

## Prueba de cosintropina en tuberculosis activa grave\*

Luis Javier Casanova-Cardiel,\*\* Oscar Israel Flores-Barrientos,\*\*\* Muslim Schabib-Hany,\*\*\*  
Rogelio Miranda-Ruiz,\*\* Jorge Alberto Castañón-González\*\*

### Resumen

**Introducción:** La frecuencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con tuberculosis varía de 0 a 58 %. El objetivo fue determinar la frecuencia de insuficiencia suprarrenal mediante la prueba de estimulación con cosintropina a dosis baja en pacientes con tuberculosis activa grave.

**Material y métodos:** De dos hospitales de tercer nivel se incluyeron 18 pacientes que reunían los criterios de la SCCM/ACCP para sepsis o sepsis grave, los cuales definimos con tuberculosis activa grave. Se realizó prueba de estimulación con hormona adrenocorticotrópica (ACTH) a dosis baja (10 µg). Se consideró respuesta anormal cuando 60 minutos después de la administración de ACTH, la elevación de cortisol sérico fue menor a 7 µg/dl respecto al nivel basal. Después de la prueba, los pacientes recibieron 240 mg de hidrocortisona por día, además del tratamiento convencional con cuatro drogas anti-tuberculosas.

**Resultados:** Se documentó insuficiencia suprarrenal en siete pacientes (39 %); ningún dato clínico o de laboratorio se asoció con respuesta anormal a la prueba de estimulación con ACTH. Con excepción de un paciente con infección por VIH, el resto mostró mejoría después del tratamiento. El aumento en los valores de cortisol posACTH fue menor en pacientes con hipoalbuminemia.

**Conclusiones:** La insuficiencia suprarrenal es frecuente en pacientes con tuberculosis activa grave. La eficacia y seguridad del tratamiento con esteroides en tuberculosis activa grave deben ser establecidas mediante un ensayo clínico controlado.

**Palabras clave:** Tuberculosis, suprarrenal, cosintropina, hormona adrenocorticotrópica.

### Summary

**Background:** Frequency of adrenal insufficiency in patients with tuberculosis varies from 0 to 58%. Our objective was to investigate adrenal insufficiency with the low-dose cosyntropin test in patients with severe active tuberculosis.

**Methods:** From two large university affiliated hospitals, 18 patients with tuberculosis and criteria of sepsis or severe sepsis according to SCCM/ACCP criteria, defined by the present authors as severe active tuberculosis, participated in the study. A low-dose ACTH test with 10 mg of ACTH was performed. After ACTH test, all patients received a stress dose of hydrocortisone (240 mg/day) during their entire hospitalization along with four antituberculous drugs. Abnormal response was considered when elevation of serum cortisol was <7 µg/dl with respect to basal level, 60 min after ACTH administration.

**Results:** Adrenal insufficiency was found in seven patients (39%); no clinical or laboratory data were associated with the presence of abnormal adrenal response. Except in one patient with HIV infection, all signs and symptoms improved after antituberculous and hydrocortisone treatment. Increment in serum cortisol value post-ACTH test was lower in patients with hypoalbuminemia.

**Conclusions:** Adrenal insufficiency is frequent in severe active tuberculosis. The efficacy and security of steroid supplemental treatment in severe active tuberculosis should be established by a randomized clinical trial.

**Key words:** Tuberculosis, adrenal, cosyntropin, ACTH.

\* Presentado en forma de resumen en el Congreso Anual de Chest (Seattle, Washington) Chest 2004;126 (4):753S

\*\* Unidad de Cuidados Intensivos y Medicina Crítica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

\*\*\* Unidad de Cuidados Intensivos y Medicina Crítica, Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

#### Solicitud de sobretiros:

Luis Javier Casanova Cardiel, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México, D. F.  
Tel.: (55) 5663 4071. E-mail: hinfecto@hotmail.com

Recibido para publicación: 09-05-2007

Aceptado para publicación: 21-09-2007

## Introducción

La tuberculosis es una de las enfermedades más devastadoras alrededor del mundo, por lo cual se considera uno de los principales problemas de salud pública. La Organización Mundial de la Salud estima que un tercio de la población mundial está infectada; se calcula ocho millones de casos nuevos por año y dos millones de muertes por esta enfermedad.<sup>1</sup> En los países en desarrollo, la tasa de prevalencia de tuberculosis muestra incremento progresivo sin poder predecirse cuándo podrá ser controlada.<sup>2</sup>

La incidencia de tuberculosis en México durante 2001, 2002 y 2003 fue de 18.8, 17 y 33, respectivamente, mientras que la prevalencia fue de 46, 46 y 45 casos por 100 mil habitantes.<sup>3-5</sup>

La frecuencia de insuficiencia suprarrenal que se informa en pacientes con tuberculosis varía de 0 a 58 %; la amplia variación en porcentajes depende de la prueba diagnóstica y de los criterios para determinar respuesta suprarrenal.<sup>6-11</sup>

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la respuesta suprarrenal a la prueba de estimulación con ACTH en pacientes con tuberculosis activa grave.

## Material y métodos

Se consideraron potenciales participantes a los pacientes con diagnóstico de tuberculosis enviados a los hospitales de tercer nivel entre marzo de 2002 y mayo de 2003; fueron incluidos en el estudio quienes reunieron los criterios de la SCCM/ACCP<sup>12</sup> para sepsis o sepsis grave con tuberculosis activa grave. Fueron excluidos los pacientes que habían recibido previamente tratamiento antituberculoso o esteroideo.

Se realizó prueba de estimulación con hormona adrenocorticotrófica (ACTH, cosintropina, Cortrosyn, Organon Inc., West Orange, NJ, USA) de dosis baja (10 µg).<sup>13</sup> Se realizaron determinaciones de ACTH y cortisol sérico basales y cortisol, 60 minutos después de la administración de ACTH mediante radioinmunoensayo.

El criterio para definir respuesta anormal fue incremento en el nivel de cortisol sérico menor de 7 µg/dl respecto al nivel basal, también llamado  $\Delta < 7$ .<sup>14</sup>

Después de la administración de ACTH, todos los pacientes recibieron hidrocortisona, 240 mg/día durante dos semanas, además de tratamiento antituberculoso con isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida.

Se realizó un registro diario de los datos clínicos tales como presión arterial media, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, oxemia y temperatura.

El protocolo de estudio fue aprobado por los comités de investigación y ética institucionales; se solicitó consentimiento informado por escrito de los participantes en el estudio o de los familiares responsables.

### Análisis estadístico

Los datos generales se anotan como media, desviación estándar, extremos de valores y valores absolutos.

La diferencia entre la media de cortisol basal para todo el grupo y la media de cortisol posestimulación con ACTH fue determinada mediante t pareada (antes y después).

Para identificar diferencias en los datos clínicos y de laboratorio entre los pacientes con respuesta anormal y normal a la

**Cuadro I.** Datos demográficos y generales de 18 pacientes con tuberculosis activa grave

Núm.	Sexo	Edad	CO µg/dl	C60 µg/dl	ACTH pg/ml	PAM	FR	FC	pO <sub>2</sub> mm Hg	T °C	Presentación clínica	Albúmina g/dl
1	Masc.	29	16	23	7	63	34	80	90	39.5	Pulmonar	3.4
2	Masc.	34	13	21	14	68	34	80	87	38.5	Pulmonar	3.2
3	Masc.	35	21	51	24	75	34	95	85	38.7	Miliar	4.1
<b>4</b>	<b>Masc.</b>	<b>42</b>	<b>20</b>	<b>23</b>	<b>6</b>	<b>66</b>	<b>34</b>	<b>100</b>	<b>48</b>	<b>37.9</b>	<b>Miliar</b>	<b>3.7</b>
<b>5</b>	<b>Masc.</b>	<b>31</b>	<b>18</b>	<b>21</b>	<b>38</b>	<b>83</b>	<b>34</b>	<b>110</b>	<b>78</b>	<b>36.8</b>	<b>Pulmonar</b>	<b>3.2</b>
6	Masc.	62	22	35	19	70	34	90	58	36.5	Pulmonar	3.0
<b>7</b>	<b>Masc.</b>	<b>47</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>19</b>	<b>80</b>	<b>38</b>	<b>100</b>	<b>74</b>	<b>39.5</b>	<b>Miliar</b>	<b>2.9</b>
8	Masc.	52	17	34	16	66	26	90	76	38.0	Pulmonar	3.2
<b>9</b>	<b>Masc.</b>	<b>34</b>	<b>17</b>	<b>17</b>	<b>10</b>	<b>70</b>	<b>24</b>	<b>110</b>	<b>63</b>	<b>38.0</b>	<b>Miliar</b>	<b>2.2</b>
10	Masc.	32	20	34	16	60	39	130	92	40.0	Pulmonar	2.7
11*	Fem.	36	22	30	16	93	28	110	68	36.0	Miliar	2.0
<b>12*</b>	<b>Masc.</b>	<b>33</b>	<b>17</b>	<b>19</b>	<b>7</b>	<b>80</b>	<b>26</b>	<b>90</b>	<b>70</b>	<b>38.0</b>	<b>Pulmonar</b>	<b>2.5</b>
<b>13</b>	<b>Fem.</b>	<b>45</b>	<b>32</b>	<b>34</b>	<b>22</b>	<b>66</b>	<b>30</b>	<b>90</b>	<b>75</b>	<b>38.1</b>	<b>Pulmonar</b>	<b>3.0</b>
14	Masc.	36	10	22	80	66	26	110	77	39.0	Pericárdica	2.9
15	Masc.	62	27	34	38	70	24	95	85	37.2	Pulmonar	3.0
<b>16</b>	<b>Masc.</b>	<b>42</b>	<b>29</b>	<b>27</b>	<b>40</b>	<b>83</b>		<b>80</b>	<b>80</b>	<b>38.0</b>	<b>Pulmonar</b>	<b>2.4</b>
17	Masc.	45	20	34	20	70	23	90	85	38.1	Pulmonar	2.8
18	Masc.	42	20	34	20	66	24	100	65	38.0	Pulmonar	2.7

CO = cortisol sérico basal, C60 = cortisol sérico posACTH, PAM = presión arterial media, FR = frecuencia respiratoria, FC = frecuencia cardiaca, pO<sub>2</sub> = presión arterial de oxígeno, T = temperatura.

\* Fallecimiento.

En negritas pacientes con respuesta anormal.

estimulación con ACTH, se construyeron tablas de  $2 \times 2$  y se aplicó prueba exacta de Fisher o  $\chi^2$ . La frecuencia de insuficiencia suprarrenal se presenta como la proporción de pacientes con respuesta anormal a la prueba de estimulación con ACTH sobre el total de pacientes.

En un análisis *post hoc* se determinaron los coeficientes de correlación entre los niveles de albúmina sérica y los valores de cortisol basal; las diferencias en los niveles basales de cortisol y el incremento alcanzado (delta) después de la estimulación fueron determinadas mediante prueba de Wilcoxon.

## Resultados

De marzo de 2002 a mayo de 2003, 54 pacientes con tuberculosis fueron referidos para tratamiento; de éstos, 16 hombres y dos mujeres se incluyeron en el estudio. El promedio de edad fue de 38 años (rango de 17 a 53 años); dos pacientes tenían diabetes

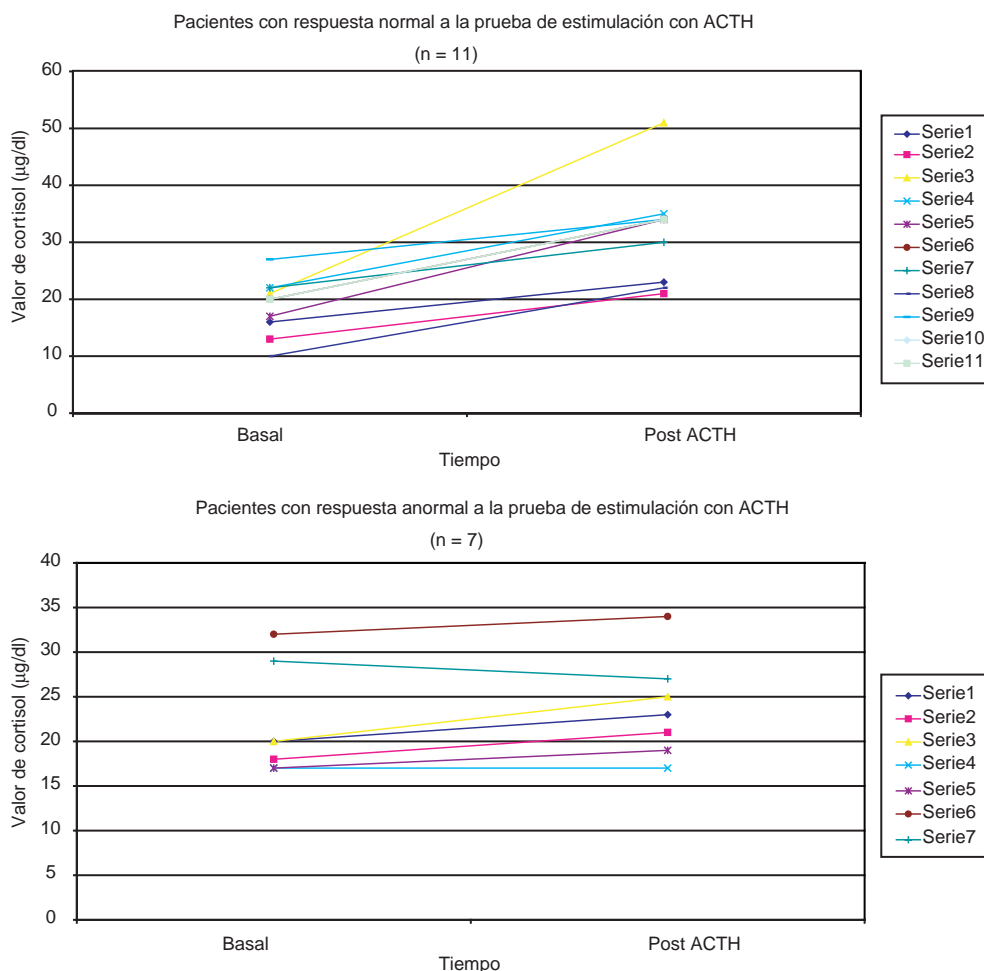
mellitus tipo 2 y dos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (cuadro I).

El promedio de cortisol basal para el grupo de estudio fue de  $20.5 \pm 5.30 \mu\text{g/dl}$ , mientras que el promedio 60 minutos después de la estimulación con ACTH fue de  $28.66 \pm 8.51 \mu\text{g/dl}$  ( $p < 0.005$  por t pareada).

Se documentó insuficiencia suprarrenal (respuesta anormal a la prueba de estimulación con ACTH) en siete pacientes (39 %) (figura 1).

No se encontraron diferencias significativas en variables clínicas y de laboratorio entre los pacientes que mostraron respuesta anormal a la prueba de estimulación con ACTH y aquellos con respuesta normal.

Con excepción de un paciente con infección por virus de inmunodeficiencia adquirida, el resto evidenció mejoría clínica con el tratamiento antifímico y esteroideo instituido; la resolución de la fiebre se presentó entre siete y 10 días después de iniciado el tratamiento.



**Figura 1.** Respuesta a la prueba de estimulación con ACTH en 18 pacientes con tuberculosis activa grave.



El promedio de albúmina sérica para el grupo completo fue de 2.89 g/dl (rango 2 a 4.1 g/dl); nueve pacientes (50 %) tuvieron albúmina sérica > 3 g/dl, con promedio de cortisol basal de 20.66 µg/dl y promedio  $\Delta$  de 11.55 µg (rango 3 a 30 µg); seis pacientes (34 %) tuvieron albúmina sérica entre 2.5 y 2.9 µg/dl, con promedio de cortisol basal de 17.83 µg/dl y promedio  $\Delta$  de 10.16 µg (rango 2 a 14 µg); tres pacientes (16 %) tuvieron albúmina sérica < 2.5 µg/dl, con promedio de cortisol basal de 22.66 µg/dl y promedio  $\Delta$  de 4 µg (rango 2 a 8 µg). El coeficiente de correlación entre albúmina/cortisol fue -0.11; las diferencias entre los diferentes estratos de albúmina sérica y los promedios de  $\Delta$  fueron estadísticamente significativos (prueba de Wilcoxon).

Dos pacientes de esta serie fallecieron: uno con infección por virus de inmunodeficiencia humana al cuarto día de hospitalización, y uno con tuberculosis miliar en el día 35 de hospitalización, por perforación intestinal y choque séptico después de haber mostrado mejoría clínica.

## Discusión

El hallazgo más importante fue la elevada frecuencia de insuficiencia suprarrenal. La administración de esteroides conjuntos parece ser benéfica en este subgrupo de pacientes gravemente enfermos, aun si la prueba de estimulación con ACTH es normal.

Todos los pacientes que informamos evidenciaron lo que llamamos tuberculosis activa grave, no infrecuente en países en desarrollo. Es notable que este tipo ha sido excluido de las series donde se estudia tuberculosis y función suprarrenal.<sup>15,16</sup>

La frecuencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con tuberculosis varía de 0 a 58 %. Ellis y colaboradores informaron respuesta suprarrenal anormal en 55 % de pacientes con tuberculosis, definiendo como normal el incremento en el nivel de cortisol postestimulación mayor de 7 µg/dl 60 minutos después de la administración de 250 µg de ACTH; dos semanas después de iniciado el tratamiento antituberculoso, la respuesta anormal solo persistió en 30 % de los pacientes, lo cual sugiere que esta insuficiencia suprarrenal no es permanente y mejora con el tratamiento antituberculoso.<sup>6</sup> Con los mismos criterios, Barnes y colaboradores registraron 18 % de respuesta suprarrenal anormal.<sup>7</sup> Sarma y colaboradores la observaron en 15 de 27 pacientes (56 %) con tuberculosis aguda y cinco de 12 (42 %) con tuberculosis crónica, definida ésta como aquella con más de tres años de evolución.<sup>8</sup> York y colaboradores no encontraron alteración en la función suprarrenal,<sup>9</sup> aunque usaron el ritmo diurno de secreción de cortisol, que sabemos se pierde durante una enfermedad aguda.<sup>17</sup> Keven informó respuesta suprarrenal anormal en uno de 22 pacientes (alrededor de 5 %), con un valor de cortisol sérico mayor de 20 µg/dl antes o después de la administración de Synacthen (1 mg).<sup>10</sup> La misma frecuencia (5 %) es informada por Kaplan en 22 pacientes, a los cuales se administró 1 µg de ACTH considerando una respuesta normal a cualquier valor de cortisol sérico superior de 20 µg/dl.<sup>11</sup>

Si en nuestra serie de tuberculosis activa grave se hubiera tomado el valor de cortisol sérico basal menor de 25 µg/dl como criterio diagnóstico de insuficiencia suprarrenal sugerido por Marik y Zaloga,<sup>18</sup> 83 % de los pacientes hubiera tenido insuficiencia suprarrenal; con el criterio  $\Delta < 7$  como diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, 39 % de los pacientes se clasificó con esta condición. Este último criterio es el más usado para diagnosticar insuficiencia suprarrenal.

Debido a que la determinación de cortisol total está en relación directa con los niveles de albúmina sérica, un informe reciente sugiere que la determinación de cortisol libre sérico es más específica para diagnosticar insuficiencia suprarrenal, ya que la determinación de cortisol total puede generar resultados falsos positivos cuando se efectúa la prueba de ACTH.<sup>19</sup> En el análisis *post hoc* que realizamos, los  $\Delta$  de cortisol fueron diferentes entre tres estratos de albúmina sérica, con menor incremento en los pacientes con los valores más bajos de albúmina. Con base en esto, puede ser importante reproducir nuestros hallazgos con la medición de cortisol sérico libre después de la estimulación con ACTH.

Respecto al uso adyuvante de corticosteroides, es obligado en tuberculosis meníngea y pericárdica, así como en algunas presentaciones bronquiales y ganglionares.<sup>20,21</sup> La administración de este tratamiento no es nueva en tuberculosis pulmonar, con informes en Escocia y Estados Unidos en los años sesenta que refieren mayor incremento ponderal, resolución más rápida de la fiebre y de exudados pulmonares en los pacientes en quienes se administró.<sup>22-29</sup> No hay, sin embargo, informes recientes de este tratamiento adyuvante en tuberculosis activa grave.

En resumen, la frecuencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con tuberculosis activa grave es alta. Debido a que una determinación aislada de cortisol sérico puede sobrediagnosticar esta entidad, sugerimos llevar a cabo prueba de estimulación con ACTH. Consideramos razonable efectuar un ensayo clínico controlado evaluando la administración de esteroides en pacientes con tuberculosis activa grave. Mientras tanto, recomendamos hidrocortisona en dosis de 240 mg/día en tuberculosis activa grave.

## Referencias

1. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA 1989;282:677-686.
2. UN Millennium Project 2005. Investing in strategies to reverse the global incidence of TB. Task Force on HIV/AIDS, Malaria, TB, and Access to Essential Medicines. Available at: <http://www.unmillenniumproject.org/documents/tf5tbinterim.pdf> (accessed on October 21, 2005)
3. Pan American Health Organization. Tuberculosis. Fact Sheet 2004, Americas. Available at: <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/tb-fact-sheet-2004.pdf> (accessed on October 10, 2005)
4. United Nations. UNSD Millennium Indicator Database, 2004. Available at: [http://unstats.un.org/unsd/mispa/mi\\_resultsd.aspx?crID=484&fID=r5&action=print](http://unstats.un.org/unsd/mispa/mi_resultsd.aspx?crID=484&fID=r5&action=print) (accessed on October 10, 2005)

5. World Health Organization. T<sub>b</sub> epidemiological profile as of 01-Jun-2005. Available at [http://www.who.int/GlobalAtlas/predefinedReports/TB/PDF\\_Files/mex\\_2003\\_brief.pdf](http://www.who.int/GlobalAtlas/predefinedReports/TB/PDF_Files/mex_2003_brief.pdf) (accessed on October 10, 2005)
6. Ellis ME, Tayoub F. Adrenal function in tuberculosis. *Br J Dis Chest* 1986;80:7-12.
7. Barnes DJ, Naraqi S, Temu P, Turtle JR. Adrenal function in patients with active tuberculosis. *Thorax* 1989;44:422-424.
8. Sarma GR, Immanuel C, Ramachandran G, Krishnamurthy PV, Kumaraswami V, Prabhakar R. Adrenocortical function in patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990;71:277-282.
9. York EL, Enarson DA, Nobert EJ, Fanning FA, Sproule BJ. Adrenocortical function in patients investigated for active tuberculosis. *Chest* 1992;101:1338-41.
10. Keven K, Uysal AR, Erdogan G. Adrenal function during tuberculous infection and effects of antituberculosis treatment on endogenous and exogenous steroids. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:419-424.
11. Kaplan FJL, Levitt NS, Soule SG. Primary hypoadrenalism assessed by the µg ACTH test in hospitalized patients with active pulmonary tuberculosis. *Q J Med* 2000;93:603-609.
12. Levy MM, Fink MP, Marshall JC. 2001 SCCM/ESIM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256.
13. González-González JG, De la Garza-Hernández NE, Mancillas-Adame LG, Montes-Villarreal J, Villarreal-Pérez JZ. A high-sensitivity test in the assessment of adrenocortical insufficiency: 10 µg vs. 250 µg cosyntropin dose assessment of adrenocortical insufficiency. *J Endocrinol* 1998;159:275-280.
14. Miller WL, Chrousos GP. The Adrenal Cortex. In: Fellig P, Fhroman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*. 4th ed. New York: McGraw-Hill;2001. pp. 387-524.
15. Ellis ME, Webb AK. Cause of death in patients admitted to hospital for pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1983;i:665-667.
16. Bukharie H. Paradoxical response to anti-tuberculous drugs: resolution with corticosteroid therapy. *Scand J Infect Dis* 2000;32:96-97.
17. Naito Y, Fukata J, Tamai S, Seo N, Nakai Y, Mori K, Imura H. Biphasic changes in hypothalamo-pituitary-adrenal function during the early recovery period after major abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:111-117.
18. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill. A new look at an old problem. *Chest* 2002;122:1784-1796.
19. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350:1629-1638.
20. Allen MB, Cooke NJ. Corticosteroids and tuberculosis. *Br Med J* 1991;303:871-872.
21. Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis* 1997;25:872-887.
22. Horne NW. Prednisolone in treatment of pulmonary tuberculosis: a controlled trial. *Br Med J* 1960;2:1751-1756.
23. Angel JH, Lyons HA. Corticotropin in the treatment of tuberculosis. A controlled Study. *Arch Intern Med* 1961;108:353-369.
24. Marcus H, Yoo OH, Akyol T, Williams MH Jr. A randomized study of the effects of corticosteroid therapy on healing of pulmonary tuberculosis as judged by clinical, roentgenographic, and physiologic measurements. *Am Rev Respir Dis* 1962;88:55-64.
25. Public Health Service Investigation. Prednisolone in the treatment of pulmonary tuberculosis. A United States Public Health Service Tuberculosis Therapy Trial. *Am Rev Respir Dis* 1965;91:329-338.
26. Johnson JR, Taylor BC, Morrissey JF, et al. Corticosteroids in pulmonary tuberculosis. I. Over-all results in Madison-Minneapolis Veterans Administration Hospitals Steroid Study. *Am Rev Respir Dis* 1965;92:376-391.
27. Johnson JR, Turk TL, MacDonald FM. Corticosteroids in pulmonary tuberculosis. II. Importance of background factors. *Am Rev Respir Dis* 1967;96:43-61.
28. Malik SK, Martin CJ. Tuberculosis, corticosteroid therapy, and pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 1969;100:13-18.
29. Bilaceroglu S, Perim K, Buyuksirin M, Celikten E. Prednisolone: a beneficial and safe adjunct to antituberculosis treatment? A randomized controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:47-54.