

Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en el adulto

Paz de Miguel Novoa^{a,*}, Elena Torres Vela^b, Nuria Palacios García^c,
Manuela Moreira Rodríguez^d, Iciar Solache Guerras^e,
María de los Ángeles Martínez de Salinas Santamaría^f, Anna Aulinas Masó^g;
en representación del Área de Conocimiento del Grupo de Neuroendocrino de la SEEN
(Grupo Insuficiencia Adrenal)

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico de San Carlos, Madrid, España

^bServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^cServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

^dServicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Palencia, España

^eServicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

^fServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital San Pedro, Logroño, España

^gServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia adrenal;
Diagnóstico;
Tratamiento

Resumen La insuficiencia suprarrenal (IA) es un trastorno que se caracteriza por un déficit de glucocorticoides, al que se asocia en ocasiones un déficit de mineralocorticoides y/o andrógenos adrenales. Puede ser consecuencia de enfermedades intrínsecas del córtex adrenal (IA primaria), de procesos hipofisarios que afecten a la secreción de corticotropina (IA secundaria) o de trastornos hipotalámicos que afecten la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (IA terciaria).

Se trata de una entidad de baja prevalencia pero con elevado impacto sobre la salud individual, dado que entraña riesgo vital en ausencia de tratamiento y efectos deletéreos para la salud en caso de tratamiento inadecuado. En la actualidad no hay ninguna guía de práctica clínica para el manejo de esta enfermedad, por este motivo, a partir de una propuesta de la junta directiva de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), se constituyó un grupo de trabajo dependiente del Área de Conocimiento de Neuroendocrinología de la SEEN, al que se encomendó la tarea de actualizar el diagnóstico y tratamiento de la IA del adulto. En cumplimiento de esta labor, el grupo de trabajo ha elaborado la presente guía, que, basándose en una revisión exhaustiva de la bibliografía, pretende dar respuesta a los interrogantes que se plantean en el manejo de esta enfermedad. Se trata, por tanto, de un documento de carácter eminentemente práctico, cuya intención principal es servir de guía a los profesionales que se dedican al cuidado de los pacientes con IA.

© 2014 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pazdemiguel@telefonica.net (P. de Miguel Novoa).

KEYWORDS

Adrenal insufficiency;
Diagnosis;
Treatment

Guidelines for the diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in the adult

Abstract Adrenal insufficiency (AI) is a disease characterized by a deficient production or action of glucocorticoids, with or without deficiency in mineralocorticoids and/or adrenal androgens. It can result from disease intrinsic to the adrenal cortex (primary AI), from pituitary diseases that hamper the release of corticotropin (secondary AI) or from hypothalamic disorders that impair the secretion of the corticotropin-releasing hormone (tertiary AI).

It is a disease with a low prevalence but its impact on the affected individual is very high as it can be life-threatening if not treated or lead to health problems if inadequately treated. However, currently there are no specific guidelines for the management of this disease. Therefore, at the proposal of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN) board, a task-force under the Neuroendocrinology Knowledge Area of the SEEN was established, with the mandate of updating the diagnosis and treatment of AI. In fulfilment of this mandate the task-force has elaborated the present guide that, based on a comprehensive review of literature, is intended to provide an answer to questions related to the management of this disease. It is, therefore, an essentially practical document, mainly aimed at guiding the health professionals involved in the care of IA patients.

© 2014 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Metodología (v. anexo 1)**Introducción**

La insuficiencia suprarrenal (IA) fue descrita por primera vez en 1885 por Thomas Addison, quien definió la enfermedad como un trastorno caracterizado por una alteración de la función adrenocortical con el consecuente déficit de glucocorticoides (GC), mineralocorticoides (MC) y/o andrógenos adrenales¹. La IA puede ser consecuencia de enfermedades que afecten al córtex adrenal (IA primaria –IAP–), de procesos hipofisarios que afecten a la secreción de corticotropina (ACTH) (IA secundaria –IAS–) o de trastornos hipotalámicos que afecten la secreción de la hormona liberadora de ACTH (CRH) (IA terciaria –IAT–).

La prevalencia de IAP en occidente se estima en 35-60 casos por millón de habitantes, si bien hay estudios que afirman que puede ser tan alta como de 144 casos por millón²⁻⁴. Para la IAS se estima una prevalencia global de 150-280 casos por millón de habitantes⁵.

La IAP resulta de una destrucción gradual del córtex adrenal y es necesaria una pérdida de al menos el 90% del parénquima glandular para que aparezcan manifestaciones clínicas. En la fase inicial de este proceso destructivo hay únicamente una disminución de la reserva adrenal, de modo que la secreción basal de cortisol es normal, pero la respuesta al estrés es subóptima. En consecuencia, en esta primera fase cualquier episodio que incremente la demanda de esteroides puede precipitar una crisis adrenal (CA) aguda. Paralelamente a la pérdida progresiva del tejido adrenal, la secreción basal disminuye y, finalmente, aparecen las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La disminución del cortisol plasmático conlleva un aumento de la concentración plasmática de ACTH debido a la pérdida de la retroalimentación negativa que el cortisol ejerce sobre la secreción de esta hormona. Las concentraciones elevadas de ACTH son las responsables de la hiperpigmentación que presentan los

pacientes con IAP. Asimismo, debido a la atrofia de la zona glomerulosa del córtex adrenal se produce deficiencia de MC, causante de las alteraciones hidroelectrolíticas e hipotensión presentes en la mayoría de estos pacientes. La atrofia glandular produce, además, un déficit marcado de esteroides sexuales suprarrenales, producidos fundamentalmente en la zona reticular y, en menor medida, en la zona fasciculada.

La frecuencia relativa de las diferentes causas de IAP ha ido cambiando con el tiempo. Hasta la década de los años veinte del siglo pasado, la causa más frecuente era la infección tuberculosa. A partir de los años cincuenta, la mayoría de los casos (aproximadamente un 80%) se deben a adrenalitis autoinmune, bien aislada o en el contexto de un síndrome poliglandular autoinmune.

La IAS puede producirse por cualquier proceso que afecte a la hipófisis anterior y que interfiera con la secreción de ACTH. La IAT, por su parte, es el resultado de procesos que afectan al hipotálamo e interfieren con la secreción de CRH. La diferenciación entre IAS e IAT no tiene implicaciones diagnósticas ni terapéuticas en la práctica clínica, por lo que en adelante serán consideradas conjuntamente bajo la denominación de IAS. En estadios iniciales de la enfermedad, la secreción basal de ACTH es normal, pero ya hay una respuesta disminuida al estrés. A medida que avanza la enfermedad, la secreción basal de ACTH desciende progresivamente, lo que conduce a una atrofia paulatina de las zonas fasciculada y reticular del córtex adrenal. La capa glomerular, sin embargo, permanece intacta dado que su dependencia del efecto trófico de la ACTH es mínimo. En consecuencia desciende la secreción de cortisol y de andrógenos adrenales sin afectarse de forma significativa la secreción de aldosterona.

Los síntomas y signos clínicos asociados a la IA dependen del grado de afectación adrenal y de la preservación o no del eje MC. Habitualmente, la IA es una enfermedad de instauración lenta y se suele poner de manifiesto coincidiendo con situaciones de estrés físico tales como enfermedades inter-

Tabla 1 Síntomas y signos de la insuficiencia suprarrenal (IA)

Síntomas	Signos	Laboratorio
<p><i>Derivados del déficit de GC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas gastrointestinales: <ul style="list-style-type: none"> – Náuseas, vómitos – Estreñimiento/diarrea – Dolor abdominal • Astenia, anorexia, debilidad • Cefaleas • Hipoglucemia de ayuno <p><i>Derivados del déficit de MC (solo en IAP)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mareo, hipotensión • Pérdida de peso • Deshidratación <p><i>Déficit de andrógenos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución de vello púbico y axilar en mujeres • Descenso de la libido en mujeres <p><i>Derivados del exceso de ACTH en la IAP</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperpigmentación de piel, mucosas 	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso • Hipotensión • Hiperpigmentación (en IAP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones electrolíticas <ul style="list-style-type: none"> – Hiponatemia – Hiperpotasemia (en IAP) • Hipercalcemia • Azotemia • Hipoglucemia • Anemia • Eosinofilia
<p>ACTH: corticotropina; GC: glucocorticoides; IAP: IA primaria; MC: mineralocorticoides.</p>		

currentes de cierta gravedad^{1,5,6}. Los pacientes con IAP suelen presentar síntomas derivados del déficit de GC y MC mientras que los pacientes con IAS presentan únicamente síntomas de déficit GC. La IAP asocia, además, signos derivados del exceso de ACTH como hiperpigmentación de piel y mucosas, visible especialmente en surcos palmoplantares, cicatrices (si se han formado después del inicio de la enfermedad) y mucosa bucal (tabla 1).

PARTE I. GUÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

La evaluación diagnóstica en un paciente con sospecha o riesgo de IA incluye tres procesos diagnósticos: a) confirmación de la existencia de IA (diagnóstico sindrómico); b) identificación del nivel del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA), donde se localiza el defecto responsable (diagnóstico de localización), y c) identificación de la causa responsable (diagnóstico etiológico). Con fines didácticos, los tres procesos se exponen de forma secuencial, si bien no es raro que se lleven a cabo simultáneamente o en un orden diferente al expuesto.

1. Diagnóstico sindrómico

La prueba diagnóstica considerada como el patrón oro para el diagnóstico de una IA es el test de hipoglucemia insulínica. Sin embargo es un test relativamente costoso, incómodo para el paciente y no exento de riesgos, por lo que su uso se reserva para los casos que no se pueden diagnosticar con otros métodos más sencillos. Habitualmente, el procedimiento diagnóstico comienza con determinaciones hormonales basales seguidas, en caso necesario, de tests dinámicos.

1.1. Determinaciones hormonales basales

1.1.1. ¿Qué valor tiene la determinación de cortisol sérico basal?

La medición de cortisol sérico basal es la primera determinación a realizar en caso de sospecha de IA, dado que en un porcentaje significativo de casos puede confirmar o descartar la enfermedad sin necesidad de estudios adicionales.

1.1.2. ¿Qué valores de cortisol sérico basal permiten confirmar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal?

Empleando como patrón oro la respuesta al test de hipoglucemia insulínica se ha puesto de manifiesto que un cortisol plasmático < 3 µg/dl (100 nmol/l) según unos autores⁷ o < 5 µg/dl (138 nmol/l) según otros⁸ arroja una especificidad del 100% para el diagnóstico de IA. Por tanto, el hallazgo de un cortisol plasmático < 3 µg/dl confirma el diagnóstico de IA y no requiere ningún test adicional de confirmación. Un valor entre 3 y 5 µg/dl es altamente sugestivo de IA, aunque una pequeña proporción de sujetos sanos puede encontrarse en este rango.

1.1.3. ¿Qué valores de cortisol sérico basal permiten descartar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal?

Aproximadamente un 60% de los pacientes con IA diagnosticada mediante hipoglucemia insulínica tiene valores de cortisol plasmático basal > 5 µg/dl (138 nmol/l) y aproximadamente un 40% > 10 µg/dl (275 nmol/l)⁸. Sin embargo, valores de cortisol > 15 µg/dl (414 nmol/l) predicen virtualmente en todos los pacientes una respuesta normal en el test de hipoglucemia insulínica y valores > 18 (496 nmol/l) aún son más fiables⁸. Algunos expertos establecen el punto de corte en 10 µg/dl^{9,10}. Por tanto, un valor de cortisol > 15 µg/dl descartaría con alta seguridad una IA y, en consecuencia, no se requerirían tests diagnósticos

adicionales. Un valor entre 10 y 15 $\mu\text{g}/\text{dl}$ es muy sugestivo de normalidad del eje adrenal, si bien un pequeño porcentaje de pacientes con IA puede tener cortisol sérico en este rango.

1.1.4. ¿Qué precauciones son necesarias a la hora de interpretar los resultados de cortisol plasmático?

Es bien conocido que la secreción de cortisol sigue un ritmo circadiano que se caracteriza por un nadir entre las 23:00 y las 2:00 h y un progresivo incremento desde las 2:00-3:00 h hasta alcanzar un pico temprano a las 6:00-8:00 h. Los valores de normalidad referidos anteriormente corresponden a determinaciones efectuadas entre las 8:00 y las 9:00 h y no son extrapolables a otras horas del día. En consecuencia, una interpretación correcta de los valores de cortisol exige conocer en qué hora del día se ha efectuado la toma de la muestra.

Aproximadamente, el 90% del cortisol sérico circula unido a proteínas plasmáticas y solo un 10% lo hace de forma libre, esta constituye la fracción biológicamente activa. La principal encargada del transporte de cortisol en el plasma es la proteína transportadora del cortisol o *cortisol binding protein* (CBG). El aumento o la disminución de esta proteína se acompaña de un incremento o descenso, respectivamente, de la concentración de cortisol unido a proteínas, lo que conlleva cambios paralelos en la concentración total de cortisol sin modificación de la concentración de cortisol libre. Sin embargo, los procedimientos empleados en la práctica clínica para la determinación de la concentración sérica de cortisol no diferencian la fracción unida a proteínas de la fracción libre. En consecuencia, los valores de cortisol plasmático se deberán interpretar con precaución en las situaciones que cursan con un aumento o disminución de CBG (tabla 2), puesto que en estos casos una concentración anormal de cortisol (a expensas de la fracción unida a proteínas) no significa necesariamente que exista una disfunción adrenal.

Por último, dado que la secreción de cortisol se incrementa en las situaciones de estrés físico, el hallazgo de un valor de cortisol plasmático elevado en estas circunstancias habitualmente no es más que la expresión de una adecuada respuesta del organismo al estrés. Por el contrario, un valor normal de cortisol plasmático en situación de estrés puede ser inapropiadamente normal y reflejar en realidad una hiposecreción hormonal.

1.1.5. ¿Qué utilidad diagnóstica tiene el cortisol en saliva?

La concentración de cortisol en saliva presenta una buena correlación con la concentración de cortisol en suero^{11,12} y diversos trabajos han demostrado una disminución marcada del cortisol salivar en los pacientes con hipoadrenalismo^{11,13,14}. Por ello se ha propuesto la determinación del cortisol en saliva como un procedimiento con potencial utilidad en el diagnóstico de la IA.

La determinación de cortisol en saliva presenta dos ventajas fundamentales respecto a la de cortisol sérico: a) la recogida de la muestra es incruenta y puede hacerla el propio paciente en su domicilio; b) no se afecta por las variaciones en las proteínas plasmáticas dado que refleja la concentración de cortisol libre y no la de cortisol total. En consecuencia puede ser un test apropiado para aquellas circunstancias en las cuales una concentración anómala de CBG dificulta la interpretación del cortisol sérico.

Se han propuesto diversos puntos de corte para excluir o confirmar una IA con especificidad del 100%¹⁵. En general se acepta que una concentración matutina (8:00 h) de cortisol en saliva $> 0,58 \mu\text{g}/\text{dl}$ (16 nmol/l) excluye una IA y valores $< 0,18 \mu\text{g}/\text{dl}$ (5 nmol/l) son fuertemente predictivos de IA. No obstante es una determinación todavía no bien estandarizada y no hay consenso unánime sobre su uso para el diagnóstico de IA.

1.1.6. ¿Qué papel tiene la determinación de cortisol libre urinario para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal?

La determinación de cortisol libre urinario (CLU) tiene una baja sensibilidad diagnóstica pues aproximadamente el 20% de los sujetos con IA presentan valores normales¹⁶. En consecuencia, no es un test válido para el diagnóstico y no debe usarse con este fin.

1.1.7. ¿Es útil la determinación de corticotropina para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal?

La medición de los valores plasmáticos de ACTH no tiene utilidad para el diagnóstico sintromico de IA pues pueden hallarse concentraciones bajas, normales o elevadas dependiendo de a qué nivel del eje HHA se localice el defecto responsable de la IA. Únicamente puede ser de utilidad en casos de sospecha de IAP y cortisol basal en rango no diagnóstico. En estas circunstancias, una concentración de ACTH

Tabla 2 Circunstancias que pueden alterar la determinación de cortisol sérico por modificación de las proteínas transportadoras de cortisol (CBG)

Mecanismo	Entidad responsable	Efecto
Diminución de síntesis de CBG	Enfermedad hepática Hipotiroidismo Sepsis	Cortisol falsamente disminuido
Incremento de las pérdidas de CBG	Síndrome nefrótico	Cortisol falsamente disminuido
Aumento en la síntesis de CBG	Anticonceptivos orales Embarazo Hipertiroidismo	Cortisol falsamente aumentado

claramente elevada confirma una IA, al menos subclínica (e indica una afectación primaria de la glándula adrenal como causa de esta).

1.1.8. ¿Qué se debe hacer en sujetos con sospecha de insuficiencia suprarrenal y cortisol plasmático en rango indeterminado o no diagnóstico?

Como se ha señalado previamente, valores de cortisol plasmático entre 3 y 15 µg/dl (y, sobre todo, entre 5-10 µg/dl) en ausencia de estrés son indeterminados y pueden corresponder tanto a sujetos normales como a sujetos con IA. Por tanto, en sujetos con valores de cortisol indeterminados y sospecha clínica de IA se requieren tests adicionales de naturaleza dinámica para confirmar o descartar el diagnóstico.

1.2. Pruebas dinámicas

1.2.1. ¿Qué pruebas dinámicas existen para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal?

En la tabla 3 se recogen los tests dinámicos con utilidad en el diagnóstico de IA.

Prueba de hipoglucemia insulínica. Tal como se ha mencionado con anterioridad, el test de hipoglucemia insulínica se considera como el patrón de oro para el diagnóstico de IA.

Consiste en determinar la respuesta de cortisol sérico a una hipoglucemia inducida mediante la administración de insulina. Se fundamenta en el potente estímulo que ejerce la hipoglucemia sobre la secreción de CRH y ACTH por el hipotálamo y la hipófisis, respectivamente, y que, finalmente, se traduce en un incremento de la concentración sérica de cortisol. En consecuencia, tanto un defecto en la secreción de ACTH debido a daño hipotálamo-hipofisario como un defecto en la secreción de cortisol por daño primario de la glándula suprarrenal ocasionarán una respuesta subnormal de cortisol sérico. Debe lograrse una hipoglucemia efectiva para que la prueba tenga validez; se considera como tal una concentración plasmática de glucosa < 40 mg/dl (2,2 nmol/l), que se acompaña de signos y/o síntomas de hipoglucemia. Valores pico de cortisol > 18 µg/dl según unos autores o a 20 µg/dl según otros¹⁷ garantizan la normalidad del eje HHA.

Entre las ventajas de este test se encuentran: a) su elevada sensibilidad y especificidad; b) su capacidad para evaluar, a diferencia de otros tests, la integridad de todo el eje HHA, que lo hace útil en las situaciones de IAS de reciente instauración en la que otros tests pueden arrojar falsos negativos (ver más adelante), y c) su capacidad para evaluar simultáneamente la secreción de hormona del crecimiento (GH), que puede ser de interés en pacientes con patología hipotálamo-hipofisaria. Entre sus inconvenientes se encuentra la

Tabla 3 Tests dinámicos para el estudio de la función suprarrenal

Dominación del test	Compuesto a administrar	Toma de muestras	Parámetro evaluado	Observaciones
Hipoglucemia insulínica	Insulina regular 0,1-1,15 U/kg peso i.v.	0-30-45-60-90 min	Cortisol plasmático	Patrón oro Evalúa la integridad de todo el eje HHA Contraindicado en edad > 60 años, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, HTA grave, embarazo Necesidad de supervisión médica Simple y seguro
Estímulo con ACTH a dosis estándar	Tetracosáctido (Synacthen®) 250 µg i.v.	0-30-60 min	Cortisol plasmático	Pobre sensibilidad en IAS parcial o de corta evolución Necesidad de preparación manual de la solución Cuestionada su superioridad frente a dosis estándar en IAS
Estímulo con ACTH a dosis baja	Tetracosáctido (Synacthen®) 1 µg i.v.	0-30-60 min	Cortisol plasmático	Evalúa la integridad de todo el eje HHA Alternativa a HI cuando está contraindicada Contraindicado en embarazo
Estímulo con metopirona	Metopirona 30 mg/kg peso a las 00 h v.o.	8 h posmetopirona	11-desoxicortisol	Evalúa la integridad de todo el eje HHA Menor precisión diagnóstica que los anteriores
Estímulo con glucagón	Glucagón 1 mg i.m.	90-120-150-180-210-240 min	Cortisol plasmático	

ACTH: corticotropina; HHA: hipotálamo-hipófiso-adrenal; HI: hipoglucemia insulínica; HTA: hipertensión arterial; IAS: insuficiencia suprarrenal secundaria; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; v.o.: vía oral.

necesidad de supervisión médica durante la prueba para evitar hipoglucemias severas, con riesgo de complicaciones graves, y la existencia de contraindicaciones, que limita su uso en ciertas circunstancias como en mayores de 60 años, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, hipertensión arterial (HTA) grave, epilepsia y durante el embarazo¹⁸.

Prueba corta de estimulación con ACTH sintético a dosis estándar. Esta prueba evalúa la respuesta del cortisol sérico al estímulo agudo con ACTH, para lo cual se administran por vía intravenosa (i.v.) o intramuscular (i.m.) 250 µg de tetracosáctido (Synacthen®, Novartis Pharma) o de cosyntropin (Cortrosyn®, Amphastar Pharmaceuticals), ambos análogos sintéticos de la ACTH. A diferencia de la hipoglucemia insulínica se trata de una prueba desprovista de riesgo para el paciente y carente de contraindicaciones.

Este test puede emplearse para identificar tanto a sujetos con IAP como a sujetos con IAS. En este último caso, su utilidad se fundamenta en el hecho de que la ausencia prolongada del estímulo con ACTH endógena induce una atrofia de la corteza suprarrenal, que conlleva una pérdida de su capacidad para responder a un estímulo agudo.

Habitualmente, un valor pico de cortisol sérico < 18 µg/dl se considera diagnóstico de IA. Este punto de corte tiene una sensibilidad del 97,5% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de IAP¹⁹. En la IAP es frecuente encontrar una respuesta plana, dado que ya en situación basal (preestímulo) la secreción de cortisol se encuentra estimulada al máximo debido a la existencia de valores elevados de ACTH, como consecuencia de la pérdida de la retroalimentación negativa ejercida por el cortisol.

En la IAS, el punto de corte de 18 µg/dl parece tener sensibilidad algo menor a la referida para la IAP, dado que una pequeña proporción de sujetos con IAS confirmada mediante hipoglucemia insulínica tiene un pico de cortisol superior a este dintel²⁰. En estos casos, un cortisol > 23 µg/dl ha demostrado una sensibilidad del 100%, por lo que puede excluirse con seguridad una IAS en los sujetos que superen este umbral. En sujetos con valores de cortisol entre 18 y 23 µg/dl puede excluirse una IAS grave y de larga duración, pero no así una IAS leve o de inicio reciente. Este grupo de pacientes constituyen, por tanto, una categoría de riesgo y se recomienda que, transcurrido un plazo de aproximadamente 6 meses, sean sometidos a un test de hipoglucemia insulínica o bien a un nuevo test de ACTH.

Prueba corta de estimulación con ACTH sintético a dosis baja. Una de las principales críticas que se realizan al test clásico de estímulo con ACTH es el empleo de una dosis farmacológica de ACTH, que proporciona una concentración plasmática de ACTH al menos mil veces superior a las observada en situaciones de estrés en sujetos sanos. En consecuencia se considera un estímulo poco fisiológico capaz de inducir una respuesta adrenal en casos de atrofia glandular parcial (resultante de una deficiencia parcial de ACTH), lo que podría dar lugar a falsos negativos en el diagnóstico de IAS. Con el fin de solventar este inconveniente, a principios de los años noventa se introdujo la prueba de estímulo con ACTH a dosis bajas. La dosis de ACTH administrada en este caso es de 1 µg, con ello se logran unas concentraciones plasmáticas de ACTH más cercanas a las fisiológicas y a las inducidas por la hipoglucemia insulínica en sujetos sanos, lo

que teóricamente debería contribuir a una menor tasa de resultados falsos negativos. Empleando un punto de corte de 18 µg/dl se ha descrito una sensibilidad del 100% para el diagnóstico de IA con este test, mientras que para el test estándar es del 97,7%²¹. Sin embargo, la superioridad (mayor sensibilidad) del test con dosis bajas respecto al test con dosis estándar para el diagnóstico de la IA²²⁻²⁵ no ha sido confirmada en todos los trabajos^{19,26}.

Un inconveniente de este test es la ausencia de presentaciones comerciales que contengan 1 µg de ACTH, lo que obliga a preparar manualmente la solución a partir de los preparados comerciales existentes, que proporcionan 250 µg de ACTH por vial, bien en forma de solución o de polvo liofilizado.

Otras pruebas.

- Test de metopirona. Se basa en el efecto inhibitorio que ejerce la metopirona sobre la enzima 11β-hidroxilasa, responsable de la conversión de 11-deoxicortisol a cortisol. En sujetos sanos, la reducción en la síntesis de cortisol inducida por la metopirona conduce a un incremento en la secreción de ACTH, que estimula la síntesis de esteroides adrenales proximales al bloqueo enzimático, lo que se traduce finalmente en un incremento de la concentración plasmática de 11-deoxicortisol. Es una buena alternativa cuando el test de hipoglucemia insulínica está contraindicado²⁶.

Se considera normal un valor de 11-deoxicortisol > 7 µg/dl (190 nmol/l) 8 h después de la administración de la metopirona en presencia de unos valores de cortisol < 5 µg/dl (138 nmol/l) (indicativos de una adecuada inhibición de la enzima). Deben tenerse presentes las posibles interferencias que ejercen determinados fármacos sobre el metabolismo de la metopirona y que pueden dar lugar a falsos resultados.

- Test de glucagón. Consiste en determinar la respuesta de cortisol a la administración de 1 mg de glucagón i.m. Se fundamenta en la capacidad del glucagón para estimular la secreción de ACTH. Una concentración de cortisol sérico tras el estímulo > 21,5 µg/dl (599 nmol/l) garantiza una reserva corticotropa suficiente²⁷, pero una concentración inferior no la excluye, dado que un 10-20% de sujetos sanos no supera este dintel. La fiabilidad de este test es baja en sujetos con diabetes mellitus²⁸. Puede tener utilidad en casos en que la hipoglucemia insulínica esté contraindicada y, al igual que esta, permite la evaluación simultánea de la secreción de GH. No obstante, su rendimiento diagnóstico es inferior al test de metopirona²⁹.

- Test corto de estímulo con ACTH con determinación del cortisol en saliva. La respuesta del cortisol salivar tras estímulo con 1 µg de ACTH se correlaciona con la respuesta del cortisol sérico¹¹, por lo que la medición del cortisol en saliva tras estímulo con dosis bajas de ACTH se ha propuesto como una posible alternativa al test convencional, especialmente en situaciones que cursan con concentraciones anormales de CBG. Asimismo se ha demostrado una correspondencia completa entre las respuestas del cortisol sérico y salivar al estímulo con 25 µg de ACTH intramuscular¹³. No obstante, otros estudios muestran una baja sensibilidad y especificidad del cortisol salivar en comparación con el sérico³⁰, por lo que a día de hoy parece prematuro el empleo de este test para el diagnóstico de IA.

1.2.2. ¿Qué factores determinan la elección de uno u otro test?

Frecuentemente, cuando surge la necesidad de evaluar la función adrenal mediante un test dinámico para confirmar o descartar una IA, ya existe una sospecha sobre su origen (primario o secundario). En estos casos, dicha sospecha puede determinar la elección de uno u otro test.

1.2.3. ¿Cuál es el test de estímulo más adecuado en caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal primaria?

Cuando se sospecha una IAP, el test corto de ACTH es probablemente la opción diagnóstica más adecuada, pues en esta circunstancia su precisión diagnóstica es similar a la del test de hipoglucemia insulínica¹⁹, sin los inconvenientes de este último.

1.2.4. ¿Cuál es el test de estímulo más adecuado en caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal secundaria?

El test de estímulo con ACTH a dosis estándar es útil para el diagnóstico de IAS solo cuando la duración y el grado de deficiencia de ACTH hayan sido suficientes para ocasionar una atrofia importante del córtex adrenal. Una deficiencia de ACTH de corta evolución (inferior a 4-6 semanas) o de grado leve determina una producción de esteroides subnormal en situación basal y/o en respuesta al estrés, pero no es

suficiente para ocasionar una atrofia significativa del córtex adrenal. En consecuencia, la glándula mantiene la capacidad de responder al estímulo con ACTH exógena, lo que motiva falsos resultados negativos (respuestas normales) en el test de ACTH.

Por tanto se deberá evitar el empleo del test de estímulo con dosis estándar de ACTH para el diagnóstico de IAS en las 4-6 semanas siguientes a la cirugía hipofisaria y en los 9-12 meses siguientes a la radioterapia sobre el área hipotálamo-hipofisaria. Asimismo se desaconseja este test en los casos de déficit parcial de ACTH o cuando se desconozca en qué momento se instauró el déficit. La aplicabilidad de este test en un escenario clínico de sospecha de IAS es, por tanto, muy limitada, dado que el test es innecesario en caso de déficit completo de ACTH (donde el cortisol basal con frecuencia es concluyente) y es poco fiable en caso de déficit parcial. El test de estímulo con dosis bajas puede tener una sensibilidad mayor para la detección de la IAS parcial o de corta evolución, pero no hay acuerdo unánime al respecto.

A diferencia de los anteriores, el test de hipoglucemia insulínica es capaz de poner de manifiesto una IAS, cualquiera que sea su intensidad y duración, dada la capacidad de este test para evaluar la integridad completa del eje HHA. La hipoglucemia insulínica es, pues, el test de elección en caso de sospecha de IAS (fig. 1).

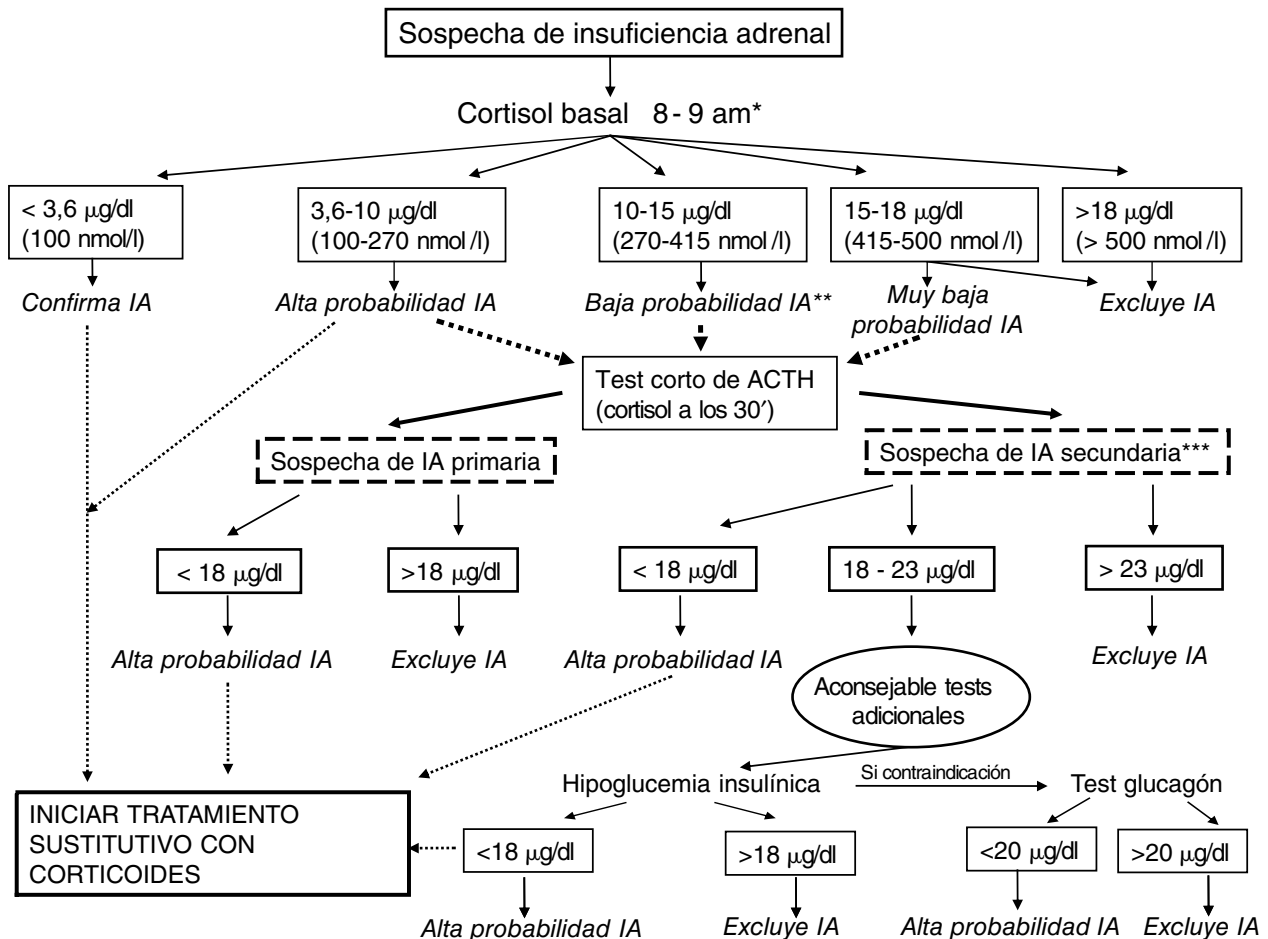


Figura 1 Algoritmo diagnóstico de insuficiencia suprarrenal (IA). ACTH: corticotropina; IA: insuficiencia adrenal.

1.2.5. ¿Qué precauciones se deben tener en cuenta cuando se vaya a realizar un test de estímulo?

Dado que en la mayoría de los test dinámicos empleados para el diagnóstico de la IA, la respuesta al estímulo se evalúa en términos de cortisol plasmático, se debe tener presente que las situaciones que cursan con un aumento o disminución de CBG (tabla 2) pueden dar lugar a errores en la interpretación de los resultados y, por tanto, se deben corregir antes de la realización del test. En mujeres que reciben tratamiento con estrógenos, este debe interrumpirse al menos 6 semanas antes de la realización de cualquier test. Asimismo, situaciones como el hipo o el hipertiroidismo deben ser corregidas con suficiente antelación.

En sujetos con IA, la secreción estimulada de cortisol no parece estar sometida a un ritmo circadiano, puesto que la respuesta a los tests de estímulo es independiente de la hora del día a la que se practiquen³¹. Por tanto, estos procedimientos pueden realizarse a cualquier hora del día, sin que esta influya en la interpretación de los resultados.

1.2.6. ¿Qué valores de cortisol sérico basal permiten confirmar o descartar insuficiencia suprarrenal en el postoperatorio de la cirugía hipofisaria?

Tras la cirugía hipofisaria es imperativo evaluar la función adrenal por la posibilidad de lesión de las células corticotropas durante el acto quirúrgico. Cuando dicha evaluación se realiza en el postoperatorio inmediato debe recordarse que el estrés físico propio de esta situación conlleva un aumento fisiológico en la secreción de cortisol. En consecuencia, los puntos de corte de cortisol plasmático establecidos para el diagnóstico de IA en ausencia de estrés pueden no ser válidos en situaciones de estrés.

Así, un trabajo que evaluó este aspecto estableció que valores $< 7 \mu\text{g/dl}$ los días 2.º y 3.º del postoperatorio, $< 8 \mu\text{g/dl}$ en el 4.º día, $< 6 \mu\text{g/dl}$ en el 5.º día y $< 3 \mu\text{g/dl}$ en el 6.º día muestran un valor predictivo positivo del 100% de IA (si bien su sensibilidad es baja dado que no supera el 28%). Del mismo modo se ha establecido que un cortisol basal $> 15\text{-}16 \mu\text{g/dl}$ en el postoperatorio precoz (del primer al tercer día) de la cirugía hipofisaria predicen una función adrenal conservada al primer y tercer mes de esta, validado por test de estímulo^{32,33}. Valores intermedios entre 7 y 15 $\mu\text{g/dl}$ son indeterminados y no permiten confirmar ni descartar el diagnóstico.

1.2.7. ¿Se deben efectuar tests dinámicos en el postoperatorio de la cirugía hipofisaria?

En el postoperatorio inmediato de la cirugía hipofisaria no se aconseja realizar ningún test de estímulo: el test de estímulo con ACTH puede dar lugar a falsos negativos (respuestas normales), por no existir aún atrofia de las glándulas suprarrenales, y el test de hipoglucemia insulínica puede resultar anormal, por la existencia de una sutil disfunción del eje HHA que se puede normalizar espontáneamente pasados pocos meses²³. Por tanto, en caso de un cortisol basal en rango indeterminado se aconseja reevaluar la función suprarrenal al menos 2 meses después de la cirugía, manteniendo dosis substitutivas fisiológicas de hidrocortisona hasta la comprobación definitiva del eje.

2. Diagnóstico de localización (diferenciación entre insuficiencia suprarrenal primaria e insuficiencia suprarrenal secundaria)

En ocasiones, la sospecha de IA se suscita por un cuadro clínico compatible en un sujeto sin antecedentes de enfermedad adrenal ni hipotálamo-hipofisaria que permitan intuir el origen de esta. A menudo, sin embargo, el escenario clínico inspira, simultáneamente, la sospecha de IA y de su origen primario o secundario (p. ej., antecedente de cirugía hipotálamo-hipofisaria). En el primer caso, los datos clinicobioquímicos orientarán hacia el origen de la IA, y en ambos casos, éste se deberá confirmar mediante la determinación de ACTH.

2.1. ¿Qué parámetros clinicobioquímicos ayudan a sospechar el origen primario o secundario de la insuficiencia suprarrenal?

La hiperpigmentación cutaneomucosa, resultante de la elevación en los valores de ACTH, es característica de la IAP y está ausente en la IAS. En la IAP se presenta incluso en los casos más leves o subclínicos, dado que el incremento de ACTH es uno de los acontecimientos más precoces en el curso de la enfermedad.

La hiperpotasemia es un hallazgo bioquímico frecuente en la IAP. Es resultado de la deficiencia MC propia de la IAP y, por tanto, está ausente en la IAS. La hiponatremia, sin embargo, puede presentarse tanto en la IAP como en la IAS, puesto que el déficit de GC, común a ambas entidades, se acompaña de un incremento en la secreción de ADH (hormona antidiurética), que origina un cuadro clínico y bioquímicamente idéntico al SIADH (síndrome de secreción inadecuada de ADH). En la IAP, al déficit de GC se añade el déficit de MC, que contribuye a la hiponatremia a través de su efecto sobre la excreción urinaria de sodio.

2.2. ¿Cuál es el papel de la corticotropina en el establecimiento del origen de la insuficiencia suprarrenal primaria?

En la IAP, la pérdida de la retroalimentación sobre las células corticotropas resultante de la disminución de los valores de cortisol ocasiona un incremento en la secreción de ACTH que determina unos valores plasmáticos elevados, habitualmente en un rango más del doble del normal. En la IAS, la concentración de ACTH es baja o normal, de modo que no hay solapamiento en los valores de ACTH entre ambas entidades. Los valores plasmáticos de ACTH son, pues, el elemento clave en la diferenciación entre IAP e IAS.

3. Diagnóstico etiológico

3.1. Diagnóstico etiológico de la insuficiencia suprarrenal primaria

Una vez establecido que la IA es el resultado de un fallo primario de la glándula adrenal, debe identificarse la causa responsable. En la tabla 4 se recogen las causas de IAP.

Tabla 4 Causas de insuficiencia suprarrenal (IA) primaria en el adulto*Insuficiencia suprarrenal global*

- Trastornos adquiridos
 - Adrenalitis autoinmune
 - Infecciones: tuberculosis, micosis, parasitosis, VIH
 - Metástasis adrenales bilaterales (pulmón, mama, melanoma, linfoma)
 - Hemorragia suprarrenal bilateral (sepsis, coagulopatías, tratamiento con anticoagulantes, anticuerpos antifosfolípido, traumatismo abdominal, postoperatorio cirugía mayor)
 - Enfermedades granulomatosas y por depósito (excepcional): sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis
- Enfermedades genéticas (con presentación de IA en edad adulta)
 - Hipoplasia suprarrenal congénita (formas parciales)
 - Adrenoleucodistrofia
- Iatrógena
 - Fármacos (v. tabla 5)
 - Cirugía: suprarrenalectomía bilateral

Deficiencia selectiva de MC

- Hipoaldosteronismo: primario y secundario
- Seudohipoaldosteronismo

MC: mineralocorticoides; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

3.1.1 ¿Qué papel tiene la demostración de autoinmunidad frente al córtex adrenal?

La adrenalitis autoinmune es responsable del 70-90% de los casos de IAP, por lo que la demostración de autoinmunidad frente al córtex adrenal habitualmente constituye el primer paso en el diagnóstico etiológico de esta entidad.

Son marcadores de IAP autoinmune los anticuerpos frente al córtex adrenal (ACA) y los anticuerpos frente a la enzima 21-hidroxilasa (anticuerpos anti-21OH). La presencia de ACA se determina mediante inmunofluorescencia sobre preparaciones de tejido adrenal humano o animal. El principal antígeno reconocido por los ACA es la enzima 21-hidroxilasa y, en la actualidad, es posible determinar mediante radioinmunoanálisis la presencia y cuantía de los anticuerpos frente a esta enzima. La sensibilidad diagnóstica de los anticuerpos anti-21OH es superior a la de los ACA: en sujetos con un tiempo de evolución de la enfermedad inferior a 15 años los anticuerpos anti-21OH están presentes en el 100% de los casos mientras que los ACA están presentes en aproximadamente un 70%. La prevalencia de ambos anticuerpos es máxima al inicio de la enfermedad y disminuye con el tiempo, pero lo hace de forma más marcada en el caso de los ACA, de modo que, en sujetos con un tiempo de evolución superior a 15 años, la prevalencia de anticuerpos anti-21OH y ACA se sitúa en torno al 60 y al 10%, respectivamente³⁴.

3.1.2. ¿Qué papel desempeña la radiología en el diagnóstico etiológico de insuficiencia suprarrenal primaria?

La infección tuberculosa (TBC) es la segunda causa más frecuente de IAP, por lo que, en ausencia de autoinmunidad frente al córtex adrenal, se deberá investigar una posible afección TBC. La prueba de tuberculina (intradermoreacción de Mantoux) simplemente es indicativa de contacto con el bacilo de la TBC, pero no informa sobre la presencia de TBC activa o latente, y la obtención de muestras para estudio microbiológico no es posible en ausencia de afección

extraadrenal. En consecuencia, el diagnóstico a menudo se basa en la demostración de datos obtenidos en pruebas de imagen, ya sea tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM).

El aumento de tamaño de ambas glándulas suprarrenales es el hallazgo más frecuente en la adrenalitis TBC, estando presente en aproximadamente el 90% de los casos. En el 10% de los casos, el aumento de tamaño es unilateral y en un 2% ambas glándulas muestran un tamaño normal. Las glándulas incrementadas de tamaño conservan su morfología normal en aproximadamente la mitad de los casos y muestran un aspecto tumoral en la otra mitad. Las calcificaciones son un hallazgo característico, pero se presentan solo en el 50% de los casos y es frecuente (50-80%) el realce en anillo tras la administración de contraste. A medida que se incrementa la duración de la enfermedad, la presencia de calcificaciones y la preservación de la morfología glandular aumentan su frecuencia, mientras que el realce en anillo y la apariencia tumoral se observan con menos frecuencia³⁵.

3.1.3. ¿Qué otras patologías se deben considerar en presencia de unas glándulas suprarrenales incrementadas de tamaño?

La infiltración metastásica bilateral, la hemorragia adrenal bilateral y diversas infecciones fúngicas son causas de IAP que cursan con agrandamiento bilateral de las glándulas suprarrenales.

En ausencia de los signos más característicos, como la presencia de calcificaciones, la adrenalitis TBC puede ser radiológicamente indistinguible de la afectación adrenal metastásica. Las lesiones TBC, además, presentan una elevada avidéz por la fluorodeoxiglucosa (FDG), por lo que la tomografía por emisión de positrones con FDG (FDG-PET) a priori no parece útil para diferenciar ambas entidades. No obstante, la ausencia de captación extraadrenal o un patrón de captación en anillo en lesiones extraadrenales sugieren infección TBC^{36,37}.

La hemorragia adrenal bilateral debe contemplarse como una posibilidad etiológica en caso de IAP aguda y aumento bilateral adrenal. El contexto clínico ayuda a la sospecha etiológica, puesto que se suele presentar en caso de infección diseminada (por meningococo, de forma característica pero no exclusiva), trastornos de la coagulación (tratamiento con anticoagulantes o coagulopatías), traumatismos o postoperatorio de cirugía mayor. La RM con secuencias específicas es útil para la diferenciación entre hematoma adrenal y otras entidades, incluido el sangrado de una neoplasia subyacente³⁸. La normalización progresiva de la imagen radiológica ayuda a confirmar el diagnóstico, por lo que es útil la monitorización radiológica a lo largo de las semanas/meses posteriores.

3.1.4. ¿Qué causas de insuficiencia suprarrenal primaria debemos considerar en ausencia de autoinmunidad y anomalías radiológicas?

3.1.4.1. Adrenoleucodistrofia

La IAP está presente en más del 70% de los sujetos que padecen *adrenoleucodistrofia* (ADL), es la única manifestación de la enfermedad en el 10% de los casos y constituye la presentación inicial en un porcentaje significativo de sujetos. Aunque por la rareza de la ADL esta solo es responsable de aproximadamente un 5% de todos los casos de IAP, su prevalencia es muy elevada en casos de IAP sin autoinmunidad ni anomalías radiológicas llegando en algunas series casi al 60%³. Esta frecuencia es aún más elevada cuando la IAP se presenta en varones, especialmente si son menores de 15 años³⁹, aunque también se han descrito casos de IAP como primera manifestación de la ADL en varones adultos³.

El 90% de los sujetos con IAP secundaria a ADL desarrollará síntomas neurológicos en un plazo variable, que puede llegar a años o décadas. La correcta filiación etiológica de la IAP en estos sujetos tiene una gran trascendencia, puesto que posibilita una intervención terapéutica precoz, capaz de prevenir o minimizar el desarrollo de las manifestaciones neurológicas.

La determinación de ácidos grasos libres de cadena muy larga en plasma es un test altamente sensible para el diagnóstico⁴⁰. El estudio genético es útil para la confirmación diagnóstica en los casos con valores en el límite⁴¹.

3.1.4.2. Fármacos

Rara vez una IAP sin evidencia de autoinmunidad y sin anomalías radiológicas puede ser consecuencia del uso de determinados fármacos (tabla 5).

Los *derivados imidazólicos*, especialmente el ketoconazol, pueden causar IA debido a la inhibición de diversos enzimas implicados en la esteroidogénesis adrenal. No obstante, este efecto es muy raro a las dosis utilizadas habitualmente en el tratamiento de las infecciones fúngicas y su aparición es más frecuente con dosis más elevadas, como las empleadas en el tratamiento del hiperkortisolismo. Otros preparados imidazólicos, como el fluconazol o el itraconazol, tienen pocos efectos adrenostáticos, si bien también se han descrito algunos casos de insuficiencia adrenal cuando se utilizan a altas dosis^{42,43}.

El *etomidato* es un potente hipnótico utilizado en la inducción anestésica, que posee capacidad para inhibir diversos enzimas del córtex adrenal. Es muy improbable la aparición de IA tras una dosis única del fármaco, pues su efecto sobre la síntesis de cortisol es transitorio, pero los pacientes que

Tabla 5 Fármacos que pueden inducir insuficiencia suprarrenal (IA)

Mecanismo	Fármaco
<i>IA primaria</i>	
Hemorragia	Anticoagulantes (heparina, warfarina) Inhibidores de tirosinasa (sunitinib)
Destrucción del córtex adrenal	Mitotane
Inhibición de enzimas implicados en la síntesis del cortisol	Ketoconazol, fluconazol Etomidato Aminoglutetimida Metopirona Trilostane Suramina
Inducción de enzimas implicados en el metabolismo del cortisol	Fenobarbital Fenitoina Carbamacepina Rifampicina
<i>IA secundaria</i>	
Inhibición de la síntesis de CRH y ACTH	GC (tópicos o sistémicos), acetato de megestrol, medroxiprogesterona, opiáceos
<i>Resistencia periférica a GC</i>	
Bloqueo del receptor de GC	Mifepristona
Inhibición de la transcripción de genes inducida por GC	Antipsicóticos (clorpromacina) Antidepresivos (imipramina)

ACTH: corticotropina; CRH: hormona liberadora de ACTH; GC: glucocorticoides.

reciben etomidato en perfusión continua para sedación prolongada pueden presentar IA clínicamente manifiesta.

El *mitotane*, un fármaco adrenolítico usado en el tratamiento del carcinoma suprarrenal y del síndrome de Cushing refractario, causa insuficiencia suprarrenal casi invariablemente debido a su efecto citotóxico sobre el córtex adrenal.

Lo *fármacos que aceleran el metabolismo del cortisol* no suelen producir IA en sujetos con reserva adrenal normal, dado que el aumento de la degradación del cortisol se ve compensado por un incremento de la secreción de ACTH y el consiguiente aumento en la síntesis de cortisol. Sin embargo, pueden causar IA en sujetos con reserva adrenal disminuida o precipitar una CA en sujetos con IA en tratamiento. Entre estos fármacos se encuentran la rifampicina y los anticomociales fenitoína, carbamacepina y fenobarbital^{44,45}.

En animales de experimentación, el inhibidor de tirosininasas *sunitinib* es capaz de inducir diversas alteraciones histopatológicas adrenales como hemorragia, inflamación o

necrosis⁴⁶. En humanos, aproximadamente un 2% de sujetos tratados con sunitinib muestra respuesta insuficiente de cortisol al test de ACTH. Aunque estas anomalías no tienen traducción clínica en sujetos con reserva adrenal intacta⁴⁷, podrían dar lugar IAP franca en sujetos con una reserva adrenal disminuida o en pacientes sometidos a situaciones de estrés.

3.1.5. ¿Es necesario hacer estudio genético en caso de insuficiencia suprarrenal primaria de causa no identificada?

Además de la ADL, diversas anomalías genéticas pueden ocasionar IAP (tabla 6). En la mayoría de estos casos, la IAP se diagnostica en el período neonatal o en la primera infancia. Únicamente la IAP asociada a formas parciales de hipoplasia adrenal congénita puede presentarse en sujetos adultos⁴⁸. El diagnóstico se debe sospechar en varones jóvenes ante la coexistencia de IA e hipogonadismo hipogonadotropo y puede confirmarse mediante estudio genético. En

Tabla 6 Defectos genéticos asociados a insuficiencia suprarrenal (IA) primaria

Hiperplasia suprarrenal congénita					
Enfermedad	Déficit de 21-hidroxilasa	Déficit de 11β-hidroxilasa	Déficit de 17α-hidroxilasa	Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa	Hiperplasia lipoidea
<i>Defecto genético</i>	CYP212A (p450c21)	CYP18B1 (p450c11)	CYP17 (p450c17)	HSD3B2 (3-betaHSD)	StAR
<i>Incidencia</i>	1/11.000-22.000	1/100.000	Raro	Raro	Raro
<i>Hormonas</i>					
GC	↓	↓	↓	↓	↓
MC	↓	↑	↑	↓	↓
Andrógenos	↑	↑	↓	↓ Varón ↑ Mujer	↓
Estrógenos	↓	↓	↓	↓	↓
<i>Metabolito</i>	17-OH-P	DOC, 11-desoxicortisol	DOC, corticosterona	DHEA, 17 5 pregnenolona	Ninguno
Otras alteraciones genéticas					
Enfermedad	Defecto genético		Características clínicas		
Hipoplasia adrenal congénita	Factor de transcripción (NR0B1)		Hipogonadismo hipogonadotropo en varones		
Hipoplasia adrenal congénita	Factor de transcripción (NR5A1)		Disgenesia gonadal (mujeres 46XY)		
Síndrome de Kearns Sayre	Anormalidad mitocondrial (gen desconocido)		Oftalmoplejia, degeneración retiniana, defectos de la conducción cardíaca, alteraciones endocrinas		
Enfermedad de Wolman	Enfermedad de depósito		Calcificación adrenal bilateral, hepatosplenomegalia		
Sitosterolemia	Secreción de esteroides: <i>ATP-binding cassette, subfamily G</i> (ABCG5, ABCG8)		Xantomas, enfermedad coronaria precoz, artritis, baja estatura, IA y gonadal		
Adrenoleucodistrofia	Anormalidades perioximales: <i>ATP-binding cassette, subfamily D</i> (ABCD1, ABCD2)		IA, debilidad, espasticidad, demencia, ceguera, tetraparexia		
Deficiencia familiar de GC tipo 1	Receptor de ACTH: receptor de melanocortina tipo 2 (MC2R)		Hiperpigmentación, alteraciones faciales, talla alta, debilidad muscular, letargia, PA normal		
Deficiencia familiar de GC tipo 2	Receptor de ACTH: receptor de melanocortina 2 (proteína accesoria [MRAP])		Hiperpigmentación, talla normal, hipoglucemia, debilidad muscular, letargia, PA normal		
Síndrome triple A	Desconocido		Achalasia, alacrima, IA, retraso mental, hiperqueratosis, sordera		

ACTH: corticotropina; GC: glucocorticoides; MC: mineralocorticoides; PA: presión arterial; StAR: *steroid acute regulatory protein*.

ausencia de trastornos asociados, una IAP sin causa identificable y de inicio en la edad adulta suele corresponder a una adrenitis autoinmune en la que no es posible detectar la presencia de autoanticuerpos en suero.

3.1.6. ¿Está justificado el cribado de otras patologías autoinmunes en caso de adrenitis autoinmune?

Aproximadamente el 50-80% de los pacientes con IAP autoinmune presenta evidencia de autoinmunidad frente a otros órganos⁴⁹⁻⁵¹. La más frecuente es la autoinmunidad tiroidea, presente en torno al 50% de los casos, seguida por la gastritis crónica (30%). Otros trastornos como anemia perniciosa, diabetes tipo 1, vitíligo y fallo ovárico prematuro se presentan con una frecuencia del 7-10% cada uno de ellos^{49,51}. Aunque no hay consenso general, algunos autores recomiendan el cribado de estos trastornos autoinmunes mediante la determinación de anticuerpos órgano-específicos en los casos disponibles^{49,51}.

3.2. Diagnóstico etiológico de la insuficiencia suprarrenal secundaria

Con frecuencia, en caso de IAS, el diagnóstico etiológico precede al diagnóstico sindrómico, pues es precisamente la identificación de una potencial causa de IA (p. ej., una lesión hipofisaria) lo que conduce a la evaluación de la función adrenal y, en su caso, a la confirmación de IA. Por el contrario, el diagnóstico de IAS en un sujeto sin evidencia

previa de enfermedad hipotálamo-hipofisaria obliga a efectuar una búsqueda de la causa responsable (tabla 7). La evaluación de la integridad del resto de los ejes hipofisarios es el primer paso en el diagnóstico etiológico en estos casos. La deficiencia de otras hormonas hipofisarias asociada a la de ACTH obliga a la realización de pruebas de imagen del área hipotálamo-hipofisaria, mientras que la deficiencia aislada de ACTH obliga a descartar un origen farmacológico antes de proceder a la realización de pruebas de imagen. La RM es la prueba de elección por su mayor definición anatómica y la TC craneal se debe reservar para los casos en que no se pueda realizar RM.

3.2.1. Diagnóstico etiológico de la insuficiencia suprarrenal secundaria asociada a otras deficiencias hormonales hipofisarias

3.2.1.1. ¿Qué etiologías deben considerarse en caso de insuficiencia suprarrenal secundaria acompañada de otras deficiencias hormonales y anomalías radiológicas?

Cuando la IAS coexiste con déficit de otras hormonas hipofisarias y una RM patológica, las lesiones tumorales del área hipotálamo-hipofisaria, especialmente los macroadenomas hipofisarios, son la primera causa a considerar. Entre las deficiencias hormonales ocasionadas por los macroadenomas hipofisarios, la de ACTH está entre las menos frecuentes. No obstante, dado que constituyen la patología más prevalente de la glándula hipofisaria, representan la causa más frecuente de IAS cuando esta se asocia a otros déficits hormonales.

La hipofisitis linfocitaria o hipofisitis autoinmune es otra causa frecuente de déficit combinado de ACTH y otras hormonas hipofisarias asociado a una imagen hipofisaria de apariencia tumoral. A diferencia de lo que ocurre en los adenomas, la deficiencia de ACTH es el trastorno hormonal más frecuente en estos casos y se ha evidenciado en un porcentaje muy elevado de ellos.

La diferenciación entre adenoma hipofisario e hipofisitis es importante, dado que el abordaje terapéutico de ambas entidades es diferente (quirúrgico frente a no quirúrgico). Aunque el diagnóstico de certeza solo se puede establecer mediante estudio histológico, a menudo el contexto clínico, el patrón hormonal y los datos radiológicos permiten hacer un diagnóstico de presunción, de modo que, para un manejo adecuado del paciente, no suele ser necesaria la biopsia.

Otras causas más raras de IAS combinada con otras deficiencias hormonales y anomalías en la RM incluyen: tumores distintos de los adenomas hipofisarios, ya sean primarios (craneofaringiomas, gliomas) o metastásicos, abscesos hipofisarios, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, granulomatosis de Wegener), TBC, infecciones fúngicas (histoplasmosis) y aneurismas de la carótida interna.

3.2.1.2. ¿Cuáles son las diferencias clinicohormonales entre hipofisitis y adenomas?

La hipofisitis linfocítica es más frecuente en mujeres que en varones, a menudo se presenta durante el embarazo o en el posparto y con frecuencia se asocia a otras endocrinopatías autoinmunes. Los adenomas hipofisarios, por el contrario, tienen incidencia similar en ambos sexos, no se relacionan con el embarazo ni el parto, ni se asocian a otros trastornos autoinmunes.

Tabla 7 Causas de insuficiencia suprarrenal secundaria en el adulto

Déficit de ACTH asociado a otras deficiencias hormonales hipofisarias

- Tumores
 - Primarios (adenomas hipofisarios, craneofaringiomas, gliomas, otros)
 - Metastásicos (mama, pulmón, melanoma)
- Hipofisitis (linfocítica, otras)
- Iatrogénica: cirugía hipofisaria, radioterapia
- Infecciones (abscesos, tuberculosis, sífilis, micosis)
- Lesiones infiltrativas (sarcoidosis, Wegener, histiocitosis)
- Hemocromatosis
- Infarto hipofisario (síndrome de Sheehan, apoplejía hipofisaria)
- Aneurismas de la carótida interna
- Traumatismos craneoencefálicos
- Enfermedades genéticas: mutaciones de PROP1

Déficit aislado de ACTH

- Cese brusco de la exposición crónica a dosis suprafiológicas de GC
 - Interrupción brusca de tratamiento esteroideo prolongado
 - Cirugía exitosa del síndrome de Cushing
- Autoinmune
- Traumatismo craneoencefálico
- Infarto hipofisario parcial
- Fármacos (v. tabla 5)

ACTH: corticotropina; GC: glucocorticoides.

Las deficiencias de ACTH y TSH (tirotropina) son las alteraciones hormonales más comunes y precoces en la hipofisitis, mientras que las deficiencias de GH y gonadotropinas son más raras y tardías. Los macroadenomas, por su parte, presentan el patrón inverso: la secreción de GH y gonadotropinas es la primera en afectarse, mientras que la de TSH y ACTH se afecta solo tardíamente. En consecuencia, la deficiencia de ACTH con preservación de los ejes gonadotropo y somatotropo es frecuente en la hipofisitis y excepcional en los adenomas. Asimismo, la diabetes insípida es relativamente común en la hipofisitis y absolutamente excepcional en el adenoma hipofisario. Un marcado hipopituitarismo con una hipófisis de aspecto radiológico relativamente conservado es otro hallazgo sugestivo de hipofisitis.

3.2.1.3. ¿Cuáles son las diferencias radiológicas entre un macroadenoma hipofisario y una hipofisitis linfocítica?

El agrandamiento difuso y simétrico de la glándula hipofisaria sin desviación del tallo hipofisario ni erosión del suelo selar es muy sugestivo de hipofisitis. Los adenomas hipofisarios, por el contrario, ocasionan un agrandamiento asimétrico de la hipófisis, desviación del tallo hipofisario y erosión del suelo selar. El patrón de realce tras el contraste también ayuda a diferenciar ambas entidades, ya que es difuso y homogéneo en la hipofisitis y más heterogéneo en los adenomas. La extensión del proceso inflamatorio al infundíbulo y/o la neurohipófisis (infundíbulo-neurohipofisitis) se acompaña de engrosamiento del tallo hipofisario y desaparición de la señal brillante de la neurohipófisis, anomalías que no se observan en los adenomas.

3.2.1.4. ¿Es útil la determinación de anticuerpos antihipófisis para diferenciar una hipofisitis autoinmune de un adenoma hipofisario?

En el 30-70% de los pacientes con hipofisitis linfocítica se detectan anticuerpos frente a la adenohipófisis⁵², pero en el momento actual no está claro cuál es su valor diagnóstico debido a la existencia de resultados conflictivos entre los diferentes métodos empleados en la detección de estos anticuerpos. Además, la sensibilidad y especificidad de los anticuerpos antihipófisis, cuando estos se determinan mediante inmunofluorescencia (la metodología empleada habitualmente) son limitadas. Así, se ha descrito ausencia de estos anticuerpos en sujetos con hipofisitis comprobada histológicamente, mientras que se ha detectado su presencia hasta en un 20% de sujetos con macroadenoma hipofisario. Algunos autores

proponen que un título alto de anticuerpos antihipófisis es sugestivo de hipofisitis, mientras que un título bajo orienta a macroadenoma⁵². El título de anticuerpos suele disminuir progresivamente con el tiempo y pueden llegar a desaparecer⁵³.

3.2.1.5. ¿Qué patología se debe sospechar en un adulto con insuficiencia suprarrenal secundaria asociada a otras deficiencias hormonales hipofisarias en ausencia de anomalías radiológicas?

El hipopituitarismo con RM hipofisaria normal (hipopituitarismo “idiopático”) supone aproximadamente el 10% de todos los casos de hipopituitarismo⁵⁴. Cuando la afectación hormonal incluye el déficit de ACTH, una proporción importante de casos se debe, probablemente, a hipofisitis linfocitaria. Otras entidades que pueden ser responsables de esta presentación son la hemocromatosis, la sarcoidosis y los traumatismos craneoencefálicos^{54,55}.

Las mutaciones del gen *PROP1* (*Prophet of Pit-1*) son otra causa de IAS de inicio en la edad adulta asociada a otras deficiencias hormonales y a RM hipofisaria normal. El gen *PROP1* codifica un factor de transcripción implicado en el desarrollo de la glándula hipofisaria y su mutación es la causa genética más común de deficiencia hormonal múltiple. La secreción de ACTH es la que se afecta más tardíamente (a una edad media de 18 años), de modo que, a menudo, la IAS se presenta en la edad adulta⁵⁶. La talla baja o el antecedente de déficit de GH en la infancia y la ausencia de desarrollo puberal espontáneo deben alertar sobre la posibilidad de este trastorno en un adulto con IAS y RM hipofisaria normal. Otras causas genéticas de déficit combinado de ACTH y otras hormonas hipofisarias se presentan exclusivamente en la infancia (tabla 8).

3.2.2. Diagnóstico etiológico de la deficiencia aislada de corticotropina

3.2.2.1. ¿Cuál es el primer paso en el diagnóstico etiológico del déficit aislado de corticotropina?

Sin duda, la causa más frecuente de déficit aislado de ACTH (y de IAS en general) es la interrupción brusca de un tratamiento prolongado con GC exógenos a dosis suprafiológica. En virtud de la retroalimentación negativa ejercida por los esteroides sobre las células corticotropas, el tratamiento prolongado y a dosis suprafiológica con estos fármacos induce una inhibición de la secreción CRH y ACTH que, una vez interrumpido el tratamiento, tarda días o semanas en

Tabla 8 Causas genéticas de insuficiencia suprarrenal secundaria

Enfermedad	Gen implicado	Características clínicas
Panhipopituitarismo	HESX1	Baja talla, alteración cognitiva, displasia septoóptica, pubertad retrasada
	OTX2	Hipoglucemia neonatal, hipoplasia hipofisaria, neurohipófisis ectópica
	LHX4	Déficit de GH, TSH y ACTH
	SOX3	Hipoplasia infundibular, hipopituitarismo, retraso mental
	PROP1	Aumento de silla turca, déficit de ACTH de inicio tardío
Déficit aislado de ACTH	TPIT (TBX19)	Ninguna específica
	POMC	Obesidad, pelo rojo
Síndrome de Prader-Willi	IPW	Retraso mental, hipotonía, obesidad, hipogonadismo

ACTH: corticotropina; GH: hormona del crecimiento; IPW: imprinted in Prader Willi; TSH: tirotropina.

remitir, ocasionando durante este período una producción subnormal de esteroides endógenos. En consecuencia, un interrogatorio exhaustivo que ponga de manifiesto la exposición previa a GC debe ser el primer paso para la identificación etiológica en casos de déficit aislado de ACTH.

3.2.2.2. ¿Qué factores determinan el riesgo de supresión del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal en pacientes que reciben tratamiento con glucocorticoides?

La dosis recibida, el momento de la toma (mañana frente a noche) y la duración del tratamiento son los factores que determinan la probabilidad de supresión del eje HHA en pacientes tratados con GC. Atendiendo a estos tres parámetros el riesgo de presentar supresión del eje HHA se clasifica en probable, intermedio/incierto e improbable (tabla 9), lo que a su vez determina la actuación a seguir para prevenir una IAS^{57,58}.

3.2.2.3. ¿Pueden suprimir el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal los corticoides administrados por vía distinta a la oral?

Al igual que los corticoides orales, los corticoides administrados mediante inhalación oral y los corticoides tópicos de elevada potencia pueden suprimir el eje HHA cuando se administran de manera prolongada.

Aunque la susceptibilidad individual al efecto de los GC inhalados es variable, la posibilidad de supresión del eje con beclometasona, triamcinolona o budesonida se incrementa

a partir de 800 µg/día (dosis medias en la práctica clínica) y es muy frecuente (mayor de 30%) a partir de 1.500 µg/día (dosis altas en la práctica clínica). Las dosis equivalentes para fluticasona son 400 y 750 µg/día, respectivamente⁵⁹. Si bien la dosis de fluticasona requerida para la supresión del eje es menor que la de beclometasona, triamcinolona o budesonida, en la práctica es probable que el riesgo sea similar o solo ligeramente mayor, dado que fluticasona se emplea a dosis menores que los otros compuestos debido a su mayor potencia antiinflamatoria. Prednisona y fluticasona son equivalentes en su capacidad para suprimir el eje en una proporción 10:1 mg.

Los corticoides tópicos más potentes (clase I), como clobetasol o betametasona, pueden suprimir el eje incluso con dosis bajas⁶⁰. Los sujetos jóvenes son más susceptibles a este efecto. Otros factores predisponentes, además de la potencia del compuesto empleado y la duración del tratamiento, son la aplicación en cuero cabelludo y pliegues, el tratamiento de superficies extensas y los vendajes oclusivos.

3.2.2.4. ¿Cómo se debe proceder ante un déficit aislado de corticotropina en ausencia de exposición a glucocorticoides?

Descartada la exposición previa a GC, la identificación de un déficit aislado de ACTH debe ir seguida de la exploración radiológica del área hipotálamo-hipofisaria. Como se ha señalado previamente, es excepcional que un adenoma hipofisario curse con un déficit de ACTH sin afectación de otros

Tabla 9 Riesgo de supresión con el tratamiento crónico con glucocorticoides (GC), recomendaciones

Supresión probable	Riesgo intermedio/incierto de supresión	Supresión improbable
<ul style="list-style-type: none"> Dosis de prednisona ≥ 20 mg/día, o tratamiento equivalente durante más de 3 semanas Dosis ≥ 5 mg de prednisona administrada durante la tarde-noche, durante más de 2 semanas Clínica de síndrome de Cushing 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis ≤ 20 mg de prednisona/día o equivalente durante más de 3 semanas (siempre que no se tome en administración nocturna durante más de 2 semanas) 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento con cualquier dosis de GC, no parenteral, menos de 3 semanas Dosis < 10 mg de prednisona o equivalente administrada días alternos
Actitud recomendada		
<ul style="list-style-type: none"> No requieren evaluación del eje Deben ser tratados como pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria El tratamiento con GC debe disminuirse progresivamente para permitir la recuperación del eje 	<ul style="list-style-type: none"> Disminuir el tratamiento de forma progresiva No es necesario evaluar el eje HHA de rutina Si el tratamiento se va a suspender de forma brusca, realizar test de ACTH para evaluar la función suprarrenal Si el paciente va a sufrir un estrés agudo, como intervención quirúrgica, realizar test de ACTH, si es posible, o tratar con dosis de GC para estrés 	<ul style="list-style-type: none"> El tratamiento puede suspenderse sin medidas específicas. En pacientes frágiles o graves puede procederse de forma más cautelosa

ACTH: corticotropina; HHA: hipotálamo-hipófiso-adrenal.

Es infrecuente la supresión del eje HHA con dosis de prednisona < 5 mg/día.

ejes hipofisarios. Por el contrario, la deficiencia aislada de ACTH es frecuente en la hipofisitis linfocítica y es la forma más común de deficiencia hipofisaria aislada en estos casos⁶¹. En consecuencia, el hallazgo de una masa hipofisaria en un paciente con deficiencia aislada de ACTH debe hacer sospechar más una hipofisitis que un adenoma hipofisario.

3.2.2.5. ¿Qué causas deben considerarse en caso de déficit aislado de corticotropina (no debido a tratamiento glucocorticoide) y ausencia de anomalías radiológicas hipofisarias?

La presencia de déficit aislado ACTH en ausencia de alteraciones radiológicas hipofisarias, denominado también déficit aislado de ACTH idiopático, es una entidad rara de la que se han descrito pocos casos en la bibliografía. Su frecuente asociación con trastornos autoinmunes⁶² y la demostración de anticuerpos frente a antígenos hipofisarios⁶³ sugieren que un porcentaje elevado de casos se debe a hipofisitis autoinmune.

Los traumatismos craneales pueden ser causa de hipofunción adenohipofisaria y se ha descrito deficiencia aislada de ACTH en el 1% de los casos⁶⁴. Por último, algunos progestágenos, como el megestrol o la medroxiprogesterona⁶⁵, pueden causar supresión prolongada del eje HHA cuando se administran durante un tiempo prolongado, debido a que poseen una significativa actividad GC derivada de su capacidad de unión al receptor GC. El cese brusco de estos tratamientos constituye una causa a menudo poco reconocida de deficiencia aislada de ACTH (tabla 5).

3.2.2.6. ¿Es necesario hacer estudio genético en caso de déficit aislado de corticotropina sin causa aparente?

Las mutaciones del gen *TPIT*, que codifica un gen expresado selectivamente en las células corticotropas durante el desarrollo embrionario, y del gen *POMC* se asocian con deficiencia aislada de ACTH^{66,67}. En estos casos, la IAS se presenta en el período neonatal o la primera infancia y en el caso de *POMC* asocia rasgos fenotípicos característicos (obesidad y pelo rojo). Su presentación no se ha descrito en adultos, por lo que en el momento actual no se recomienda estudio genético en caso de IAS en adultos sin evidencia de causa aparente. Muchos de estos casos corresponden posiblemente a hipofisitis autoinmune (tabla 8).

PARTE II. GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

1. Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides

1.1. Tratamiento crónico

1.1.1. Fundamentos del tratamiento

Independientemente de la etiología de la IA, el objetivo de la terapia sustitutiva con GC es reproducir, en lo posible, la secreción endógena de cortisol del sujeto sano.

En sujetos sanos se ha establecido que esta producción endógena de cortisol diaria es de 5-7,4 mg/m² y, aunque varía según fuentes consultadas, es más baja de la inicialmente estimada. Esta cantidad sería equivalente a una dosis sustitutiva oral de 15 a 20 mg/día de hidrocortisona. Las dosis de 30 mg o más, que en el pasado se han usado, deben

considerarse suprafisiológicas y podrían producir efectos secundarios indeseables⁶⁸.

En los últimos 7 años, diversos estudios han puesto de manifiesto que los pacientes con IA de cualquier etiología presentan una *ratio* de mortalidad estandarizada elevada, debido esencialmente a un aumento de la enfermedad cardiovascular, especialmente si el diagnóstico se realiza antes de los 40 años de edad⁶⁹. El aumento del riesgo cardiovascular se relaciona con la dosis total diaria de hidrocortisona⁷⁰ y la ausencia del ritmo fisiológico de cortisol, y esencialmente se debe a un aumento de la resistencia a la insulina y a la modificación del perfil lipídico^{71,72}.

En el caso de la IAP, otras patologías, como el cáncer o enfermedades infecciosas, tienen una incidencia mayor que en la población general^{73,74}.

Es bien conocido el efecto deletéreo de la terapia GC sobre el metabolismo óseo^{75,76}. El reciente estudio de Løvas et al⁷⁷ muestra una reducción de la densidad mineral ósea (DMO) en cuello femoral y columna lumbar de pacientes con IAP; en esta reducción no parece influir la duración o tipo de GC empleado sino la dosis total diaria de GC⁷⁸; pacientes que reciben dosis > 20 mg de hidrocortisona, y con presencia de factores adicionales para osteoporosis, o una duración de la enfermedad muy larga (que hace suponer que hayan recibido dosis más altas de GC sustitutivo en el pasado), deben ser evaluados en este sentido. Las bajas puntuaciones en los cuestionarios de calidad de vida reflejadas por estos pacientes también confirman que el tratamiento sustitutivo actual dista de ser óptimo⁷⁹⁻⁸¹. Esta reducción de la calidad de vida persiste en muchos pacientes incluso cuando se asocia dehidroepiandrosterona (DHEA) al tratamiento. La no consecución de un ritmo circadiano fisiológico podría ser responsable de parte de los malos resultados obtenidos con el tratamiento convencional, pero el nivel de evidencia es pobre a falta de estudios aleatorizados y controlados con placebo. Estas puntuaciones están referidas especialmente a áreas como la vitalidad y la percepción del bienestar general. La fatiga crónica es un síntoma frecuentemente referido y en su etiología podrían estar implicados, además de la ausencia del pico de cortisol previo a levantarse, la mala calidad del sueño fragmentado, con disminución de la fase REM, en pacientes infratratados, o la dificultad para conciliar el sueño en sobretratados⁸². A ello se suma, en la IAP, unos valores de adrenalina bajos que contribuyen a dicha fatiga, por presentar una respuesta limitada de la glucosa durante el ejercicio y síntomas neuroglucopénicos. Parece que estas alteraciones pueden mejorar con la administración de pequeñas dosis de carbohidratos antes del ejercicio⁸³. En el caso de la IAS se añaden en su etiología otros factores como la asociación de otras deficiencias hormonales.

Recientemente se ha publicado el AddiQoL, cuestionario específico para pacientes con IAP, que puede contribuir a facilitar el seguimiento y optimización del tratamiento de estas áreas^{84,85}.

A lo anteriormente citado, lamentablemente hay que añadir la dificultad en optimizar la dosis de forma individual en el seguimiento, ya que, en ausencia de adecuados parámetros analíticos objetivos, los clínicos deben basarse en observaciones de síntomas y signos, para valorar posibles sobredosificaciones (ganancia de peso y alteraciones en la piel) o infradosificaciones (fatiga, mialgias y náuseas) no específicos de la insuficiencia adrenal.

Tabla 10 Dosis equivalentes entre glucocorticoides, duración de acción

Glucocorticoide	Dosis equivalente (mg)	Duración de acción (horas)
Hidrocortisona	20	8-12
Acetato de cortisona	25	8-12
Prednisona	5	12-36
Metilprednisolona	4	12-36
Triamcinolona	4	12-36
Deflazacort	7,5	18-36
Betametasona	0,6	36-72
Dexametasona	0,75	36-72

1.1.2. ¿Cuál es el glucocorticoide de elección?

El GC ideal sería aquel que simulara el ritmo endógeno, presentara pequeña variabilidad en su metabolismo y que fuera de fácil titulación y monitorización.

Se han empleado diversas pautas y tipos de GC incluyendo hidrocortisona, acetato de cortisona, prednisona y dexametasona⁸⁶ (tabla 10). Estos últimos se utilizaron en el pasado con el argumento de evitar oscilaciones marcadas en los valores séricos de GC; sin embargo, sus desventajas, como son la gran variabilidad inter e intraindividuo en su metabolismo, el riesgo de sobredosificación y la nula simulación de ritmo circadiano, han limitado su uso, quedando relegadas para los pacientes con muy mal cumplimiento del régimen terapéutico de múltiples dosis.

1.1.3. ¿Cuál es la pauta más recomendable de sustitución con hidrocortisona?

En la actualidad, se recomienda el uso de hidrocortisona como GC de elección⁸⁷. En España, únicamente está comercializada la presentación de 20 mg, lo que dificulta el ajuste individual y la administración de dosis fraccionadas.

El uso de hidrocortisona permite alcanzar concentraciones óptimas de cortisol a los 30 min de su ingesta oral. Tiene una vida media en plasma de 95 min. Su alta biodisponibilidad oral y su corta vida media dan lugar a un perfil con ele-

vados picos a 1-2 h de su administración, seguido de un rápido declinar después de 5-7 h, muy diferente del perfil fisiológico⁸⁸.

Aunque con las presentaciones actuales de hidrocortisona de liberación rápida no se logra reproducir el ritmo circadiano, se trata de aproximarse a ello mediante el fraccionamiento de las tomas. Con el fin de evitar la sobreexposición a GC, especialmente desde la media tarde (por su relación con el aumento de la resistencia insulínica y las consecuencias metabólicas desfavorables), se han propuesto diversas pautas. Las opciones son: dividir la dosis en 2 (dos tercios de la dosis total en mañana al levantarse y un tercio a media tarde) o bien en 3 fracciones (10 mg a las 7:00 h, 5 mg a las 12:00 h y de 2,5 a 5 mg a las 16:30 h, evitando la administración más allá de las 18:00 h)⁸⁶. Aunque la superioridad del fraccionamiento en 3 veces frente a 2 no ha sido sustentada convincentemente, puede corregir en parte el nadir de los valores de cortisol por la tarde, que aparece si administramos 2 dosis⁸⁸⁻⁹⁰ (tabla 11).

El ajuste por el peso corporal se ha empleado de forma rutinaria en los niños. Debono y Ross proponen el cálculo de la dosis ajustada por el peso también en adultos, elaborando un nomograma para posteriores modificaciones; con ello encuentran una reducción de la dosis total en un 77,5% de los pacientes⁹¹ (tabla 12).

Aun así, estas pautas fraccionadas están lejos de ser óptimas. Además del riesgo de sobredosificación vespertina y de la frecuente sensación de fatiga previa a la primera dosis, se dificulta la adherencia al tratamiento. La omisión de alguna de las dosis constituye un problema para el 38% de los pacientes, con el consecuente impacto negativo en la calidad de vida, y conlleva un aumento del riesgo de crisis aguda, como demuestra un estudio reciente que engloba 1.245 pacientes con IA⁸¹.

1.1.4. ¿Qué se debe tener en cuenta al planificar el tratamiento?

Al planificar el tratamiento hay que recordar que diversos fármacos pueden interferir y obligar a ajustar el tratamiento con hidrocortisona, fundamentalmente al interferir en su transporte o incrementar su inactivación por inducción de la enzima CYP3A4⁹² (tabla 13).

Las modificaciones de la dosis en otras circunstancias se especifican en el apartado dedicado a circunstancias especiales.

Tabla 11 Recomendaciones de dosificación y reparto del tratamiento con glucocorticoides (GC)

GC	Características	Vida media (h)	Dosis recomendada	Frecuencia recomendada
Hidrocortisona	Glucocorticoide fisiológico Liberación modificada:	1-2	20-25 mg en IAP 15-20 mg en IAS	2 ó 3 dosis/día
Acetato de cortisona	Plenadren Prohormona (conversión en cortisol tras paso hepático)		20 mg 25-37,5 mg	Una vez en la mañana Una vez, en la mañana
Prednisolona	Mayor potencia antiinflamatoria que mineralcorticoidea	12-36	3-5 mg	Una vez, en la mañana
Dexametasona	Sin efecto mineralcorticoideo	36-72	No recomendado	No recomendado

Modificada de A. Grossman (2013).

Tabla 12 Dosis diaria sugerida de hidrocortisona en un régimen ajustado por peso

Peso del paciente (kg)	Dosis total diaria (mg)	1.ª dosis (mañana)	2.ª dosis (mediodía)	3.ª dosis (tarde)
50-54	10,0	5,0	2,5	2,5
55-74	15,0	7,5	5,0	2,5
75-84	17,5	10,0	5,0	2,5
85-94	20,0	10,0	7,5	2,5
95-114	22,5	12,5	7,5	2,5
115-120	25,0	15,0	7,5	2,5

Modificada de referencia 67.

Tabla 13 Sustancias que interfieren en el tratamiento con glucocorticoides

Sustancias que afectan al metabolismo de la hidrocortisona	Cambios en la dosis de hidrocortisona
Antiepilépticos y barbitúricos	Aumentar dosis
Fármacos antifúngicos	Puede necesitar ajuste
Tuberculostáticos	Aumentar dosis
Etomidato	Aumentar dosis
Topiramato	Aumentar dosis
Hormona de crecimiento	Aumentar dosis
Regaliz y zumo de pomelo	Reducir dosis
Colestipol	Reducir dosis
Estrógenos	Aumentar dosis
Tamoxifeno	Aumentar dosis

1.1.5. Nuevas fórmulas de hidrocortisona de liberación modificada. ¿Qué aportan las nuevas fórmulas de liberación modificada?

Pese al fraccionamiento de la dosis de hidrocortisona, la simulación del ritmo circadiano no se ha logrado. Con el fin de resolver este problema se han diseñado nuevas presentaciones de hidrocortisona de liberación modificada. Plenadren®, ya comercializada en Europa, es una nueva fórmula de hidrocortisona de liberación dual aprobada por la EMA en noviembre 2011, como medicamento huérfano, para su uso en pacientes mayores de 18 años con IA⁹³.

Su nueva formulación consta de una capa externa que libera el fármaco de forma inmediata, proporcionando valores óptimos de cortisol a los 45 min de su ingesta y de un núcleo de liberación prolongada y gradual que mantiene los valores el resto del día en descenso progresivo, permitiendo una única administración diaria en la mayor parte de los casos. Esta nueva formulación combina las dos grandes necesidades: un rápido incremento de los valores de cortisol en la mañana y un lento descenso a lo largo del día. Su biodisponibilidad es un 20% menor que la hidrocortisona de liberación rápida⁹⁴.

La hidroaltesona de liberación dual está disponible en presentaciones de 20 y 5 mg. Habitualmente se precisará una única dosis de 20 mg al día administrada entre las 6:00 y las 8:00 h sin masticar al menos 30 min antes del desayuno, preferentemente en posición erguida.

Los estudios publicados con hidrocortisona de liberación dual muestran mejoría en algunas áreas de los cuestionarios

de calidad de vida y en un pequeño subgrupo con IA y diabetes mellitus 1 se observó una reducción significativa de los valores de HbA_{1c} (< 0,6%)⁹⁵.

En fase de ensayo precomercialización se encuentra una nueva presentación de hidrocortisona de liberación retardada con tecnología de micropartículas, Chronocort®, que puede resolver la ausencia del pico temprano de cortisol antes de levantarse en la IA y ser la base del tratamiento en la hiperplasia adrenal congénita. Su fórmula permite iniciar el incremento del cortisol a las 4 h de la administración oral alcanzando un pico a las 8 h. En los diferentes ensayos publicados, 20 mg de este fármaco administrado entre las 22:00 y las 23:00 h ha obteniendo una elevación progresiva de los valores de cortisol hasta alcanzar un pico a las 6:00-7:00 h, muy similar al ritmo normal de cortisol^{96,97}.

1.1.6. ¿Hay otras opciones de optimización del tratamiento con glucocorticoides?

Perfusión subcutánea continua de hidrocortisona. Finalmente hay que mencionar la posibilidad de administrar la hidrocortisona en perfusión continua subcutánea (s.c.). En la actualidad está reservada a ensayos clínicos con un número de casos pequeño dada su complejidad. En ellos se observa como con una dosis total de 10 mg/m² se restaura el ritmo circadiano normal en la mayoría de los pacientes.

Tras la publicación de un estudio pequeño de 7 pacientes con IA tratados con bomba s.c.⁹⁸ Løvas y Husebye acaban de finalizar un nuevo ensayo abierto, aleatorizado, con diseño cruzado de 8 meses de duración con hidrocortisona s.c. frente a terapia oral convencional. Sus resultados aún no se han publicado⁹⁹.

1.1.7. ¿Qué formulación de hidrocortisona se debe emplear para iniciar el tratamiento con glucocorticoides?

Parece razonable, ante la falta de evidencia actual, iniciar el tratamiento GC con hidroaltesona de liberación inmediata, dada la experiencia de uso, el precio y la disponibilidad, hasta que las nuevas formulaciones de liberación modificada se encuentren disponibles y haya nuevos estudios que sustenten los potenciales beneficios de su uso. Sin embargo, el tratamiento debe ser individualizado y cada médico considerará en cada caso la necesidad de modificarlo. En casos de dificultad del cumplimiento terapéutico o de ajuste de dosis, así como en pacientes con frecuentes descompensaciones o que asocien otras patologías que dificulten la dosificación con la molécula de liberación inmediata, como en pacientes diabéticos, se puede considerar el beneficio que aporta la molécula de liberación dual.

1.2. Monitorización del tratamiento crónico con glucocorticoides

1.2.1. ¿Qué datos clínicos se emplean para valorar la dosis de glucocorticoides?

La monitorización del tratamiento con GC y, por lo tanto, la decisión de modificar su dosis se basan fundamentalmente en síntomas y signos clínicos, si bien los datos clínicos que pueden reflejar una dosis excesiva o deficiente del tratamiento no son específicos⁸⁸. No hay parámetros objetivos para valorar la calidad del tratamiento sustitutivo.

Debe emplearse la dosis más baja que alivie los síntomas del déficit de GC, evitando los síntomas y signos de la sobredosificación¹⁰⁰. El cálculo de dosis según el peso puede ayudar a evitar la sobredosificación¹⁰¹. Es importante estimar la dosis diaria, su distribución y ajustar el tratamiento al estrés y a las enfermedades intercurrentes⁸⁸.

Si el paciente presenta síntomas de déficit de GC (cansancio, falta de energía, náuseas, mialgias, pérdida de peso, hiperpigmentación en la IAP) debe incrementarse la dosis, pero si estos no mejoran se reanudará el tratamiento con la dosis previa y se valorarán otras causas que justifiquen la clínica¹⁰⁰.

La dosis será excesiva si aparecen síntomas o signos de Cushing (aumento de peso, obesidad central, estrías, osteoporosis, insomnio, edema, HTA, alteración del metabolismo de la glucosa)⁹⁰.

Arlt et al proponen una valoración clínica estructurada según un sistema de puntuación clínico (tabla 14)¹⁰².

1.2.2. ¿Tiene algún papel la determinación de corticotropina?

En los pacientes con IAS, la ACTH está disminuida y, por lo tanto, su determinación en el seguimiento no aporta ninguna información.

En los pacientes con IAP en tratamiento convencional, la ACTH está elevada previamente a la toma de la dosis de la mañana y disminuye tras su administración. El intento de normalizar su valor puede conducir a una sobredosificación en el tratamiento⁹². Su determinación no es necesaria en la monitorización rutinaria de los pacientes con IAP, pero puede detectar el tratamiento con dosis excesiva de GC. Una ACTH determinada por la mañana baja o suprimida indica una dosis excesiva de GC^{100,103}.

1.2.3. ¿Qué valor tiene la determinación del cortisol?

La determinación del cortisol, sin conocer el momento de la toma del tratamiento, no es de utilidad. Tampoco es útil la determinación del cortisol en saliva, ya que presenta una gran variabilidad, lo que limita su empleo para ajustar la dosis del tratamiento¹⁰³.

Algunos autores recomiendan realizar determinaciones seriadas de cortisol sérico a lo largo de varias horas para valorar la dosis del tratamiento (el paciente toma la hidroaltesona al despertar y se determina el cortisol a las 9:00, a las 12:30, previamente a la comida y a las 17:30 h, previamente a la dosis de la tarde), en combinación con la determinación del CLU recogido el día anterior¹⁰⁴. Esto es caro, requiere tiempo para su realización y solo ayuda a identificar dosis ampliamente excesivas o deficitarias y es de valor limitado en la monitorización rutinaria del tratamiento⁹². El valor del CLU en la monitorización se

comentará más adelante. Otros autores recomiendan la determinación del cortisol a las 4 h de tomar una dosis de hidrocortisona calculada según el peso, administrada al despertar, en ayunas y ajustar el tratamiento según un nomograma^{91,101}. Para otros, el valor de las curvas de cortisol es limitado y recomiendan monitorizar el tratamiento con un sistema de puntuación para la valoración clínica estructurada (tabla 14). Las curvas de cortisol pueden tener algún valor en pacientes seleccionados, por ejemplo, si se sospecha la falta de cumplimiento terapéutico o malabsorción¹⁰².

1.2.4. ¿Qué valor tiene la determinación del cortisol libre urinario?

Aunque se ha referido su utilidad en la monitorización del tratamiento¹⁰³, tras la administración de GC, la CBG se satura rápidamente, produciendo una elevación temporal, pero marcada, de la excreción urinaria de cortisol. Por ello, los resultados pueden sugerir, por ejemplo, unas concentraciones adecuadas, a pesar de presentar concentraciones de cortisol bajas durante períodos prolongados⁹¹. La excreción urinaria de cortisol tiene una gran variabilidad entre individuos⁹².

La determinación del CLU no es útil en el seguimiento de estos pacientes.

2. Tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides

2.1. ¿En qué casos es necesario el tratamiento con mineralocorticoides?

La deficiencia de MC está presente únicamente en la IAP. Por el contrario, en la IAS la producción de MC está preservada debido a que la secreción de aldosterona se halla regulada fundamentalmente por el sistema renina-angiotensina y su dependencia de la ACTH es mínima. En consecuencia, los pacientes con IAS no precisan sustitución MC.

2.2. ¿Qué preparados se utilizan para sustituir el déficit de mineralocorticoides?

Los MC naturales, aldosterona y DOCA, son difíciles de sintetizar y tienen una vida media corta, por lo que son poco apropiados para su uso en la clínica. Aunque el cortisol tiene la misma afinidad que la aldosterona por el receptor MC del riñón, su acceso a este receptor se ve limitado por la acción de la enzima 11 beta-hidroxisteroide deshidrogenasa (11bHSD, isoforma tipo 2), puesto que esta enzima, localizada en el túbulo renal junto al receptor MC, transforma el cortisol en cortisona, cuya afinidad por el receptor MC es mínima. El único preparado disponible para la sustitución de la aldosterona es el MC sintético 9 alfa-fluorhidrocortisona o fludrocortisona (FC), que resulta de la adición de un átomo de flúor en posición alfa al carbono 9 de la molécula de cortisol. La fluoración en la posición 9-alfa del cortisol lo protege de la degradación por la 11bHSD¹⁰⁵ y le confiere una actividad MC similar a la de la aldosterona. Aunque la FC también tiene actividad GC, esta es insignificante a las dosis empleadas habitualmente.

Tabla 14 Recomendaciones para el seguimiento crónico de los pacientes con insuficiencia suprarrenal (IA)

Tratamiento	Monitorización	Recomendación
GC	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración clínica: <ul style="list-style-type: none"> – Control del peso. – Clínica de IA (pérdida de peso, fatiga, falta de energía, mialgias, náuseas, hipotensión, hipoglucemia, hiperpigmentación (en IA primaria)) – Clínica de hipercortisolismo (aumento de peso, obesidad troncular, HTA, estrías, osteoporosis, insomnio, edema, hiperglucemia) • No es necesario determinar de forma rutinaria ACTH ni curvas de cortisol; valorar en determinadas circunstancias 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar dosis, si sospecha de infradosificación, descartando otras causas de la clínica. • Disminuir dosis, si sospecha de dosis excesiva
MC (solo en pacientes con IA primaria)	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar clínica de hipotensión ortostática • PA en reposo y bipedestación • Explorar edema • Determinación de sodio y potasio • Determinación de ARP • Valorar determinar PNA si se sospecha sobredosificación 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar dosis si se sospecha infradosificación: hipotensión ortostática (descenso de la PAS ≥ 20 mmHg en bipedestación), hiperpotasemia, elevación de ARP (si la potasemia es normal y el paciente está asintomático, no es necesario corregir valores discretamente elevados) • Disminuir dosis si se sospecha dosis excesiva: HTA, edema, hipopotasemia, supresión de ARP • Recomendar aumentar la dosis en épocas de calor • Consumo de sal libre, especialmente con el ejercicio. Limitar si HTA
DHEA-S (no recomendada en tratamiento de rutina, valorar en pacientes con importante deterioro de la calidad de vida, del ánimo y, en mujeres, de la sexualidad)	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración clínica: control de beneficios clínicos, control de efectos secundarios (clínica de hiperandrogenismo) • Determinación de DHEA-S y en mujeres, además, androstenediona, testosterona y SHBG 	<ul style="list-style-type: none"> • Mantener tratamiento al menos 4-6 meses para valorar si produce beneficios • Disminuir dosis si aparecen efectos secundarios o valores elevados
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar la calidad de vida • Comprobar que el paciente lleva placa/pulsera con el diagnóstico y tarjeta de emergencia • Comprobar que el paciente conoce y realiza ajustes en situaciones especiales • Densitometría ósea: en pacientes tratados con dosis alta de GC o con riesgo de osteoporosis • Control de factores de riesgo cardiovascular • En pacientes con enfermedad de Addison autoinmune: determinación periódica de TSH, valorar datos de sospecha de otras enfermedades autoinmunes, determinación de anticuerpos • Comprobar posibles interacciones farmacológicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar cuestionarios específicos • Valorar la vacunación frente a la gripe, pneumococo y específicas para viajes

ACTH: corticotropina; ARP: actividad de renina plasmática; DHEA-S: dehidroepiandrosterona-S; GC: glucocorticoides; HTA: hipertensión arterial; MC: mineralocorticoides; PNA: péptido natriurético atrial; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; TSH: tirotropina.

2.3. ¿Qué dosis de fludrocortisona se requieren para sustituir el déficit de mineralocorticoides?

La dosis habitual de FC oscila entre 0,05 y 0,2 mg/día administrados en una toma única diaria a primera hora de la mañana^{5,6,106-109}. El tratamiento suele comenzarse con una dosis de 0,1 mg/día^{92,110,111}, que se podrá modificar posteriormente para ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente.

2.4. ¿Cuáles son las consecuencias de la infra o sobredosificación de mineralocorticoides?

La administración de una dosis de MC adecuada a las necesidades de cada paciente es de considerable importancia. La infradosificación de MC resulta en un estado de hipovolemia persistente que, en caso de alcanzar suficiente intensidad, se traduce en mareo postural por hipotensión ortostática y taquicardia, junto con elevación de los valores plasmáticos de urea y potasio. Grados menores de hipovolemia pueden ser asintomáticos, pero sitúan al paciente en riesgo de insuficiencia circulatoria cuando se expone a circunstancias que conllevan pérdidas de sodio y agua, como diarrea o vómitos.

Por el contrario, una sobredosificación de MC resulta en hipertensión y depleción de potasio. Grados menores de sobredosificación, aunque pueden ser asintomáticos, suponen un riesgo para el paciente en caso de sufrir diarrea u otros trastornos que conllevan pérdida de potasio.

2.5. ¿Son útiles los síntomas y signos clínicos para guiar el tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides?

El valor de los síntomas y signos clínicos como predictores de infra o sobredosificación de FC se ha evaluado sometiendo a sujetos con IAP a dosis crecientes de FC. Con esta metodología no se ha encontrado una relación consistente entre la presencia o intensidad de los síntomas y las distintas dosis de FC, a excepción de un incremento en la sensación de debilidad (pero no de mareo postural, sed o apetencia por la sal) en ausencia de tratamiento^{112,113}. De forma similar, los cambios en la presión arterial (PA), la frecuencia cardíaca y el peso corporal, tampoco muestran relación consistente con la dosis de FC^{112,113}. Únicamente se ha demostrado que la PA es más baja en ausencia que en presencia de tratamiento, pero no se observan diferencias significativas en los valores de PA entre las distintas dosis de FC¹¹³.

Parece, por tanto, que los síntomas y signos clínicos tienen una utilidad limitada en la monitorización del tratamiento MC, siendo, en todo caso, parámetros más sensibles para detectar la infradosificación que la sobredosificación.

2.6. ¿Qué papel tiene la monitorización de los electrolitos séricos en el ajuste del tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides?

Los valores de sodio y potasio sérico muestran una buena correlación (positiva y negativa, respectivamente) con la dosis de FC en pacientes con IAP sometidos a tratamiento con dosis crecientes del fármaco^{114,115}. No obstante, si bien los valores de electrolitos se normalizan ya con las dosis más bajas de FC, dosis más altas se acompañan de mínimos cambios adicio-

nales. Por tanto, parece también que los valores de electrolitos son poco sensibles a la sobredosificación de MC y tienen utilidad limitada en el ajuste fino de la dosis de FC.

2.7. ¿Es útil la medición de la actividad de renina plasmática para guiar el tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides?

En sujetos sanos, la actividad del sistema renina-angiotensina refleja el estado del balance del sodio. Así, estados de retención o sobrecarga de sodio se acompañan de una inhibición de la actividad de este sistema, mientras que situaciones de depleción sódica conllevan una estimulación de este. La posibilidad de emplear la medición de la actividad de renina plasmática (ARP) como indicador del estatus MC en la IAP fue explorada sometiendo a pacientes con IAP de distintas etiologías a dosis crecientes (entre 0 y 200 µg/día) de FC¹¹²⁻¹¹⁵. Con ello se demostró de forma consistente una correlación inversa entre la dosis de FC y la ARP, que fue altamente significativa y mayor que la observada entre la dosis de FC y los valores de sodio y potasio. Además, tanto la ARP como la dosis de FC se han demostrado inversamente relacionadas con el volumen plasmático en pacientes con IAP^{116,117}. Los valores de ARP son, pues, un parámetro más sensible a los cambios en la dosis de FC que los parámetros clínicos o los valores de potasio y su medición es útil para guiar el tratamiento sustitutivo con MC.

2.8. ¿Cuál es el tiempo mínimo que debe transcurrir para que los cambios en la dosis de fludrocortisona se reflejen en cambios de la actividad de renina plasmática?

Después de una modificación en la dosis de FC, la ARP tarda varios días en alcanzar un nuevo estado de equilibrio¹¹⁸, dado que la retroalimentación negativa que ejercen los MC sobre la ARP no es directa sino mediada por cambios en el volumen vascular y la PA. En consecuencia, tras un cambio en la dosis de FC se recomienda dejar transcurrir al menos 2 semanas antes de proceder a monitorizar la ARP¹¹⁹.

2.9. ¿Qué limitación tiene la medición de actividad de renina plasmática como marcador del estatus mineralocorticoide en la insuficiencia suprarrenal primaria?

El valor de las ARP es altamente dependiente de la ingesta de sodio, de modo que puede resultar indetectable en sujetos con una elevada ingesta de sodio¹¹². La relación entre ingesta de sodio y ARP está preservada en ausencia de aldosterona¹¹⁹, de modo que en pacientes con IAP y una ingesta elevada de sal los valores de ARP (y por tanto con renina suprimida) no son capaces de discriminar entre una sustitución MC adecuada y excesiva¹¹².

Por otra parte, aunque hay una buena correlación entre los valores de ARP y la dosis de FC, los estudios realizados en pacientes con IAP sometidos a dosis crecientes de MC mostraron que en el rango más alto de dosis, el valor de ARP no fue significativamente diferente entre las distintas dosis^{113,115}. Por último, y tal como se indica más adelante, se han identificado claros signos de sobredosificación MC en pacientes con renina normal.

Estos datos indican que la ARP, si bien es el parámetro más útil para detectar la infradosificación MC, es poco apropiada para diferenciar entre dosificación adecuada y excesiva.

2.10. ¿Hay algún parámetro útil para detectar la sobredosificación de fludrocortisona?

El péptido natriurético atrial (PNA) es una hormona secreta en respuesta a los cambios en el volumen intravascular, con una regulación opuesta a la de la renina, de modo que se incrementa en caso de expansión del volumen intravascular y se reduce en caso de hipovolemia. El examen de la relación entre los valores de PNA y la dosis de MC encontró una correlación directa entre ambos¹¹³. Sin embargo, aunque los valores de PNA se encontraron significativamente más elevados cuando los pacientes recibieron las dosis más altas de FC que cuando recibieron las dosis más bajas, no hubo diferencias entre estas últimas, indicando que el PNA, al contrario que la renina, es más sensible a la sobredosificación que a la infradosificación MC. En consecuencia, el PNA puede ser complementario a la ARP en el ajuste de la dosis de MC, especialmente en el rango alto de dosis, donde otros parámetros son de escasa utilidad.

La razón por la cual la ARP es más sensible a la infradosificación y el PNA a la sobredosificación de MC no está clara, pero puede tener relación con la respuesta no lineal de ambas hormonas a los cambios en el volumen intravascular, y con un poder discriminatorio reducido de los ensayos empleados para medir ambas hormonas cuando estas se encuentran en el límite bajo de la normalidad¹¹³.

2.11. ¿Tiene alguna ventaja la determinación de la concentración plasmática de renina respecto a la de actividad de renina plasmática?

De forma similar a lo que ocurre con la ARP, la concentración plasmática de renina (CR) se correlaciona inversamente con la dosis de FC¹¹³, por lo que ambas, ARP y CR, son de similar utilidad para la monitorización de la dosis de FC. No obstante se sabe que los GC modifican la concentración plasmática de angiotensinógeno¹²⁰ y se ha demostrado en animales adrenalectomizados que la concentración de angiotensinógeno influencia los valores de ARP, pero no la CR¹²¹. En consecuencia, ARP puede resultar falsamente elevada en caso de sobredosificación de GC. Por la misma razón, cambios en los valores de ARP deben interpretarse con cautela si se han precedido o acompañado de un cambio en la dosis de GC. En estas circunstancias, la CR puede reflejar mejor que la ARP el verdadero estatus MC y la adecuación de la dosis de FC.

2.12. ¿Qué objetivo de actividad de renina plasmática debe lograrse con el tratamiento?

Aunque algunos autores defienden la conveniencia de alcanzar unos valores de renina normales en sujetos con IAP¹¹⁶, se ha demostrado que en pacientes con una dosis aparentemente adecuada de FC (según signos clínicos y electrolíticos), pero con ARP elevada, el incremento en la dosis de FC, con el objeto de normalizar ARP, puede conducir al desarrollo de hipopotasemia y edemas^{116,122}. De forma similar se ha observado que en pacientes con hipopotasemia y ARP baja, la disminución de la dosis de FC con objeto de normalizar el

potasio conduce a unos valores supranormales de ARP¹²². Estos datos indican que puede existir sobretratamiento en presencia de unos valores normales de ARP. Por tanto, una ARP normal puede ser inapropiada para algunos pacientes con IAP en tratamiento sustitutivo con MC. En consecuencia se recomienda que la FC sea titulada para conseguir una ARP en el límite alto de la normalidad o ligeramente por encima^{6,108,115,121,123}.

En contraste con la recomendación general de mantener unos valores de ARP en el límite superior de la normalidad, en el caso particular de la IA asociada a la hiperplasia adrenal congénita clásica por déficit de 21-hidroxilasa en el adulto, algunos autores recomiendan, como objetivo del tratamiento MC, alcanzar valores de ARP tan bajos como sea posible, sin causar hipertensión o hipopotasemia¹²⁴. Esta recomendación, para la cual los autores no aportan evidencia científica que la sustente, parece sorprendente, si se tiene en cuenta que los pacientes adultos con déficit clásico de 21-hidroxilasa tienen predisposición al desarrollo de HTA¹²⁵.

2.13. ¿Es necesario el tratamiento con fludrocortisona en todo paciente con insuficiencia suprarrenal primaria?

La hidrocortisona, el preparado empleado habitualmente para la sustitución GC, tiene una actividad MC 125-400 veces menor que la FC^{112,115}. En consecuencia, potencialmente todos los sujetos con IAP requieren tratamiento con FC. No obstante, algunos pacientes mantienen ARP normal en ausencia de tratamiento MC, lo que indica que no necesitan tratamiento adicional con FC. Este hecho puede deberse a que, si bien la potencia MC de los GC es baja, a las dosis de sustitución empleadas habitualmente su contribución a la actividad MC total es significativa. Así por ejemplo, una dosis de 20 mg de hidrocortisona tiene una actividad MC equivalente a 0,05-0,16 mg de FC, que puede bastar para cubrir las necesidades MC de algunos pacientes.

Otro factor que puede contribuir a los diferentes requerimientos de MC en pacientes con IAP es la variación interindividual en la secreción residual de aldosterona por la corteza suprarrenal. Esta, a su vez, puede depender de la etiología de la IAP, pues no todas las causas se asocian con el mismo riesgo de hipoaldosteronismo. Así, la deficiencia de MC es prácticamente constante en la IAP de origen autoinmune, pero es menos común en la IAP post-TBC o en la ADL¹⁰³.

2.14. ¿Qué papel tiene la fludrocortisona en el tratamiento de la insuficiencia adrenal aguda?

Desde el punto de vista patogénico, la deficiencia de MC juega un papel más importante que la deficiencia de GC en la precipitación de una CA. De hecho, pacientes que reciben una dosis adecuada de GC pueden desarrollar una insuficiencia suprarrenal aguda si sus requerimientos de MC no son cubiertos adecuadamente¹²⁶. Sin embargo, el tratamiento con FC durante una CA es poco útil debido a que su efecto retenedor de sodio tarda varios días en manifestarse. En su lugar, el defecto de MC debe combatirse mediante la administración de grandes volúmenes de solución salina. Por otra parte, las dosis altas de HC empleadas aportan suficiente acción MC.

2.15. ¿Se requiere modificación de la dosis de fludrocortisona en las situaciones de estrés?

A diferencia de lo que sucede con el cortisol, cuya respuesta al estrés está ampliamente documentada, las modificaciones que sufre la secreción de aldosterona en situaciones de estrés no son bien conocidas y se han descrito respuestas muy variables en relación, entre otros factores, con la naturaleza del agente estresante. No obstante, en pacientes con IAP no se recomienda incrementar el aporte de FC en situaciones de estrés agudo¹²⁷, dado que las altas dosis de hidrocortisona empleadas en estas situaciones comportan actividad MC suficiente para cubrir un potencial incremento de las necesidades MC¹¹⁵. Más aún, con incrementos de hidrocortisona > 40 mg, el tratamiento MC puede interrumpirse, puesto que esta dosis equivale al menos a 0,1 mg de FC. En el infrecuente caso de que la cobertura esteroidea en situaciones de estrés se realice con GC sintéticos, que poseen muy escasa o nula actividad MC, es posible que se requiera un aumento de la dosis de FC.

2.16. ¿Se debe incrementar la dosis de fludrocortisona en los meses de verano?

La humedad y la temperatura ambiental, a través de su efecto en la transpiración, son factores determinantes en la pérdida de sal, de modo que, en condiciones de elevada temperatura y humedad, los valores de aldosterona se incrementan con el fin de compensar la pérdida salina. Por ello se recomienda que los sujetos que residen en países con clima mediterráneo o tropical incrementen en un 50% la dosis de FC durante los meses más calurosos del año⁹¹, si bien la evidencia que sustenta esta recomendación es escasa.

2.17. ¿Cómo se debe actuar en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria e hipertensión arterial?

Los sujetos en tratamiento sustitutivo con MC que desarrollan HTA suponen un reto especial y no hay recomendaciones basadas en la evidencia sobre la actitud más adecuada en estos casos. Como primera medida parece razonable comprobar que las dosis, no solo de FC sino también de GC, son adecuadas. Incluso en ausencia de sobredosificación se puede efectuar una reducción progresiva de la dosis de FC acompañada de una cuidadosa monitorización de los valores de sodio y potasio^{5,91,87}, aunque no se recomienda el cese completo de la medicación⁹¹. Si la HTA persiste, el paciente debe recibir tratamiento antihipertensivo convencional¹²⁸ y evitar, obviamente, los antagonistas del receptor MC (espironolactona y eplerenona). Los valores de ARP deben interpretarse con cautela en pacientes que reciban tratamiento antihipertensivo con fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina.

2.18. ¿Qué fármacos pueden modificar las necesidades de fludrocortisona?

Comparados con el cortisol, los esteroides sintéticos tienen una afinidad reducida por el receptor de MC y, en consecuencia, ejercen una actividad MC escasa (prednisona y prednisolona) o nula (dexametasona). Por ello, los pacientes tratados con GC sintéticos requieren generalmente dosis mayores de FC que los tratados con hidrocortisona.

La progesterona puede incrementar las necesidades de FC debido a su efecto antagonista sobre el receptor de MC. Por el contrario, los progestágenos sintéticos están desprovistos de efecto antagonista sobre el receptor de MC¹²⁹ y, por tanto, no modifican las necesidades de FC. Sin embargo, una excepción es el nuevo progestágeno drospirenona, que está dotado de una actividad anti-MC similar a la de la progesterona¹⁰³.

En los sujetos con una función adrenocortical normal, el tratamiento con litio induce un incremento en los valores de ARP y aldosterona^{130,131}, se ha postulado que esto se debe a una inhibición de la acción de la aldosterona en el túbulo renal¹³⁰. En consonancia con esta hipótesis se han descrito varios casos de pacientes con trastorno bipolar y enfermedad de Addison tratada con GC y MC, que experimentaron signos y síntomas de deficiencia MC coincidiendo con el tratamiento con litio¹³²⁻¹³⁴ y que se resolvieron tras un incremento marcado de la dosis de FC (hasta 5 veces la dosis habitual)^{132,133} o retirada del litio¹³⁴.

Los fármacos que disminuyen los valores de renina pueden reducir la secreción endógena de aldosterona e incrementar las necesidades de FC en pacientes con destrucción parcial de la capa glomerular, los cuales mantienen cierto grado de secreción de aldosterona gracias a unas concentraciones elevadas de renina. Este efecto se ha descrito para bloqueadores beta y antiinflamatorios no esteroideos¹³⁵.

Por último se ha demostrado que la fenitoína puede aumentar los requerimientos de FC, debido probablemente a un incremento en el metabolismo del fármaco⁴⁴.

3. Tratamiento sustitutivo con dehidroepiandrosterona

3.1. ¿Qué es la dehidroepiandrosterona? Recuerdo breve de la fisiología

Las hormonas sexuales provienen de 3 fuentes: gónadas, suprarrenales y conversión periférica. Las suprarrenales producen aproximadamente el 90% de la dehidroepiandrosterona (DHEA). La DHEA pasa a dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) en las suprarrenales e hígado, fundamentalmente. La secreción de DHEA y DHEA-S depende de la edad, siendo el esteroide más abundante al nacimiento, momento en el que disminuye, para aumentar entre los 6 y 10 años (adrenarquía), alcanzando su pico de secreción en adultos jóvenes; posteriormente disminuye de forma progresiva y de una forma variable entre individuos. La secreción de DHEA es estimulada por la ACTH y sigue un ritmo circadiano. Sin embargo, la DHEA-S, de vida media más prolongada, no presenta variaciones diurnas. En adultos son los esteroides más abundantes, si bien no son vitales¹³⁶. No se conocen los factores que modifican su secreción a lo largo de la vida y durante enfermedades intercurrentes¹²⁸.

La DHEA tiene múltiples funciones, no del todo conocidas y alguna de ellas estudiada *in vitro* o en animales: es precursora de esteroides sexuales y de esteroides intermedios; a nivel neurológico funciona como neuroesteroide, precursora de esteroides que modulan la actividad neuronal, e interactúa con distintos receptores de neurotransmisores; en estudios experimentales se ha observado un efecto protector sobre la supervivencia neuronal; tiene efectos directos mediados por la unión a receptores de membrana, estimula la

óxido nítrico sintetasa y tiene efectos en las células musculares lisas¹³⁶ y sobre el sistema inmune¹¹¹; actúa como anti-glucocorticoide^{137,138} y antagoniza la neurotoxicidad inducida por GC en el hipocampo. Su transformación periférica a otros esteroides depende de la presencia en el tejido de la actividad enzimática requerida¹³⁹.

3.2. ¿Cómo están los valores de dehidroepiandrosterona en los pacientes con insuficiencia suprarrenal?

En los pacientes con IAP e IAS hay un déficit marcado de DHEA y DHEA-S. En las mujeres, la contribución de las suprarrenales en la producción de andrógenos es muy importante, a diferencia de lo que ocurre en los varones, en los cuales suele estar conservada la función testicular o reciben tratamiento sustitutivo por hipogonadismo, si lo requieren. Por este motivo, habitualmente los síntomas del déficit de andrógenos suprarrenales son más evidentes en las mujeres.

3.3. ¿Por qué se plantea la necesidad del tratamiento con dehidroepiandrosterona?

Muchos pacientes con IA presentan un empeoramiento de la calidad de vida a pesar del tratamiento sustitutivo estándar con GC y MC. Para resolverlo se ha valorado la posibilidad de necesitar un tratamiento sustitutivo con GC más fisiológico y se ha especulado acerca de la necesidad de realizar tratamiento con DHEA.

Existen resultados discordantes en relación con el tratamiento con DHEA. Con el tratamiento se normalizan los valores de DHEA, DHEA-S (dentro del rango normal para adultos jóvenes) y androstendiona. En mujeres eleva los valores de testosterona y dihidrotestosterona a límites bajos de la normalidad, aumenta el glucurónido de androstanediol a valores más altos de lo normal y desciende la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG)^{137,140,141}. El efecto sobre testosterona y SHBG no se produce en varones^{137,138} ni se ha objetivado en mujeres en otros estudios^{142,143}.

Los efectos del tratamiento podrían depender de la acción directa de la DHEA en el sistema nervioso central, del aumento de la síntesis periférica de andrógenos o de ambos^{137,140}. La mayoría de los estudios se ha realizado en mujeres. En los estudios en los que se ha valorado el efecto del tratamiento en varones y este ha sido positivo se postula un efecto no androgénico de este. En los pacientes en los que mejora la depresión o ansiedad podría relacionarse con el efecto de la DHEA como neuroesteroide^{137,140}.

Aunque múltiples estudios sugieren un beneficio en la calidad de vida relacionada con la salud y la sexualidad, la DHEA no forma parte del tratamiento sustitutivo rutinario y se requieren grandes ensayos fase III para establecer su papel.

A menudo, los resultados disponibles no son plenamente consistentes, lo que puede estar en relación con los siguientes factores: deberían analizarse ambos sexos por separado, dado el impacto diferente en cuanto al déficit de andrógenos, que la IA tiene según el sexo; son necesarios estudios suficientemente prolongados (en algún estudio los beneficios se observaron a largo plazo) y potentes para valorar el papel real de la DHEA en el tratamiento de estos pacientes, y en estudios centrados en calidad de vida relacionada con la salud, es indispensable seleccionar pacientes que la ten-

gan deteriorada. Además son necesarios estudios en los que se utilicen instrumentos específicos validados para la IA y en los que se valore la dosis óptima del tratamiento, la edad de los pacientes en los que estaría indicado y la dosis según edad^{136,139,140,144,145}.

3.4. ¿Qué efectos sobre la calidad de vida y la sexualidad tiene el tratamiento con dehidroepiandrosterona?

Los datos publicados son discordantes. Varios ensayos clínicos sugieren que el tratamiento con DHEA, en mujeres con IAP e IAS, puede ser beneficioso para mejorar el humor, el bienestar psicológico, la fatiga, depresión, ansiedad o sexualidad, en mayor o menor medida^{137-140,142,146-148}, aunque varios de ellos no obtuvieron resultados positivos en alguno de los síntomas referidos (p. ej., en los ensayos de Hunt, Gurnell y van Thiel, no se objetivó mejoría en la sexualidad, pero sí otros beneficios más o menos marcados). Algunos autores han descrito efectos psicológicos beneficiosos también en varones^{137,138,146,147}, no observados por otros¹⁴⁸. Otros estudios no han demostrado beneficios^{145,150,151}.

El metaanálisis de Alkatib et al, que evalúa el efecto del tratamiento con DHEA en la calidad de vida, la depresión, la ansiedad y la sexualidad, incluye 10 estudios aleatorizados realizados en pacientes, la mayoría mujeres, con IAP o IAS entre 1999 y 2008^{139-142,145-148}. El tratamiento con DHEA (en la mayoría de los estudios 50 mg/día durante 3 a 12 meses; en el estudio de Johannsson dosis de 20-30 mg/día y en el de Lovas 25 mg) mejoró discretamente la calidad de vida relacionada con la salud y la depresión. De los ensayos que evaluaron el efecto del tratamiento sobre la depresión, el que utilizó menos de 50 mg obtuvo un efecto significativamente menor que los que emplearon 50 mg. Los efectos beneficiosos observados sobre la ansiedad y sexualidad no fueron estadísticamente significativos¹⁴⁴.

No hay datos sobre el efecto de este tratamiento en mujeres con déficit aislado de ACTH¹⁰⁰.

3.5. ¿Qué efecto tiene el tratamiento con dehidroepiandrosterona sobre los valores del factor de crecimiento insulínico tipo I?

Los resultados sobre el efecto en las concentraciones de factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) son discordantes en los estudios realizados^{136,147}. Se ha descrito un aumento en mujeres con IAP¹⁴¹ así como en mujeres con IAS en tratamiento con GH, efecto no observado en varones, por lo que se ha relacionado con un efecto androgénico del tratamiento con DHEA^{136,147}. También se ha observado una disminución de la dosis requerida de GH en mujeres con hipopituitarismo tratadas con DHEA, en las que se planteó mantener unos valores estables de IGF-I durante el estudio¹³⁵. Otros estudios no objetivaron efectos en los valores de IGF-I ni en enfermedad de Addison/IAP^{138,139,146} ni en IAS^{139,140,142,145}.

3.6. ¿Qué efectos tiene el tratamiento con dehidroepiandrosterona sobre el vello corporal?

Uno de los posibles efectos secundarios del tratamiento es el aumento del vello corporal¹³⁷⁻¹⁴⁰. Los efectos androgénicos descritos son en general leves¹⁴⁰.

En algunos estudios, el tratamiento con DHEA produjo la reaparición del vello púbico y axilar, efecto que en general se considera beneficioso⁹². Se ha objetivado un aumento del vello púbico tanto en niñas y mujeres jóvenes¹⁴⁸ como en mujeres adultas¹³⁹ con hipopituitarismo. Se ha descrito un aumento del vello axilar en mujeres con enfermedad de Addison tratadas con DHEA¹³⁸.

3.7. ¿Qué efectos tiene el tratamiento con dehidroepiandrosterona sobre los marcadores vasculares, el metabolismo lipídico y de la glucosa?

Los estudios realizados no han demostrado cambios cardiovasculares ni en la función endotelial^{152,153}.

En relación con el efecto sobre el perfil lipídico, algunos estudios han constatado una reducción del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en pacientes con IAP¹³⁹ e IAS^{154,155} y reducción de apolipoproteína A-1 en IAS¹⁵⁵; otros estudios describen reducciones de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, cHDL y triglicéridos en IA de distintas causas¹⁵⁴, y hallazgos similares en IAP, con un perfil de lipoproteínas desfavorable¹⁵⁴. Otros autores no observaron cambios en el perfil lipídico en IAP¹³⁷.

Los datos sobre el efecto del tratamiento con DHEA sobre el metabolismo hidrocarbonado son también discordantes. Algunos estudios no objetivaron cambios en la sensibilidad a la insulina en IAP¹⁵⁴ ni en IAS^{150,154}. Sin embargo, otros autores han descrito un aumento a la sensibilidad de la insulina con el tratamiento con DHEA en pacientes con IA de distintas causas¹⁵⁴.

3.8. ¿Qué efectos tiene el tratamiento con dehidroepiandrosterona sobre la composición corporal y el hueso?

En general, no se han observado efectos beneficiosos a nivel óseo del tratamiento con DHEA en pacientes con IAP^{137,143} o IAS¹³⁹, aunque podría estar en relación con la corta duración del tratamiento (3-6 meses). Solo un estudio demostró una reversión de la pérdida de la masa ósea en el cuello femoral tras doce meses de tratamiento, efecto no objetivado a otros niveles¹³⁸. Los efectos del tratamiento con DHEA sobre la composición corporal no son consistentes: mientras que algunos estudios demuestran un aumento de la masa grasa^{138,143} otros no objetivan este efecto^{137,141}.

3.9. ¿Qué efectos ejerce el tratamiento con dehidroepiandrosterona sobre el sistema inmune?

Aunque se necesitan más estudios a largo plazo parece que el tratamiento con DHEA tiene un efecto beneficioso inmunomodulador¹⁵⁶.

3.10. ¿Cuáles son los efectos secundarios del tratamiento con dehidroepiandrosterona?

Algunos de los estudios publicados recogieron efectos secundarios comunes del tratamiento con andrógenos, en general leves y transitorios: piel grasa, hirsutismo, acné, caída del cabello, prurito en el cuero cabelludo y aumento de la

sudoración y olor corporal^{137,139,140,150,144,146}. En algunos pacientes, los efectos secundarios justificaron la reducción de la dosis del tratamiento (a 25-30 mg)^{38,140}. Otros autores no refirieron efectos secundarios^{140,142}. Se han descrito otros efectos del tratamiento, como el descenso del cHDL^{139,140}, referido como transitorio por Johannsson et al¹³⁹, y la elevación leve y transitoria de transaminasas¹⁴⁰, no observados en otros estudios^{137,138,139,145}. Aunque no se han comunicado efectos adversos graves, no se ha establecido la seguridad a largo plazo del tratamiento con DHEA¹⁴⁴.

3.11. ¿Hay contraindicaciones del tratamiento con dehidroepiandrosterona?

Ya que la DHEA es precursora de hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos), el tratamiento podría estar contraindicado en pacientes con enfermedades hormonodependientes, como el cáncer de mama¹⁴⁰ y el cáncer de próstata.

3.12. ¿Cuál es la recomendación actual sobre el tratamiento con dehidroepiandrosterona: a quién y a qué dosis?

No hay evidencia suficiente para recomendar el tratamiento con DHEA en todos los pacientes con IA, especialmente en varones. Puede valorarse el tratamiento con DHEA en los pacientes con IAP o IAS que presenten un importante empeoramiento en el humor, sensación de bienestar o de la sexualidad (cuantificados con cuestionarios validados), a pesar de un tratamiento sustitutivo adecuado, GC y MC, especialmente en mujeres¹⁴⁴.

La dosis inicial es de 25-50 mg, dosis única por la mañana y se ajustará según la respuesta clínica (mejoría de la libido, sensación de bienestar y efectos secundarios del tratamiento) y los controles analíticos (v. en apartado 3.13). Arlt et al recomiendan iniciar el tratamiento con 25 mg y aumentar a 50 mg en 2 a 4 semanas, indicando a las pacientes disminuir la dosis a la mitad si presentan efectos secundarios androgénicos en la piel que persistan más de 1 semana⁹¹. Las mujeres podrían beneficiarse de dosis menores tras la menopausia^{145,146}.

La duración del tratamiento debe ser de un mínimo de 4-6 meses. Si no hay un beneficio clínico evidente a los 6 meses o aparecen efectos adversos del tratamiento, este se interrumpe¹⁰⁰.

El tratamiento es experimental, por lo que se deben explicar con detalle sus riesgos potenciales.

La DHEA no está comercializada como fármaco suficientemente controlado y esto dificulta el tratamiento.

3.13. ¿Cómo se monitoriza el tratamiento con dehidroepiandrosterona?

Se realiza según la clínica, los efectos secundarios del tratamiento y la determinación de DHEA-S. El objetivo para el valor de DHEA-S es, para algunos autores, alcanzar un valor medio para la normalidad de adultos jóvenes^{91,143} y para otros, valores normales según la edad^{111,128}. Algunos autores recomiendan determinar, en mujeres, androstenediona, testosterona y SHBG, además de DHEA-S^{92,111}.

Una parte importante de la DHEA-S se genera en el hígado por acción de la sulfotransferasa. Si esta está inhibida, por

ejemplo por citocinas, puede estar disminuido el valor de DHEA-S con valores normales o elevados de DHEA. Esto puede ocurrir en la sepsis¹³⁶.

3.14. ¿Puede emplearse testosterona en mujeres como tratamiento del hipoandrogenismo en la insuficiencia suprarrenal?

Miller et al han descrito efectos beneficiosos sobre la densidad ósea, composición corporal y función neuroconductual en mujeres con hipopituitarismo tratadas con testosterona (parches con liberación de 300 µg/día)¹⁴⁹. La testosterona transdérmica puede ser una opción al tratamiento⁹². No se ha comparado el tratamiento con testosterona y DHEA. La DHEA, además de ser precursora de andrógenos, tiene efectos como neuroesteroide e inmunomodulador⁹². Debe estudiarse el tratamiento con testosterona en pacientes con enfermedad de Addison antes de ser recomendado¹²⁸. No se ha establecido la seguridad a largo plazo del tratamiento con testosterona¹²⁸.

4. Seguimiento crónico de los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria e insuficiencia suprarrenal secundaria

Además de la monitorización de los fármacos empleados, ya referida en los epígrafes correspondientes, los pacientes con IAP e IAS requieren en su seguimiento algunas consideraciones que se explican a continuación.

4.1. ¿Cómo se valora la calidad de vida?

En los pacientes con IA se ha descrito reducción de la vitalidad y en la percepción de bienestar, así como un aumento de la preocupación por el estado de salud, si bien los resultados se basan en cuestionarios no específicos para la enfermedad¹⁰³. Se ha desarrollado un cuestionario específico, AddiQoL, para pacientes con IAP, que puede ser útil para valorar la calidad de vida en ensayos clínicos y en el seguimiento de los pacientes. Valora 30 cuestiones y tiene una versión reducida con 8 cuestiones^{84,85}.

4.2. ¿Debe valorarse la densidad ósea?

Se han descrito resultados controvertidos en relación con la DMO en estos pacientes¹⁰³.

La osteoporosis es más frecuente en pacientes tratados con dosis de hidrocortisona ≥ 30 mg/día. Dosis menores de tratamiento no afectan la DMO, por lo que en los pacientes tratados con dosis adecuadas, no es necesario realizar controles de esta de forma rutinaria^{92,102}.

Es importante evitar dosis excesivas del tratamiento. Actualmente se recomienda, en general, no exceder la dosis de 20-25 mg/día de hidrocortisona (dosis recomendada: en IAS 15-20 mg/día, en IAP 20-25 mg/día). En los pacientes tratados con dosis mayores, pacientes con riesgo adicional de osteoporosis (historia familiar, antecedente de fracturas, hipogonadismo, mujeres tras la menopausia) o duración prolongada de la enfermedad, y por ello mayor probabilidad de haber recibido tratamiento con dosis elevadas, debe valorarse la DMO⁸⁹. En cualquier caso, en el consenso europeo

sobre el manejo de la enfermedad de Addison, publicado recientemente, se recomienda realizar controles de DMO cada 3-5 años¹⁵⁷.

4.3. ¿Deben controlarse los factores de riesgo cardiovascular?

La mortalidad está aumentada en los pacientes con IAP, fundamentalmente por patología infecciosa, cardiovascular y cáncer y en los pacientes con IAS, por patología cardiovascular⁸⁸. En ambas, la causa más frecuente del aumento de mortalidad es la patología cardiovascular⁶⁸. Según el estudio de Filipsson et al, realizado en pacientes con hipopituitarismo, el perfil de riesgo cardiovascular está relacionado con la dosis diaria de hidrocortisona. Los pacientes en tratamiento sustitutivo por IA tuvieron una circunferencia de cintura mayor, así como colesterol total, triglicéridos y HbA_{1c} más elevados que los pacientes que no requerían dicho tratamiento. Además, los casos nuevos de ictus, infarto de miocardio y diabetes se presentaron en el grupo de pacientes en tratamiento con GC. Sin embargo, si la dosis de hidrocortisona empleada era ≤ 20 mg, las alteraciones metabólicas no diferían de las presentadas en los pacientes que no requerían GC⁷¹.

El ritmo circadiano de la secreción de cortisol puede ser responsable en parte de las variaciones diurnas fisiológicas de la tolerancia a la glucosa. Imitar este ritmo con el tratamiento con hidroaltesona puede ser fundamental para mantener la homeostasis de la glucosa⁶⁸.

Como ya se ha mencionado, en los pacientes con IAP que presentan HTA, el primer paso es valorar la posibilidad de sobredosificación de MC y GC y disminuir la dosis de FC. Si no hay datos de sobredosificación del tratamiento, los pacientes deben ser tratados por su HTA de forma convencional, evitando fármacos como la espirolactona y la eplerenona, que son antagonistas de la aldosterona.

Si bien es importante evitar la sobredosificación del tratamiento con GC, también se debe evitar la infradosificación, por el propio riesgo de la IA y aumento de mortalidad por ella⁶⁸.

Aunque no hay recomendaciones concretas sobre objetivos en el control de factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes, ni evidencia de que dicho control mejore el pronóstico cardiovascular, parece prudente recomendar, además de optimizar el tratamiento sustitutivo, incidir sobre el control de los factores de riesgo cardiovascular.

4.4. ¿Qué efectos oculares tiene el tratamiento con glucocorticoides?

El riesgo de catarata y glaucoma está aumentado en los pacientes tratados con GC y es dependiente de la dosis¹⁵⁸.

En el estudio de Li Voon Chong et al, realizado en 17 pacientes con IAP o IAS, sin antecedentes de hipertensión intraocular o glaucoma, se comparó el efecto sobre la presión intraocular de las dosis de hidrocortisona en la mañana de 20 y 10 mg. La dosis de 10 mg se asoció con un perfil de presión intraocular durante el día más fisiológico. Un aumento marcado del cortisol circulante puede producir un aumento de la presión intraocular unas 4 h después¹⁵⁹.

4.5. ¿Existen recomendaciones sobre vacunación en los pacientes con insuficiencia suprarrenal?

No hay una recomendación específica sobre vacunación en pacientes con IA. Dado el riesgo que las infecciones suponen en estos pacientes, es aconsejable ofrecer la vacunación contra la gripe y el pneumococo, así como las vacunas específicas para viajar, pero esta recomendación no se basa en una evidencia estricta¹²⁸. Lo que sí está establecido es la necesidad de realizar un tratamiento precoz y agresivo de las infecciones, además de aumentar la dosis de GC⁸⁷.

En los pacientes en tratamiento con dosis altas de GC por otras patologías se administrarán las vacunas recomendadas para pacientes inmunodeprimidos.

4.6. ¿Debe realizarse cribado de otras enfermedades autoinmunes en los pacientes con enfermedad de Addison de etiología autoinmune?

Como ya se ha hecho referencia en apartados anteriores, se detectan otras enfermedades autoinmunes en dos tercios de los pacientes diagnosticados de IA por enfermedad de Addison de origen autoinmune. No existe un consenso sobre el cribado que de ellas se debe realizar. La determinación de anticuerpos puede ayudar a predecirlas. Se debe controlar anualmente la función tiroidea, los datos de malabsorción intestinal (valorando realizar la determinación de vitamina B₁₂, anticuerpos de la enfermedad celíaca), el ciclo menstrual en las mujeres y la glucosa/HbA_{1c}^{89,92}.

Los familiares de estos pacientes tienen un riesgo aumentado de presentar IA autoinmune, por lo que debe evaluarse en ellos los síntomas de hipocortisolismo⁸⁹.

4.7. ¿En qué consiste la educación del paciente y su familia?

Es uno de los factores principales en el manejo crónico de la IA, ya que la actitud adecuada del paciente en situaciones especiales puede evitar una crisis suprarrenal. El paciente debe conocer:

1. La naturaleza del déficit hormonal y el motivo por el que necesita tratamiento.
 2. El tratamiento de mantenimiento y los ajustes del tratamiento con enfermedades intercurrentes.
 3. Cuándo consultar con el médico.
 4. Cuándo y cómo debe inyectarse GC.
 5. Precauciones de emergencia:
- A. A todos los pacientes se les debe recomendar que lleven una pulsera o placa en el cuello con el diagnóstico de la enfermedad, y es recomendable que dispongan de una tarjeta de emergencias, con información sobre la causa de la enfermedad, el tratamiento habitual y el que debe administrarse en caso de emergencia⁸⁷⁻⁸⁹.
- B. Cada paciente debe disponer de un *set* o equipo de emergencia que incluya: un GC inyectable (viales de 100 mg de hidrocortisona o viales de 4 mg de dexametasona), viales de suero salino al 0,9% (si es posible) y je-

ringas. Se debe instruir al paciente y a uno o más de sus familiares en cómo han de preparar e inyectar la medicación, ya sea i.m. o s.c., si al paciente le ocurre algo de lo siguiente:

- Una herida con pérdida sustancial de sangre o una fractura.
- Náuseas o vómitos o incapacidad para tolerar medicaciones orales.
- Síntomas de IA aguda (IAA).
- Si el paciente está inconsciente.

Se debe aconsejar al paciente que tenga un umbral bajo para inyectar el GC, es imprescindible en pacientes que viajan o que viven en áreas con acceso limitado a la asistencia médica.

En las revisiones se comprobará que el paciente conoce y cumple las normas recomendadas.

Dado que hay fármacos que aceleran el aclaramiento del cortisol y su empleo hace necesario modificar la dosis del tratamiento con GC⁸⁹, el médico responsable de estos pacientes debe conocer las posibles interacciones con el tratamiento y sería recomendable que los pacientes informen sobre su enfermedad antes de iniciar nuevos tratamientos.

4.8. ¿Es posible predecir las necesidades de esteroides en situaciones de estrés?

Dada la gran variación en la producción de cortisol en pacientes sanos sometidos a estrés, es difícil predecir de forma exacta las necesidades de esteroides durante estas circunstancias. En la tabla 15 se resumen las recomendaciones para ajustar la dosis de GC en relación con el estrés^{103,127}.

4.9. ¿Cuáles son las recomendaciones sobre el tratamiento para la realización de ejercicio?

Los pacientes con IA que realizan una actividad física regular, habitual y limitada en el tiempo generalmente no necesitan ajuste de dosis de GC y MC. En el caso de un ejercicio inusual, intenso o prolongado puede ser necesario un incremento de la dosis de hidrocortisona y de la ingesta de sal. Para correr una carrera, como una maratón, se puede dar una dosis extra de 5 mg antes de esta. Se deben dar ingestas adicionales de líquidos y sal en condiciones de mucho calor o durante la actividad física intensa para reemplazar las pérdidas por el sudor. A los pacientes que planeen realizar un ejercicio intenso o prolongado se les aconseja probar el régimen de sustitución propuesto antes del evento. De cualquier forma, no hay estudios sistemáticos de sustitución del tratamiento durante la actividad física extenuante¹⁵⁸.

4.10. ¿Con qué frecuencia se deben realizar revisiones?

Los pacientes con el diagnóstico de IA realizarán un seguimiento regular en un centro especializado cada 6-12 meses⁹². Esta frecuencia se adaptará a las características y distintas situaciones de cada paciente. En la tabla 14 se resumen las recomendaciones sobre la monitorización del tratamiento y el seguimiento crónico.

Tabla 15 Recomendaciones para un incremento de la dosis de hidrocortisona en pacientes con insuficiencia suprarrenal en diferentes condiciones

Cirugía, procedimientos invasivos o dentales y parto		
Procedimiento	Necesidades preoperatorias	Necesidades postoperatorias
Cirugía mayor con tiempo de recuperación largo (p. ej., cirugía intraabdominal, cirugía cardíaca)	100 mg de hidrocortisona i.v. justo antes de la anestesia	El primer día 100 mg de hidrocortisona cada 8 h o perfusión i.v. continua 200-300 mg/24 h. Tras el procedimiento no complicado disminuir la dosis gradualmente (30%) cada día, hasta la dosis de mantenimiento
Cirugía mayor con recuperación rápida (recambio articular, cesárea)	100 mg de hidrocortisona i.v. o i.m. justo antes de la anestesia	Hidrocortisona 50 mg cada 8 h i.v. el día de la cirugía, disminuir a la mitad en las siguientes 24 h y volver a la dosis sustitutiva habitual en los días siguientes
Parto	Durante el trabajo de parto: hidrocortisona i.v. 25 mg cada 6 h. Si este es prolongado 100 mg/8 h o perfusión continua (200-300 mg/24 h) hasta el parto	Doblar la dosis oral durante 24-48 h tras el parto, después reducir a la dosis normal
Cirugía menor (p. ej., cataratas, hernia). Cirugía dental mayor: extracción dental con anestesia general	100 mg de hidrocortisona i.v. o i.m. justo antes de la anestesia	Doblar la dosis oral durante 24 h ^a , después volver a la dosis normal
Cirugía dental menor: endodoncia	Dosis extra por la mañana 1 h antes de la cirugía	Doblar la dosis oral durante 24 h ^a , después volver a la dosis normal
Procedimiento dental menor: empaste	Normalmente no se requiere	Dosis extra (p. ej., 20 mg hidrocortisona) si síntomas de hipocortisolismo ^b
Procedimientos intestinales invasivos que requieren laxantes (p. ej., colonoscopia, enema opaco)	Valorar ingreso en el hospital la noche previa administrando 100 mg de hidrocortisona i.v. o i.m. y fluidos, repetir la dosis antes del procedimiento	Doblar la dosis oral durante 24 h ^a , después volver a la dosis normal
Otros procedimientos invasivos (p. ej., endoscopia, arteriografía)	100 mg de hidrocortisona i.v. o i.m. justo antes del procedimiento	Doblar la dosis oral durante 24 h ^a , después volver a la dosis normal
<i>Enfermedad intercurrente, estrés psicológico y ejercicio físico</i>		
Enfermedad febril menor (p. ej., resfriado común, infección viral respiratoria)		Doblar la dosis oral ^a . Disminuir a la dosis de mantenimiento en 2-3 días después de resuelta la enfermedad. No cambiar dosis de MC
Vómitos persistentes o diarrea o ambos (p. ej., gastroenteritis)		Hidrocortisona 50 mg/12 h i.m. o i.v. Considerar ingreso en hospital
Enfermedad médica grave (como sepsis grave, infarto de miocardio, pancreatitis) o traumatismo grave		Inyección i.v. 50-100 mg cada 8 h o perfusión i.v. continua 150-300 mg/24 h, disminuyendo a la mitad cada día cuando se produzca la mejoría
Estrés de corta duración: examen, entrevista		No es necesario el incremento de dosis
Estrés es prolongado y severo (duelo de un familiar, depresión aguda)		Considerar una dosis adicional de hidroaltesona
Trabajo a turnos		Adaptar dosis de hidrocortisona con el ciclo sueño-vigilia
Ejercicio físico		No es necesario incrementar la dosis para ejercicio de corta duración. Incrementar la dosis en 5-10 mg antes de ejercicio sostenido o vigoroso (maratón, partido fútbol) ^b

i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; MC: mineralocorticoides.

^aSi se sigue tratamiento con Plenadren®, el aumento de la dosis diaria total se debe hacer administrando la dosis de mantenimiento 2 o tres veces al día a intervalos de 8 h.

^bSi se sigue tratamiento con Plenadren® puede ser necesario hidrocortisona de liberación inmediata extra, sobre todo por las tardes/noche. Adaptada de referencias 102, 126 y 156.

5. Manejo de los pacientes en tratamiento crónico con dosis suprafisiológicas de glucocorticoides (insuficiencia suprarrenal terciaria)

5.1. ¿Qué actitud se debe seguir con los pacientes en tratamiento crónico con glucocorticoides en los que se plantea suspenderlo?

Se utiliza tratamiento con GC de forma crónica por su efecto antiinflamatorio o su actividad inmunosupresora. La suspensión del tratamiento debe ser cuidadosa, para evitar la recurrencia de la enfermedad de base y para evitar el déficit de GC derivado de la supresión del eje HHA provocada por el tratamiento⁵⁷.

Se plantea suspender el tratamiento crónico con GC cuando se ha obtenido el beneficio terapéutico deseado, cuando no se produce el beneficio esperado o por efectos secundarios serios o no controlados con tratamiento, como la osteoporosis o la HTA. Hay dos complicaciones que requieren una inmediata suspensión o reducción del tratamiento a dosis fisiológicas: la psicosis aguda inducida por esteroides, que no responde al tratamiento antipsicótico, y la úlcera corneal inducida por herpesvirus, por el riesgo de perforación corneal y ceguera⁵⁷.

5.2. ¿Qué pacientes tienen riesgo de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal?

El riesgo de presentar supresión del eje HHA se clasifica en probable, intermedio/incierto e improbable según las características del tratamiento recibido. Según el riesgo se decidirá la actitud a seguir (tabla 9)^{57,58}.

Existe variabilidad interindividual en la cinética de los GC, por lo que unos pacientes pueden tener más sintomatología al suspender el tratamiento que otros. Aunque la potencia, la dosis y la duración del tratamiento con GC son importantes, no son predictores perfectos para establecer el riesgo de la supresión del eje HHA⁵⁷. Es infrecuente la supresión del eje HHA con dosis de prednisona < 5 mg/día⁵⁷ (tabla 10).

5.3. ¿Cómo se estima la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal?

Se debe realizar evaluación del eje cuando el paciente recibe tratamiento con una dosis ≤ 5 mg de prednisona/día, y presenta dificultad para reducir más la dosis, por síntomas no relacionados con la enfermedad de base. El método más empleado es el test de ACTH. Furst et al recomiendan realizar el test con dosis bajas de ACTH⁵⁷.

5.4. ¿Qué pautas se pueden emplear para suspender un tratamiento crónico con glucocorticoides?

Hay poca evidencia para recomendar una pauta concreta. En los pacientes tratados con GC durante menos de 3 semanas, incluso a dosis altas, Furst et al recomiendan suspender el tratamiento sin necesidad de pauta de descenso. Sin embargo, en pacientes frágiles o gravemente enfermos puede procederse de una forma más cautelosa⁵⁷.

En los pacientes tratados con GC de forma más prolongada, que tienen aspecto cushingoide o reciben tratamiento con GC por la noche, Furst et al proponen una pauta de descenso gradual de la dosis de prednisona, basada en la experiencia y considerando el estado de salud del paciente, su edad, la estabilidad de la enfermedad de base y el régimen terapéutico utilizado. Disminuyen un 10-20% de la dosis cada 1 a 4 semanas, según la clínica del paciente. La pauta propuesta es la siguiente:

- 5 a 10 mg/día cada 1-2 semanas, si la dosis inicial de prednisona es > 40 mg/día (u otro GC a dosis equivalente).
- 5 mg/día cada 1-2 semanas, con dosis de prednisona entre 40 y 20 mg/día.
- 2,5 mg/día cada 2-3 semanas, con dosis de prednisona entre 20 y 10 mg/día.
- 1 mg/día cada 2-4 semanas, con dosis de prednisona entre 10 y 5 mg/día.
- 0,5 mg/día cada 2-4 semanas, con dosis de prednisona ≤ 5 mg/día. Esto puede hacerse alternando dosis diarias (p. ej., 5 mg el día 1, 4 mg el día 2).

Otras posibilidades son: utilizar pautas con disminución de dosis en el día alterno o indicar un descenso progresivo de hidrocortisona, que se podría suspender al presentar un cortisol basal > 10 µg/dl, pudiendo ser necesario utilizar GC en situaciones de estrés, como en infecciones⁵⁷.

Alves et al publicaron las recomendaciones en la práctica clínica para la suspensión del tratamiento con GC en niños¹⁶⁰.

6. Crisis adrenal

La IAA o CA es una emergencia médica que amenaza la vida y que requiere ingreso urgente en el hospital para la administración parenteral de GC y cristaloides¹⁶¹. Casi la mitad de los pacientes con enfermedad de Addison debutan de forma aguda con una CA⁵. Su frecuencia es de 6,3 crisis por 100 pacientes-año, siendo más común en IAP (6,6 en IAP y 5,8 en IAS)¹⁶¹.

6.1. ¿Qué circunstancias pueden precipitar una crisis adrenal?

Los factores precipitantes más comunes son las infecciones, particularmente infecciones gastrointestinales (que cursan con vómitos y/o diarrea), y fiebre (45%), así como cirugía, dolor intenso, heridas, infarto de miocardio, reacciones alérgicas severas, hipoglucemias severas en pacientes diabéticos, estrés emocional importante y embarazo. Otras causas pueden ser la actividad física extenuante, un cambio climático con exposición a un calor inusual y la suspensión del tratamiento sustitutivo GC en pacientes pobremente educados o poco cumplidores. A veces no se encuentra una causa clara (el 6,6% en IAP y el 12,7% en IAS)^{161,162}.

6.2. ¿Cómo se manifiesta?

La CA suele presentarse de forma súbita. Los síntomas pueden incluir: náuseas, vómitos, dolor abdominal (a veces con irritación peritoneal), dolores musculares o calambres,

fiebre sin otros signos de infección y deshidratación que lleva a hipotensión o shock que responde de forma pobre a fluidos y a medicaciones inotrópicas. No es infrecuente la alteración cognitiva (confusión, pérdida de conciencia o coma). Los hallazgos bioquímicos son hiponatremia, en IAP hipercaliemia y azotemia causada por fallo prerenal, e hipoglucemia no explicada sobre todo en niños. El recuento plasmático a menudo revela anemia, linfocitosis y eosinofilia.

6.3. ¿Cómo se trata la crisis adrenal?

6.3.1. Medidas de emergencia en las primeras 24 h^{103,107,163}

6.3.1.1. ¿Qué medidas de emergencia se deben implementar en las primeras 24 h?

1. Establecer una vía i.v. de calibre grueso.
2. Extraer sangre para determinación de electrolitos, creatinina y glucosa plasmáticas y medición rutinaria de cortisol y ACTH en plasma, previo a la administración de corticosteroides. No esperar a los resultados de laboratorio.
3. Perfundir de 2 a 3 l de salino fisiológico (0,9% de NaCl); si el paciente está en shock: 1.000 ml durante la primera hora, 500 ml durante la segunda hora y posterior administración guiados por la monitorización hemodinámica frecuente (PVC) y medida de los electrolitos en plasma, para evitar la sobrecarga iatrogénica de fluidos. Administrar también suero glucosado para prevenir la posible hipoglucemia.
4. Glucocorticoide i.v.:
 - En un paciente sin diagnóstico previo de IA se prefiere dexametasona: un bolo i.v. de 4 mg en 1 a 5 min y cada 12 h después, en lugar de hidrocortisona, porque no es medido por ensayos de cortisol plasmático.
 - Para pacientes con el diagnóstico ya conocido de IA usar dexametasona (bolo de 4 mg i.v.) o preferiblemente hidrocortisona i.v., 100 mg inmediatamente y después en perfusión continua (200-300 mg de hidrocortisona durante 24 h en glucosado al 5%). Si no es posible la vía i.v. se debe utilizar la vía i.m. con bolos de 100 mg cada 6-8 h⁹².
 - La sustitución del MC no es necesaria de forma aguda, porque los efectos de retención de sodio tardan varios días en aparecer y la sustitución de sodio adecuada puede realizarse únicamente con salino i.v. De todas formas, en pacientes con IAP conocida con potasio > 6,0 mEq/l, se prefiere la hidrocortisona por su actividad MC al saturar la 11bHSD (40 mg de hidrocortisona equivale a 0,1 mg de FC).
5. Utilizar otras medidas de soporte dependiendo de la severidad de la enfermedad intercurrente, admisión en una unidad de cuidados intensivos, profilaxis de la úlcera de estrés gástrica, heparina a bajas dosis y tratamiento antibiótico según las necesidades.

Si la razón de la situación clínica del paciente es la IA debe observarse una mejoría clínica, especialmente en la PA, en las primeras 4-6 h¹¹¹.

6.3.1.2. Cuando hay hiponatremia, ¿a qué ritmo debe ser corregida?

Al igual que en otras situaciones en que se produce hiponatremia debemos ser cautos con su corrección. Aunque las recomendaciones pueden variar en función de las circunstancias del paciente, de la rapidez de la instauración de la hiponatremia, de la edad y del estado nutricional del paciente, se recomienda una corrección no superior a 10 mmol/l en las primeras 24 h y 18 en las primeras 48 (incluso no superior a 6-8 mmol/l y 14-16 mmol/l en las primeras 24 y 48 h, respectivamente, en casos de mayor riesgo, como mujeres, ancianos, niños y pacientes desnutridos). Por lo tanto es recomendable monitorizar los electrolitos estrechamente las primeras 24-48 h y, si la velocidad de corrección excede la recomendada, no dudar en aumentar el ritmo de perfusión de los glucosados y pautar puntualmente desmopresina i.v. o s.c. 1-2 µg.

6.3.2. Medidas subagudas tras la estabilización del paciente

6.3.2.1. ¿Qué medidas debemos instaurar tras la estabilización del paciente?

1. Continuar con suero salino fisiológico (0,9%) a una velocidad menor en las siguientes 24 a 48 h.
2. Investigar y tratar posibles causas precipitantes de la CA.
3. Realizar una prueba de estimulación corta con ACTH para confirmar el diagnóstico de IA, si el paciente no está diagnosticado.
4. Determinar el tipo de IA y su causa, si aún no se conoce.
5. Disminuir gradualmente la dosis de glucocorticoide hasta la dosis de mantenimiento oral, durante 3 a 4 días, si lo permite la enfermedad o complicación precipitante.
6. Comenzar la sustitución MC con FC, 0,1 mg diario por vía oral, cuando se detenga la perfusión de suero salino y la dosis de hidrocortisona sea < 50 mg/día.

6.3.2.2. ¿Cómo podemos evitar la crisis adrenal?

Seguir las recomendaciones referidas en el apartado del seguimiento crónico, educación del paciente. Debería reforzarse la educación del paciente para enseñarle a que incremente la dosis de esteroides durante las enfermedades intercurrentes, vómitos, heridas u otros factores estresantes y la necesidad de buscar ayuda médica antes de que el paciente alcance un estado en que sea incapaz de cuidar de sí mismo. Un consumo bajo de sal y la infrasustitución crónica de MC podrían ser la causa de CA recurrentes. Debería investigarse si está implicado un cumplimiento terapéutico inadecuado o alteraciones psiquiátricas subyacentes¹⁵⁷.

7. Circunstancias especiales

7.1. Embarazo

7.1.1. ¿Cuándo se debe sospechar una insuficiencia suprarrenal en el embarazo?

La rareza de la IA durante el embarazo radica en el hecho de que en el caso de la IAP de origen autoinmune se asocia con anovulación crónica conduciendo a alteraciones de la fertilidad; mientras que en la IAS, debido al hipopituitarismo en caso de que exista, el déficit de GH juega un papel en reducir las tasas de embarazo.

El diagnóstico de IAP debe plantearse en una mujer embarazada con náuseas persistentes, hipotensión y cansancio importante, sobre todo si tiene una historia personal o familiar de enfermedad endocrina autoinmune. Al principio del embarazo, los síntomas y signos de una crisis adrenal pueden confundirse con una hiperemesis gravídica^{164,165}.

7.1.2. ¿Cómo realizar el diagnóstico?

Si se sospecha IAP se deben extraer muestras pareadas de cortisol y ACTH y, si es posible, realizar un test de estimulación con ACTH, antes de iniciar el tratamiento sustitutivo con hidroaltesona. No están bien establecidos los valores de normalidad del cortisol, ni la respuesta a los tests de estímulo del eje HHA durante el embarazo. Debido a la producción hepática de CBG inducida por los estrógenos, el embarazo se asocia fisiológicamente con un incremento gradual y pronunciado de dicha proteína y, por lo tanto, del cortisol total plasmático. Durante el último trimestre, el cortisol libre también aumenta. Las causas del aumento del cortisol libre biodisponible pueden ser: la síntesis y liberación placentaria de CRH y ACTH biológicamente activa, la desensibilización pituitaria al *feedback* del cortisol y la respuesta hipofisaria incrementada a los factores liberadores de ACTH. Teniendo en cuenta este incremento del cortisol y CLU^{166,167} se ha propuesto que valores de cortisol basales < 11, 16,3 y 22 µg/dl durante el primer, segundo y tercer trimestres, respectivamente, deberían hacer sospechar una IA. Para el test de ACTH, los puntos de corte propuestos son 25, 29 y 32 µg/dl para el primer, segundo y tercer trimestres^{167,168}. Durante el embarazo no se recomiendan el test de hipoglucemia insulínica (solo en el posparto), tampoco el test de metopirona ni el test de estimulación de CRH, debido al riesgo potencial de CA y ausencia de validación.

7.1.3. ¿Cómo tratar y monitorizar el tratamiento con glucocorticoides?

Antes de que el tratamiento sustitutivo GC estuviera disponible, el embarazo en mujeres con IAP se asociaba con una tasa de mortalidad materna del 35-45% y el retraso del crecimiento fetal era común. En la actualidad, la mayoría de mujeres con IA adecuadamente tratadas completan el embarazo y el parto sin dificultades y los bebés alcanzan un peso al nacimiento normal. Los problemas aparecen si la IA no se reconoce, dado que esto a menudo conduce a mayores tasas de mortalidad materna y fetal durante la gestación y el puerperio.

La adherencia al tratamiento es la piedra angular en el éxito del embarazo. Es importante aconsejar a las pacientes que continúen con la sustitución de GC a pesar de las náuseas. Pueden necesitar dexametasona i.m. a una dosis ligeramente superior (1 mg al día) si las náuseas y vómitos son severos.

Si la IA no está diagnosticada, el riesgo de CA es mayor durante el primer trimestre, el trabajo del parto y hasta 2 semanas tras el parto.

Mientras algunos autores recomiendan una supervisión estrecha y una adaptación de la dosis de acuerdo al juicio clínico^{103,127}, la mayoría aconseja un aumento sistemático de la dosis de hidrocortisona, aproximadamente un 20-50% de la inicial, es decir, un incremento de 2,5-10 mg/día durante el tercer trimestre, debido al aumento del cortisol libre ya referido^{107,166,168,169}.

7.1.4. Es necesario modificar la dosis de fludrocortisona en el embarazo?

Durante la gestación, la progesterona secretada por la placenta compite con la aldosterona por el receptor renal de MC¹²⁹ y, como consecuencia, se produce una disminución en el efecto retenedor de sodio de la aldosterona. En mujeres sanas, esta acción de la progesterona es compensada por un incremento de la actividad del eje renina-aldosterona, que resulta en un incremento de ARP, angiotensinógeno, angiotensina II y aldosterona. Este efecto es evidente ya desde el primer trimestre y se acentúa a lo largo de la gestación, de modo que los valores de aldosterona se incrementan unas 5 veces en el segundo trimestre y hasta 10 veces al final de la gestación. Las mujeres con enfermedad de Addison, en las que los valores de aldosterona no pueden incrementarse, pueden necesitar, por tanto, un aumento en la dosis de reposición de MC durante la gestación, y se han descrito requerimientos de hasta 0,6 mg/día en el tercer trimestre¹⁶⁸. La necesidad de ajuste de la dosis de FC debe regirse fundamentalmente por los valores de PA, la concentración sérica de electrolitos y los signos clínicos de depleción o expansión de volumen. Los valores de ARP durante la gestación, por su parte, pueden ser difíciles de interpretar debido al incremento fisiológico que experimentan, por lo que la mayoría de autores^{92,111,127,128,168}, aunque no todos¹⁷⁰, desaconsejan su uso para el ajuste de la dosis. En cualquier caso, si se monitorizan los valores de ARP, se recomienda que no desciendan por debajo de 20-25 ng/ml/h, que son los valores encontrados habitualmente en gestantes sanas. Inmediatamente tras el parto debe retornarse a la dosis previa a la gestación. Si la gestación se complica con preeclampsia, el tratamiento deberá interrumpirse por completo¹⁷⁰.

7.1.5. ¿Qué se aconseja durante el parto?

Durante la fase de dilatación se debe administrar hidratación salina adecuada y 25 mg de hidrocortisona i.v. cada 6 h. En el momento del parto, si el trabajo de parto es prolongado, o si se realiza cesárea, debe administrarse hidrocortisona i.v. en una dosis de 100 mg cada 6-8 h o, más aconsejable, para evitar pico-valle, en perfusión continua (200-300 mg/24 h). Tras el parto, la dosis puede reducirse, en el intervalo de 3 días, a la dosis de mantenimiento previa al embarazo.

7.1.6. ¿Es necesario realizar monitorización del recién nacido?

No es necesaria la valoración de la función adrenal de los neonatos de madres con IA que recibieron sustitución fisiológica adecuada. Sin embargo se recomienda una valoración formal del eje HHA en niños nacidos de madres que han recibido altas dosis de GC durante el embarazo, dado que pueden cruzar la placenta e inhibir la producción fetal de GC, causando una atrofia adrenal¹⁶⁸. No hay contraindicación para la lactancia¹⁶⁶.

7.2. Manejo de la insuficiencia adrenal durante el Ramadán

En lugar de hidroaltesona deberían considerarse GC de acción más larga, como prednisolona o dexametasona, para el cumplimiento del ayuno durante el mes del Ramadán (cerca de 15 h). También podría considerarse una combinación de prednisolona por la mañana e hidrocortisona por la tarde-

noche para intentar imitar la curva diaria de cortisol. Si es posible, la sustitución del corticoide debe comenzarse unas semanas antes del Ramadán y monitorizar clínicamente al paciente para un ajuste apropiado de la dosis¹⁷¹. Durante las horas de ayuno se deben evitar los trabajos extenuantes y el calor excesivo e intentar descansar durante este período para evitar el estrés.

Financiación

La publicación de estas guías ha contado con el patrocinio de los laboratorios Viropharma (compañía del grupo Shire), sin haber contribuido en su realización en medida alguna ni en su contenido científico, garantizando así su independencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules. London: Highley; 1855.
- Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J*. 1997;73:286-8.
- Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1762.
- Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4882-90.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003;361:1881-93.
- Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. 1996;335:1206-12.
- Hägg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987;26:221-6.
- Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2350-4.
- Schmidt IL, Lahner H, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and Basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4193-8.
- Le Roux CW, Meeran K, Alagband-Zadeh J. Is a 0900-h serum cortisol useful prior to a short synacthen test in outpatient assessment? *Ann Clin Biochem*. 2002;39:148-50.
- Marcus-Perlman Y, Tordjman K, Greenman Y, Limor R, Shenkerman G, Osher E, et al. Low-dose ACTH (1mcg) salivary test: a potential alternative to the classical blood test. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:215-8.
- Simunková K, Stárka L, Hill M, Kríz L, Hampl R, Vondra K. Comparison of total and salivary cortisol in a low-dose ACTH (Synacthen) test: influence of three-month oral contraceptives administration to healthy women. *Physiol Res*. 2008;Suppl 1:5193-9.
- Contreras LN, Arregger AL, Persi GG, González NS, Cardoso EM. A new less-invasive and more informative low-dose ACTH test: salivary steroids in response to intramuscular corticotrophin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:675-82.
- Ceccato F, Barbot M, Zilio M, Ferasin S, Occhi G, Daniele A, et al. Performance of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome, adrenal incidentaloma and adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2013;169:31-6.
- Deutschbein T, Broecker-Preuss M, Flitsch J, Jaeger A, Althoff R, Walz MK, et al. Salivary cortisol as a diagnostic tool for Cushing's syndrome and adrenal insufficiency: improved screening by an automatic immunoassay. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:613-8.
- Sonw K, Jiang NS, Kao PC, Scheithaver BW. Biochemical evaluation of adrenal dysfunction: the laboratory perspective. *Mayo Clin Proc*. 1992;67:1055-65.
- Nieman LK. Insulin-induced hypoglycemia test. *UpToDate*, 2013.
- Reimondo G, Bovio S, Allasino B, Terzolo A. Secondary hypoadrenalism. *Pituitary*. 2008;11:147-54.
- Dorin R, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2004;140:315.
- Gleeson HK, Walker BR, Seckl JR, Padfield PL. Ten years on: safety of short synacthen tests in assessing adrenocorticotropin deficiency in clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2106-11.
- Ferrante E, Morelli V, Giavoli C, Mantovani G, Varrua E, Sala E, et al. Is the 250 mcg ACTH test a useful tool for the diagnosis of central hypoadrenalism in adult patients with pituitary disorders? *Hormones*. 2012;11:428-35.
- Abdu TAM, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. Comparison of the low dose short Synacthen test (1mcg), the conventional dose short synacthen test (250 mcg) and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:838-43.
- Dökmetas HS, Colak R, Kelestimur F, Selçuklu A, Ünlühizarci K, Bayram F. A comparison between the 1-mcg adrenocorticotropin (ACTH) test, the short ACTH (250 mcg) test, and the insulin tolerance test in the assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3713-9.
- Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, Greenman Y, Limor R, Stern N. Low-dose (1mcg) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 mcg) test. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52:633-40.
- Kauzlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TAM, Ambrosi B, Atkinson AB, et al. Corticotropin Test for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: A metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4245-53.
- Suliman AM, Smith T, Labib M, Fiad TM, Mckenna TJ. The low-dose ACTH test does not provide a useful assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in secondary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56:533-9.
- Karaca Z, Lale A, Tanriverdi F, Kula M, Untuhizarci K, Kelestimur F. The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation test in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults. *Pituitary*. 2011;14:134-40.
- Yuen KC, Biller BM, Katznelson L, Rhoads S, Gurel MH, Chu O, et al. Clinical characteristics, timing of peak responses and safety aspect os two dosing regimens os the glucagon stimulation test in evaluating growth hormone and cortisol secretion in adults. *Pituitary*. 2013;16:220-30.
- Cegla J, Jones B, Seyani L, Papadoulou D, Wynne K, Martin NM, et al. Comparison of the overnight metyrapone and glucagon stimulation tests in the assessment of secondary hypoadrenalism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78:738-42.

30. Schindlhelm RK, Van der Leur JJ, Rondeel JM. Salivary cortisol as an alternative for serum cortisol in the low-dose adrenocorticotropic hormone stimulation test? *J Endocrinol Invest.* 2010;33:92-5.
31. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, Rosner I, Shen-Orr Z, Adawi F, et al. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:773-8.
32. Karaca Z, Tanriverdi F, Atmaca H, Gokce C, Elbuken G, Selcuklu A, et al. Can basal cortisol measurement be an alternative to the insulin tolerance test in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis before and after pituitary surgery? *Eur J Endocrinol.* 2010;163:377-82.
33. Marko NF, Gonugunta VA, Hamrahian AH, Usmani A, Mayberg MR, Weil RJ. Use of morning serum cortisol level after trans-sphenoidal resection of pituitary adenoma to predict the need for long-term glucocorticoid supplementation. *J Neurosurg.* 2009;111:540-4.
34. Falorni A, Laureti S, Nikoskhov A, Pccchio ML, Hallengren B, Vandewalle CL, et al. 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with endocrine autoimmune diseases are highly specific for Addison's disease. *Belgian Diabetes Registry. Clin Exp Immunol.* 1997;107:341-6.
35. Guo YK, Yang ZG, Li Y, Ma ES, Deng YP, Min PQ, et al. Addison's disease due to adrenal tuberculosis: contrast-enhanced CT features and clinical duration correlation. *Eur J Radiol.* 2007;62:126-31.
36. Wang L, Yang J. Tuberculous Addison's disease mimics malignancy in FDG-PET images. *Intern Med.* 2008;47:1755-6.
37. Roundaut N, Malecot JM, Dupont E, BouSSION S, Visvikis D, Doucet L, et al. Adrenal tuberculosis revealed by FDG PET. *Clin Nucl Med.* 2008;33:821-3.
38. Manganaro L, Al Ansari N, Barchetti F, Saldari M, Vitturini C, Glorioso M, et al. Bilateral adrenal hemorrhage in a patient with myelodysplastic syndrome: value of MRI in the differential diagnosis. *Case Rep Radiol.* 2013;2013:479836.
39. Ronghe MD, Barton J, Jardine PE, Crowne EC, Webster MH, Armitage M, et al. The importance of testing for adrenoleukodystrophy in males with idiopathic Addison's disease. *Arch Dis Child.* 2002;86:185-9.
40. Moser AB, Kreiter N, Bezman L, Lu S, Raymond GV, Naidu S, et al. Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. *Ann Neurol.* 1999;45:100-10.
41. Boehm CD, Cutting GR, Lachtermacher MB, Moser HW, Chong SS. Accurate DNA-based diagnostic and carrier testing for X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab.* 1999;66:128-36.
42. Sonino N. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *N Engl J Med.* 1987;317:812-8.
43. Riedl M, Maier C, Zettinig G, Nowotny P, Schima W, Luger A. Long term control of hypercortisolism with flucanazole: case report and in vitro studies. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:519-24.
44. Keilholz U, Guthrie GP Jr. Adverse effect of phenytoin on mineralocorticoid replacement with fludrocortisone in adrenal insufficiency. *Am J Med Sci.* 1986;291:280-3.
45. Kyriazopoulou V, Parparousi O, Vagenakis AG. Rifampicin-induced adrenal crisis in Addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59:1204-6.
46. Lodish M, Stratakis C. NIH Public Access. *Endocrine Related Cancer.* 2011;17:1-18.
47. Walsh P, Aeling JL, Huff L, Weston WL. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:501-3.
48. Tabarin A, Achermann JC, Recan D, Bex V, Bertagna X, Chirtin-Maitre S, et al. A novel mutation in DAX1 causes delayed-onset adrenal insufficiency and incomplete hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest.* 2000;105: 321-8.
49. Fichna M, Fichna P, Gryczyńska M, Walkowiak J, Zurawek M, Sowiński J. Screening for associated autoimmune disorders in Polish patients with Addison's disease. *Endocrine.* 2010;37:349-60.
50. Betterle C, Scarpa R, Garelli S, Morlin L, Lazzarotto F, Presotto F, et al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:773-84.
51. Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4882-90.
52. De Bellis A, Bizzarro A, Bellastella A. Pituitary antibodies and lymphocytic hypophysitis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:67-84.
53. Ozawa Y, Shishiba Y. Recovery from lymphocytic hypophysitis associated with painless thyroiditis: clinical implications of circulating antipituitary antibodies. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1993;128:493-8.
54. Wilson V, Mallipedhi A, Stephens JW, Redfern RM, Price DE. The causes of hypopituitarism in the absence of abnormal pituitary imaging. *QJM.* 2014;107:21-4.
55. Lewis AS, Courtney CH, Atkinson AB. All patients with "idiopathic" hypopituitarism should be screened for hemochromatosis. *Pituitary.* 2009;12:273-5.
56. Bottner A, Keller E, Kratzsch J, Stobbe H, Weigel JF, Keller A, et al. PROP1 mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5256-65.
57. Furst DE, Saag KG. Glucocorticoid withdrawal. *UpToDate.* 2014.
58. Nieman LK. Pharmacologic use of glucocorticoids. *UpToDate.* 2013.
59. Lipworth BJ, Jackson CM. Effects of oral and inhaled corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(3 Pt 1):713-4.
60. Walsh P, Aeling JL, Huff L, Weston WL. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:501-3.
61. Jensen MD, Handwerker BS, Scheithauer BW, Carpenter PC, Mirakian R, Banks PM. Lymphocytic hypophysitis with isolated corticotropin deficiency. *Ann Intern Med.* 1986;105:200-3.
62. Kasperlik-Zaluska AA, Czarnocka B, Czech W. Autoimmunity as the Most Frequent Cause of Idiopathic Secondary Adrenal Insufficiency: Report of 111 Cases. *Autoimmunity.* 2009;36:155-9.
63. De Bellis A, Ruocco G, Battaglia M, Conte M, Coronella C, Tirelli G, et al. Immunological and clinical aspects of lymphocytic hypophysitis. *Clin Sci (Lond).* 2008;114:413-21.
64. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Fusco A, Cannavò S, Gasperi M, et al. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:320-6.
65. Hellman L, Yoshida K, Zumoff B, Levin J, Kream J, Fukushima DK. The effect of medroxyprogesterone acetate on the pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42:912-7.
66. Pulichino AM, Vallette-Kasic S, Tsai JP, Couture C, Gauthier Y, Drouin J. Tpit determines alternate fates during pituitary cell differentiation. *Genes Dev.* 2003;17:738-47.
67. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet.* 1998;19:155-7.
68. Debono M, Ross RJ. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:719-29.

69. Erichsen MM, Løvas K, Fougner KJ, Svartberg J, Hauge ER, Bollerslev J, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:233-7.
70. Druce MR, Akker SA, Chew SL, Drake WM, Grossman AB. Morbidity in patients on long-term steroid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:564-6.
71. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Häggström M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3954-61.
72. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010;31:301-42.
73. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4849-53.
74. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, Sjöberg O, Nilsson B, Ekblom A, et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69:697-704.
75. Björnsdóttir S, Sääf M, Bensing S, Kämpe O, Michaëlsson K, Ludvigsson JF. Risk of hip fracture in Addison's disease: a population-based cohort study. *J Intern Med.* 2011;270:87-195.
76. Jódar E, Valdepeñas MP, Martínez G, Jara A, Federico Hawkins F. Long-term follow-up of bone mineral density in Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:617-20.
77. Løvas K, Gjesdal CG, Christensen M, Wolff AB, Almas B, Svartberg J, et al. Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:993-1002.
78. Koetz KR, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:85-92.
79. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, Weismann D, Koschker AC, Quinkler M, et al. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3912-22.
80. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Allolio B, Quinkler M. Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: impact of different glucocorticoid replacement regimens. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:811-7.
81. Forss M, Batcheller G, Skrtic S, Johannsson G. Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency – a worldwide patient survey. *BMC Endocr Disord.* 2012;13:12-8.
82. Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3106-14.
83. Klement J, Hubold C, Cords H, Oltmanns KM, Hallschmid M, Born J, et al. High-calorie glucose-rich food attenuates neuroglycopenic symptoms in patients with Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:522-8.
84. Løvas K, Curran S, Oksnes M, Husebye ES, Huppert FA, Chatterjee VK. Development of a disease-specific quality of life questionnaire in Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:545-51.
85. Øksnes M, Bensing S, Hulting AL, Kampe O, Hackemann A, Meyer G, et al. Quality of life in European patients with Addison's disease: validity of the disease-specific questionnaire AddiQoL. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:568-76.
86. Aulinas A, Casanueva F, Goñi F, Monereo S, Moreno B, Picó A, et al. Insuficiencia suprarrenal y su tratamiento sustitutivo. Su realidad en España. *Endocrinol Nutr.* 2013;60:136-43.
87. Falorni A, Minarelli V, Morelli S. Therapy of adrenal insufficiency: an update. *Endocrine.* 2013;43:514-28.
88. Grossman A, Johannsson G, Quinkler M, Zelissen P. Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:165-75.
89. Quinkler M, Hahner S. What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76:21-25.
90. Reisch N, Arlt W. Fine tuning for quality of life: 21st century approach to treatment of Addison's disease. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2009;38:407-18.
91. Debono M, Ross RJ. What is the best approach to tailoring hydrocortisone dose to meet patient needs in 2012? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:659-64.
92. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1059-67.
93. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002185/WC500117640.pdf
94. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, Lennernas H, Hedner T, Skrtic S. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:119-30.
95. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:473-81.
96. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, et al. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1548-54.
97. Verma S, VanRyzin C, Sinaii N, Kim MS, Nieman LK, Ravindran S, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended-release hydrocortisone (Chronocort™) vs. conventional hydrocortisone (Cortef™) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:441-7.
98. Løvas K, Husebye ES. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:109-12.
99. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01063569>
100. Nieman LK. Treatment of adrenal insufficiency in adults. 2013; UpToDate.
101. Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A, Newell-Price J, Doane A, Ibbotson V, et al. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:367-75.
102. Arlt W, Rosenthal C, Hahner S, Allolio B. Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:384-9.
103. Falorni A, Minarelli V, Morelli S. Therapy of adrenal insufficiency: an update. *Endocrine.* 2013;43:514-28.
104. Howlett TA. An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46:255-61.
105. Oelkers W, Buchen S, Diederich S, Krain J, Muhme S, Schöneshöfer M. Impaired renal 11 beta-oxidation of 9 alpha-fluorocortisol: an explanation for its mineralocorticoid potency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:928-32.
106. Allolio B, Arlt W, Hahner S. DHEA: why, when, and how much—DHEA replacement in adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol (Paris).* 2007;68:268-73.

107. Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:167-79.
108. Salvatori R. Adrenal insufficiency. *JAMA.* 2005;294:2481-8.
109. Oki K, Yamane K. Therapies for adrenal insufficiency. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:1283-91.
110. Arlt W. Adrenal insufficiency. *Clin Med.* 2008;8:211-5.
111. Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:167-79.
112. Thompson DG, Mason AS, Goodwin FJ. Mineralocorticoid replacement in Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1979;10:499-506.
113. Cohen N, Gilbert R, Wirth A, Casley D, Jerums G. Atrial natriuretic peptide and plasma renin levels in assessment of mineralocorticoid replacement in Addison disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1411-5.
114. Oelkers W, L'age M. Control of mineralocorticoid substitution in Addison's disease by plasma renin measurement. *Klin. Wochenschr.* 1976;54:607-12.
115. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:259-64.
116. Smith SJ, MacGregor GA, Markandu ND, Bayliss J, Banks RA, Prentice MG, et al. Evidence that patients with Addison's disease are undertreated with fludrocortisone. *Lancet.* 1984;1:11-4.
117. Jadoul M, Ferrant A. Mineralocorticoids in the management of primary adrenocortical insufficiency. *J Endocrinol Invest.* 1991;14:87-91.
118. Conn JW, Hinerman DL. Spironolactone-induced inhibition of aldosterone biosynthesis in primary aldosteronism: morphological and functional studies. *Metabolism.* 1977;26:1293-307.
119. Oelkers W, Bähr V. Effects of fludrocortisone withdrawal on plasma angiotensin II, ACTH, vasopressin, and potassium in patients with Addison's disease. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1987;115:325-30.
120. Morgan L, Broughton Pipkin F, Kalsheker N. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. *Int J Biochem Cell Biol.* 1996;28:1211-22.
121. Reid IA, Tu WH, Otsuka K, Assaykeen TA, Ganong WF. Studies concerning the regulation and importance of plasma angiotensinogen concentration in the dog. *Endocrinology.* 1973;93:107-14.
122. Flad TM, Conway JD, Cunningham SK, McKenna TJ. The role of plasma renin activity in evaluating the adequacy of mineralocorticoid replacement in primary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45:529-34.
123. Belkien L, Exner P, Oelkers W. Active and inactive renin in primary and secondary adrenal insufficiency and during ACTH infusion. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1983;102:265-70.
124. Auchus RJ, Arlt W. Approach to the patient: the adult with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2645-55.
125. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Nordenskjöld A, Hagenfeldt K, et al. Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:110-6.
126. Cronin CC, Callaghan N, Kearney PJ, Murnaghan DJ, Shanahan F. Addison disease in patients treated with glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med.* 1997;157:456-8.
127. Quinkler M, Hahner S. What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76:21-5.
128. Løvås K, Husebye ES. Replacement therapy for Addison's disease: recent developments. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17:497-509.
129. Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids.* 1996;61:166-71.
130. Altamura AC, Morganti A. Plasma renin activity in depressed patients treated with increasing doses of lithium carbonate. *Psychopharmacologia.* 1975;45:171-5.
131. Stewart PM, Atherden SM, Stewart SE, Whalley L, Edwards CR, Padfield PL. Lithium carbonate—a competitive aldosterone antagonist? *Br J Psychiatry.* 1988;153:205-7.
132. Stewart PM, Grieve J, Nairn IM, Padfield PL, Edwards CR. Lithium inhibits the action of fludrocortisone on the kidney. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;27:63-8.
133. Prentice M, Russell G. Lithium blocks the mineralocorticoid action of fludrocortisone in Addison's disease both for replacement and in the treatment of Addisonian crisis. *Endocr Abstr.* 2008;(15):P70.
134. Gómez-Herreros R, Gotor Sánchez-Luengo F, Del Valle-Villagrán J, Fernández-López I. Fludrocortisone resistance in a patient with Addison disease and bipolar disorder treated with lithium. *Med Clin (Barc).* 2007;128:397.
135. Krysiak R, Okopień B. Drug-induced exacerbation of hypoaldosteronism in autoimmune polyglandular syndrome type 2. *Wiad Lek.* 2012;65:239-42.
136. Allolio B, Arlt W, Hahner S. DHEA: why, when, and how much - DHEA replacement. *Ann Endocrinol (Paris).* 2007;68:268-73.
137. 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.
138. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum EM, Huppert FA, et al. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:400-9.
139. Johannsson G, Burman P, Wirén L, Engström BE, Nilsson AG, Ottosson M, et al. Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2046-52.
140. Arlt W, Callies F, Van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1999;341:1013-20.
141. Dhatariya KK, Greenlund LJ, Bigelow ML, Thapa P, Oberg AL, Ford GC, et al. Dehydroepiandrosterone replacement therapy in hypoadrenal women: protein anabolism and skeletal muscle function. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1218-25.
142. Bilger M, Speraw S, LaFranchi SH, Hanna CE. Androgen replacement in adolescents and young women with hypopituitarism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:355-62.
143. Christiansen JJ, Bruun JM, Christiansen JS, Jørgensen JO, Gravholt CH. Long-term DHEA substitution in female adrenocortical failure, body composition, muscle function, and bone metabolism: a randomized trial. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:293-300.
144. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, Erickson D, Swiglo BA, Erwin PJ, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3676-81.
145. Løvås K, Gebre-Medhin G, Trovik TS, Fougner KJ, Uhlving S, Nedrebrø BG, et al. Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: no benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month, randomized, parallel group clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1112-8.
146. Brooke MA, Kalingag LA, Miraki-Moud F, Camacho-Hübner C, Maher KT, Walker DM, et al. Dehydroepiandrosterone improves

- psychological well-being in male and female hypopituitary patients on maintenance growth hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3773-9.
147. Van Thiel SW, Romijn JA, Pereira AM, Biermasz NR, Ferdinand Roelfsema F, Van Hemert A, et al. Effects of dehydroepiandrosterone, superimposed on growth hormone substitution, on quality of life and insulin-like growth factor I in patients with secondary adrenal insufficiency: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3295-303.
 148. Binder G, Weber S, Ehrismann M, Zaiser N, Meisner C, Ranke MB, et al; and the South German Working Group for Pediatric Endocrinology. Effects of dehydroepiandrosterone therapy on pubic hair growth and psychological well-being in adolescent girls and young women with central adrenal insufficiency: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1182-90.
 149. Mille KK, Biller BKM, Beauregard C, Lipman JG, Jones J, Schoenfeld D, et al. Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1683-90.
 150. Libè R, Barbetta L, Dall'Asta C, Salvaggio F, Gala C, Beck-Peccoz P, et al. Effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on hormonal, metabolic and behavioral status in patients with hypoadrenalism. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:736-41.
 151. McHenry CM, Bell PM, Hunter SJ, Thompson CJ, Courtney CH, Ennis CN, et al. Effects of dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) replacement on insulin action and quality of life in hypopituitary females: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:423-9.
 152. Rice SP, Agarwal N, Bolusani H, Newcombe R, Scanlon MF, Ludgate M, et al. Effects of dehydroepiandrosterone replacement on vascular function in primary and secondary adrenal insufficiency: a randomized crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1966-72.
 153. Christiansen JJ, Andersen NH, Sørensen KE, Pedersen EM, Bennett P, Andersen M, et al. Dehydroepiandrosterone substitution in female adrenal failure: no impact on endothelial function and cardiovascular parameters despite normalization of androgen status. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:426-33.
 154. Dhatariya K, Bigelow ML, Nair SK. Effect of dehydroepiandrosterone replacement on insulin sensitivity and lipids in hypoadrenal women. *Diabetes.* 2005;54:765-9.
 155. Srinivasan M, Irving BA, Dhatariya K, Klaus KA, Hartman SJ, McConnell JP, et al. Effect of dehydroepiandrosterone replacement on lipoprotein profile in hypoadrenal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:761-4.
 156. Coles AJ, Thompson S, Cox AL, Curran S, Gurnell EM, Chatterjee VK. Dehydroepiandrosterone replacement in patients with Addison's disease has a bimodal effect on regulatory (CD4+CD25hi and CD4+FoxP3+) T cells. *Eur J Immunol.* 2005;35:3694-703.
 157. Husebye ES, Alolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med.* 2014;275:104-15.
 158. Saag KG, Furst DE. Major side effects of systemic glucocorticoids. *UpToDate.* 2013.
 159. Li Voon Chong JS, Sen J, Johnson Z, Kyle G, MacFarlane IA. Hydrocortisone replacement dosage influences intraocular pressure in patients with primary and secondary hypocortisolism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54:267-71.
 160. Alves C, Robazzi TC, Mendonça M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr.* 2008;84:192-202.
 161. White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:115-20.
 162. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:597-602.
 163. Stewart PM. The adrenal cortex. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* Philadelphia: Saunders; 2009. p. 486-94.
 164. Lewandowski K, Hincz P, Grzesiak M, Cajdler-Luba A, Salata I, Wilczynski J, et al. New onset Addison's disease presenting as prolonged hyperemesis in early pregnancy. *Ginekol Pol.* 2010;81:537-40.
 165. Gradden C, Lawrence D, Doyle PM, Welch CR. Uses of error: Addison's disease in pregnancy. *Lancet.* 2001;357:1197.
 166. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev.* 2005;26:775-99.
 167. Jung C, Ho JT, Torpy DJ, Rogers A, Doogue M, Lewis JG, et al. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1533-40.
 168. Lebbe M, Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin. Endocrinol (Oxf).* 2013;78:497-502.
 169. Yuen KC, Chong LE, Koch CA. Adrenal insufficiency in pregnancy: challenging issues in diagnosis and management. *Endocrine.* 2013;44:283-92.
 170. Ambrosi B, Barbetta L, Morricone L. Diagnosis and management of Addison's disease during pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:698-702.
 171. Siddiqi SS, Singh SK, Khan SA, Ishtiaq O, Pathan MF, Raza SA, et al. Guidelines regarding management of adrenal insufficiency in the Holy month of Ramadan. *Indian. J Endocrinol Metab.* 2012;16:519-21.

Anexo 1 Metodología de elaboración de esta guía clínica

La presente guía se ha elaborado a raíz de una propuesta de la junta directiva de la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición). A partir de dicha propuesta se ha formado un grupo de trabajo con el fin de actualizar el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria.

Dado que no hay guías previas se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva del tema utilizando como fuente documental las bases Pub-Med y Embase y se han extraído de estas trabajos originales, metaanálisis y recomendaciones clínicas elaboradas por grupos de expertos de reconocida solvencia. No es, por lo tanto, una guía basada en grados de evidencia. Nuestra pretensión ha sido realizar una revisión práctica y actualizada que sea de utilidad en la práctica clínica para los profesionales que se dedican al cuidado de los pacientes con insuficiencia suprarrenal.