

Enfermedad de Addison. Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y su monitorización

N. ALONSO^a, M.L. GRANADA^b, A. LUCAS^a,
I. SALINAS^a y A. SANMARTÍ^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

^bServicio de Bioquímica. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

En esta revisión se repasan algunos aspectos del tratamiento sustitutivo con glucocorticoides en pacientes con enfermedad de Addison. Según opinión de algunos autores, la dosis tradicional de 30 mg/día de hidrocortisona, repartida en dos tomas, podría ser excesiva para la mayoría de los enfermos, por lo que debería administrarse en tres tomas. Así, se ha señalado que la sobreexposición prolongada a los glucocorticoides podría aumentar el riesgo de padecer osteoporosis. Por otra parte, aunque los pacientes con enfermedad de Addison tratados pueden llevar una vida normal, muchos de ellos aquejan fatiga, cansancio y disminución de la tolerancia al estrés, y en varios estudios se demuestra que presentan una alteración significativa de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Una explicación para este hallazgo podría ser el déficit de dehidroepiandrosterona (DHEA) que presentan y que también justificaría, al menos en parte, la peor CVRS observada en las mujeres. El tratamiento de este déficit de DHEA mejora algunos aspectos psicológicos. Tampoco resulta fácil establecer una pauta de tratamiento que imite el perfil fisiológico de secreción de cortisol, en los pacientes con enfermedad de Addison, si se consideran criterios bioquímicos. Por todo ello, como recomendación general proponemos iniciar el tratamiento sustitutivo de estos enfermos con 10-5-5 mg/día de hidrocortisona y aumentar esta dosis en los casos en que se detecte alteración de la CVRS.

Palabras clave: Insuficiencia suprarrenal primaria. Enfermedad de Addison. Calidad de vida relacionada con la salud. Tratamiento sustitutivo con hidrocortisona. Perfil sérico de cortisol.

ADDISON'S DISEASE. HYDROCORTISONE REPLACEMENT THERAPY AND ITS MONITORING

Some aspects of glucocorticoid replacement therapy in Addison's disease patients are reviewed. According to some authors, the traditional regimen of hydrocortisone 30 mg/day, distributed into two doses, could be excessive in most patients and three administrations should be used. Chronic glucocorticoid overtreatment could increase the risk of osteoporosis. In addition, although treated patients with Addison's disease can lead a normal life, many suffer fatigue, tiredness, and reduced stress tolerance and several studies have demonstrated that they present significant alterations in health-related quality of life (HRQoL). An explanation for this finding could be dehydroepiandrosterone (DHEA) deficit, which would also explain, at least in part, the poorer HRQoL observed in women. Treatment of DHEA deficit improves some psychological features. In patients with Addison's disease it is not easy to establish a treatment that mimics the physiologic profile of cortisol secretion if biochemical approaches are used. Consequently, as a general recommendation, we propose beginning replacement therapy in these patients with 10mg-5mg-5mg/day of hydrocortisone and increasing this dose in patients who show alterations of CVRS.

Key words: Primary adrenal insufficiency. Addison's disease. Health-related quality of life. Hydrocortisone replacement. Serum cortisol profile.

INTRODUCCIÓN

En 1855, Thomas Addison relacionó por primera vez un síndrome clínico caracterizado por debilidad e hiperpigmentación cutánea y mucosa con una enfermedad de las glándulas suprarrenales, estableciendo el concepto de insuficiencia suprarrenal. En la insuficiencia adrenocortical crónica primaria (enfermedad de Addison), la corteza de las dos glándulas suprarrenales está destruida por un proceso inflamatorio, metastásico o degenerativo¹. Aunque las estimaciones clásicas de su prevalencia (40-110 casos por millón de adul-

Correspondencia: Dra. N. Alonso.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: alucas@ns.hugtip.scs.es

Manuscrito recibido el 7-04-03; aceptado para su publicación el 1-09-03.

tos) y de su incidencia (6 casos por 1 millón de adultos al año) no son elevadas, la enfermedad provoca una morbilidad importante y una mortalidad no despreciable². De todas formas, estudios recientes estiman que su prevalencia ha ido en aumento en los últimos años³. Antiguamente, la causa más frecuente era la tuberculosis y, en la actualidad, es la adenitis autoinmunitaria que se asocia, en ocasiones, a enfermedad tiroidea autoinmunitaria o bien a otras enfermedades endocrinológicas también autoinmunitarias (síndromes pluriglandulares autoinmunitarios)⁴.

El tratamiento de la insuficiencia adrenal primaria más aceptado en la actualidad consiste en la sustitución diaria con glucocorticoides y mineralcorticoides, con aumento de la dosis de los primeros en situaciones de estrés. Se acepta en general que, con este tratamiento, los pacientes con enfermedad de Addison tienen una expectativa de vida normal o casi normal. Aunque el tratamiento con mineralcorticoides puede influir en la dosificación de los glucocorticoides, en especial si se administran prednisona o dexametasona, este aspecto no se comentará en la presente revisión, ya que en Europa la mayoría de los pacientes siguen tratamiento con hidrocortisona.

En el presente artículo se revisan algunos aspectos del tratamiento de la insuficiencia adrenocortical primaria como la dosis y pauta de administración de hidrocortisona, sus posibles efectos secundarios, su influencia sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y también el tratamiento con deshidroepiandrosterona (DHEA).

TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES

Dosis y forma de administración

La dosis tradicional de hidrocortisona que se utiliza en el tratamiento de mantenimiento de la insuficiencia suprarrenal primaria es de 30 mg/día, habitualmente repartidos en 20 mg por la mañana y 10 mg por la noche⁵. Esta dosis se escogió al demostrarse que era la equivalente a la secreción diaria de cortisol estimada^{6,7} de 12-15 mg/m² o 16,2 ± 5,7 mg/día^{8,9}, en estudios realizados con análisis mediante isótopos radiactivos. Sin embargo, valoraciones posteriores realizadas mediante espectrometría de masas demostraron que la producción diaria de cortisol era considerablemente menor de 5,7 mg/m² (equivalente a 9,9 ± 2,7 mg/día)¹⁰. Por este motivo, varios grupos han argumentado que las dosis convencionales del tratamiento sustitutivo con glucocorticoides en los pacientes con enfermedad de Addison podrían ser excesivas^{11,12}. Se ha señalado, en concreto, un aumento en el riesgo de presentar osteoporosis al administrar estas dosis¹³⁻¹⁵. Por esta razón, se defiende actualmente que los criterios clínicos simples pueden no ser suficientes para juzgar la idoneidad del tratamiento sustitutivo y que podría ser necesario valorar algún parámetro bioquímico¹⁶. Sin embargo, existen tres dificultades básicas en la evaluación de la

dosis óptima del tratamiento sustitutivo. La primera de ellas es que no es posible simular de forma exacta el ritmo circadiano de secreción del cortisol. Para ello debería administrarse la primera dosis de hidrocortisona al inicio de la fase REM del sueño, momento en que se presenta el "pico" fisiológico de cortisol sérico. El "pico" que se consigue con la administración de la hidrocortisona al levantarse se produce varias horas después. La segunda dificultad (según algunos autores) radica en que uno de los objetivos del tratamiento debería ser la supresión de la secreción nocturna de ACTH, difícil de conseguir si no se administra una dosis de glucocorticoides a media noche². Por último, existe la dificultad relacionada con el uso de parámetros bioquímicos para el ajuste del tratamiento. Las determinaciones de cortisol sérico y urinario sólo se pueden utilizar en pacientes que reciben hidrocortisona o acetato de cortisona. Este tratamiento se administra ampliamente en Europa, pero no en otros países, como Estados Unidos, donde se utilizan glucocorticoides sintéticos, como la dexametasona o la prednisona. El uso de estos fármacos se basa en la mayor duración de su acción y en la intención de evitar las concentraciones extremas observadas a primera y última hora del día, cuando se utiliza la pauta de dos o tres dosis de hidrocortisona. Se recomienda administrarlos "antes de acostarse", con el fin de suprimir la secreción de ACTH a primera hora de la mañana, a dosis de 0,5 y 5 mg de dexametasona y prednisona, respectivamente².

Se han utilizado varios parámetros bioquímicos para la monitorización del tratamiento sustitutivo con glucocorticoides en los pacientes con enfermedad de Addison, aunque en el presente trabajo se hará hincapié únicamente en dos de ellos: la "curva de cortisol" obtenida mediante la extracción de varias muestras para su determinación sérica a lo largo del día y el cortisol libre en orina de 24 h (CLU). Varios autores defienden la monitorización del tratamiento con hidrocortisona mediante la llamada "curva de cortisol"¹⁷⁻¹⁹, si bien existe una proporción importante de clínicos que afirma de manera informal²⁰ que estas medidas son innecesarias y/o nunca se llevan a cabo en sus unidades. La determinación de las concentraciones séricas de cortisol a distintas horas del día ha demostrado que se consiguen concentraciones suprafisiológicas por la mañana e infra fisiológicas por la tarde, cuando se utiliza la pauta de dos dosis de hidrocortisona^{21,22}. Sin embargo, mediante estos estudios se han identificado diferencias individuales sustanciales en las concentraciones de cortisol sérico después de dosis similares de hidrocortisona, dato que ha llevado a destacar la necesidad de realizar ajustes individuales en dichas dosis. El uso de concentraciones absolutas de cortisol para evaluar la terapia sustitutiva ignora cualquier diferencia en la sensibilidad a los glucocorticoides que pueda existir entre individuos, aunque la ausencia de un marcador fiable para la valoración de la actividad glucocorticoidea hace que este aspecto sea imposible de evaluar desde

un punto de vista bioquímico. Con relación al CLU, se ha demostrado que su valor se correlaciona con las concentraciones endógenas libres de cortisol y se utiliza en la investigación de pacientes con hipercortisolismo²³. Algunos autores han sugerido que la determinación de CLU en períodos cortos de tiempo podría ser un método útil para la valoración de las dosis sustitutivas²⁴, aunque los valores de normalidad en estos casos no están estandarizados. Una limitación en la utilización del CLU para la monitorización del tratamiento sustitutivo con glucocorticoides es la posible saturación temporal de la globulina transportadora de cortisol inmediatamente después de una dosis oral de hidrocortisona. Esta saturación puede ocasionar un incremento desproporcionado del CLU y, por ello, si sólo se utiliza este parámetro, existe riesgo de no detectar el infratratamiento. El CLU se relaciona más con el "pico" de cortisol plasmático que con los valores medios de cortisol a lo largo del día¹². De todas formas, un paciente que presente un CLU muy elevado es muy probable que esté sobretratado. Por ello, esta determinación podría utilizarse como cribado inicial ante la sospecha de sobretratamiento que podría confirmarse, según algunos autores, mediante la realización de una "curva de cortisol"¹².

Mientras que los efectos clínicos secundarios a sobreexposición grave a los glucocorticoides y los debidos a hipoadrenalismo son clínicamente evidentes, los grados leves de sobre o infratratamiento podrían ser indetectables desde el punto de vista clínico y causar una importante morbilidad. La sensación de bienestar es quizás el criterio simple más utilizado por los clínicos en estos pacientes. El objetivo del tratamiento sustitutivo con glucocorticoides debería ser la utilización de la mínima dosis que mejorara los síntomas y, así, prevenir los efectos del sobretratamiento crónico a largo plazo, como la osteoporosis⁴. En dos estudios importantes se han evaluado distintas pautas sustitutivas con hidrocortisona en pacientes con insuficiencia suprarrenal. Howlett¹¹ estudió las "curvas de cortisol" plasmático determinado a las 9.00, 12.30 y 17.30 h, así como el CLU en 130 pacientes que habían seguido tratamiento con hidrocortisona por distintas causas (un 20% de ellos, por padecer enfermedad de Addison). Este autor comprobó que la dosis de hidrocortisona de 10-5-5 mg/día era la que más se ajustaba a los valores arbitrarios que él mismo había definido para considerar el tratamiento como óptimo. Estos valores eran cortisol a las 9.00 h y CLU dentro de los rangos de referencia para la población normal, junto con cortisol a las 12.30 y 17.30 h superior a 50 nmol/l (idealmente superior a 100 nmol/l) para evitar así la infradosificación. Peacey et al¹² llegaron a una conclusión similar, tras un estudio efectuado a 12 pacientes con enfermedad de Addison y a 20 con hipopituitarismo. Estos autores hallaron que una elevada proporción de pacientes sometidos a tratamiento convencional con glucocorticoides estaba sobretratada y recomendaron administrar una dosis inicial de 10-5-5 mg/día de hi-

drocortisona. Por tanto, en los dos trabajos, realizados determinando las concentraciones plasmáticas de cortisol, se aconsejó una dosis sustitutiva de hidrocortisona un 30% más baja que la utilizada habitualmente en la práctica clínica²⁵.

Nuestro grupo realizó un estudio con 12 pacientes afectados de insuficiencia adrenocortical primaria, con el objetivo de comparar los efectos de dos pautas sustitutivas de glucocorticoides (20-0-10 frente a 10-5-5 mg/día) sobre los síntomas clínicos, la CVRS y algunos parámetros bioquímicos²⁶. Los resultados obtenidos fueron comparados con los de una población control sana. Los síntomas clínicos se valoraron mediante un cuestionario específico de síntomas de insuficiencia adrenocortical diseñado en nuestra unidad, y la CVRS mediante el cuestionario del Perfil de Salud del Nottingham (PSN). Cada una de las pautas se mantuvo durante un mínimo de 3 meses, y al final de cada una de ellas se determinó el cortisol sérico a las 9.00, 12.30 y 17.30 h durante un mismo día, así como el CLU de 24 h. No se detectaron diferencias entre los resultados obtenidos con las dos pautas de tratamiento al valorar el cuestionario dirigido a la detección de síntomas de insuficiencia suprarrenal. En relación con la CVRS, se objetivó un empeoramiento de la dimensión energía del PSN con los dos regímenes, mientras que la puntuación global sólo fue significativamente peor, en relación con la población control, cuando los pacientes recibían 10-5-5 mg/día de hidrocortisona. Los resultados de los parámetros bioquímicos de los pacientes que tomaban 20-0-10 mg/día, en comparación con los obtenidos del grupo control, mostraron concentraciones de cortisol sérico significativamente superiores a las 9.00 y a las 12.30 h ($p < 0,0001$ y $p = 0,003$, respectivamente) y significativamente inferiores a las 17.00 h ($p < 0,0001$). En cambio, cuando los pacientes recibían 10-5-10 mg/día de hidrocortisona, en comparación con el grupo control, presentaron concentraciones de cortisol sérico significativamente superiores a las 9.00 h ($p < 0,0001$) y significativamente inferiores a las 17.30 h ($p < 0,001$). No se observaron diferencias en la determinación efectuada a las 12.30 h. El CLU de 24 h fue significativamente superior, en comparación con el grupo control, con la pauta de dos dosis diarias de hidrocortisona ($p < 0,0001$), mientras que con la administración de tres dosis no se observaron diferencias.

Efectos secundarios

El tratamiento con glucocorticoides exógenos puede dar lugar a dos situaciones distintas: la infradosificación o la sobredosificación. La asociación existente entre exceso de glucocorticoides y osteoporosis es bien conocida¹⁴. Los pacientes con enfermedad de Addison podrían presentar un aumento en la incidencia de osteoporosis como consecuencia de la sobreexposición prolongada a los glucocorticoides. En varios trabajos se ha relacionado la dosis de glucocorticoi-

des con marcadores de reabsorción ósea, así como con la densidad mineral ósea (DMO)¹³⁻¹⁵. Zellisen et al¹⁴, en su estudio efectuado en 91 pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria, hallaron una disminución de la DMO en varones, pero no en mujeres. Esta disminución era superior en los sujetos que estaban tomando dosis mayores de hidrocortisona (expresadas por kilogramo de peso corporal). El hecho de no encontrar una disminución de la DMO en las mujeres podría ser debido al efecto protector de los estrógenos, ya que la mayoría de ellas eran premenopáusicas o habían recibido tratamiento con estrógenos durante muchos años. Los resultados de este estudio difieren de los hallados por Devogelaer et al¹⁵ en 12 varones y 23 mujeres con enfermedad de Addison, en los que la DMO fue normal en los varones y en las mujeres premenopáusicas. En los dos estudios se detectó una disminución de la DMO en mujeres posmenopáusicas que no seguían tratamiento hormonal sustitutivo, probablemente en relación con el déficit de andrógenos, como demuestra el hallazgo en este grupo de pacientes de concentraciones bajas de testosterona, androstandiona y DHEA-S. Peacey et al¹², en el estudio de 32 pacientes en tratamiento sustitutivo con glucocorticoides, comprobaron que la disminución en un 30% de la dosis de hidrocortisona daba lugar a un incremento del 19% de las concentraciones séricas de osteocalcina (marcador de formación ósea). Es conocido que los glucocorticoides orales tienen una elevada biodisponibilidad y pueden ocasionar hipertensión ocular debida probablemente a un incremento en la resistencia en el drenaje del humor acuoso²⁷. En un estudio efectuado a 9.793 pacientes de edad avanzada que presentaban un diagnóstico reciente de hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto se demostró que el uso de glucocorticoides por vía oral incrementaba el riesgo de hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto²⁸. En el estudio de Li von Chong²⁹ sobre 17 pacientes con enfermedad de Addison y 11 con hipopituitarismo, en el que todos seguían tratamiento con 20 mg de hidrocortisona por la mañana y 10 mg por la noche, se demostró que la presión intraocular durante el día está influida por la dosis sustitutiva de hidrocortisona de la mañana, y que es significativamente mayor a primera hora de la tarde cuando se reciben 20 mg que cuando se toman 10 mg. Otros efectos adversos potenciales del tratamiento excesivo con glucocorticoides son la elevación de glucosa y la insulina plasmáticas³⁰. En cambio, si la dosis de mantenimiento de la terapia sustitutiva con glucocorticoides es insuficiente, el paciente puede estar más predispuesto a sufrir crisis graves en caso de enfermedad intercurrente o accidente, sobre todo si existen alteraciones de la absorción intestinal. Los pacientes podrían, así mismo, presentar hipotensión postural y concentraciones plasmáticas de sodio bajas o en el límite inferior de la normalidad, del orden de 130 a 135 nmol/l³¹.

Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

Existen pocos estudios realizados para valorar el estado de salud subjetivo en pacientes con insuficiencia adrenocortical. Riedel et al³² evaluaron los efectos de tres pautas diferentes de tratamiento con glucocorticoides sobre la percepción de salud y sensación de bienestar en 14 pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria y encontraron una mejor puntuación en los cuestionarios utilizados para la valoración de la CVRS con la administración de dos dosis de hidrocortisona en lugar de una dosis al día, aunque con ninguna de las dos se consiguió alcanzar la puntuación obtenida en los sujetos sanos. Más recientemente, Wichers et al³³ evaluaron la influencia de tres dosis sustitutivas de hidrocortisona sobre la percepción de salud y la sensación de bienestar en 9 enfermos con insuficiencia adrenocortical secundaria completa. Para ello realizaron un estudio de 6 semanas de duración, aleatorio y doble ciego, con tres pacientes en cada uno de los tres grupos que recibían el tratamiento de la siguiente manera: un grupo recibió 15 mg durante las primeras dos semanas, 20 mg las dos siguientes y 30 mg las dos últimas; el segundo grupo recibió 30, 20, 15 mg, respectivamente, y el tercero, 20, 30 y 15 mg, respectivamente. La puntuación de los cuestionarios psicológicos no cambió significativamente durante el estudio. Con 15 o 20 mg/día de hidrocortisona los pacientes referían encontrarse casi igual de bien que los individuos sanos. Por ello, los autores sugieren que los pacientes podrían ser tratados con esta dosis para evitar la posible inducción de pérdida de masa ósea con dosis mayores (30 mg/día de hidrocortisona). El estudio publicado por Lövas et al³⁴ es el primero en comparar el estado de salud subjetivo de una gran cohorte de pacientes afectados de enfermedad de Addison (n = 79) con una población de referencia. Todos los pacientes de este estudio recibían tratamiento sustitutivo con acetato de cortisona, ya que la hidrocortisona oral no está disponible en Noruega. Un 44% la tomaba tres o cuatro veces al día, pero la mayoría (aunque no se especifica el porcentaje) tomaba dos dosis diarias. Los pacientes referían una disminución de la percepción de salud general y de vitalidad y un aumento de fatiga, sugiriendo, por tanto, una falta de energía como el problema clínico más importante. En las mujeres también se objetivó una disminución en la función física que podría explicarse, al menos en parte, por el déficit de andrógenos (véase más adelante). Los resultados de este estudio también demostraron que los pacientes afectados de síndromes pluriglandulares autoinmunitarios presentaban mayor alteración de la percepción subjetiva del estado de salud que los que padecían una enfermedad de Addison aislada.

TRATAMIENTO CON DHEA

La mayoría de pacientes con enfermedad de Addison refiere fatiga tanto mental como física, así como

baja tolerancia al estrés, aunque el tratamiento con glucocorticoides y mineralcorticoides esté teóricamente optimizado. Estudios recientes han sugerido que el tratamiento a corto plazo con DHEA puede mejorar ciertos rasgos neuropsicológicos en pacientes con insuficiencia suprarrenal en los que las concentraciones de DHEA/DHEA-S son muy inferiores cuando se comparan con individuos normales de igual edad y sexo³⁵⁻³⁷. El tratamiento con DHEA podría ejercer sus efectos beneficiosos sobre algunos aspectos psicológicos a través de varios mecanismos³⁸. Por ejemplo, algunos tejidos son capaces de convertir DHEA-S en DHEA, que puede actuar a su vez como precursor para la síntesis de andrógenos y estrógenos³⁹. Esta formación local de esteroides sexuales podría explicar parte de los efectos de la DHEA/DHEA-S sobre cerebro, hígado y hueso. Más recientemente, se ha postulado su acción central, donde actuaría como un neuroesteroide. Las concentraciones elevadas de glucocorticoides se han asociado con alteración cognitiva⁴⁰, atrofia del hipocampo en humanos y roedores⁴¹, así como con alteración del estado de ánimo⁴². La DHEA-S ejerce un potente efecto antiglucocorticoide, por un mecanismo de acción no aclarado⁴³. Por ello, la disminución de las concentraciones de DHEA-S da lugar a un estado de relativo exceso de glucocorticoides que podría influir de forma adversa en la función neurológica, la memoria y el estado de ánimo. Hunt et al⁴⁴ realizaron un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, en 39 pacientes (24 de ellos mujeres, de edad media 40 años) con enfermedad de Addison que recibieron tratamiento con 50 mg/día de DHEA oral o placebo durante 12 semanas, seguido de un período de un mes "de lavado" y, después, el tratamiento alternativo durante otras 12 semanas. Se objetivó una mejoría de la autoestima y del estado de ánimo y una disminución de la fatiga (sobre todo al atardecer) durante el tratamiento con DHEA, en los dos sexos. Esta observación en varones, independientemente de los cambios sobre las concentraciones circulantes de testosterona, sugiere que el tratamiento con DHEA/DHEA-S pueda ejercer un efecto central directo. En este estudio no se observó una mejoría en la función sexual. Este dato contrasta con los publicados por Arlt et al³⁵, que describen una mejoría de la función sexual después de 4 meses de tratamiento con 50 mg/día en mujeres con insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria. La dosis de 50 mg/día de DHEA parece ser la adecuada para que las concentraciones de DHEA, DHEA-S y andrógenos se normalicen en las pacientes con enfermedad de Addison⁴⁵. Algunas de las pacientes tratadas con DHEA presentaron hiperandrogenismo cutáneo moderado y transitorio.

En conclusión, resulta difícil establecer una pauta de tratamiento que imite el perfil fisiológico de secreción de cortisol en los pacientes con enfermedad de Addison. Según varios autores, estos enfermos presentan alteraciones en su CVRS. Según nuestra experiencia, tienen peor CVRS en la dimensión energía del PSN que

la población general, independientemente de la pauta de tratamiento sustitutivo que reciban, aunque la puntuación total del PSN es superior (peor CVRS), en comparación con la población general, únicamente cuando toman 10-5-5 mg/día de hidrocortisona, probablemente por tratarse de una dosis total inferior. Con 10-5-5 mg/día de hidrocortisona se consigue un perfil de cortisol más fisiológico que no se corresponde con una mejor CVRS. De todas formas, estos resultados deben ser interpretados con prudencia debido al escaso número de enfermos valorados. Como recomendación general, proponemos iniciar el tratamiento sustitutivo de los pacientes con enfermedad de Addison con 10-5-5 mg/día de hidrocortisona y aumentar esta dosis en los casos en que se detecte alteración de la CVRS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ketchum CH, Reiley WJ, Mac Laren NK. Adrenal dysfunction in symptomatic patients with adrenocortical autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:1166-70.
2. Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. Philadelphia, 1998; p. 517-664.
3. Lövas K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol* 2002;56:787-91.
4. Oelkers MD. Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med* 1996;79:1206-12.
5. Besser GM, Jeffcoate WJ. Endocrine and metabolic diseases. Adrenal diseases. *BMJ* 1976;1:448-51.
6. Kenny KM, Taylor FH, Richards C. Reference standards for cortisol production and 17-hydroxy-corticosteroid excretion during growth: variation in the pattern of excretion of radiolabeled cortisol metabolites. *Metabolism* 1970;19(Suppl 4):280-90.
7. Peterson RE, Wyngaarden JB. The miscible pool and turnover rate of hydrocortisone in man. *J Clin Invest* 1956;35:552-61.
8. Cope CL, Pearson J. Clinical value of cortisol secretion. *J Clin Pathol* 1965;18:82-7.
9. Zummoff B, Fukushima DK, Hellman L. Intercomparison of four methods for measuring cortisol production. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:169-75.
10. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Boothe JD, Winterer JC, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:39-45.
11. Howlett T. An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy. *Clin Endocrinol* 1997;46:263-8.
12. Peacey S, Guo CY, Robinson A, Price A, Giles MA, Eastell R, et al. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? *Clin Endocrinol* 1997;46:255-61.
13. Florkowski CM, Holmes SJ, Elliot JR, Donald RA, Espiner EA. Bone mineral density is reduced in female but not male subjects with Addison's disease. *N Z Med J* 1994;107:52-3.
14. Zellisen PM, Croughs RJ, van Rijk PP, Raymakers JA. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med* 1994;120:207-10.
15. Devogelaer JP, Crabbé J, Nagant de Deuxchaisnes C. Bone mineral density in Addison's disease: evidence for an effect of adrenal androgens on bone mass. *BMJ (Clin Res Ed)* 1987;294:798-800.
16. Jeffcoate W. Assessment of corticosteroid replacement therapy in adults with adrenal insufficiency. *Ann Clin Biochem* 1999;36:151-7.

17. Feek CM, Ratcliffe JG, Seth J, Gray CE, Toft AD, Irvine WJ. Patterns of plasma cortisol and ACTH concentrations in patients with Addison's disease treated with conventional corticosteroid replacement. *Clin Endocrinol* 1981;14:451-8.
18. Kehlet H, Binder C, Blichert-Toft M. Glucocorticoid maintenance therapy following adrenalectomy: assessment of dosage and preparation. *Clin Endocrinol* 1976;5:37-41.
19. Trainer PJ, Besser GM. Barts endocrine protocols. Edinburgh: Churchill Livingstone International, 1995.
20. Burke CW. Primary adrenocortical failure. En: Grossman A, editor. *Clinical Endocrinology*. 1th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992; p. 393-404.
21. Groves RW, Toms GC, Houghton BJ, Monson JP. Corticosteroid replacement therapy: twice or thrice daily? *J R Soc Med* 1988;81:514-6.
22. DeVile CJ, Stanhope R. Hydrocortisone replacement therapy in children and adolescents with hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 1997;47:37-41.
23. Burke CW, Beardwell CG. Cushing's syndrome. *Quart J Med* 1973;42:175-204.
24. Trainer PJ, Mc Hardy KC, Harvey RD, Reid IW. Urinary free cortisol in the assessment of hydrocortisone replacement therapy. *Horm metab Res* 1993;25:117-20.
25. Monson P. The assessment of glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol* 1997;46:269-70.
26. Lucas A, Alonso N, Granada ML, Salinas I, Reverter JL, Sanmartí A. Evaluación de dos pautas de tratamiento sustitutivo con hidroaltesona en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria. *Endocrinol Nutr* 2002;49(Supl 1):10-1.
27. Becker B, Mills DW. Corticosteroids and intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1963;70:500-7.
28. Garbe E, LeLorier J, Boivin J, Suissa J. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet* 1997;350:979-82.
29. Li von Chong JSW, Sen J, Johnson Z, Kyle G, MacFarlane IA. Hydrocortisone replacement dosage influences intraocular pressure in patients with primary and secondary hypocortisolism. *Clin Endocrinol* 2001;54:267-71.
30. Al-Shoumer KAS, Beshyah SA, Niththyanathan R, Johnston DG. Effect of glucocorticoid replacement therapy on glucose tolerance and intermediary metabolites in hypopituitary adults. *Clin Endocrinol* 1995;42:85-90.
31. Burke CW. Adrenocortical insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;14:947-76.
32. Riedel M, Wiese A, Schurmeyer TH, Barbant G. Quality of life in patients with Addison's disease: effects of different cortisol replacement modes. *Exp Clin Endocrinol* 1993;101:106-11.
33. Wichers M, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmüller D. The influence of hydrocortisone substitution on the quality of life and parameters of bone metabolism in patients with secondary hypocortisolism. *Clin Endocrinol* 1999;50:759-65.
34. Lövas K, Harvard Loge J, Husebye ES. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol* 2002;56:581-8.
35. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke NM, Bidlingmaier M, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999;341:1013-20.
36. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA, et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4650-6.
37. Arlt W. Quality of life in Addison's disease-the case for DHEA replacement. *Clin Endocrinol* 2002;56:573-4.
38. Achermann JC, Silverman BL. Dehydroepiandrosterone replacement for patients with adrenal insufficiency. *Lancet* 2001;357:1381-2.
39. Allolio B, Arlt W. DHEA treatment: myth or reality? *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:288-94.
40. Newcomer JW, Craft S, Hershey T, Askins K, Bardgett ME. Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *J Neurosci* 1994;14:2047-53.
41. Lupien SJ, de Leon M, de Santi S. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* 1998;1:69-73.
42. Starkman MN, Scheingart DE. Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's syndrome: relationship to cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels. *Arch Intern Med* 1981;141:215-9.
43. Kimonides VG, Spillantini MG, Sofroniew MV, Fawcett JW, Herbert J. Dehydroepiandrosterone (DHEA) antagonises the neurotoxic effects of corticosterone, translocation of SAPK 3 in hippocampal primary cultures. *Neuro-science* 1999;89:429-36.
44. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA, et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4650-6.
45. Gebre-Medhin G, Husebye ES, Mallin H, Helström L, Berne C, Karlsson FA, et al. Oral dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement therapy in women with Addison's disease. *Clin Endocrinol* 2000;52:775-80.