donde se aprecia como la DHEA-S en los tres tiempos tiene los valores mas elevados en el grupo 1, disminuyendo de forma clara y progresiva al avanzar la infección. La DHEA-S basal es inferior a la DHEA-S estimulada en el grupo 1 con respecto a los grupos 2 y 3, situación que se invierte en el grupo C, donde la DHEA-S estimulada es inferior a la basal. También observamos como la DHEA-S estimulada presenta un incremento mayor en el grupo 1, que en el 2 y que se convierte en un pequeño decremento en el grupo 3. Así mismo, la DHEA-S basal tiene un valor similar en los grupos 2 y 3, mientras que la DHEA-S estimulada desciende mas en el grupo 3 que en el 2.

DISCUSIÓN

En este apartado vamos a proceder a la discusión de los resultados de nuestro estudio prospectivo sobre la función de la corteza suprarrenal en pacientes VIH +, realizado en la era pre-HAART (terapia antirretroviral de alta actividad). Puesto que la corteza suprarrenal consta de tres capas (fascicular, glomerulosa y reticular), cada una con una producción hormonal y función diferentes, realizaremos la discusión de cada una de estas funciones por separado. Estas tres funciones de la corteza suprarrenal son: la función glucocorticoidea, la función mineralocorticoidea y la función androgénica.

El esquema de la estereidogénesis suprarrenal, con las vías metabólicas de la síntesis del cortisol, aldosterona y dehidroepiandrosterona–sulfato (DHEA-S) se muestra en la siguiente página.

Gráfica 28: *Estereoidogénesis suprarrenal*



FUNCION GLUCOCORTICOIDEA

En la revisión de la literatura no se han encontrado resultados homogéneos en los diferentes estudios realizados sobre la función suprarrenal. Así, el cortisol sérico basal en individuos VIH+ asintomáticos se ha detectado con niveles mas altos¹¹⁵ más bajos⁷ o similares^{34,143} que en controles VIH-. Por otra parte, en los pacientes con SIDA, la cortisolemia basal se ha descrito elevada^{38,41} o normal^{31,34,115}, al compararla con los pacientes infectados por el VIH que se encontraban en un estadio menos evolucionado.

Al estudiar el ritmo circadiano, Villette y col³³ observaron que los niveles séricos medios de cortisol durante las 24 horas, estaban significativamente mas altos (aún dentro de las cifras normales) en los individuos VIH+, independientemente del estadio, que en controles no infectados. Al mismo tiempo, los pacientes de dicho estudio tenían una disminución del nivel de la ACTH, concordante con el aumento del cortisol.

Al contrario, en un estudio longitudinal de 2 años de duración, el cortisol basal no mostró diferencias entre los pacientes VIH+ (estadios II/III y IV) y controles sanos, ni al principio ni al final del estudio, aunque el nivel de ACTH había aumentado significativamente en los pacientes VIH+ a los 24 meses, sugiriendo una disminución en la capacidad funcional de la corteza suprarrenal³⁴.

En otro estudio de la función suprarrenal, esta vez de carácter retrospectivo, realizado en pacientes VIH+ con sospecha de insuficiencia suprarrenal, el diagnóstico se confirmó en el 22%, después de determinar el cortisol plasmático basal y estimulado por la ACTH. El 85% de los pacientes de este subgrupo tenían un nivel de cortisolemia basal por debajo de 275 nmol/l, frente a solo un 2% del subgrupo sin insuficiencia suprarrenal. Todos los pacientes de este estudio estaban severamente inmunodeprimidos, con los linfocitos CD4+ < 50 cels/mm³ y todos habían sido diagnosticados de una

enfermedad que podía ocasionar insuficiencia suprarrenal¹⁴⁶.

El cortisol libre urinario se ha descrito en valores similares tanto entre pacientes VIH+ con o sin síntomas sospechosos de insuficiencia suprarrenal, como con los controles sanos. No obstante, en el grupo que presentaba síntomas de insuficiencia suprarrenal, sí se encontró una correlación del cortisol libre urinario con el cortisol basal y postestímulo con ACTH¹⁴⁴.

Con respecto a las pruebas de estimulación suprarrenal para valorar la función corticosuprarrenal, la prueba más empleada ha sido la estimulación con la ACTH sintética. Los resultados de esta prueba también han sido variables según los distintos artículos publicados. Así, en unos estudios la respuesta aparece normal en individuos VIH+ en diferentes estadios^{31,32,34} y sin diferencias entre ellos³⁴, mientras que en otros trabajos la respuesta normal está significativamente disminuida con respecto a los controles sanos^{7,143} o controles con otras enfermedades crónicas¹⁴⁴. Por último, otros artículos describen que la respuesta del cortisol se encuentra disminuida en un porcentaje variable (8-54%)^{7,30,31,38,41,115,145,148} de los individuos VIH+.

Por otra parte, se han realizado menos estudios para valorar la respuesta de la corteza suprarrenal mediante el estímulo con la CRH en los pacientes infectados por el VIH. La estimulación con esta hormona hipotalámica tiene la ventaja de que nos va a permitir valorar a la vez la respuesta hipofisaria y suprarrenal dentro del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Los resultados publicados también son variables y van a describir diferentes situaciones clínicas: integridad de ambas glándulas suprarrenales, respuestas subnormales de la ACTH y del cortisol en pacientes en los que la respuesta a la ACTH sintética había sido normal o disminución de la respuesta corticosuprarrenal con respuesta de la ACTH inapropiadamente normal^{38,39,40,41,52}. Es decir, indican que el nivel lesional, de existir, puede situarse tanto en la hipófisis como en la corteza suprarrenal.

En nuestro estudio, las medias del cortisol basal y de la ACTH las encontramos mas elevadas en los grupos B y 1, es decir, en los estadios precoces de la infección por el VIH. Aquí, hay que tener en cuenta que el grupo B es donde se inicia la aparición de sintomatología y que el grupo 1 es cuando empiezan a descender los linfocitos CD4+. Al contrario, las medias del cortisol basal y de la ACTH tienen los valores más bajos en los grupos A y 2 para el cortisol y en los grupos C y 3 para la ACTH. Sin embargo, no hay diferencias estadísticamente significativas, probablemente debido a que existe una amplia dispersión de los datos, como se aprecia con la alta desviación standard.

Estos resultados son similares a los descritos en otros estudios publicados^{32,33}. En ellos se describen aumentos significativos del cortisol basal en pacientes con la infección por el VIH, tanto en la fase asintomática, como en la sintomática, con respecto a los controles sanos y no encuentran correlación con la cifra de linfocitos CD4+³². Hay que señalar, que estos estudios fueron realizados conforme a la anterior clasificación del CDC (1986 y revisión en 1987), por lo que los resultados no pueden compararse exactamente con los nuestros, pero si encontramos un paralelismo importante.

En nuestro trabajo, el hipercortisolismo basal es la segunda alteración mas frecuente (por detrás del hipoandrogenismo, que se describe en su apartado), apareciendo en el 34% (14 pacientes) de nuestra muestra, mientras que la normalidad de la ACTH, con un 95%, es el hallazgo mas frecuente de todos, con solo 2 pacientes en los que se encuentra elevada (tabla 6). Conviene destacar que la mayoría (86%) de los pacientes con hipercortisolismo, tienen un nivel de ACTH normal-bajo (<38 pg/dl). Cuando distribuimos los hipercortisolismos según las categorías evolutivas, la mayor frecuencia aparece cuando empiezan a aparecer las manifestaciones clínicas (50% en el grupo B) y cuando el sistema inmune está mas deteriorado (47% en el grupo 3). Sin embargo, no hay diferencias estadísticas.

Al contrario, el hipocortisolismo basal es poco frecuente (17%), no existiendo diferencia estadística según la situación inmunológica, pero si según la clínica, entre los grupos A y B. Paradójicamente, de los siete pacientes, cinco pertenecen al grupo A y dos al grupo C. De estos, cuatro

tienen una respuesta insuficiente al estímulo con ACTH y cinco un nivel de ACTH inapropiadamente bajo para su cifra de cortisol. En estos pacientes, tendríamos que pensar en la existencia de una insuficiencia, tanto a nivel hipotálamo-hipofisario como suprarrenal. Nos sorprende que no se presente en el grupo B y solo haya un caso en el grupo C, donde sería más esperable dicha situación como consecuencia de las múltiples causas que pueden participar en su aparición^{4,11}. Quizás, la explicación se deba a que nuestra muestra no sea lo suficientemente amplia.

En relación con la prueba de estimulación con ACTH, su respuesta va a aparecer disminuida en un 22% de nuestros pacientes y retrasada, aunque es normal, en otros tres pacientes (7'3%). Esto significa que el porcentaje de disminución de la reserva corticosuprarrenal encontrado por nosotros, va a ser inferior al 44% encontrado por Alvarez y col³⁸ y superior al 7% encontrado por otros autores^{30,31}. Consideramos que la amplia variación que existe en los porcentajes en los que se detecta una respuesta alterada al estímulo con ACTH en los artículos publicados, probablemente se deba a las amplias diferencias clínicas que tienen las personas infectadas por el VIH estudiadas en dichos trabajos.

Con respecto a las medias del cortisol sérico estimulado por la ACTH, encontramos que en todos los grupos, tanto clínicos como inmunológicos, el aumento de la cortisolemia es significativo a los 30 y 60 minutos en relación con la cortisolemia basal. Al igual que sucede con las cortisolemias basales, las medias del cortisol estimulado van a estar más elevadas en el grupo B y en el grupo 1, que son los estadios más precoces de la infección por el VIH. Probablemente, se pueda explicar por que se parte de un nivel de cortisol más alto y a que de forma global, la corteza suprarrenal responde adecuadamente a la estimulación con la ACTH.

La interpretación de que la ACTH y el cortisol basal presenten las medias más elevadas en los mismos grupos (B y 1), podría sugerirnos una relación entre ambos y que los niveles de cortisol dependieran directamente del estímulo hipofisario. Sin embargo, esta interpretación podría no ser la

correcta por dos motivos. El primero, que el paciente con la ACTH mas elevada (217 ng/ml) pertenece al grupo B-1 y por consiguiente, ocasionar una distorsión en las medias de esos grupos. El segundo, que la mayoría de los pacientes con hipercortisolismo tienen un nivel de ACTH normal-bajo, con lo que dicho hipercortisolismo podría no depender de ésta, sino de una causa extrahipofisaria.

Queremos resaltar que la tendencia al hipercortisolismo se relaciona con la aparición de las enfermedades intercurrentes (grupo B) y al mismo tiempo, con un sistema inmune poco deteriorado (grupo 1). Pensamos que la explicación podría estar en la respuesta de adaptación a enfermedades, que es el mecanismo que el organismo utiliza para responder a las distintas agresiones que todos sufrimos. En el caso de la infección por el VIH, el inicio de la fase sintomática desencadenaría una respuesta aguda que estimularía el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (H-H-S) y el sistema inmune. Como inicialmente la repercusión inmunológica es pequeña, el sistema inmune actuaría de forma eficiente en la producción de una serie de citocinas con actividad estimuladora del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Es importante tener en cuenta, que esta respuesta, que es autolimitada en el tiempo cuando la enfermedad es aguda y se cura, se va a prolongar en los individuos con infección por el VIH, al padecer diversas enfermedades de forma consecutiva o cronificarse alguna de ellas.

Así pues, en los pacientes VIH+ el hipercortisolismo se ha justificado como la cronificación de la respuesta al estrés que supone una enfermedad (la resistencia periférica al cortisol se ha relacionado con esta situación), la ansiedad generada por ésta y la repercusión social a la infección por el VIH³⁸. El aumento del cortisol va a favorecer un cambio del perfil de las citocinas tipo 1 al tipo 2, cambio que va a perpetuar la estimulación del eje H-H-S y por tanto, la situación de hipercortisolismo y que a la vez podría contribuir a la progresión de la infección VIH¹⁴⁷.

En este sentido, sustancias como la interleucina 1 (IL-1) que estimulan la liberación de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), se encuentran elevadas en los pacientes con infección por el VIH²⁸. Otros autores indican que tiene una acción ACTH-like sobre la célula hipofisaria²⁹ y que

podría tener un efecto directo y estimulante sobre la célula suprarrenal¹⁷⁹.

El $\text{TNF}\alpha$ puede estimular la liberación de ACTH por las células hipofisarias²⁹⁰, mientras que en las células suprarrenales podría reducir el efecto estimulador de la ACTH y la angiotensina¹⁸⁴. La IL-6 también podría tener una acción estimuladora sobre la estereoidogénesis suprarrenal¹⁴².

La envoltura glicoproteica del VIH (gp120) también se ha implicado en la modulación del eje H-H-S a través de dos posibles mecanismos: el primero, que presenta similitudes estructurales con neuropéptidos cerebrales y por tanto podría modificar la secreción de CRH y/o ACTH²⁷; el segundo, que la infusión de la proteína gp120 en el cerebro de ratas, es capaz de aumentar la liberación de IL-1¹⁸¹.

En resumen, nuestros pacientes presentan una tendencia al hipercortisolismo basal, cuya frecuencia aumenta con el deterioro inmunológico. Este hecho puede ser explicado inicialmente como una consecuencia de la respuesta del eje H-H-S a una enfermedad. En este sentido, el propio VIH podría colaborar en su estimulación, ya de forma directa o indirecta a través de sustancias con actividad cortisólica. Posteriormente, la cronicidad de la infección VIH, la aparición de otras infecciones y enfermedades que pueden lesionar directamente el eje H-H-S y/o la presencia de sustancias inhibitoras a cualquier nivel de éste, podrían disminuir la reserva suprarrenal y en algunos casos conduciría a la aparición de una insuficiencia suprarrenal.

Así mismo, tenemos que tener en cuenta que aproximadamente un cuarto de la población estudiada presenta una reducción funcional de la corteza suprarrenal, por lo que deberíamos estar atentos a la sintomatología que presentan los pacientes VIH+ y valorar adecuadamente la administración de fármacos con actividad inhibitora de la corteza suprarrenal.

FUNCION MINERALOCORTICOIDE

Los diversos estudios publicados sobre la función mineralocorticoide presentan resultados variables. En algunos artículos, la aldosterona basal aparece con niveles normales en los individuos infectados por el VIH^{7,30,34,148} y sin que se encuentren diferencias significativas de la aldosterona basal entre los distintos estadios de la infección^{7,30,41,148}. Por el contrario, otros trabajos han encontrado diferencias entre individuos VIH+ y controles sanos, con una disminución significativa al avanzar la evolución, tanto en estudios transversales⁷, como en un estudio longitudinal de 2 años de duración³⁴. Así mismo, la eliminación de la aldosterona urinaria en 24 horas se ha descrito con una disminución del 70% en las fases más avanzadas de la infección VIH¹⁰⁰.

En nuestro estudio, podemos comprobar como las medias de la aldosterona basal se mantienen dentro de la normalidad en todos los grupos, destacando que los niveles más bajos se encuentran en los grupos A y 2, mientras que los niveles más altos aparecen en los estadios mas avanzados (grupos C y 3), los cuales van a coincidir con las medias de la actividad de renina plasmática (ARP), menores y mayores respectivamente.

La normalidad en la secreción de la aldosterona basal es, dentro de la función mineralocorticoide, el hallazgo más frecuente en todos los grupos de este estudio, excepto en los grupos A (igual frecuencia que el hipoaldosteronismo basal) y 2 (menos frecuente que el hipoaldosteronismo), con lo que va a aparecer una diferencia significativa entre los grupos 3 y 2 y casi significativa entre los grupos 1 y 2.

En relación con la prueba de estímulo de la corteza suprarrenal con ACTH, encontramos en nuestro estudio que las medias de la aldosterona estimulada son mas altas, así como un mayor incremento de la misma tras el estímulo, en los estadios iniciales de la infección VIH. Al contrario, las medias de la aldosterona estimulada son mas bajas y el incremento de la aldosterona es menor en los

estadios mas avanzados de la infección VIH.

Estos datos nos sugieren que el eje renina-angiotensina-aldosterona se encuentra conservado y al mismo tiempo estimulado, ya que no solo se mantiene la secreción de aldosterona en las fases avanzadas de la infección, sino que es en éstas, donde presenta los niveles mas elevados en situación basal. Consideramos que este aumento en la secreción de aldosterona se estaría realizando a expensas de una pérdida en la reserva de la capa glomerular, puesto que la respuesta de la aldosterona al estímulo con ACTH disminuye al evolucionar la enfermedad.

La normalidad de la producción de aldosterona se encuentra en diversos estudios, aunque al igual que en el nuestro, en la mayoría se observa que hay un porcentaje variable de pacientes en los que se encuentra alterada^{30,34,148}.

El hipoaldosteronismo basal es la 3ª alteración mas frecuente (32%) en nuestro estudio, apareciendo con mas frecuencia en las fases iniciales de la infección y disminuyendo cuando va avanzando. Existe por tanto una tendencia al hipoaldosteronismo precoz, que en la mitad de los casos va a coincidir con niveles de ARP disminuidos o normal-bajo.

El hiperaldosteronismo basal, es poco frecuente (12%), apareciendo sobre todo en los estadios mas evolucionados de la infección VIH. De los cinco casos de hiperaldosteronismo que hay en nuestro trabajo, cuatro se acompañan de un aumento de la ARP, por lo que pensamos que pueda estar en relación con una situación hidroelectrolítica más delicada, como consecuencia de un peor estado clínico. De todas formas en dichos pacientes no se detectaron alteraciones ni en la natremia, ni en la kaliemia.

El hipoaldosteronismo hiporreninémico es la alteración mas descrita en la literatura, tanto en casos individuales^{150,151}, como en estudios colectivos⁷, lo cual coincide con nuestros pacientes con hipoaldosteronismo, en los cuales la ARP se mantiene en niveles normal-bajo.

Esta disminución de la síntesis de la aldosterona se piensa que puede deberse a un bloqueo en la vía 17desoxi, como sugieren los descensos significativos de 18-hidroxicorticosterona, corticosterona y 18-hidroxideoxicorticosterona y postestímulo con ACTH en los pacientes VIH+ con respecto a controles sanos^{41,148}. Se considera que la aparición de este bloqueo en la producción de la aldosterona estaría en relación con la respuesta de la corteza suprarrenal a una situación de estrés, durante el cual, la prioridad es mantener y/o aumentar la producción de cortisol¹⁵⁴.

En relación con esta situación, se sospecha que la estereidogénesis suprarrenal estaría regulada por dos hormonas diferentes: la ACTH, reguladora de la vía del cortisol y de la aldosterona, y otro factor extraadrenal, probablemente hipofisario y regulador de la aldosterona. Se supone que este factor disminuiría en respuesta a las sustancias producidas durante la enfermedad crónica y explicaría la tendencia al hipoaldosteronismo observado en pacientes infectados por el VIH⁴¹.

Así mismo, también tenemos que tener en consideración que la regulación de la producción de aldosterona no depende únicamente de la ACTH, sino que el sistema renina-angiotensina-aldosterona realiza un importante papel regulador de la misma.

La conservación de la secreción de la aldosterona basal en las distintas fases de la infección se encuentra también en otros estudios publicados^{30,148}. Sin embargo, nuestro estudio discrepa de los anteriores, en que la aldosterona basal presenta los niveles mas altos en los grupos evolucionados y no en los iniciales. Puesto que la ARP presenta en nuestros pacientes una evolución paralela a la aldosterona, pensamos que su incremento al ir progresando la infección por el VIH, al activar el sistema renina-angiotensina-aldosterona, podría ser capaz de contrarrestar el bloqueo inicial de la vía 17-desoxi. Por esta vía, la capa glomerulosa suprarrenal estaría sobrestimulada para producir mas aldosterona y con este esfuerzo disminuiría su reserva funcional, manifestada por el menor incremento de la aldosterona tras la ACTH. Tampoco podríamos descartar que el desequilibrio en la producción de diversas citocinas al progresar la infección (como se ha explicado en el capítulo anterior), pudiera

estimular en la corteza suprarrenal no solo la vía del cortisol, sino también la vía de la aldosterona.

En resumen, nuestros pacientes infectados por el VIH mantienen de forma global la función mineralocorticoidea conservada, aunque un tercio de los mismos presenten hipoaldosteronismo basal en las fases iniciales de la infección por el VIH. Esta se podría interpretar como parte de los mecanismos de adaptación a una enfermedad. Así mismo observamos que la función mineralocorticoidea manifiesta una tendencia a estar estimulada de forma crónica mientras progresar la infección.

FUNCIÓN ANDROGÉNICA

La mayoría de los artículos publicados van a describir descensos en la dehidroepiandrosterona (DHEA) y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S). Así, la DHEA-S presenta valores disminuidos al ir progresando la infección por el VIH, estableciendo diferencias significativas entre los estadios iniciales y los avanzados de la infección¹⁰⁰ y entre ellos y controles sanos^{33,38}. La situación es similar con la DHEA^{33,155,156}. También con ambas hormonas, se ha encontrado una correlación positiva con el descenso de los linfocitos CD4+^{100,38,155}.

El hipoandrogenismo basal es la alteración corticosuprarrenal que va a aparecer con mas frecuencia en este trabajo (39%) y su frecuencia va aumentar de forma significativa, rápida y progresivamente en los estadios mas avanzados de la infección por el VIH. Así pues, lo encontramos en la mitad de los pacientes del grupo C y en las trescuartas partes del grupo 3. lo que nos indica el importante deterioro funcional de esta línea hormonal según va progresando la infección por el VIH.

En nuestro estudio, la media de la DHEA-S basal, aun permaneciendo dentro de la normalidad, va disminuyendo progresivamente según evoluciona la infección, desde los estadios

iniciales a los mas evolucionados. Sin embargo, no llega a aparecer una diferencia significativa entre ellos.

Aunque la prueba de estimulación con ACTH no es un buen estímulo para determinar la DHEA-S por su vida media larga, la media de los niveles de la DHEA-S postestímulo, tanto a los 30 como a los 60 minutos, también va a descender con la progresión de la infección y en esta ocasión si se van a presentar diferencias significativas de los grupos iniciales (A y 1) con los grupos mas evolucionados (C y 3). La razón hay que buscarla en la diferente respuesta según los grupos evolutivos. En las fases iniciales (grupos A y 1), la DHEA-S responde con un ligero incremento, mientras que en los estadios intermedios (grupos B y 2) prácticamente no aumenta. Al contrario, en los estadios mas evolucionados en vez de aumentar, la DHEA-S va a disminuir. Es decir, la diferencia entre las medias de la DHEA-S, va a aumentar después del estímulo con la ACTH en las fases avanzadas de la infección con respecto a las fases iniciales: Este aumento conlleva la aparición de la significación estadística en las mediciones postestímulo.

Nuestro estudio difiere ligeramente, de los citados anteriormente, ya que en la situación basal el descenso de la DHEA-S no llega a ser significativo, pero sí tras el estímulo. Sin embargo, no consideramos importantes estas diferencias, ya que el hecho común es la disminución de la producción de andrógenos suprarrenales mientras la infección deteriora la situación clínica e inmunológica.

En nuestro estudio el descenso de DHEA-S basal es mayor en el grupo C que en el grupo 3. Esto sugiere una mayor influencia de las enfermedades intercurrentes, es decir, del estado clínico sobre la función corticosuprarrenal, que el deterioro inmunológico. En este sentido, Chatterton y col, en un pequeño estudio de hemofílicos con determinaciones de DHEA y DHEA-S, antes y varios años después de haber sido infectados por el virus VIH, consideran que los niveles de la DHEA-S (que ya están descendidos antes de la seroconversión y con una mayor disminución

después de la misma), se relacionan con el estado general de salud, es decir, con la frecuencia y severidad de las enfermedades intercurrentes que los hemofílicos tienen, independientemente de estar o no infectados por el VIH¹⁵⁸.

Resultados similares al nuestro, se han publicado en un trabajo realizado en mujeres con el síndrome de caquexia relacionada con el VIH. En ellas, la medición de la DHEA-S basal y post-estímulo se encontraba disminuida con respecto a controles sanas. Asimismo, la relación DHEA/cortisol también estaba disminuida con respecto a las mujeres controles¹⁵⁹.

Nuestros hallazgos se pueden interpretar en el seno de la adaptación que tiene la estereoidogénesis suprarrenal ante las infecciones o inflamaciones, que inhibirían la vía androgénica para mantener la glucocorticoide. No se conocen bien los mecanismos, pero durante los procesos inflamatorios e infecciosos se liberan diversas citocinas, como la IL-1 que inhibe el citocromo adrenal P450_{17 α} en células suprarrenales fetales²⁹¹ y el TGF- β que puede inhibir la biosíntesis de DHEA-S²⁹².

En nuestro estudio, la respuesta de la DHEA-S al estímulo desaparece y los niveles descienden en vez de aumentar en las fases avanzadas de la infección. Probablemente se debe a que la estereoidogénesis suprarrenal, cuya prioridad es la síntesis del cortisol, al ser estimulada, desvía todo el sustrato a esta vía impidiendo aún más la vía androgénica y ocasionando una disminución aguda de la síntesis de DHEA. Esta disminución haría que se invirtiera el paso de DHEA a DHEA-S, aumentando la conversión de DHEA-S en DHEA, lo que propiciaría su descenso plasmático (es posible que en esta circunstancia también influya la disminución de la reserva funcional como consecuencia de las lesiones anatómicas suprarrenales por infecciones oportunistas o tumorales).

Consideramos que estos resultados pueden tener implicaciones clínicas importantes. Al igual que la ACTH estimula la corteza suprarrenal, cualquier situación de estrés o de enfermedad intercurrente, también va a producir un estímulo sobre la misma. Es importante recordar que los

individuos infectados por el VIH tienen dos causas fundamentales que les ocasionan estrés. En primer lugar el estrés psicológico que implica el conocimiento de la enfermedad que se padece y en segundo lugar, que es una enfermedad crónica con múltiples procesos intercurrentes, los cuales van a ser más frecuentes y graves en los estadios más avanzados de la infección.

Existe por tanto, una sucesión de estímulos sobre la corteza suprarrenal que darían prioridad a la vía del cortisol sobre la androgénica. Esta estimulación, con el paso del tiempo, no solo se mantendría, sino que se incrementaría con el resultado de la disminución progresiva de los andrógenos, tanto de la DHEA como de la DHEA-S. Este argumento podría justificar la relación entre el nivel de DHEA y el estado de salud, más que con el nivel de linfocitos CD4+, relación ya indicada por Chatterton y col en pacientes hemofílicos estudiados antes y después de infectarse por el VIH. Así mismo, nuestros hallazgos estarían en la línea de diversos estudios que relacionan el nivel de DHEA con el estado de salud, que va a disminuir durante las enfermedades crónicas, sea cual sea su origen^{154,158}.

Por eso, pensamos que la realización de la prueba de estimulación con ACTH de la corteza suprarrenal, para conocer la respuesta de la DHEA-S, podría ser un marcador de utilidad para valorar el grado de repercusión que una enfermedad crónica en general y la infección por el VIH en particular tenga sobre el organismo.

En resumen, la función androgénica es la alteración suprarrenal más frecuente en los pacientes con infección por el VIH, con una disminución en la secreción de los andrógenos suprarrenales que va a progresar paralelamente al avanzar la infección por el VIH y que estaría en relación con los mecanismos de adaptación del organismo a una enfermedad crónica. Probablemente el deterioro del estado de salud tendría una mayor importancia que la alteración inmunológica en la puesta en marcha y mantenimiento de dicho mecanismo. La prueba de estimulación suprarrenal con ACTH para valorar la respuesta de la DHEA-S, podría ser un

marcador de la repercusión sobre el estado de salud que la infección por el VIH produce en el organismo humano.

CONCLUSIONES

Del estudio prospectivo realizado para analizar la función de la corteza suprarrenal sobre una muestra de paciente con infección por el VIH, en la era pre-HAART y que han sido agrupados por las categorías evolutivas del CDC-93, se extraen las siguientes conclusiones que se van a agrupar según las tres funciones corticosuprarrenales:

1) La mayoría (85 %) de los pacientes con infección por el VIH presentan alteración de la función suprarrenal en alguno de los parámetros hormonales determinados.

2) Función androgénica: El hipoandrogenismo (medido por la DHEA-S) es la alteración mas frecuente (39%), mostrando un deterioro rápido y progresivo al evolucionar la infección VIH. Al realizar la prueba de estimulación con ACTH, la DHEA-S disminuye, en vez de aumentar, en los estadios mas avanzados. La pérdida de la función androgénica se puede interpretar como una consecuencia del mecanismo de adaptación del organismo a una enfermedad crónica.

3) Función glucocorticoidea: El hipercortisolismo basal es la segunda alteración mas frecuente y se va a incrementar en los estadios mas evolucionados de la infección por el VIH. La reserva de cortisol medida mediante la prueba de estimulación con ACTH se encuentra disminuida en casi un cuarto de los pacientes estudiados. El hipercortisolismo se puede interpretar como parte de la respuesta adaptativa del organismo a una enfermedad crónica, mientras que la disminución de la reserva suprarrenal podría deberse a una alteración funcional/anatómica secundaria a la infección VIH o a alguna de sus complicaciones

4) Función mineralocorticoidea: el hipoaldosteronismo basal es la tercera alteración mas

frecuente, con una aparición mas elevada en los estadios iniciales de la enfermedad. Se conserva una adecuada respuesta de la aldosterona a la prueba de estímulo con ACTH y el sistema renina-angiotensina-aldosterona se encuentra conservado. El hipoaldosteronismo se puede interpretar como una consecuencia del mecanismo de adaptación del organismo a una enfermedad crónica en las fases iniciales de la infección, a la que se opone al ir evolucionando una estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona.

En resumen, la función suprarrenal se encuentra alterada en la mayoría de los pacientes VIH+ de nuestro estudio, como respuesta adaptativa del organismo a una enfermedad crónica. La función androgénica, medida con el descenso de la DHEA-S, es la mas deteriorada en las fases avanzadas e incluso disminuye durante la estimulación con la ACTH, lo que podría indicar una situación clínica más precaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Masmiquel L, Simo R. Patología endocrina asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1991; 96:711-5
2. Brown LS, Singer F, Killian P. Endocrine complications of AIDS and drug addiction. *Endocrinology Metabolism Clinics North Am.* 1991; 20: 655-673.
3. Gonzalez-Clemente J.M., Navarro M.P., Halperín I. y Conget J.I. Manifestaciones endocrinometabólicas asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Endocrinología.* 1992; 39: 35.
4. Grinspoon SK, Bilezikian JP. HIV diseases and the endocrine system. *N. Eng. J. Med.* 1992; 1360-65
5. Aron D. Endocrine complications of the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 330.
6. Poretsky L, Maran A, Zumoff B. Endocrinologic and metabolic manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome. *Mt Sinai J Med.* 1990; 57:236-41
7. Merenich J.A., McDermott M.T., Asp A.A. y col. Evidence of Endocrine Involvement early in the course of Human Immunodeficiency Virus Infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70:566,1990
8. Najera R. Etiopatogenia. Situación actual. Curso de formación médica continuada sobre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Najera R y Gonzalez Lahoz J. 1992; 1-60
9. Tello O, Castilla J. Epidemiología del SIDA. Curso de formación médica continuada sobre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Najera R y Gonzalez Lahoz J. 1992; 91-120.
10. Fernandez Cruz E. Inmunología clínica de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Curso de formación médica continuada sobre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. 1992; 61-90.
11. Hofbauer LC and Heufelder AE. Endocrine implications of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Medicine* 1996; 75(5); 262-278.
12. CDC: 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*, 1992;41 (RR-17): 1-19
13. Tolis G, Hickey J, Guyda H. Effects of morphine on serum growth hormone, cortisol, prolactin and thyroid stimulating hormone in man. *J. Clin Endocrinol Metab* 1975;41:797-9
14. Mendelson JH, Mello NK, Teo SK et al. Cocaine effects on pulsatile secretion of anterior pituitary, gonadal and adrenal hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:1256-60
15. Gawin FH, Kleber HD. Neuroendocrine findings in chronic cocaine abusers: a preliminary report. *Br J Psychiatry* 1985;247:569-73
16. Dackis CA, Gold MS. New contents in cocaine addiction: the dopamine depletion hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev.* 1985;9:469-77
17. Martin WR, Jasinski DR, Haertzen CA et al. Methadone, a reevaluation. *Arch Gen Psychiatry.* 1973; 28:286-95
18. Pelosi MA, Sama JC, Caterini H et al. Galactorrhoea-ameorrhoea syndrome associated with heroin

- addiction. *Am J Obstet Gynecol.* 1974;118(7):966-9
19. Cushman P, Bordier B, Hilton J. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis in methadone treated heroin addicts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1970;30: 24-39.
 20. Milligan SA, Katz MS, Craven PC et al. Toxoplasmosis presenting as panhypopituitarism in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med.* 1984; 77:760-4
 21. Sullivan VM, Kelley GG, O'Connor PG et al. Hypopituitarism associated with a hypothalamic CMV infection in patient with AIDS. *Am J Med.* 1992; 92:221-3
 22. Ferreiro J, Vinters HV. Pathology of the pituitary gland in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Pathology.* 1988; 20: 211.
 23. Sano T, Kovacs K, Scheithauer B et al. Pituitary pathology in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1989; 113: 1066.
 24. Mosca L, Constanzi G, Antonacci C et al. Hypophyseal pathology in AIDS: Histology and pathology. 1992; 7:291-300.
 25. Ho DD, Rota TR, Schooley RT. Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurological syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1985; 313:1493-7
 26. Brooke-S, Chan-R, Howard-S et al. Endocrine modulation of the neurotoxicity of gp120: Implications for AIDS-related dementia complex. *PROC-NATL-ACAD-SCI-U-S-A.* 1997; 94/17: 9457-9462
 27. Pert CB, Smith CC, Ruff el al. AIDS and its dementia as a neuropeptide disorder: role of VIP receptor blockade by Human Immunodeficiency Virus envelope: *Ann Neurol.* 1988, 23(supl): S71-3.
 28. Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science* 1987;238:522-4
 29. Woloski BM, Smith EM, Meyer WJIII, Fuller G , Blalock E. Corticotropin-releasing activity of monokines. *Science* 1985;230:1035-7.
 30. Raffi F, Brisseau JM, Planchon B et al. Endocrine function in 98 HIV infected patients: a prospective study. *AIDS* 1991; 5:729-733.
 31. Dobs AS, Dempsey MA, Ladenson PW, Polk BK. Endocrine disorders in men infected with Human Immunodeficiency Virus. *Am J Med* 1988;84:611-6
 32. Verges V, Chavanet P, Desgres J et al. Anomalies endocriniennes au cours de l'infection par le VIH. *Presse Méd.* 1990; 19: 1267-1270.
 33. Villette JM, Bourin P, Doinel C et al. Circadian variations in plasma levels of hypophyseal, adrenocortical and testicular hormones in men infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70: 572-577.
 34. Findling JW, Buggy BP, Gilson IH et al. Longitudinal evaluation of adrenocortical function in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79(4):1091-6
 35. Lala R, Palomba E, Matarazzo P et al. ACTH and cortisol secretions in children with perinatal HIV-1 infection. *Pediatr AIDS HIV Infect.* 1996; 7(4):243-5.
 36. Laue L, Pizzo PA, Butler K et al: Growth and neuroendocrine dysfunction in children with acquired immunodeficiency syndrome. *J Pediatr.* 1990; 117: 541-5.
 37. García-García E, Lopez-Siguero JP, Martínez-Aedo MJ et al. Concentraciones basales de ACTH y cortisol en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Endocrinología.* 2001; 48(2): 368
 38. Alvarez Hernandez J. Alteraciones endocrinometabólicas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Clin Esp.* 1994;194(5):352-60.

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(6): 1540-5.
40. Azar ST, Melby JC. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in non-AIDS patients with advanced HIV infection. *Am J Med Sci*; 305: 321-5
41. Membreno L, Irony I, Dere W et al. Adrenocortical function in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65: 482-487.
42. Lortholary O, Christeff N, Casassus P et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal function in human immunodeficiency virus-infected men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(2):791-6.
43. Yanovski JA, Miller KD, Kino T et al. Endocrine and metabolic evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients with evidence of protease inhibitor-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(6):1925-31
44. Norbiato G, Galli M, Righini V, Moroni M. The syndrome of acquired glucocorticoid resistance in HIV infection. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1994; 8(4) 777-788.
45. Shavit Y, Lewis JW, Terman GW et al. Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. *Science* 1984;223:188-90
46. Payan DG, McGills JP, Goetzl EJ. Neuropeptide modulation of the immune system (abstract). The 68th Annual Meeting of the Endocrine Society. Anaheim, California, June 1986
47. Norbiato G, Bevilacqua M, Vago T, Clerici M. Glucocorticoid resistance and the immune function in the immunodeficiency syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;840:835-47
48. Smith EM, Blalock JE. The hormonal nature of the interleukin system. *Tex Rep Biol Med* 1982;41:350
49. Smith EM, Morrill AC, Meyer WJ et al. Corticotropin releasing factor induction of leukocyte-derived immunoreactive ACTH and endorphins. *Nature* 1986; 321:881
50. Peter SA, Ortiz JM, Vergara R. Elevated serum thyrotropin [TSH] levels in critically ill patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Exp Clin Endocrinol.* 1993; 101(6):346-9
51. Hommes MJ, Romijn JA, Endert E et al. Hypothyroid-like regulation of the pituitary-thyroid axis in stable human immunodeficiency virus infection. *Metabolism.* 1993; 42(5):556-61.
52. Brockmeyer NH, Kreuter A, Bader A et al. **Prevalence of endocrine dysfunction in hiv-infected men.** *Horm Res* 2000; 54(5-6):294-5
53. Rondanelli-M, Caselli-D, Maccabruni-A, et al. Involvement of hormonal circadian secretion in the growth of HIV-infected children. *AIDS.* 1998; 2-6 90; 12/14(1845-1850)
54. Schwartz LJ, Luis Y, Wu R et al. Endocrine function in children with human immunodeficiency virus infection. *Am J Dis Child.* 1991; 145:330-333
55. Croxson TS, Chapman WE, Miller LK et al. Changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in human immunodeficiency virus infected homosexual men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 68: 317-321.
56. Hutchinson J, Murphy M, Harries R, et al. Galactorrhea and hyperprolactinemia associated with protease-inhibitors. *Lancet.* 2000; 356(9234):1003-4
57. Oleske JM, Minnefor A, Cooper R et al. Immune deficiency syndrome in children. *JAMA.* 1983; 249:2345-9
58. Jospe N, Powell KR. Growth hormone deficiency in 8 years old girl with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics.* 1990; 86:309-12
59. Lepage P, Van de Perre P, Van de Vliet G et al. Clinical and endocrinologic manifestations in perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1-infected children aged 5 years or older. *Am J Dis Child.* 1991; 145:1248-51
60. Rapaport R, Mc Serry G, Connor E et al: Growth and hormonal parameters in synthomathic

- human immunodeficiency virus-infected children. (abstract):*Pediatr Res* 1989; 25: 187A
61. Kaufman FR, Gertner JM, Sleeper LA et al. Growth hormone secretion in HIV-positive versus HIV-negative hemophilic males with abnormal growth and pubertal development. The Hemophilia Growth and Development Study. *Pediatr Res*. 1991; 93:80A
 62. Kaufman FR, Gertner JM, Sleeper LA et al. Growth hormone secretion in HIV-positive versus HIV-negative hemophilic males with abnormal growth and pubertal development. The Hemophilia Growth and Development Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997; 15(2):137-44
 63. Rondanelli-M, Solerte-SB, Fioravanti-M, et al. Circadian secretory pattern of growth hormone, insulin-like growth factor type I, cortisol, adrenocorticotrophic hormone, thyroid-stimulating hormone, and prolactin during HIV infection AIDS-RES-HUM-RETROVIRUSES. 1997; 13/14:1243-1249
 64. Frost RA, Furher J, Steigbigel R, et al. Wasting in the acquired immune deficiency syndrome is associated with multiple defects in the serum insulin-like growth factor system. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 1996; 44:501
 65. Gertner JM, Kaufman FR, Donfield SM et al. Delayed somatic growth and pubertal development in human immunodeficiency virus-infected hemophiliac boys: Hemophilia Growth and Development Study. *J Pediatr*: 1994; 124(6):896-902
 66. Arver S, Sinha-Hikim I, Beall G, et al. Serum dihydrotestosterone and testosterone concentrations in human immunodeficiency virus-infected men with and without weight loss. *J Androl*; 1999; 20(5):611-8
 67. Grinspoon S, Corcoran C, Lee K, et al. Loss of lean body and muscle mass correlates with androgen levels in hypogonadal men with acquired immunodeficiency syndrome and wasting. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(11):4051-8
 68. Ryder RW, Batter VL, Nsuami M et al. Fertility rates in 238 HIV-1-seropositive women in Zaire followed for 3 years post-partum. *AIDS* 1991; 5: 1521-27.
 69. Desgrees du Lôu A, Msellati P, Yao A et al. Impaired fertility in HIV-1 infected pregnant women: a clinic-based survey in Abidjan, Côte d'Ivoire, 1997. *AIDS*:. 1999; 13(4): 517-21.
 70. Karanth-S; McCann-SM. Effects of azido-3'-deoxy-thymidine on luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin release by the pituitary-hypothalamus complex. *NeuroImmunoModulation*. 1997;4:128-133.
 71. Vigevani BM, Coen M, Rizzardini G et al. Diabetes insipidus consecutive to meningoencephalitis in an HIV infected patient. *Press Med* 1990;27:1638
 72. Madhoun ZT, DuBois DB, Rosenthal J, Findlay JC, Aron DC. Central diabetes insipidus: a complication of herpes simplex type 2 encephalitis in a patients with AIDS. *Am J Med* 1991;90:658-9
 73. Reus S; Gil MT; Boix V; Portilla J TI. Diabetes insípida e infección por el VIH (carta). *Med Clin (Barc)*. 1997; 109(10): 396-7.
 74. Agarwals A, Soni A, Ciechanowsky M, Chander P, Tresser G. Hyponatremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Nephron* 1989; 53:317-21
 75. Santos-Gil I, García Polo I, del Arco Galán C. y col. Síndrome de secreción inadecuada de ADH asociado a síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Rev. Clin. Esp*. 1991; 188: 120.
 76. Andersen R, Boedicker M, Ma M, Goldstein EJ. Adverse reactions associated with pentamidine isethionate in AIDS patients: recomendations for monitoring therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:862-8
 77. Semel JD, McNerney JJ. SIADH during disseminated herpes varicella-zoster infections: relationship to vidarabine therapy. *Am J Med Sci*. 1986; 291:115-8
 78. Bevilacqua M. Hyponatremia in AIDS. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab*. 1994; 8(4):837-48

79. Glasgow BJ, Steinsapir KD, Anders K et al. Adrenal pathology in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1985;84:594-7
80. Tang WW, Kaptein EM, Feinstein EI et al. Hyponatremia in hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome and the AIDS-related complex. *Am J Med* 1993;94:169-74
81. Cusano AJ, Thies HL, Siegal FP. et al. Hyponatremia in patients with acquired immune deficiency syndrome. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 1990; 3: 949.
82. Conn J; Colman P; Brown G; Street A; Bate K. :Nephrogenic diabetes insipidus associated with foscarnet, a case report [letter]. *J Antimicrob Chemother.* 1996; 37(6): 1179-81.
83. Navarro JF, Quereda C, Quereda C, Gallego N, Antela A, Mora C, Ortuno J. Nephrogenic diabetes insipidus and renal tubular acidosis secondary to foscarnet therapy. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27(3): 431-4.
84. Afrabiasi MA, Flomm M, Friedlander H, Valenta LJ. Endocrine studies in heroin addicts. *Psychoneuroendocrinology* 1979;4:145-53
85. Azzizi F, Vagenakis AG, Longcope C et al. Thyroxine transport and metabolism in methadone and heroin addicts. *Ann Intern Med* 1974;80:194-99
86. Webster JB, Coupal JJ, Cushman P. Increased serum thyroxine levels in eutthyroid narcotic addicts. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37:928-33
87. Welch K, Finkbeiner W, Alpers CE et al. Autopsy findings in the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984;252:1152-1159.
88. Chicarino Jm, Cuzzi T, Oliveira AV, Gutierrez GMC, Cavalcanti RV, Grinzstejn B, Tendrich M. Histopathologic findings in necropsy of endocrine glands in patients with AIDS. (abstract PoB 3152) 8th International Conference on AIDS. Amsterdam, Netherlands, Jul 1992
89. Amin MB, Abrash MP, Mezger E, Sekerak GF. Systemic dissemination of *Pneumocystis carinii* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Henry Ford Hosp Med J* 1990;38:68-71
90. Gallant JE, Enriquez RE, Cohen et al. *Pneumocystis carinii* thyroiditis. *Am J Med* 1988:303-6
91. Lecuit M, Caumes E, Bricaire F, Gatineau M, Menegaux F, Gentilini M. Acute suppurative *Salmonella enteritidis* thyroiditis associated with thyrotoxicosis in a patient infected with the human immunodeficiency virus [letter]. *Clin Infect Dis.* 1995; 20(1):196.
92. Klapholz A, Salomon N, Perlman N et al. Aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest.* 1991; 100: 1614-8
93. Martinez-Ocaña JC, Romeu J, Llatjos M, Sirera G, Clotet B. Goiter as a manifestation of disseminated aspergillosis in a patient with AIDS [letter]. *Clin Infect Dis.* 1993; 17(5): 953-4
94. Golshan MM, McHenry CR, de Vente J, Kalajyan RC, Hsu RM, Tomashefski JF. Acute suppurative thyroiditis and necrosis of the thyroid gland: a rare endocrine manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Surgery.* 1997; 121(5):593-6.
95. Battan R, Mariuz P, Raviglione MC, Sabatini MT, Mullen MP, Poretsky L. *Pneumocystis carinii* infection of the thyroid in a hypothyroid patients with AIDS: diagnosis by fine needle aspiration biopsy. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:724-6
96. Guttler R, Singer PA. *Pneumocystis carinii* Thyroiditis. Report of three case and review of the literature. *Arch Intern Med* 1993;153:393-6
97. Chopra IJ, Hersman JM, Pardridge WM, Nicoloff JT. Thyroid function in nonthyroidal illness. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98:946-957.
98. Olivieri A, Sorcini M, Battisti P et al. Thyroid hypofunction related with the progression of human immunodeficiency virus infection. *J Clin Invest.* 1993; 16:407-13
99. LoPresti JS, Fried JC, Spencer CA, Nicoloff JT. Unique alterations of thyroid hormone indices in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1989; 69: 889-911.

100. Schurmeyer TH, Muller V, von zur Muhlen A, Schmidt RE. Thyroid and adrenal function in HIV-infected outpatients. *Eur J Med Res.* 1997; 28; 2(5):220-6
101. Findling JW, Buggy BP. Thyroid hormones and the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1990;111:951
102. Lambert M, Zech F, De Nayer P et al. Elevation of serum thyroxine-binding globulin (but not of cortisol-binding globulin) and sex hormone-binding globulin associated with de progression of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1990;89:748-51
103. Tang WW, Kaptein EM. Thyroid hormone levels in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related complex . *West J Med.* 1989; 151:627-31
104. Lahdevirta J, Maury CPJ, Teppo AM, Repo H. Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med.* 1988; 85:289-91
105. Kitching NH. Hypothyroidism after treatment with ketoconazole. *Br. Med. J.* 1987; 294: 125.
106. Isley WL. Effect of rifampicin therapy on the thyroid function tests in a hipothyroid patient on replacement L-thyroxine. *Ann Intern Med* 1987;294:517-8
107. Fentiman IS, Thomas BS, Balkwill FR, Rubens RD, Haywald JL. Primary Hypothyroidism associated with interferon therapy of breast cancer. *Lancet* 1985;1:1166
108. Burman P, Tottefman TH, Oberg K, Karlsson FA. Thyroid autoimmunity in patients on long-term therapy with leukocyte-derived interferon. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1086-90
109. Lambert M. Thyroid dysfunction in HIV infection. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab.* 1994; 8(4):825-35
110. Ricart W, Fernández-Real JM, González-Huix F, del Pozo M, Mascaró J y García-Bragado F. Función tiroidea en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Comunicación oral O-22, XXXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología, Toledo 1-3 junio 1994. *Endocrinología*, vol 41, supl 3, junio 1994.
111. Hellman L, Fukushima DK, Roffwarg H et al. Changes in estradiol and cortisol production rates in men under the influence of narcotics. *J Clin Endocrinol Metab* 1975,41:1014-18
112. Tennant F, Shannon JA, Nork JG et al. Abnormal adrenal gland metabolism in opioid addicts: implications for clinical treatments. *J Psychoactive drugs.* 1991; 23: 135-149.
113. Tapper ML, Rotterdam HZ, Lerner CW et al. Adrenal necrosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1984; 100: 239-241.
114. Bricaire F, Marche C, Zoubi D, Regnier B, Saimot AG. Adrenocortical lesions and AIDS. *Lancet* 1988; 16:881
115. Verges B, Chavanet P, Desgres J et al. Adrenal function in HIV infected patients. *Acta Endocrinol* 1989; 121:633-7
116. Pulakhandam U, Dincsoy HP. Citomegaloviral adrenalitis and adrenal insufficiency in AIDS. *Am J Clin Pathol.* 1990; 93: 651-656.
117. Tomita T, Chiga M, Lenahan M, Balachandran. Identification of cytomegalovirus infection in acquired immunodeficiency syndrome. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990;416:497-503
118. Nelson MR, Erskine D, Hawkins DA et al. Treatment with corticosteroids--a risk factor for the development of clinical cytomegalovirus disease in AIDS. *AIDS.* 1993; 7(3):375-8
119. Angulo JC, Lopez JI, Flores N. Lethal cytomegalovirus adrenalitis in a case of AIDS. *Scand J Urol Nephrol.* 1994; 28(1): 105-6
120. Duch FM, Repele CA, Spadaro F et al. Adrenal gland morphological alterations in the acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998; 31(3): 257-61.
121. Anzil AP, Rao C, Wrzolek MA, Visvesvara GS, Sher JH, Kozlowski PB. Amebic meningoencephalitis in a patient with AIDS caused by a newly recognized opportunistic Pathogen. *Leptomyxid ameba.* *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:21-5

122. Arabi Y, Fairfax MR, Szuba MJ et al. Adrenal insufficiency, recurrent bacteremia, and disseminated abscesses caused by *Nocardia asteroides* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1996; 24(1): 47-51.
123. Barboza A, Castro BA, Whalen M et al. Infection of cultured human adrenal cells by different strains of HIV. *AIDS*. 1992; 6(12): 1437-43
124. Townsend RR, Laing FC, Jeffrey RB, Bottles K. Abdominal lymphoma in AIDS: evaluation with US. *Radiology* 1989;171:719-24
125. Zetler PJ, Filipenko JD, Bilbey JH et al. Primary adrenal leiomyosarcoma in a man with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Further evidence for an increase in smooth muscle tumors related to Epstein-Barr infection in AIDS. *Arch Pathol Lab Med*. 1995; 119(12): 1164-7.
126. Parola P, Petit N, Azzedine A et al. Symptomatic leiomyoma of the adrenal gland in a woman with AIDS. *AIDS*. 1996; 10(3): 340-1.
127. Rossi R, Tommaselli AP, Panza N et al. Hormonal and immunological pattern in a patient with acquired immunodeficiency syndrome related complex and Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest*. 1992; 15(11): 849-52
128. Ferrozzi F, Bova D, Campodonico F et al. Adrenal carcinomas in AIDS. Report of three cases. *Clin Imaging*. 1997; 21(5): 375-8.
129. Pedretti G, Magnani G, Guazzi AM et al. Secreting adrenal carcinoma in an HIV-infected patient [letter]. *AIDS*. 1993; 7(4): 594-5.
130. Weiss CD. The human immunodeficiency virus and the adrenal medulla. *Ann Intern Med*. 1986; 105: 300.
131. Macher AM, Reichert CM, Straus SE et al. Death in the AIDS patient: role of cytomegalovirus. *N Engl J Med* 1983;309:1454
132. Chadwick EG, Connor EJ, Hanson CG et al. Tumors of smooth muscle origin in HIV infected children. *JAMA*. 1990; 263: 3182.3
133. Radin DR, Kiyabu M. Multiple smooth-muscle tumors of the colon and adrenal gland in an adult with AIDS. *AJR Am J Roentgenol*. 1992; 159(3): 545-6.
134. Dahan H, Beges C, Weiss L et al. Leiomyoma of the adrenal gland in a patient with AIDS. *Abdom Imaging*. 1994; 19(3): 259-61
135. Dugan MC. Primary adrenal leiomyosarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 1996; 120(9): 797-8.
136. Prevot S, Neris J, de Saint Maur PP. Detection of Epstein-Barr virus in an adult human immunodeficiency virus 1 infected patient. *Virchows Arch*. 1994; 424: 321-5
137. Boman F, Gulteikin H, Dickman PS. Latent Epstein-Barr virus infection demonstrated in low-grade leiomyosarcomas of adults with leiomyosarcoma in acquired immunodeficiency syndrome, but not in adjacent Kaposi's lesion or smooth muscle tumors in immunocompetent patients. *Arch Pathol Lab Med*. 1997; 121(8): 834-8
138. Kopelman RG, Zolla-Pazner S. Association of human immunodeficiency virus infection and autoimmune phenomena. *Am J Med* 1988;84:82-88
139. Salim YS, Faber V, Wilk A et al. Anti-corticosteroid antibodies in AIDS patients. *APMIS*. 1988; 96:889-894.
140. Raber J, Sorg O, Horn TF, et al. Inflammatory cytokines: putative regulators of neuronal and neuro-endocrine function. *Brain Res Brain Res Rev*. 1998; 26(2-3): 320-6
141. Perlstein-RS, Whitnall-MH, Abrams-JS et al. Synergistic roles of interleukin-6, interleukin-1, and tumor necrosis factor in the adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide in vivo. *Endocrinology*. 1993; 132(3): 946-52
142. Gonzalez-Hernandez JA, Bornstein SR, Ehrhartbornstein M et al. Interleukin-6 messenger

- ribonucleic acid expression in human adrenal gland in vivo: New clue to a paracrine or autocrine regulation of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1994; 79(5):1492-7
143. Mulhall BP, Fieldhouse S, Paniaqua R et al. Adrenocortical lesions and HIV infection. *Lancet* 1988;331: 1345
144. Stolarczyk R, Rubio SI, Smolyar D, Young IS, Poretsky L. Twenty-four-hour urinary free cortisol in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Metabolism.* 1998; 47(6):690-4
145. Greene LW, Cole W, Greene JB et al. Adrenal insufficiency as a complication of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1984; 101: 497-8
146. Piedrola G, Casado JL, Lopez E et al. Clinical features of adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996 Jul. 45(1). P 97-101
147. Norbiato G, Bevilacqua M, Vago T et al. Glucocorticoids and the immune function in the human immunodeficiency virus infection: a study in hypercortisolemic and cortisol-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;(10):3260-3
148. Oberfield SE, Kairam R, Bakshi S et al. Steroid response to adrenocorticotropin stimulation in children with immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70:578-81
149. Reddy S, Policar M, Masci J, Shimshi M. The diagnosis of isolated hypoaldosteronism in HIV infection (abstract P0b 3822). 8th International Conference on AIDS, Amsterdam, Netherlands, Jul 1992
150. Kalin M, Poretsky L, Seres D and Zumoff B. Hyporeninemic hypoaldosteronism associated with AIDS. *Am J Med.* 1987; 62: 1035-1038.
151. Montaña E, Mitjavila F, Virgili N y Peña C. Hipoaldosteronismo hiporreninémico y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Med Clin.* 1989; 92:239.
152. Cobbs R, Pepper GM, Torres JG, Gruenspan HL. Adrenocortical insufficiency with normal serum cortisol levels and hyporeninemia in a patient with AIDS. *J Intern Med.* 1991; 230: 179-181.
153. Guy RJC, Turberg Y, Davidson RN et al. Mineralcorticoid deficiency in HIV infection. *Br Med J.* 1989; 298:496-497.
154. Parker LN, Levin ER, Lifrak ET. Evidence for adrenocortical adaptation to severe illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 60. 947-952.
155. Mulder JW, Jos Frissen PH, Krijnen P et al. Dehydroepiandrosterone as predictor for progression to AIDS in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected men. *J Inf Dis* 1992;165:413-8
156. Christeff-N, Gherbi-N, Mammes-O et al. Serum cortisol and DHEA concentrations during HIV infection. *Psychoneuroendocrinology.* 1997; 22/Suppl. 1 (S11-S18)
157. Jacobson MA, Fusaro RE, Galmarin M, Lang W. Decreased serum dehydroepiandrosterone is associated with an increased progression of human immunodeficiency virus infection in men with CD4 cell counts of 200-499. *J Infect Dis* 1991;164:864-8
158. Chatterton RT Jr, Green D, Harris S et al. Longitudinal study of adrenal steroids in a cohort of HIV-infected patients with hemophilia [see comments]. *J Lab Clin Med.* 1996; 127(6): 545-52
159. Grinspoon S, Corcoran C, Stanley T et al. Mechanisms of androgen deficiency in human immunodeficiency virus-infected women with the wasting syndrome. *J Clin Endocrinol Metab:* 2001; 86: 4120-4126
160. Feldman D. Ketoconazole and other imidazole derivatives as inhibitors of steroidogenesis. *Endocrinol Rew* 1987;7:409-20
161. Sharkey PK, Rinaldi MG, Dunn JF et al. High dose itraconazole in the treatment of severe mycoses. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35: 707-713.
162. Ashby H, DiMattina M, Lineham WM et al. The inhibition of human adrenal steroidogenic enzyme activities by suramin. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:505-8
163. Cheson BD, Levine AM, Midvan D et al. Suramin therapy in AIDS and related disorders. *JAMA*

1987; 258:1347-51

164. Leinung MC, Liporace R, Miller CH. Induction of adrenal suppression by megestrol acetate in patients with AIDS. *Ann Intern Med.* 1995; 122(11): 843-5

165. Khoo SH, Wilkins EG, Abbott M. Induction of adrenal suppression by megestrol acetate [letter]. *Ann Intern Med.* 1996; 124(6): 613

166. Steer KA, Kurtz AB, Honour JW. Megestrol induced Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol.* 1995; 42:91-93

167. Padmanabhan-S; Rosenberg-AS. Cushing's syndrome induced by megestrol acetate in a patient with AIDS. *CLIN-INFECT-DIS.* 1998; 27:217-218

168. San Jose A, Simo R, Cierco P, Bosch JA. Crisis de insuficiencia suprarrenal tras tratamiento con rifampicina. *Med Clin (Barc)* 1987; 89:397

169. Ruane PJ. Atypical accumulations of fatty tissue (abstract n° I-185). In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto, Canada). Washington,DC: American Society for Microbiology, 1997:227

170. Lo JC, Mulligan K, Tai VW et al. **"Buffalo hump" in men with HIV-1 infection.** *Lancet.* 1998; 351:867-70

171. Hirsch MS, Klibanski A. Editorial response: What price progress?. Pseudo-Cushing's syndrome associated with antiretroviral therapy in patients with human Immunodeficiency Virus infection. *Clin Infect Dis.* 1998; 27:73-5

172. Miller KK, Daly PA, Sentochnik D et al. Pseudo-Cushing's syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 68-72

173. Carr-A, Samaras-K, Burton-S et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS.* 1998; 12/7:F51-F58

174. Eagling VA, Black DJ, Barry MG. Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, zidovudine, zalcitabine and didanosine. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 44:190-4

175. Christeff N, Nunez EA, Gougeon ML. Changes in cortisol/DHEA in HIV-infected men are related to immunological and metabolic perturbations leading to malnutrition and lipodystrophy. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 917:962

176. Zipser Rd, Davenport MW, Martin KL et al. Hyperreninemic hypoaldosteronism in the critically ill: a new entity. *J Clin Endocrinol.* 1981; 53: 867

177. Norbiato G, Bevilacqua M, Vago T et al. Cortisol resistance in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74(3): 608-13

178. Meyer W, Smith EM, Richards GE et al. In vivo immunoreactive adrenocorticotropin production by human mononuclear leucocytes from normal and ACTH-deficient individuals. *J Clin Endocrinol metab.* 1987; 64: 98-105.

179. Whitcomb RW, Lieham WM, Wahl LM, Knazek RA. Monocytes stimulate cortisol production by cultured human adrenocortical cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66: 33-38.

180. Strauss KW. Endocrine complications of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ach Intern Med* 1991;151:1441-4

181. Sundar SK, Cierpial MA, Kamaraju LS, Long S, Hsieh S, Lorenz C, Aaron M, Ritchie JC, Weiss JM. Human immunodeficiency virus glycoprotein (gp120) infused into rat brain induces interleukin 1 to elevate Pituitary-adrenal activity and decrease peripheral cellular immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88:11246-50

182. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins triglyceride clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045-52

183. Natarajan R, Ploszaj, Horton R, Nadler J. Tumor necrosis tumoral and interleukin 1 are

- potentinhibitors of angiotensin-II-induced aldosterone synthesis. *Endocrinology* 1989;125:3084-9
184. Jaattela M, Ilvesmaki V, Voutilainen R, Stenman UH, Saksela E. Tumor necrosis factor as a potent inhibitor of adrenocorticotropin-induced cortisol production and steroidogenic P450 enzyme gene expression in cultured human fetal adrenal cells. *Endocrinology* 1991; 128:623-9
 185. Vago T, Clerici M and Norbiato G. Glucocorticoids and the immune system in AIDS. *Bailliere's Clin Endocrin Metab.* 1994; 8(4): 789-802
 186. Schifitto G, McDermott MP, Evans T et al. Autonomic performance and dehydroepiandrosterone sulfate levels in HIV-1-infected individuals: relationship to TH1 and TH2 cytokine profile. *Arch Neurol.* 2000; 57(7):1027-32
 187. Azzizi F, Vagenakis A, Longcope et al. Decreased serum testosterone concentration in male heroin and methadone addicts. *Steroid* 1973;22:467-72
 188. Cushman P. Plasma testosterone in narcotic addiction. *Am J Med* 1973;55:452-8
 189. Mendelson JH, Meyer RE, Ellinghoe J et al. Effects of heroin and methadone on plasma cortisol and testosterone. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;195:296-302
 190. Chabon AB, Stenger RJ, Grabstaid H. Histopathology of testis in acquired immunodeficiency syndrome. *Urology* 1987;29:658-63
 191. Parr NJ, Prasad BR, Hayhurst V et al. Suppurative epididymo-orchitis in young "high risk" patients--a new problem?. *Br J Urol.* 1993; 72(6): 949-51
 192. Nistal M, Santana A, Paniaqua R et al. Testicular toxoplasmosis in two men the acquired immunodeficiency. *Arch Pathol Med Lab* 1986; 110:744-6
 193. Kahn DG, Thomas J. Granulomatous orquitis and epididymitis secondary to *Histoplasma capsulatum* and CMV in AIDS (abstract PuB 7267). 8th International Conference on AIDS, Amsterdam, Netherlands, July 1992.
 194. Cross JT Jr, Davidson KW, Bradsher RW Jr. *Haemophilus influenzae* epididymo-orchitis and bacteremia in a man infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1994; 19(4): 768-9
 195. Purohit A, Crowell R, Fox C et al. Evidence for HIV in adult and infant epididymis (abstract PuA 6135). 8th International Conference on AIDS, Amsterdam, Netherlands, July 1992
 196. Remick SC. Non-AIDS-defining cancers. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996; 10(5): 1203-13.
 197. Nieto A, Martinez I, Ros MJ y col. ¿Seminoma y VIH: una asociacion casual? (carta). *An Med Interna.* 1995; 12(11):567
 198. Hentrich MU, Brack NG, Schmid P et al. Testicular germ cell tumors in patients with human immunodeficiency virus infection. *Cancer.* 1996; 77(10):2109-16
 199. Bernardi D, Salvioni R, Vaccher E et al. Testicular germ cell tumors and human immunodeficiency virus infection: a report of 26 cases. Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol.* 1995; 13(11): 2705-11
 200. Leibovitch I, Goldwasser B. The spectrum of acquired immune deficiency syndrome-associated testicular disorders. *Urology.* 1994; 44(6): 818-24
 201. Sanchez-Chapado M, Angulo JC. Leydig cell tumour in a man with human immunodeficiency virus. *Scand J Urol Nephrol.* 1995; 29(3):357-60
 202. Csiszar JW, Zimmern PE. Sertoli cell tumor in an HIV+ man. *J Urol (Paris).* 1993. 99(4):183-5
 203. Paepe ME, Waxman M. Testicular atrophy in AIDS: A estudy of 57 autopsy cases. *Hum Pathol.* 1989; 20:210
 204. Lecatasa G, Houff S, Macher A et al. Retrovirus-like particles in salivary glands, prostate and testes of AIDS patients. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984;178:653-55
 205. Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Transient hypogonadotropic

- hypogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:444-50
206. Familiari U, Larocca LM, Tamburrini E et al. Premenopausal cytomegalovirus oophoritis in a patient with AIDS. *AIDS*. 1991; 5: 458-9
207. Ortiz-Rey JA, Touza F, Perez-Valcarcel J, Perez-Villanueva J. Ooforitis por citomegalovirus en una paciente con SIDA. *Med Clin (Barc)*. 1997; 108(9):357-8
208. Rose PG, Cheeseman SH. Advanced ovarian carcinoma managed in an HIV-positive patient. *Gynecol Oncol*. 1993; 48(1):132-4
209. Mylonakis E, Koutkia P, Grinspoon S. Diagnosis and treatment of androgen deficiency in human immunodeficiency virus-infected men and women. *Clin Infect Dis*. 2001;33(6):857-64
210. Rietschel P, Corcoran C, Stanley T, et al. Prevalence of hypogonadism among men with weight loss related to human immunodeficiency virus infection who were receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2001; 31:1240
211. Courdec LJ, Clauvel JP. HIV induced gynecomastia. *Ann Intern Med* 1987;107:257
212. Calkins JH, Sigel LL, Nankin HR et al. Interleukin 1 inhibits Leydig cell steroidogenesis in primary culture. *Endocrinology* 1988;123:1605
213. Martin ME, Benassayag C, Amiel C, et al. Alterations in the concentrations and binding properties of sex steroid binding protein and corticosteroid-binding globulin in HIV+ patients. *J Endocrinol Invest*. 1991; 15:597-603
214. Javanbakht M, Singh AB, Mazer NA, et al. Pharmacokinetics of a novel testosterone matrix transdermal system in healthy, premenopausal women and women infected with the human immunodeficiency virus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(7):2395-401
215. Pont A, Graybill JR, Craven PC et al. High doses ketoconazole therapy and adrenal and testicular function in humans. *Arch Intern Med* 1984;144:2150-3
216. Pont A, Williams PL, Azhar S et al. Ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Arch Intern Med* 1982;142:2137-40
217. Chachoua A, Dieterich D, Krasinski K et al. 9-(1,3-Dihydroxy-propoxymethyl) guanine (ganciclovir) in the treatment of cytomegalovirus gastrointestinal disease with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987;107:133-7
218. Klein SA, Klauke S, Dobmeyer JM, et al. Substitution of testosterone in a HIV-1 positive patient with hypogonadism and Wasting-syndrome led to a reduced rate of apoptosis. *Eur J Med Res*. 1997; 2(1):30-2
219. Peter SA. Disorders of serum calcium in acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Med Assoc*. 1992; 84: 626-628.
220. Zaloga GP, Chernow B, Eil C. Hypercalcemia and disseminated cytomegalovirus infection in immunodeficiency acquired syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 103:331-3
221. Fallatah S, Halim MA, Ellis ME. Hypercalcemia associated with cytomegalovirus infection in an AIDS patient. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 8:101-102
222. Dodd RC, Newman SL, Bunn Pa, Winkler CF, Cohen MS, Gray TK. Lymphokine-induced monocytic differentiation as a possible mechanism for the hypercalcemia associated with adult T-cell lymphoma. *Cancer Res* 1985; 45:2501-6
223. Evely RS, Bonomo A, Schneider HS, Moseley JM, Gallagher J, Martin TJ. Structural requirements for the action of parathyroid hormone-related protein on bone resorption by isolated osteoclasts. *J Bone Min Res* 1991;6:85-93
224. Motokura T, Fukumoto S, Matsumoto et al. Parathyroid hormone-related protein in adult T-cell leukemia-lymphoma. *Ann Intern Med* 1989;111:484-8
225. Gayet S, Ville E, Durand JM, et al. Foscarnet induced hypercalcemia in AIDS (letter). *AIDS*. 1997; 11(8):1068

226. Barba R, Gomez Rodrigo J, Marco J, et al. Transient foscarnet-induced hypercalcemia (letter). *AIDS*. 1998; 12(14):1930
227. Jacobson MA, O'Donell JJ, Mills J. Foscarnet treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Antibicrob Agents Chemother*. 1989; 33: 736-41
228. Adams JS, Fernandez M, Gacad MA, Gill PS, Endres PB, Rasheed S, Singer fr. Vitamin D metabolite-mediated hypercalcemia and hypercalciuria patients with AIDS and non-AIDS-associated lymphoma. *Blood* 1989; 73:235-9
229. Zaloga GP, Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis: studies of parathyroid hormone-vitamin D axis. *Ann Intern Med* 1987;107:36-41
230. Zaloga GP, Chernow B. Stress-induced changes in calcium metabolism. *Semin Respir Med* 1985; 7:52-68
231. Lehmann R, Leuzinger B, Salomon F. Symptomatic hypoparathyroidism in acquired immunodeficiency syndrome. *Horm Res*. 1994; 42(6):295-9
232. Davies SV, Murray JA. Amphotericin B, aminoglycosides and hypomagnesemic tetany. *Br Med J* 1986; 292:1395-6
233. Nielsen H. Hypomagnesemia associated with pentamidine therapy (letter). *AIDS*. 1994; 8(4): 561-2
234. Slayton W, Anstine D, Lakhdar F, et al. Tetany in a child with AIDS receiving intravenous tobramycin. *South Med J*. 1996; 89(11):1108-10
235. Ferre C, Pujol M, Carratala J, Gomez N. Tetania en una paciente con sindrome de inmunodeficiencia adquirida tratada con foscarnet. *Med Clin (Barc)*. 1992; 99(7):273-4
236. Vela Moreno J, Pascual Catalan A, Ramos Paesa C, et al. Tetania por foscarnet en una paciente con sindrome de inmunodeficiencia adquirida. *An Med Interna*. 1995; 12(7):358-9
237. Jacobson MA, Gambertoglio JG, Aweeka FT, et al. Foscarnet-induced hypocalcemia and effects of foscarnet on calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1130-5
238. Youle M, Clarbour J, Gazzard B, Chanas A. Severe hypocalcaemia in AIDS patients treated with foscarnet and pentamidine. *Lancet*. 1988; i:1455-1456
239. Glass AR, Eil C. Ketoconazole-induced reduction in serum 1,25-dihydroxi-vitamin D and total serum calcium in hypercalcemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:934-8
240. Bricaire F, Marche C, Zouzi D et al. Pancreatic disturbes in AIDS: an anatomopathological study. IIIth International Conference on AIDS, Washington, 1987, (abstract)
241. Brivet F, Coffin B, Bedossa P et al. Pancreatic lesions in AIDS. *Lancet*. 1985, 2: 570-571.
242. Zazzo JF, Pichon F, Regnier B. HIV and the pancreas. *Lancet* 1987; 2:1212-3
243. Vendrell J, Nubiola A, Goday A, et al. HIV and the pancreas. *Lancet* 1987; 2:1212
244. Vendrell J, Conget I, Muñoz A, et al. Diabetes in AIDS patients. *Lancet* 1988;2:1196
245. Ioannidis JPA, Iacoviello VR, Samore MH. Insulin-dependent diabetes in AIDS. *AIDS* 1994;8:556-7
246. Boudes P. CMV, HIV and the pancreas. *Lancet* 1988;2:748
247. Leinung MC, Miller CH. Modulation of diabetes mellitus in AIDS [letter]. *Ann Intern Med*. 1993; 119(1):92-3
248. Herchline TE, Plouffe JF, Para MF. Diabetes mellitus presenting with ketoacidosis following pentamidine therapy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Infect*. 1991; 22: 41-44.
249. Perronne C, Bricaire F, Leport C et al. Hypoglycaemia and diabetes mellitus following parenteral pentamidine mesylate treatment in AIDS patients. *Diabetic Med*. 1990; 7: 585-589.
250. Collins J, Pien FD, Houk HK. Case report: Insulin-dependent diabetes mellitus associated with pentamidine. *Am J Med Sci*. 1989; 297: 174-175.

251. Assan R, Perronne C, Assan D, et al. Pentamidine-induced derangements of glucose homeostasis. Determinant roles of renal failure and drug accumulation. A study of 128 patients. *Diabetes Care*. 1995; 18(1) 47-55
252. Abourizk NN, Lyons RW, Madden GM. Transient state of NIDDM in a patient with AIDS. *Diabetes Care*. 1993; 16(6):931-3
253. Martinez E, Martinez-Chamorro C, Martinez-Chamorro E. Endocrine effects of HIV infection. *New Engl J Med*. 1993; 328:889
254. Santos I, del Arco C, García-Polo I, y col. Diabetes mellitus inducida por pentamidina, sin episodios previos de hipoglucemia, en pacientes con SIDA. *An Med Intern (Madrid)*. 1990; 7(12): 637-8
255. Galofre N, Goday A, Knobel H, Minguez S. Diabetes Mellitus inducida por pentamidina. *Rev Clin Esp* 1993;193:150-1
256. Salinas I, Lucas A, Clotet B. Secondary diabetes induced by megestrol acetate therapy in a patient with AIDS-associated cachexia. *AIDS* 1993;7 (6):894
257. Borneman M, Col MC, Johnson AC. Endocrine effects of HIV infection. *Lancet* 1993;328 (12):890
258. Jain P, Girardi LS, Sherman L, et al. Insulin resistance and development of diabetes mellitus associated with megestrol acetate therapy. *Postgrad Med J*. 1996; 72(848):365-7
259. Henry K, Rathager S, Sullivan C, McCabe K. Diabetes induced by megestrol acetate in a patient with AIDS and cachexia. *Ann Intern Med* 1992;116(1):53-4
260. Pike IM, Nicaise C. The Didanosine Expanded Access Program: Safety Analysis. *Clin Infect Dis*. 1993; 16 (suppl 1):63-8
261. Vittecoq D, Zucman D, Auperin I, Passeron J. Transient insulin-dependent diabetes mellitus in an HIV-infected patient receiving didanosine [letter]. *AIDS*. 1994; 8(9): 1351
262. Munshi MN, Martin RE, Fonseca VA. Hyperosmolar nonketotic diabetic syndrome following treatment of human immunodeficiency virus infection with didanosine. *Diabetes Care*. 1994; 17(4): 316-7
263. Conolly KJ, Allan JD, Fitch, et al. Phase I study of 2'-3' dideoxynosine administered orally twice day to patients with AIDS or AIDS-related complex and hematologic intolerance to zidovudine. *Am J Med*. 1991; 91:4711-8
264. Bouvet E, Casalino E, Prevost MH, et al. Fatal case of 2',3'-dideoxyinosine. *Lancet*. 1990; 336:1515
265. Vandercam B, Hermans MP, Coumans Pet al. Coma hyperglycémique non cétosique induit par la somatostatine chez un patient atteint du SIDA. *Presse Med*. 1995; 24(30):1389-90
266. FDA. Warns of potential protease-inhibitor to hyperglycaemia. *Lancet*. 1991; 349: 1819.
267. Besson-C, Jubault-V, Viard-JP, et al. Ketoacidosis associated with protease inhibitor therapy. *AIDS*. 1998; 67(12/11):1399-1400
268. Rodriguez Arrano F, Arrizabalaga J, von Wicnmon MA, et al. Diabetes mellitus e inhibidores de la proteasa. Una complicación a tener en cuenta. *Med Clin (Barc)*. 1998; 111:801
269. Visnegarwala F, Krause KL, Musher DM. Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy [letter]. *Ann Intern Med*. 1997; 127(10): 947
270. Vigouroux C, Gharakhanian S, Salhi Y, et al. Diabetes, insulin resistance and dyslipidaemia in lipodystrophic HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART). *Diabetes Metab*. 1999; 25(3):225-32
271. Carr-A, Samaras-K, Burton-S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998; 12/7:F51-F58

272. Mosnier-Pudar H. Metabolic complications associated with use of protease inhibitors. *Ann Med Interne (Paris)*. 2000; 151(4):278-82
273. Yarasheski KE, Tebas P, Sigmund C, et al. Insulin resistance in HIV protease inhibitor-associated diabetes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999; 21(3):209-16
274. Van der Valk M, Bisschop PH, Romijn JA, et al. Lipodystrophy in HIV-1 positive patients is associated with insulin resistance in multiple metabolic pathways. *AIDS*. 2001; 15:2093-2100
275. Duong M, Petit JM, Piroth L, et al. Association between insulin resistance and hepatitis C virus chronic infection in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients undergoing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 27(3):245-50
276. Llobet P, Muga R, Tor J, et al. Lipids levels and HIV-1 infection in intravenous drug users. 8 International Conference on AIDS, 3 World Congress. Amsterdam 19-24 July 1992. PuC 8183.
277. Mildvan D, Machado SG, Wilets I, Grossberg SE. Endogenous interferon and triglyceride concentrations to assess response to zidovudine in AIDS and advanced AIDS-related complex. *Lancet* 1992; 339:453-454.
278. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadech et al. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1989;86:27-31
279. Hall KA, Hendricks C, Blatt S, Hunter G. Lipids abnormalities in HIV seropositive patients. 8 International Conference on AIDS, 3 World Congress. Amsterdam 19-24 July 1992. PuB 7228.
280. Shor-Posner G, Basit A, Lu Y, Cabrejos C, Chang J, Fletcher M, Mantero-Atienza E, Baum M. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Med*. 1993; 94:515-9
281. Christeff N, Michon C, Goertz G, et al. Abnormal free fatty acids and cortisol concentrations in the serum of AIDS patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:1179-83
282. Apostolov K, Barker W, Wood CB et al. Fatty acid saturation in peripheral blood cell membranes of AIDS patients. *Lancet* 1987;2:695
283. Grunfeld C, Feingold KR. Metabolism disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1992;327:329-37
284. Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK et al. Circulating interferon-alpha levels and Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1991; 90:154-62
285. Vallejo Desviat P, Pérez de Oteyza C, Menéndez Martínez MA, y col. Alteraciones metabólicas en la infección por VIH. Hipertriglyceridemia. *Med Mil (Esp)*. 1996; 52(1):9-13
286. Dezube BJ, Pardee AB, Chapman B et al. Pentoxifiline decreases tumor necrosis factor and HIV replication in patients with AIDS. 8 International Conference on AIDS, 3 World Congress. Amsterdam 19-24 July 1992. MoB 0019.
287. Verges B, Petit JM. Blood lipid abnormalities during treatment with protease inhibitors. *Presse Med*. 2001; 30(18):911-4
288. Guenther EE, Rabinowe SL, Van Niel A, Naftilan A, Dhuly RG. Primary Addison's disease in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984;100:847-8
289. Carrasco de la Peña JL. El método estadístico en la investigación médica. Ed Ciencia 3, S.A. (3ª edición), Madrid 1986
290. Sharp BM, Matta SG, Peterson PK, et al. Tumor necrosis factor- α is a potent ACTH secretagogue: comparison to interleukin- β . *Endocrinology*. 1989; 124:3131-3
291. Harlin CA, Parker CR Jr. Investigation of the effect of interleukin-1 beta on steroidogenesis in the human fetal adrenal gland. *Steroids*. 1991; 56:72-6
292. Lebrethon MC, Jaillard C, Naville D, et al. Effects of transforming growth factor- β 1 on human adrenocortical fasciculata-reticularis cell differentiated functions. *J Clin Endocrin Metab*. 1994;

79:1033-9