

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INSUFICIENCIA ADRENAL.

Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Miguel A. Aguirre, Magda Luna, Yubriangel Reyes, Roald Gómez-Pérez, Isabel Benítez, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER).

Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(3):157-167

RESUMEN

La Insuficiencia Adrenal (IA) es una patología ocasionada por la disminución en la secreción de hormonas esteroideas por parte de la corteza adrenal, caracterizada por el déficit predominante de glucocorticoides. Esta puede ser clasificada en primaria cuando el defecto subyace en la glándula adrenal, siendo la causa más frecuente la adrenalitis autoinmune; o secundaria, por alteración en la secreción de la corticotropina (ACTH) o de la hormona liberadora de ACTH (CRH), cuya causa más común es la suspensión brusca de los glucocorticoides posterior a su administración por un período prolongado. Tanto las formas primarias como secundarias de IA pueden presentarse de manera aguda o crónica. La mayoría de los síntomas de la deficiencia de cortisol son inespecíficos incluyendo debilidad, anorexia, náuseas, entre otros; los signos principales son pérdida de peso, hiperpigmentación, hipotensión, siendo más característicos de la IA primaria. Una vez que se sospecha la IA, se determinarán las concentraciones de cortisol, con un valor basal menor de 3 mg/dL y post-estímulo menor de 18 mg/dL como diagnósticos de esta entidad. La determinación de ACTH permite la distinción entre una IA primaria y secundaria. El tratamiento de la IA en la mayoría de los casos es simplemente sustitutivo del déficit de glucocorticoides, siendo la hidrocortisona el fármaco de elección. Debido a que ésta patología puede estar asociada con una significativa morbilidad y mortalidad en los sujetos que la padecen, surgió la iniciativa por parte de nuestro servicio de Endocrinología de sintetizar en este protocolo la información hasta ahora disponible, así como nuestra experiencia, con respecto al diagnóstico y manejo de esta enfermedad.

Palabras Clave: Insuficiencia adrenal, enfermedad de Addison, glucocorticoides, cortisol.

ABSTRACT

Adrenal Insufficiency (AI) is a pathology caused by a decreased secretion of steroid hormones by the adrenal cortex, characterized by a predominant deficiency of glucocorticoids. AI can be classified as primary, when the underlying defect is in the adrenal gland, being the adrenalitis autoimmune the most common cause, or secondary, due to alterations in the secretion of corticotropin-releasing hormone (CRH) or corticotropin (ACTH), which most common cause is the abrupt discontinuation of glucocorticoids after its administration for an extended period. Both primary and secondary forms of IA may occur in an acute or chronic manner. Most symptoms of cortisol deficiency are nonspecific, including weakness, anorexia, nausea, among others; the main signs are weight loss, hyperpigmentation and hypotension, being more characteristics of the primary AI. A concentration less than 3 µg/dL of basal cortisol or less than 18 µg/dL of cortisol post-stimulus confirm the diagnosis of this entity. The ACTH determination allows the distinction between primary and secondary AI. The treatment in most cases is simply to replace the deficit of glucocorticoid, being hydrocortisone the drug of choice. Because this condition can be associated with significant morbidity and mortality, an initiative was taken by our Endocrinology Service to synthesize in this protocol the information so far available, as well as our experience, with respect to the diagnosis and management of this disease.

Key words: Adrenal insufficiency, Addison's disease, glucocorticoids, cortisol.

INTRODUCCIÓN

La Insuficiencia Adrenal (IA) es una patología ocasionada por la disminución en la secreción de hormonas esteroideas por parte de la corteza

adrenal, caracterizada por el déficit predominante de glucocorticoides. La IA puede ser clasificada en primaria o secundaria dependiendo donde se localice el defecto, y ambas formas pueden presentarse de manera aguda o crónica¹.

Artículo recibido en: Julio 2013 . Aceptado para publicación en: Septiembre 2013.

Dirigir correspondencia a: Miguel Aguirre; Email: miguelaguir@gmail.com

La IA primaria tiene su origen en procesos que afectan la corteza adrenal o fármacos que bloquean la síntesis de cortisol, su prevalencia es de 9,3-14 casos por 100.000 habitantes, y la incidencia es de 4,7-6,2 casos por millón de habitantes y año^{2,3}. Por su parte, la IA secundaria es debida a condiciones que reducen la secreción hipofisaria de hormona corticotrópica (ACTH) o de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), siendo esta última clasificada por algunos autores como terciaria; su prevalencia es estimada en 150 a 280 casos por millón de habitantes^{3,4}.

Debido a que ésta patología puede estar asociada con una significativa morbilidad y mortalidad en los sujetos que la padecen, y que una vez identificada es de fácil abordaje, surgió la iniciativa por parte de nuestro Servicio de Endocrinología de sintetizar la información hasta ahora disponible con respecto al diagnóstico y manejo de esta enfermedad.

ETIOLOGÍA

Insuficiencia Adrenal Primaria.

La causa más frecuente de IA primaria en países industrializados es la adrenalitis autoinmune

(Enfermedad de Addison), que constituye un 80 a 90% de los casos. En un 40% puede presentarse de forma aislada con predominio del sexo masculino y en el 60% restante formar parte de un síndrome poliglandular autoinmune (SPA) con una mayor incidencia en el sexo femenino^{3,5}. En países no industrializados la tuberculosis permanece como la principal causa de IA primaria, representando en países industrializados solo alrededor del 5%^{5,6}. Asimismo, la IA es una complicación bien conocida de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) tanto en etapas tempranas como tardías y puede deberse a lesión directa ocasionada por el virus, infecciones oportunistas, neoplasmas y anormalidades de citoquinas relacionadas con esta enfermedad⁷.

En hombres jóvenes, la Adrenoleucodistrofia o la Adrenomieloneuropatía (forma menos severa) debe ser considerada. Esta es una patología secundaria a una mutación en el gen ABCD1 con un patrón de herencia recesivo ligado al X, caracterizada por defectos en la oxidación peroxisomal de los ácidos grasos de cadena larga (>24 carbonos) con acumulación de los mismos en la glándula adrenal y sistema nervioso central^{4,8}. La IA primaria congénita o neonatal constituye solo un 1% de los casos³. Tabla I.

Tabla I. Causas más Frecuentes de Insuficiencia Adrenal	
Insuficiencia Adrenal Primaria	Insuficiencia Adrenal Secundaria
Adrenalitis autoinmune (80-90% en los países desarrollados).	Tumores hipofisarios u otros tumores de la región hipotálamo hipofisaria. Insuficiencia adrenal secundaria como consecuencia del crecimiento tumoral o tratamiento (cirugía, radiación).
Adrenalitis Infecciosa TBC, micosis, SIDA.	Hipofisitis Linfocítica Aislada o como parte de un síndrome poliglandular autoinmune.
Congénitas: Adrenoleucodistrofias, hiperplasia adrenal congénita (déficit de 21 hidroxilasa, déficit de 11 β hidroxilasa, déficit de 3 β hidroxisteroide deshidrogenasa o deficiencia de 17 α hidroxilasa).	Exceso de glucocorticoide previo Suspensión abrupta de glucocorticoides en Síndrome de Cushing adrenal o farmacoterapia con glucocorticoides por tiempo prolongado.
Adrenalectomía bilateral	Apoplejía hipofisaria / Síndrome de Sheehan
Infiltración tumoral	Infiltración hipofisaria Tuberculosis, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener.
Insuficiencia adrenal inducida por drogas: Tratamiento con mitotano, etomidato, ketoconazol, aminoglutetimida.	Traumatismo craneal
Hemorragia adrenal bilateral	

Adaptado de referencia 1.

Insuficiencia Adrenal Secundaria.

La causa más común de IA secundaria es la suspensión brusca del tratamiento con glucocorticoides, luego que este ha sido administrado por un período prolongado⁴. La administración exógena y prolongada de glucocorticoides induce atrofia de las células corticotropas, no obstante, la susceptibilidad a la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) presenta una gran variabilidad interindividual^{3,9}. Es importante destacar que no sólo la administración oral de glucocorticoides, sino también, intramuscular, intraarticular, tópica e incluso inhalada pueden desencadenar una supresión significativa del eje HHA^{4,10,11}.

La presencia de tumores de la región hipotálamo-pituitaria (adenomas hipofisarios, craneofaringiomas, entre otros) así como las opciones terapéuticas disponibles para los mismos (cirugía y radiación) pueden generar IA secundaria³. En la mayoría de estos pacientes otros ejes hormonales se encuentran afectados. En muy pocos casos se puede presentar una deficiencia aislada de ACTH que probablemente sea de origen autoinmune o debida a defectos enzimáticos en el procesamiento de la proopiomelanocortina (POMC)^{12,13}. Finalmente una variedad de patologías de origen autoinmune, infiltrativas, infecciosas, entre otras, pueden desencadenar una IA secundaria^{1,4}. Tabla I.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los síntomas y signos de la deficiencia de cortisol son inespecíficos y tienen una evolución insidiosa presentándose la sintomatología hasta 1 año antes del diagnóstico en el 50% de los pacientes³. Los síntomas por orden de frecuencia incluyen fatiga, cansancio, debilidad, anorexia, náuseas, dolor abdominal, mialgias y artralgias. Los signos principales son pérdida de peso, hiperpigmentación, hipotensión, vitíligo^{14,15}. Ver Tabla II.

La clínica de la IA primaria y secundaria es similar, no obstante, ciertos elementos pueden

Tabla II. Características Clínicas de la Insuficiencia Adrenal	
Características	Frecuencia %
Síntomas	
Debilidad, cansancio, fatiga	100
Anorexia	100
Síntomas gastrointestinales	92
Náuseas	86
Vómitos	75
Constipación	33
Dolor abdominal	31
Diarrea	16
Deseo de sal	16
Dolor muscular o en articulaciones	13
Signos	
Pérdida de peso	100
Hiperpigmentación	94
Hipotensión (sistólica < 110 mmhg)	88-94
Vitíligo	10-20
Calcificación auricular	5
Hallazgos de laboratorio	
Alteraciones electrolíticas	92
Hiponatremia	88
Hiperkalemia	64
Hipercalcemia	6
Azoemia	55
Anemia	40
Eosinofilia	17

Adaptado de referencia 17.

sugerir el origen de la afectación (Tabla III). La hiperpigmentación de piel y mucosas constituye el signo más característico de la IA primaria. Es debida a la estimulación de los melanocitos por péptidos derivados de la POMC como el α -MSH. Afecta a áreas expuestas al sol y a la fricción como la cabeza, el cuello y las manos, así como a pliegues articulares, entre otros^{14,15}. La hipotensión es secundaria a deshidratación, hipovolemia y a la disminución en la sensibilidad a las catecolaminas debido a la ausencia asociada de mineralocorticoides y glucocorticoides por lo que constituye un signo típico de la IA primaria^{3,16}.

En mujeres la disminución del deseo sexual, la pérdida del vello axilar y pubiano son atribuibles al déficit de andrógenos adrenales³. Entre las alteraciones bioquímicas se puede observar hiponatremia, hiperkalemia, hipercalcemia e

hipoglucemia de ayuno.

Asimismo es posible observar, linfocitosis, eosinofilia, e incremento en las concentraciones sanguíneas de urea y creatinina^{14,15}.

Tabla III. Datos clínico-analíticos diferenciales entre insuficiencia adrenal primaria y secundaria.		
	I. Adrenal Primaria	I. Adrenal Secundaria
Hiperpigmentación	Presente	Ausente
Hiperkalemia	Presente	Ausente
Hiponatremia	Presente	Presente/ ausente
Acidosis metabólica	Si	No
Hipotensión	Si	Raro
Perdida de vello axilar y pubiano	Si	No
Vitiligo	Puede ser	Raro
Alopecia	Puede ser	No, raro
Asociación con otras SPA	Si	No
Asociación de déficit de hormonas hipofisarias	No	Si
ACTH	Elevada	Baja

Adaptado de referencia 18.

DIAGNÓSTICO

Una vez que se sospecha la IA, una serie de pruebas diagnósticas deben ser realizadas para la confirmación del déficit de cortisol. La prueba inicial consistirá en la medición de cortisol sérico y ACTH plasmática entre 6 y 8 am, lo que permite separar los pacientes saludables de aquellos con IA y asimismo, diferenciar los pacientes con IA primaria y secundaria^{3,4}.

Las concentraciones normales de cortisol oscilan entre 5 y 20 µg/dL. Un cortisol menor de 3 µg/dL indica la presencia de IA y valores superiores a los 18 µg/dL excluyen el diagnóstico. La determinación en conjunto de ACTH permite la distinción entre una IA primaria y secundaria; concentraciones superiores a los 100 pg/mL de ACTH son encontradas con frecuencia en individuos con IA primaria a diferencia de ACTH baja o inapropiadamente normal en relación a las concentraciones de cortisol, en casos de IA secundaria⁴.

En casos en los que exista una sospecha de IA y las determinaciones hormonales iniciales no

aclaren el diagnóstico, se debe realizar una prueba corta de estimulación con corticotropina, la cual consiste en la administración intramuscular o intravenosa de 250 µg de 1-24 ACTH con determinación del cortisol sérico basal, a los 30 y a los 60 minutos. Concentraciones séricas de cortisol por encima de 18 µg/dL (500 nm/L) descartan el diagnóstico^{19,20}.

Algunos autores han propuesto la prueba de estimulación con corticotropina a bajas dosis, con la administración de solo 1 µg de 1-24 ACTH sugiriendo que esta prueba puede ser más sensible que la prueba convencional con 250 µg de 1-24 ACTH para reconocer formas más leves o sutiles de IA que con un estímulo suprafisiológico no pudieran ser detectadas^{21,22}. No obstante, otros investigadores discrepan de este argumento y sugieren que esta prueba debe seguir siendo válida, con la determinación de un punto de corte específico para el ensayo^{23,24}.

En pacientes con IA secundaria de reciente instauración (Ej; posterior a cirugía hipofisaria reciente) la prueba de estimulación con corticotropina puede presentar falsos negativos debido a que la

atrofia adrenal no ha ocurrido aún, por lo que se requiere de la realización de pruebas dinámicas del eje HHA para establecer el diagnóstico de IA secundaria⁵. La prueba de hipoglicemia inducida por insulina o prueba de tolerancia insulínica constituye el estándar de oro para el diagnóstico de IA secundaria, en especial cuando se sospecha de otros déficit hormonales pituitarios concomitantes, ya que la hipoglicemia causa una situación de estrés importante que activa rápidamente el eje HHA²⁵. La prueba consiste en la administración endovenosa de insulina cristalina a una dosis de 0,1 a 0,15 U/kg de peso hasta alcanzar una glucemia < 40 mg/dL en presencia de sintomatología, con medición del cortisol a los 0, 15, 30 y 60 minutos después de la administración de la insulina. Un pico de cortisol mayor a 18 µg/dL (500 nm/L) indica un eje HHA intacto^{3,25}. Dicha prueba se encuentra contraindicada en casos de convulsiones o enfermedad cardiovascular (ECV). Otras pruebas diagnósticas como la realizada con metirapona, son poco usadas en la actualidad^{25,26}.

Es importante destacar que ninguna prueba es capaz de clasificar adecuadamente todos los pacientes. La IA secundaria leve puede constituir un falso negativo y un paciente saludable puede no alcanzar el punto de corte de cortisol por un pequeño margen y constituir un falso positivo, por lo que el juicio clínico del médico debe prevalecer³. En el caso de pacientes pediátricos se cumple el mismo protocolo diagnóstico.

Una vez realizado el diagnóstico sindromático es importante definir la causa desencadenante con el propósito de reconocer patologías que puedan ser tratadas (ejemplo, TBC, VIH entre otros). En el caso de adrenalitis autoinmune el diagnóstico es bastante probable si se presentan otras patologías autoinmunes asociadas³. En instituciones donde se disponga del ensayo, autoanticuerpos contra la corteza adrenal y en especial contra la enzima 21 hidroxilasa pueden encontrarse positivos hasta en 80% de los pacientes con adrenalitis autoinmune de inicio reciente, lo que constituye una herramienta de especial utilidad en los casos de IA primaria aislada sin historia familiar o personal de enfermedades autoinmunes²⁷. Si se sospecha de

procesos infecciosos, infiltrativos ó neoplásicos debe ser realizada una Tomografía Axial Computarizada (TAC) abdominal. Por su parte ante la sospecha de IA secundaria de origen desconocido, la realización de una Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de la región hipotálamo hipofisaria es el método ideal para la identificación de lesiones ocupantes de espacio^{3,28}.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la IA en la mayoría de los casos es simplemente sustitutivo. Los objetivos de la terapia incluyen alcanzar una expectativa y calidad de vida adecuada, evitando los efectos adversos de la terapia de reemplazo hormonal²⁹. En condiciones fisiológicas, la secreción de cortisol presenta un ritmo circadiano alcanzando un pico entre las 6:00 y 9:00 am y un nadir entre las 11:00 pm y 2:00 am, con una tasa de producción diaria de cortisol de 5 a 10 mg/m² de superficie corporal que puede incrementarse ante situaciones de estrés, por lo tanto, la terapia sustitutiva debe tratar de simular este patrón fisiológico³⁰.

En la práctica clínica diferentes glucocorticoides son prescritos como terapia de reemplazo (Tabla IV). Para la mayoría de los autores la hidrocortisona es el fármaco de elección por representar el glucocorticoide fisiológico³¹. La dosis diaria recomendada es de 15 a 25 mg reflejando la tasa de producción de un individuo sano, divididos en 2 o 3 dosis, administrando la mitad o dos tercios de la dosis al despertar y la restante 6 a 7 horas posterior a la primera dosis. Publicaciones recientes postulan que el régimen de tres dosis diarias ofrece un mayor beneficio, no obstante, no existe hasta el momento suficiente evidencia para apoyar esta opinión^{32,33}. Debido a su vida media corta, el perfil de cortisol solo asemeja parcialmente al ritmo circadiano de los glucocorticoides, incluso al ser administrada 3 veces al día, ya que picos muy altos son seguidos por concentraciones muy bajas de cortisol previo a la siguiente dosis, relacionándose en pacientes con IA primaria con excursiones intermitentes de ACTH^{29,34}. En el caso de la población pediátrica el tratamiento sustitutivo consistirá en hidrocortisona 9 – 12 mg/m²SC³⁵.

Tabla IV. Comparación de potencias, vida media y dosis equivalentes de los principales corticoides

Glucocorticoide	Potencia Glucocorticoide	Potencia Mineralocorticoide	Dosis Equivalente (Mg)	Vida Media (Min)
Acción corta 8-12 hrs				
Cortisol	0.8	0.8	25	80-120
Cortisona (Inactiva)	1	1	20	80-120
Hidrocortisona*	0.8	0.8	25	80-120
Acción intermedia 12-36 hrs				
Prednisolona	4	0.25	5	120-200
Prednisona (Inactiva)	4	0.25	5	130-300
Metilprednisolona	5	<0.01	4	130-180
Deflazacort	5	<0.01	4	130-180
Triamcinolona	5	0	4	120-180
Acción prolongada 12-36 hrs				
Betametasona	30-40	<0.01	0.75	130-330
Dexametasona	25	<0.01	0.6	150-270

Adaptado de referencia 39.

Glucocorticoides como la prednisona, prednisolona o la dexametasona constituyen alternativas terapéuticas a la hidrocortisona. A pesar de la opinión común de que los glucocorticoides de acción prolongada son inferiores y deberían ser evitados en IA, en casos específicos pudieran ser de gran utilidad³¹. En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 la prednisona o prednisolona ofrecería un beneficio adicional sobre la hidrocortisona, ya que gracias a su vida media prolongada evitaría la inducción recurrente de la gluconeogénesis con el subsecuente incremento de la glucosa observado con las múltiples dosis de hidrocortisona. Asimismo, en pacientes cuya hiperpigmentación no evidencia mejoría a pesar de dosis óptimas de hidrocortisona, la administración de glucocorticoides de acción prolongada pueden ofrecer una mejor cobertura durante la noche con corrección del cuadro^{29,30}.

Debe suministrarse la mínima dosis requerida para lograr la mejoría de los síntomas ya que la sobredosificación puede producir un síndrome de Cushing exógeno con sus características típicas como obesidad a predominio central, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, hipertensión

arterial y osteopenia u osteoporosis³⁶. La resolución de los síntomas con normalización del ionograma son datos que indican la adecuación de la dosis. Existen preparaciones de esteroides de liberación prolongada o de liberación dual las cuales imitan la liberación fisiológica de cortisol mucho mejor que las preparaciones convencionales, pero no se encuentran disponibles en nuestro medio actualmente^{37,38}.

En pacientes con IA primaria, cuando a pesar de dosis óptimas de hidrocortisona persistan síntomas como hipotensión u ortostatismo, se indicará tratamiento con mineralocorticoides ya que el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona también se encuentra afectado. Se emplea la Fludrocortisona (9 α -Fludrocortisona) a dosis de 0,05 a 0,2 mg día en una sola toma³. La fluorinación en posición 9 del anillo esteroideo le otorga selectividad sobre el receptor mineralocorticoide. Los signos clínicos como la presión arterial y la presencia de edema periférico, aunado a parámetros bioquímicos como concentraciones de electrolitos y actividad de renina plasmática son elementos utilizados para la vigilancia del tratamiento con fludrocortisona. Se considera que

el reemplazo con mineralocorticoides es adecuado cuando la actividad de renina plasmática se encuentra en el límite superior del rango de referencia^{31,40}.

La sustitución de andrógenos adrenales es un tema que aún permanece controversial. Un reciente metanálisis donde se evaluaron los efectos de la terapia de reemplazo con Dehidroepiandrosterona (DHEA) reveló algunos beneficios sobre la calidad de vida en general, sin embargo, la evidencia global al momento no apoya el uso rutinario de DHEA en IA primaria⁴¹. La administración de DHEA (12,5 a 50 mg/día) pudiera ser beneficiosa en pacientes seleccionados (principalmente mujeres) con IA primaria en presencia de síntomas relacionados con la deficiencia de andrógenos como disminución del deseo sexual, piel seca o síntomas depresivos⁴².

INSUFICIENCIA ADRENAL EN SITUACIONES ESPECIALES

Insuficiencia Adrenal en pacientes críticamente enfermos.

Pacientes críticamente enfermos presentan una activación del eje HHA con incremento en las concentraciones de ACTH y por consiguiente de cortisol, constituyendo un componente adaptativo al estrés y que contribuye al mantenimiento de la homeostasis⁴³. Aunque la IA era considerada un raro diagnóstico en unidades de cuidados intensivos, se ha observado un incremento en su frecuencia en pacientes que presentan shock séptico, traumas, quemaduras, insuficiencia hepática, infección por VIH, neumonía severa adquirida en la comunidad entre otros; no obstante el manejo y tratamiento de estos pacientes permanece controversial^{44,45}.

El Colegio Americano de Medicina Crítica publicó un reciente consenso⁴⁶ al respecto de esta condición. Proponen como criterio diagnóstico de IA en esta población un delta de cortisol (posterior a la administración de 250 µg de ACTH) <9 µg/dL o un cortisol total al azar <10 µg/dL. La hidrocortisona debe ser considerada como estrategia terapéutica

en pacientes con shock séptico en especial aquellos que responden pobremente a la resucitación con fluidos o a la administración de aminas vasoactivas, así como en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo. En los pacientes seleccionados se recomienda la administración de hidrocortisona endovenosa en una dosis de 200 mg/día dividida en 4 dosis o suministrada como una infusión continua a razón de 10 mg/hora (240 mg/día)^{3,46}.

Insuficiencia Adrenal en embarazo.

La identificación de la IA en el embarazo constituye un reto diagnóstico ya que síntomas como náuseas, vómitos o hiperpigmentación pueden ser atribuidos erróneamente al embarazo. Durante el embarazo se produce un incremento en la globulina de unión al cortisol (CBG) inducido por los estrógenos, con un incremento en el cortisol total sérico^{30,47}. Así mismo, se evidencia un incremento progresivo en las concentraciones de cortisol libre^{48,49}. La necesidad de aumentar la dosis sustitutiva de hidrocortisona en el último trimestre es controversial. No obstante, se recomienda un seguimiento cercano durante el embarazo con incremento de hasta un 50% de la terapia con glucocorticoides en el último trimestre. Los requerimientos periparto pueden asemejar los necesarios para una cirugía mayor por lo que se recomienda la indicación de 100 a 200 mg al día, comenzando con el inicio del parto y continuando 48 horas después, seguido de una reducción progresiva rápida^{3,47}. Las concentraciones de progesterona sérica incrementan significativamente durante el embarazo ejerciendo un efecto antimineralocorticoide por lo que la dosis de fludrocortisona debe ser ajustada en base a la clínica y los parámetros de laboratorio³⁰.

Insuficiencia Adrenal y Cirugía.

En personas normales, situaciones de estrés como tratamientos quirúrgicos, promueven un incremento en la secreción de cortisol que no puede ser alcanzado en pacientes con IA. Por esto, es necesario el ajuste de la terapia de reemplazo en el perioperatorio⁵⁰. Procedimientos quirúrgicos superficiales y bajo anestesia local, como

procedimientos odontológicos o biopsia de piel, no requieren suplementación extra. Un estrés quirúrgico moderado, como en los casos de colecistectomías convencionales o hemicolectomía requiere de 50 a 75 mg al día de hidrocortisona por vía endovenosa en el día del procedimiento, y luego un descenso rápido a la dosis habitual en 48 horas. En casos de cirugía mayor, como cirugía endotorácica, los pacientes deben recibir infusiones endovenosas de 100 a 150 mg durante 24 horas, con reducción de la dosis en 1-2 días dependiendo de la evolución del paciente⁵¹. El etomidato, un agente inductor de la anestesia usado frecuentemente es capaz de inhibir la síntesis de esteroides por lo que puede desencadenar una IA aguda, y debe ser evitado en pacientes con una alta sospecha clínica de dicha patología⁵².

INSUFICIENCIA ADRENAL AGUDA

La IA aguda también denominada crisis adrenal o crisis addisoniana, es un cuadro clínico abrupto que compromete la vida del paciente por lo que es considerado una emergencia endocrinológica.

Puede aparecer como complicación de una IA crónica primaria o secundaria, o en pacientes sin IA crónica conocida¹⁴.

Etiología

La mayoría de las crisis adrenales son secundarias a la suspensión brusca de glucocorticoides luego de su uso por tiempo prolongado, disminución de la dosis de glucocorticoides o ausencia de ajuste en la dosis ante situaciones de estrés como pancreatitis aguda grave, quemaduras extensas o cirugías mayores³.

La falta de terapia de reemplazo posterior a la corrección de un síndrome de Cushing puede desencadenar una IA aguda debido a la supresión del eje HHA por las altas concentraciones de cortisol durante un largo período. Hemorragia adrenal secundaria a procesos infecciosos o coagulopatías, así como necrosis hipofisaria debida a hemorragia postparto, constituyen causas de IA aguda en pacientes sin deficiencia de glucocorticoides previamente conocida^{1,14}. En la tabla V se resumen las principales causas de crisis adrenales.

Tabla V. Causas de Insuficiencia Adrenal Aguda.

Insuficiencia adrenal primaria	Insuficiencia adrenal secundaria
Hemorragia adrenal.	Suspensión brusca de tratamiento prolongado con glucocorticoides.
Necrosis o trombosis meningocócica u otros tipos de sepsis.	Cirugía de hipófisis o glándulas suprarrenales como terapéutica del síndrome de Cushing (transitorio).
Trastornos de la coagulación como un resultado del tratamiento con warfarina, o en el síndrome antifosfolípido.	Necrosis hipofisaria postparto (síndrome de Sheehan)
	Necrosis o hemorragia de un macroadenoma hipofisario
	Traumatismo craneal o lesiones en tallo hipofisaria.

Adaptado de referencia 53.

Clínica

La clínica es similar a la descrita en pacientes con

IA crónica, pero con mayor severidad. El signo que predomina es la hipotensión arterial que no se corrige con la administración de volumen y

que precede a la aparición de síntomas gastro-intestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal difuso). Los elementos claves en el laboratorio que permiten sospechar el diagnóstico incluyen la combinación de hiponatremia, hiperkalemia e hipoglicemia¹⁴.

Manejo

Ante un paciente con IA conocida que presenta una crisis adrenal el tratamiento consistirá en la administración inmediata de 100 mg de hidrocortisona por vía endovenosa seguido de 100 a 200 mg en 24 horas de preferencia en infusión continua. Asimismo se administran grandes cantidades de solución glucofisiológica (Cloruro de sodio al 0,9% y Dextrosa al 5%) aproximadamente 1 litro en la primera hora y luego 500cc por hora bajo monitoreo continuo cardiovascular^{1,14}. En pacientes recibiendo tratamiento con mineralocorticoides estos pueden ser reducidos ya que 50 mg de hidrocortisona son equivalentes a 0,1mg de fludrocortisona. En pacientes en quienes se sospecha la presencia de IA el tratamiento debe ser instaurado una vez tomada una muestra sanguínea para la determinación de cortisol y ACTH basal e iniciar el procedimiento diagnóstico³.

Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).

Mariela Paoli, Jenny Rivera, Lilia Uzcátegui, Elsy Velázquez, Yajaira Briceño, Mayela Guillen, Yajaira Zerpa, Marly Vielma, Miguel Sánchez, Jesús Osuna, Marcos Lima, Jueida Azkoul, Yorgi Rincón, Víctor Gil, José Zerpa, Julio Pacheco, Yanire Mejía, Yorly Guerrero, Marisol Meza.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hahner S, Allolio B. Management of adrenal insufficiency in different clinical settings. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:2407–2417.
- Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1762.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *The Lancet* 2003;361:1881–1893.
- Salvatori R. Adrenal insufficiency. *JAMA* 2005;294:2481–2488.
- Neary N, Nieman L. Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:217–223.
- Soule S. Addison's disease in Africa--a teaching hospital experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:115–120.
- Eledrisi MS, Verghese AC. Adrenal insufficiency in HIV infection: a review and recommendations. *Am J Med Sci* 2001;321:137–144.
- Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys acta*. 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483867>. Accedido junio 21, 2012.
- Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1992;326:226–230.
- Mahachoklertwattana P, Sudkronrayudh K, Direkwattanachai C, Choubtum L, Okascharoen C. Decreased cortisol response to insulin induced hypoglycaemia in asthmatics treated with inhaled fluticasone propionate. *Arch Dis Child* 2004;89:1055–1058.
- Mader R, Lavi I, Luboshitzky R. Evaluation of the pituitary-adrenal axis function following single intraarticular injection of methylprednisolone. *Arthritis Rheum* 2005;52:924–928.
- Velardo A, Pantaleoni M, Zizzo G, Del Rio G, Coletta F, Carani C, Marrama P. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency secondary to hypothalamic deficit of corticotropin releasing hormone. *J Endocrinol Invest*. 1992;15:53–57.
- Nussey SS, Soo SC, Gibson S, Gout I, White A, Bain M, Johnstone AP. Isolated congenital ACTH deficiency: a cleavage enzyme defect? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:381–385.
- Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:767–775, ix.
- Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2909–2922.
- Allolio B, Ehses W, Steffen HM, Müller R. Reduced lymphocyte beta 2-adrenoceptor density and impaired diastolic left ventricular function in patients with glucocorticoid deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:769–775.
- Stewart P, Krone N. *The Adrenal Cortex*. Williams Textbook of Endocrinology. 12th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:479-544.

18. González O, García R. Protocolo de Sospecha de Insuficiencia Suprarrenal. *Medicine* 2000; 8: 1168-1169.
19. Clark PM, Neylon I, Raggatt PR, Sheppard MC, Stewart PM. Defining the normal cortisol response to the short Synacthen test: implications for the investigation of hypothalamic-pituitary disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:287-292.
20. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;139:194-204.
21. Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test. *Eur J Endocrinol* 1996;135:27-33.
22. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, Choi CH, Clayton RN, Courtney CH, Gonc EN, Maghnie M, Rose SR, Soule SG, Tordjman K; Consortium for Evaluation of Corticotropin Test in Hypothalamic-Pituitary Adrenal Insufficiency. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary- adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4245-4253.
23. Suliman AM, Smith TP, 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;56:533-539.
24. Stewart PM, Clark PM. The low-dose corticotropin-stimulation test revisited: the less, the better? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:68-69.
25. 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;83:2350-2354.
26. Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, McKenna TJ. The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:603-609.
27. Betterle C, Volpato M, Pedini B, Chen S, Smith BR, Furmaniak J. Adrenal-cortex autoantibodies and steroid-producing cells autoantibodies in patients with Addison's disease: comparison of immunofluorescence and immunoprecipitation assays. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:618-622.
28. Kawashima A, Sandler CM, Fishman EK, et al. Spectrum of CT findings in nonmalignant disease of the adrenal gland. *Radiographics* 1998;18:393-412.
29. Koetz K, Kienitz T, Quinkler M. Management of steroid replacement in adrenal insufficiency. *Minerva Endocrinol* 2010;35:61-72.
30. Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:167-179.
31. Oki K, Yamane K. Therapies for adrenal insufficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1283-1291.
32. Alonso N, Granada ML, Lucas A, Salinas I, Reverter J, Oriol A, Sanmarti A. Evaluation of two replacement regimens in primary adrenal insufficiency patients. effect on clinical symptoms, health-related quality of life and biochemical parameters. *J Endocrinol Invest*.2004;27:449-454.
33. Barbetta L, Dall'Asta C, Re T, Libè R, Costa E, Ambrosi B. Comparison of different regimens of glucocorticoid replacement therapy in patients with hypoadrenalism. *J Endocrinol Invest* 2005;28:632-637.
34. Laureti S, Falorni A, Santeusano F. Improvement of treatment of primary adrenal insufficiency by administration of cortisone acetate in three daily doses. *J Endocrinol Invest* 2003;26:1071-1075.
35. Rica I, Grau G, Vela A. Insuficiencia Suprarrenal. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011; 1:166-76.
36. Trencle DL. Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective. *Prim Care* 2003;30:593-605.
37. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, Darzy K, Merke DP, Arlt W, Ross RJ. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1548-1554.
38. 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;161:119-130.
39. Gómez Ordóñez S, Gutiérrez Álvarez ÁM, Valenzuela Plata EL. Corticoids: 60 Years Later a Pending Subject. *Revista Ciencias de la Salud*. 2007;5:58-69.
40. 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;75:259-264.
41. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, Erickson D, Swiglo BA, Erwin PJ, Montori VM. 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;94:3676-3681.
42. 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.

43. Schuetz P, Müller B. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:823–838, x.
44. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, Lien JM, Yang C, Chen PC, Wu CS. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology*. 2006;43:673–681.
45. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, Della Porta R, Giorgio C, Blasi F, Umberger R, Meduri GU. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:242–248.
46. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, Tsagarakis S, Singer M, Chrousos GP, Zaloga G, Bokhari F, Vogeser M; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008;36:1937–1949.
47. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* 2005;26:775–799.
48. Suri D, Moran J, Hibbard JU, Kasza K, Weiss RE. Assessment of adrenal reserve in pregnancy: defining the normal response to the adrenocorticotropin stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;9:3866–3872.
49. Allolio B, Hoffmann J, Linton EA, Winkelmann W, Kusche M, Schulte HM. Diurnal salivary cortisol patterns during pregnancy and after delivery: relationship to plasma corticotrophin-releasing-hormone. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1990;33:279–289.
50. Schiff RL, Welsh GA. Perioperative evaluation and management of the patient with endocrine dysfunction. *Med Clin North Am* 2003;87:175–192.
51. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA*. 2002;287:236–240.
52. Kohl BA, Schwartz S. Surgery in the patient with endocrine dysfunction. *Anesthesiol Clin*. 2009;27:687–703.
53. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:1206–1212.