

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

I Rica, G Grau, A Vela

Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital de Cruces. Barakaldo (Bizkaia)

Rica I, Grau G, Vela A. Insuficiencia suprarrenal.

Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:166-76

La insuficiencia suprarrenal es la incapacidad de la glándula para mantener una secreción hormonal adecuada no solo en situación basal sino también en situaciones de estrés. Es menos frecuente en el niño que en el adulto. No existen estudios de prevalencia en la edad pediátrica, y para muchos autores es una entidad que puede estar infradiagnosticada.

En 1849, Thomas Addison describió un síndrome caracterizado por hiperpigmentación, anemia, palidez, debilidad y deterioro del estado de salud que culminaba en muerte, asociado al hallazgo necrópsico de destrucción de ambas glándulas suprarrenales. Desde entonces hasta nuestros días se ha avanzado mucho en el conocimiento de la insuficiencia suprarrenal, a pesar de lo cual la escasez de expresividad clínica en algunas situaciones puede originar demoras en su diagnóstico que en ocasiones comprometen la vida de los pacientes.

El eje hipotalamohipofisario-suprarrenal desempeña un papel importante en la capacidad que posee el organismo para hacer frente a situaciones de estrés¹. El hipotálamo segrega la hormona liberadora de la corticotropina (CRH) que estimula a la adenohipófisis para la liberación de ACTH. La ACTH a nivel de las glándulas suprarrenales provoca la síntesis y liberación de glucocorticoides (cortisol), andrógenos

suprarrenales y mineralocorticoides (aldosterona). El cortisol ejerce un *feed-back* negativo en hipófisis e hipotálamo. La síntesis de aldosterona está regulada fundamentalmente por el sistema renina-angiotensina. Estimulan su síntesis la renina, la hiponatremia, la hipopotasemia, algunas prostaglandinas y la activación del sistema nervioso simpático. Los mineralocorticoides son fundamentales en la homeostasis de la sal y el agua.

El cortisol se libera en pulsos episódicos con un patrón diurno, siguiendo un ritmo circadiano establecido por la liberación hipofisaria de ACTH (sus niveles aumentan durante las últimas horas de sueño y hacen pico a primera hora de la mañana; el mínimo nivel se encuentra a primera hora de la tarde). El cortisol tiene una importancia vital en el mantenimiento del tono vascular y en la contractilidad cardíaca. Además, interviene en el metabolismo de los hidratos de carbono y de las proteínas, así como en el control del sistema inmunitario con potentes efectos antiinflamatorio e inmunomodulador.

ETIOLOGÍA

Dependiendo del nivel donde se localice el trastorno, la insuficiencia puede ser primaria

(glándula suprarrenal), secundaria (nivel hipofisario) o terciaria (nivel hipotalámico). Además, el defecto puede ser total, si afecta a las tres hormonas o parcial. En la **tabla 1** exponemos un largo listado que incluye todas las posibilidades etiológicas². De forma global, la principal causa pediátrica de insuficiencia suprarrenal en nuestro medio es secundaria a los tratamientos prolongados con corticoides exógenos³. Para el resto de las etiologías, es muy importante la edad del paciente. En los

tres primeros años de vida, y fundamentalmente en el periodo neonatal, las causas más frecuentes son la hiperplasia suprarrenal congénita, la hipoplasia suprarrenal congénita y la hemorragia suprarrenal bilateral. En edades posteriores, la etiología más frecuente es una enfermedad autoinmune.

Desde el punto de vista fisiopatológico, podemos establecer cuatro grandes grupos de etiologías⁴:

Tabla 1. Etiología de la insuficiencia suprarrenal.

I. INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA

IA. Insuficiencia suprarrenal total:

1. Congénita:
 - Hipoplasia suprarrenal congénita
 - Hiperplasia suprarrenal congénita
 - Enfermedades peroxisomales (adrenoleucodistrofia)
 - Enfermedades del genoma mitocondrial: síndrome de Kearns-Sayre
 - Enfermedades por depósito (síndrome de Colman y de Zelweger)
 - Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
2. Adquirida:
 - Autoinmunes: aislada o como parte de síndrome poliglandular
 - Infecciones: TBC, micosis, parasitosis, VIH, sepsis meningocócica
 - Enfermedades de depósito: sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis
 - Hemorragia suprarrenal del recién nacido
3. Iatrógena:
 - Tóxicos (mitotane, ketokonazol, fenobarbital)
 - Cirugía: suprarrenalectomía bilateral

IB. Insuficiencia suprarrenal parcial o selectiva:

1. Deficiencia de glucocorticoides:
 - Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 11-hidroxilasa
 - Insuficiencia aislada de glucocorticoides o resistencia a la ACTH
 - Síndrome de triple A
2. Deficiencia de mineralocorticoides:
 - Hipoaldosteronismo: primario y secundario
 - Pseudohipoaldosteronismo
3. Deficiencia de andrógenos:
 - Déficit de 17,20-desmolasa
 - Retraso de la adrenarquía

II. INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SECUNDARIA

1. Corticoterapia crónica
2. Déficit congénito de ACTH
3. Déficit adquirido de ACTH

III. INSUFICIENCIA SUPRARRENAL TERCIARIA

1. Corticoterapia crónica
2. Déficit adquirido de CRH

Disgenesia suprarrenal

- **Hipoplasia suprarrenal congénita:** son formas graves con insuficiencia completa y muy precoz, que incluso se manifiestan en las primeras horas al nacimiento. Se han descrito cuatro formas en función del tipo de alteración genética que conllevan diferentes patologías asociadas (recesivo ligado a X por mutación del gen *DAX-1*, síndrome de los genes contiguos, autosómica recesiva y formas esporádicas).
- **Resistencia o insensibilidad a la ACTH (síndrome de Migeon):** es un déficit hereditario que en el 40% de los pacientes se debe a mutaciones a nivel del receptor 2 de la melanocortina. El síndrome de Allgrove o síndrome de la triple A asocia a la insensibilidad a la ACTH, alacrimia y acalasia.

Destrucción suprarrenal

- **Síndrome de Waterhouse-Friderichsen:** destrucción aguda suprarrenal bilateral en el contexto de una infección severa (sepsis con púrpura fulminante meningocócica, fundamentalmente). Otras infecciones como la tuberculosis o el SIDA han sido frecuente causa de insuficiencia suprarrenal en el pasado, pero ahora son excepcionales en nuestro medio.
- **Hemorragia suprarrenal bilateral:** puede presentarse en el recién nacido por trauma durante el parto, pero es excepcional. Se ha descrito hemorragia bilateral en el síndrome antifosfolípido.
- **Adrenoleucodistrofia de Schilder-Addison:** enfermedad recesiva ligada al X (Xq28) por

mutación del gen de la proteína *ALDP*. Los ácidos grasos de cadena muy larga se acumulan en la zona fascicular y a nivel cerebral. El aumento de los mismos es diagnóstico. La clínica es, y en muchas ocasiones incluye un deterioro neurológico progresivo que aboca a un estado vegetativo.

- **Adrenalitis autoinmune:** es la causa orgánica más frecuente de insuficiencia suprarrenal en la infancia y adolescencia. Se produce un adelgazamiento cortical con gran infiltración linfocitaria, mientras la médula suprarrenal está intacta. Generalmente está asociada a otras enfermedades autoinmunes formando parte de los síndromes poliglandulares autoinmunes.

Alteración de la esteroidogénesis

- **Hiperplasia suprarrenal congénita:** el déficit de 21-hidroxilasa es la causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal y se manifiesta generalmente en el primer mes de vida. En niñas, la presencia de genitales ambiguos permite un diagnóstico precoz antes de que se desencadene una crisis suprarrenal grave sobre la tercera semana de vida, que suele ser la primera manifestación en los varones.
- **Enfermedad de Wolman:** el déficit del colesterol-esterasa provoca un acúmulo de los ésteres de colesterol con insuficiencia suprarrenal total de forma precoz. Se transmite de forma autosómica recesiva.
- **Síndrome de Kearns-Sayre:** se origina por la delección de una parte importante del ADN mitocondrial que provoca una enfermedad neuromuscular con oftalmoplejía

progresiva, retinitis pigmentaria y cardiomiopatía. Se puede acompañar además de hipotiroidismo, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal.

- **Síndrome de Smith-Lemli-Opitz:** el síndrome resulta de mutaciones en el gen que codifica para el 7-alfa-reductasa, que es el responsable del paso final en la biosíntesis del colesterol. Además, presenta microcefalia con retraso mental, alteraciones cardíacas, desarrollo genital incompleto y sindactilia.

Patología hipotalamohipofisaria

- El tratamiento prolongado con corticoides, independientemente de la vía (parenteral, oral o tópico), puede generar una insuficiencia suprarrenal, incluso tras suprimirlos de forma paulatina. Hay que tener en cuenta que existe una gran variabilidad y susceptibilidad personal, que hace que en ocasiones sea necesario mantener un tratamiento sustitutivo con hidrocortisona durante meses e incluso años. Es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal en la actualidad³.
- Cualquier lesión a nivel hipotalamohipofisaria puede provocar una disminución en la secreción de CRH o ACTH provocando una insuficiencia suprarrenal. En Pediatría, el tumor más frecuentemente relacionado es el craneofaringioma, que puede provocar la insuficiencia antes o después de la cirugía. Malformaciones cerebrales como la displasia septoóptica, la anencefalia y la holoprosencefalia pueden producir insuficiencia en los primeros meses de la vida. Los accidentes cardiovasculares, como trombosis o he-

morragias cerebrales, y las enfermedades infiltrativas (histiocitosis, granulomatosis) son más raras en la infancia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas en la insuficiencia suprarrenal primaria son más floridos por faltar el cortisol y la aldosterona. Si la insuficiencia se instaura lentamente, la cronicidad hace que la sintomatología pueda ser insidiosa y difícilmente reconocible, por ello es fundamental la labor de sospecha clínica del pediatra. Cuando el déficit es agudo, existe un compromiso vital y se origina una crisis suprarrenal⁴.

Insuficiencia suprarrenal crónica

Los síntomas se instauran de manera insidiosa y lenta con progresiva fatigabilidad, debilidad muscular, anorexia, náuseas y vómitos, mareos, pérdida de peso, hipotensión y en ocasiones hipoglucemia. El espectro puede variar en función del grado y la duración de la insuficiencia. La astenia es mayor en situaciones de estrés, los síntomas gastrointestinales pueden simular un cuadro de abdomen agudo y pueden asociarse irritabilidad o cambios en la personalidad. En la infancia, además, es característico que pueda asociar un retraso en la pubertad y el crecimiento. En la insuficiencia primaria, los pacientes presentan avidez por la sal y pueden asociar hiperpigmentación.

Insuficiencia suprarrenal aguda. Crisis suprarrenal

La crisis suprarrenal aguda puede ser la primera manifestación de una insuficiencia suprarrenal congénita primaria, o bien ocurrir en pacientes

con una insuficiencia suprarrenal crónica, precipitada por un estrés intenso (sepsis, traumatismo o cirugía compleja). Se debe tener en cuenta esta posibilidad en pacientes con *shock* hipovolémico que no responden a la administración de fluidos y catecolaminas, sobre todo si el paciente presenta hipoglucemia, hiperpigmentación, palidez, hiponatremia e hiperpotasemia. En la crisis pueden presentarse también náuseas, vómitos y dolor abdominal.

En nuestro medio, probablemente la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal aguda sea la retirada rápida de esteroides exógenos en pacientes con atrofia suprarrenal secundaria a la administración sistémica crónica de los mismos.

Si existe sospecha diagnóstica, se debe realizar extracción para medición de cortisol plasmático y ACTH en el momento de la crisis, datos que posteriormente van a ser determinantes a la hora de emitir el diagnóstico.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los hallazgos analíticos característicos de la crisis suprarrenal son hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia y hemoconcentración, originados por la deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides¹. Además, puede existir una elevación del hematocrito, de las proteínas plasmáticas, y de la urea y la creatinina plasmáticas, así como una acidosis metabólica. Fuera de las crisis, todas estas determinaciones pueden ser normales.

A nivel hematológico puede aparecer anemia normocítica. En casos de insuficiencia suprarrenal secundaria, la única manifestación ana-

lítica es la hipoglucemia, originada por la deficiencia de cortisol asociada en la mayoría de las ocasiones a la deficiencia de otras hormonas hipofisarias, como la GH.

DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

El diagnóstico se basa en demostrar la existencia de producción insuficiente de cortisol ante una sospecha clínica. Cuando se confirma este hallazgo habría que localizar a qué nivel se encuentra el defecto para determinar si la insuficiencia suprarrenal es primaria o secundaria a un fallo hipotalamohipofisario. Posteriormente, se debe intentar conocer la etiología del trastorno.

En los casos en los que se objetivan unos niveles de cortisol francamente disminuidos, el diagnóstico está confirmado. Si además obtenemos una determinación de ACTH por debajo de la normalidad, estamos ante una insuficiencia secundaria o terciaria, y si por el contrario la determinación de ACTH es superior a la normalidad se trataría de una insuficiencia primaria.

En la mayor parte de las ocasiones, las determinaciones basales de cortisol y de ACTH muestran valores que no son concluyentes y es preciso recurrir a estímulos dinámicos para evaluar la integridad del eje hipotalamohipofisario-suprarrenal. En la [tabla 2](#) se plantea un protocolo diagnóstico en función de los resultados hormonales.

Determinaciones hormonales basales

- Cortisol plasmático: un valor entre 9 y 25 µg/dl de cortisol entre las 08:00 y las 09:00

horas es normal. Un nivel menor de 3 µg/dl se considera diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. En situaciones de estrés, el nivel de cortisol adecuado se sitúa por encima de 20 µg/dl, niveles por debajo de 5 µg/dl son insuficientes y en el resto de los casos se deberían realizar test de estimulación^{5,6}.

- Nivel plasmático de ACTH: la determinación de ACTH coincidiendo con niveles bajos de cortisol puede permitir conocer la localización de la deficiencia, distinguiendo la insuficiencia primaria de la secundaria¹. Un valor inferior a 16 pg/ml diagnostica una insuficiencia del eje, y niveles superiores a 100 pg/ml son característicos de una insuficiencia primaria⁷. Hay que tener en cuenta que la determinación de ACTH es dificultosa debido a la corta vida media de la ACTH y, además, puede no estar al alcance en todos los medios.
- Nivel plasmático de aldosterona: la aldosterona está disminuida en los casos de insuficiencia suprarrenal primaria y se acompaña

de un aumento de la actividad de renina plasmática⁸. Es importante obtener esta determinación coincidiendo con la crisis suprarrenal (hiponatremia e hiperpotasemia).

Test hormonales de estimulación

Pueden ser necesarios para confirmar una insuficiencia suprarrenal o para identificar el nivel de la alteración.

Test de estimulación con ACTH

Este test mide directamente la integridad funcional de las glándulas suprarrenales e indirectamente la función del eje hipotálamohipofisario^{7,8}. Consiste en la administración de 250 µg de ACTH sintética (Synacthen® o Nuvacthen®, IV o IM) y medir los niveles de cortisol a los 0, 30, y 60 minutos. Es normal una respuesta superior 18-20 µg/dl.

La prueba tiene buena sensibilidad para la detección de insuficiencia suprarrenal primaria, pero no tanta en la insuficiencia secundaria,

Tabla 2. Metodología para el diagnóstico de una insuficiencia suprarrenal.

<p>Primer paso: determinación de cortisol y ACTH basales</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cortisol basal > 8-10 µg/dl o > 18-20 µg/dl en estrés: normalidad 2. Cortisol < 3 µg/dl en situaciones basales o < 5 µg/dl en estrés: insuficiencia: <ul style="list-style-type: none"> • ACTH > 100 pg/ml: insuficiencia primaria • ACTH < 16 pg/ml: insuficiencia secundaria o terciaria • ACTH normal: resultado no concluyente (hacer test de estimulación) 3. Valores intermedios de cortisol: no se descarta insuficiencia suprarrenal (hacer test de estimulación)
<p>Segundo paso: cronograma para pruebas de estimulación</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Test con dosis estándar de ACTH (250 µg): <ul style="list-style-type: none"> • Cortisol >18-20 pg/ml: eje normal • Cortisol <18 pg/ml: posible insuficiencia secundaria o terciaria <p>Valorar posibilidad previa de test ACTH con dosis bajas?</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Test de hipoglucemia insulínica (ausencia de contraindicaciones) o test de metopirona: <ul style="list-style-type: none"> • Cortisol > 18: eje normal • Cortisol < 18 pg/ml: insuficiencia secundaria o terciaria 3. Test de CRF: permite localizar la deficiencia a nivel hipotalámico

donde tiene mayor fiabilidad la respuesta de cortisol a la hipoglucemia insulínica o el test de metopirona. A pesar de esto, por la ausencia de efectos adversos y la comodidad de su realización, el test de ACTH es el más utilizado y con conocimiento de las limitaciones que posee se considera un buen test de *screening*.

En los últimos años se ha propuesto una modificación del test, con el empleo de dosis bajas de ACTH (1 µg), que tiene la ventaja de que permite diagnosticar insuficiencias parciales que pueden quedar enmascaradas con la dosis convencional. Según un metaanálisis publicado recientemente⁷, la fiabilidad del test de ACTH a dosis bajas para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal es mayor. Una respuesta inferior a 16 µg/dl diagnostica una insuficiencia suprarrenal y una respuesta superior a 22 µg/dl la descarta.

Otros test para localizar el nivel del déficit

El *gold standard* para la valoración de la integridad del eje hipotálamohipofisario-suprarrenal son el test de hipoglucemia insulínica y el test de frenación con metopirona. Los efectos adversos que potencialmente conllevan ambos hacen que solo se utilicen con una supervisión médica muy estrecha en aquellos casos en los que con las pruebas descritas anteriormente no ha sido posible establecer un diagnóstico de la localización de la insuficiencia. El test de CRF se emplea en pocas ocasiones para diferenciar una insuficiencia secundaria de una terciaria.

Pruebas radiológicas para el diagnóstico etiológico

- Tomografía axial computarizada (TAC): en el sistema nervioso central puede determi-

nar invasión ósea o tumor hipofisario con calcificaciones como el craneofaringioma, u otras tumoraciones hipotálamohipofisarias. A nivel suprarrenal, la TAC detecta masas mayores de 1 cm y puede apuntar el diagnóstico de enfermedad granulomatosa como tuberculosis si existen zonas calcificadas.

- Resonancia magnética nuclear: en general tiene mayor sensibilidad para diagnosticar alteraciones suprarrenales o tumores cerebrales. También es más útil para evaluar las metástasis a distancia y la invasión vascular, y diferencia bien las hemorragias.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

En la insuficiencia suprarrenal la terapia consiste en instaurar el tratamiento hormonal sustitutivo adecuado. Será necesario siempre suplir la deficiencia de cortisol y, si además existe déficit de aldosterona, hay que añadir un mineralocorticoide. La hidrocortisona es el compuesto farmacológico de elección para sustituir al cortisol (tabla 3)⁹⁻¹¹.

Manejo de la crisis suprarrenal

El reconocimiento y tratamiento inmediatos de la crisis suprarrenal son críticos para la supervivencia pero no debemos olvidar realizar una extracción de sangre previa para determinar glucemia, electrolitos, cortisol, ACTH, actividad de renina plasmática (ARP), aldosterona y 17 hidroxiprogesterona (en recién nacido) y de ese modo poder realizar el diagnóstico etiológico correcto y adecuar el tratamiento posterior.

Ante la sospecha clínica de una crisis suprarrenal, la reposición de líquidos y electrolitos es urgente, así como el inicio del tratamiento sustitutivo con hidrocortisona en dosis de estrés^{12,13}.

1. Reposición de líquidos:

- Expansión inicial con suero salino fisiológico (ClNa 0,9%) a razón de 20 ml/kg. Repetir si es necesario para asegurar una diuresis adecuada.
- Si existe hipoglucemia añadir glucosa IV en dosis de 0,25-0,5 g/kg.

2. Tratamiento sustitutivo intravenoso con hidrocortisona:

- Bolo inicial de 75-100 mg/m² (dosis mínima de 25 mg y máxima de 100 mg).
- Continuar con inyección de 50-75 mg/m² /día dividida en cuatro dosis.

3. Tratamiento de la hiperpotasemia: recordar la necesidad de monitorización electrocardiográfica y valorar el uso de gluconato cálcico en casos graves.

4. Ingreso: fluidoterapia, monitorización de constantes, gasometría y glucemia. Tras 24

horas, iniciar pauta de descenso de hidrocortisona hasta el inicio del tratamiento oral sustitutivo:

- Primer día: hidrocortisona IV en dosis de 50-75 mg/m²/día dividida en cuatro dosis.
- Segundo día: hidrocortisona IV en dosis de 30 mg/m²/día repartida en cuatro dosis.

Tratamiento sustitutivo de mantenimiento

Glucocorticoides

Dado que la indisponibilidad de la hidrocortisona oral es parcial, la administración de 9-12 mg/m²/día es una dosis inicial adecuada. En la insuficiencia suprarrenal secundaria, la dosis necesaria es menor, limitando algunos autores su uso a situaciones de estrés⁹. La hiperplasia suprarrenal congénita en su forma clásica supone una excepción dentro de las causas primarias, ya que esta patología requiere dosis algo más altas^{10,11}.

El ajuste de la dosis del tratamiento de mantenimiento es un tema complicado. La determinación de ACTH no es útil porque se mantiene en cifras elevadas a pesar de recibir una dosis adecuada de hidrocortisona. Debemos basarnos en el control clínico del paciente: tensión arterial, sensación de bienestar, crecimiento

Tabla 3. Potencia de los glucocorticoides.

	Antiinflamatorio	Retraso del crecimiento	Mineralocorticoide	Vida media plasmática (min)	Vida media biológica (horas)
Hidrocortisona	1,0	1,0	1,0	80-120	8
Cortisona	0,8	0,8	0,8	80-120	8
Prednisona	3,5-4	5	0,8	200	16-32
Prednisolona	4	–	0,8	120-300	16-32
Metilprednisolona	5	7,5	0,5	–	–
Dexametasona	30	80	0	150-> 300	36-54

ponderoestatural, maduración ósea y la presencia o no de efectos secundarios. En la hiperplasia suprarrenal congénita, la determinación periódica de los precursores androgénicos suprarrenales tiene utilidad en la dosificación de hidrocortisona⁹⁻¹¹.

Dosis de estrés

La secreción de cortisol se incrementa sustancialmente en situaciones de estrés y, por lo tanto, los pacientes con insuficiencia suprarrenal (primaria o secundaria) deben ser informados y adiestrados en el manejo de la medicación sustitutiva en estas condiciones para evitar que se desencadene una crisis suprarrenal. La descompensación de una insuficiencia suprarrenal crónica en situación de estrés es la causa más frecuente de la crisis suprarrenal^{3,10}. En situaciones que conlleven fiebre (38 °C), vómitos y/o diarrea y/o la inadecuada ingesta oral, cirugía o quemaduras, intervenciones dentales y traumatismos leves-moderados se

precisa duplicar o triplicar la dosis de hidrocortisona. Situaciones de mayor gravedad como cirugía mayor o sepsis, deberán ser tratadas de forma inmediata con dosis de hidrocortisona intravenosa incluso superiores a los 100 mg/m²/día repartidas cada seis horas.

Mineralocorticoides

La terapia sustitutiva se realiza con 9 α -fluorhidrocortisona (dosis de 0,05-0,1 mg/día). En niños pequeños o en aquellos casos en los que se prevea una inadecuada ingesta de sal en la dieta se recomienda el suplemento de este elemento. La monitorización del tratamiento en este caso se realizará mediante la determinación de la actividad de renina plasmática.

Andrógenos

No hay evidencia que apoye este tratamiento en adolescentes³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oelkers W. Adrenal Insufficiency. NEJM. 1996;335(16):1206-11.
Artículo de revisión que incluye aspectos de fisiología del funcionamiento del eje hipotálamohipofisario-suprarrenal. Posteriormente, detalla las causas de insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria, las manifestaciones clínicas de este trastorno y la metodología diagnóstica indicada. Finalmente expone la terapia sustitutiva que debe aplicarse, tanto en situaciones basales como ante el estrés.
2. Forest MG, Audi L, Fernández M. Hipofunción suprarrenal. En: Pombo M (ed.). Tratado de Endocrinología Pediátrica, 4.ª ed. McGraw-Hill Interamericana; 2009.
Capítulo detallado y actualizado de todo lo correspondiente a la insuficiencia suprarrenal desde el punto de vista pediátrico.
3. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF and for the Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal Insufficiency: Still a cause of morbidity and death in childhood. Pediatrics. 2007;119(2):e484-94.
Artículo de revisión en el que se pone de manifiesto que las crisis suprarrenales siguen existiendo y son situaciones de riesgo vital. Es imprescindible prevenirlas y para ello deben sospecharse en población pediátrica de riesgo, especialmente

- en todos aquellos que reciben corticoterapia crónica. Se aportan los conocimientos actuales en relación a la incidencia del trastorno, su diagnóstico y su tratamiento, así como las situaciones que pueden desencadenarlas.
4. Ten S, New M, Noel M. Clinical Review 130. Addison's disease 2001. JCEM. 2001;86(7):2909-22. Artículo de revisión: La insuficiencia suprarrenal es una enfermedad que sigue estando infradiagnosticada y conlleva una elevada morbimortalidad. Esta revisión detalla las múltiples etiologías y los pasos diagnósticos que se deben realizar en los casos de sospecha clínica.
 5. Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Williams textbook of Endocrinology, 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. Tratado clásico y actualizado de Endocrinología en el que se hace descripción detallada de los niveles diagnósticos consensuados para establecer los límites de normalidad de la función suprarrenal.
 6. Grinspoon SK, Biller BMK. Clinical review 62: Laboratory assesment of adrenal insufficiency. JCEM. 1994;79(4):923-31. Revisión de datos analíticos, estableciendo los límites de diagnóstico que pueden ser de utilidad ante una sospecha clínica de insuficiencia suprarrenal.
 7. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. JCEM. 2008;93(11):4245-53. El diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria es controvertido. En este metaanálisis se compara la eficacia del test de ACTH a dosis bajas con el convencional, en este diagnóstico. La conclusión muestra superioridad diagnóstica del test en dosis bajas.
 8. Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity and aldosterone. JCEM. 1992;75:259-64.
 9. Frank GR, Speiser PW, Griffin KJ, Stratakis CA. Safety of medications and hormones used in pediatric endocrinology: adrenal. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;2(Suppl 1):134-5. Revisión de la patología suprarrenal en la infancia centrada en el mecanismo de acción y seguridad de los diferentes tratamientos establecidos. Especial atención con una amplia bibliografía a los efectos secundarios de la terapia sustitutiva en la insuficiencia suprarrenal.
 10. Dorothy I. Shulman y col. Adrenal Insufficiency: Still a cause of morbidity and death in childhood *Pediatrics.* 2007;119:e484-94. Completa revisión de la insuficiencia suprarrenal en la infancia, con una amplia actualización de la etiología incluyendo nuevos genes implicados y con una orientación muy adecuada y contrastada respecto al tratamiento de la insuficiencia suprarrenal tanto aguda como crónica.
 11. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. JCEM. 2002;87:4048-53. Consenso sobre el manejo de la hiperplasia suprarrenal congénita elaborado por el comité de expertos en esta área de las dos principales sociedades científicas de Endocrinología pediátrica. Realizan una actualización en esta patología y definen, basándose en la bibliografía y experiencia, la actitud recomendada en los distintos aspectos que podrían resultar controvertidos.
 12. August GP. Consultation with the Specialist: Treatment of Adrenocortical Insufficiency. *Pediatrics in Review.* 1997;18:59.

Revisión de los distintos aspectos de la insuficiencia suprarrenal aportando tablas y algoritmos claros en cuanto al manejo de la enfermedad sobre la base de los principales trabajos publicados en esta patología.

13. Antal Z, Zhou P. Addison Disease. *Pediatr Rev.* 2009;30:491-3.

Reciente revisión que resume los trabajos de interés publicados en los últimos años referidos a la insuficiencia suprarrenal haciendo especial hincapié en la etiología y el manejo terapéutico.