



CAPÍTULO  
20

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL.  
SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO  
CORTICOIDE

---

## I. CONCEPTO

La insuficiencia suprarrenal (IS) es la incapacidad de las glándulas suprarrenales para mantener, bien en situación basal o en situación de estrés, una secreción hormonal adecuada, incapacidad que puede afectar a los tres tipos de hormonas esteroideas (fallo de la síntesis y/o secreción de glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales) o bien de forma selectiva con déficit sobre todo de glucocorticoides o de mineralocorticoides (1). Dado que las diferentes acciones de estas hormonas están reguladas desde el hipotálamo (por la hormona liberador hipotálmica, CRH), desde la hipófisis por la corticotropina (ACTH) y en la propia suprarrenal por los distintos esteroides suprarrenales, la IS se clasifica según el nivel afectado en *alteraciones primarias* (de origen suprarrenal), *secundarias* (hipofisarias) y *terciarias* (hipotalámicas) a las que habría que añadir un cuarto nivel: *el periférico* cuando la célula diana no responde (2). Es un síndrome plurietiológico, de presentación aguda o crónica (2) debiéndose los déficits secundarios y terciarios a falta del estímulo hipotálamo-hipofisario debido a un fallo en la secreción o la acción de CRH y/o de ACTH que puede obedecer a varias causas o, como cuadro con entidad propia, a un inadecuado cese de tratamiento glucocorticoideo, mientras que la IS primaria o Enfermedad de Addison -la entidad nosológica más conocida y con mayor entidad- se debe a lesiones localizadas en la propia glándula (1,2,3). Esta IS primaria se denomina completa cuando son las tres series de esteroides las afectadas e incompleta cuando el déficit es selectivo, glucocorticoideo o mineralocorticoideo (1).

La **prevalencia** de la IS se refiere casi exclusivamente a su forma primaria estimada en la población adulta de los países occidentales entre 35-60 casos por millón (4) cifra que algunos (5) consideran infravalorada. En pacientes pediátricos la prevalencia de la insuficiencia primaria todavía es menos citada- un 1,4/10.000 (3) por causas diversas entre las que destacan la *dificultad del diagnóstico* ya que exige un alto índice de sospecha que facilitará su identificación e impedirá su morbilidad y mortalidad.

## II. DIAGNÓSTICO SÍNDROMICO : CLÍNICA DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Se ha llegado a decir (3) que el 60 % de los pacientes adultos que padecen la enfermedad han sido vistos al menos por dos médicos antes de llegar a ser diagnosticados. En la infancia, fuera de las crisis que comprometen la vida del paciente, los síntomas de la IS suelen ser vagos e inespecíficos ya que son comunes a muchos de los padecimientos infantiles (vómitos, anorexia, astenia, hipoglucemia, no ganancia de peso...) que asolan al niño en edades tempranas.

Puede ponerse de manifiesto de una **forma aguda**, casi siempre subsidiaria de una afectación que le-sione alguna de las estructuras del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHA) de forma brusca (la sintomatología aparece cuando el 75 % de la glándula está destruida) (1, 2) o, lo que es más frecuente, de una **forma crónica** con signos y síntomas más inespecíficos y difíciles de discernir. Esta forma crónica puede mantenerse durante un tiempo

silente hasta que debuta, casi siempre favorecido por factores desencadenantes que alteran el precario equilibrio funcional del eje, como un fallo agudo (las llamadas **crisis addisonianas**) y no es infrecuente que en el curso de la enfermedad se sufra un número determinado de estas crisis, incluso cuando ya el diagnóstico es conocido.

En general **la presentación aguda** es un cuadro muy grave, potencialmente mortal (**1, 2, 3, 6**), por comprometer la contractilidad cardíaca y el tono arterial (hipocorticismos) y por acompañarse, si hay hipoaldosteronismo, de deshidratación e hiperkaliemia que exige intervención pronta, constituyendo una emergencia endocrinológica. La **instauración de la forma crónica** se hace lenta y progresivamente. En el recién nacido puede presentarse de cualquier predomina la forma aguda mientras que las crónicas son más frecuentes a edades posteriores (1).

El *déficit de glucocorticoides* es responsable de la mayor parte de la clínica de estos enfermos, que es de *escasa especificidad* (2). Así la *astenia, la debilidad muscular, la hipotensión ortostática, la pérdida de peso, la anorexia, las diarreas, los vómitos o el dolor abdominal* son síntomas comunes que con frecuencia pasan desapercibidos o, lo que es más problemático, pueden ser confundidos con otras entidades (*alergias alimentarias, anorexia nerviosa o incluso cuadros depresivos*). Un síntoma con alto índice de sospecha que debe inducir al diagnóstico (3) es el *cansancio unido a debilidad muscular*.

El *signo más específico* de la IS primaria es la *hiperpigmentación* de la piel y de las mucosas, que puede ser generalizada e intensa. Es un signo que no aparece en el déficit de ACTH y en los raros defectos de respuesta del melanocito, en los que la piel es característicamente pálida (1, 2, 3).

Cuando existe un *déficit mineralocorticoide* el principal síntoma es la *pérdida de sal* (*deshidratación, hipovolemia, hipotensión* antes que *shock, vómitos y diarrea*), sobre todo en las formas de presentación brusca. Finalmente, el *déficit de andrógenos* originará un retraso en la aparición del vello pubiano, sobre todo en el sexo femenino, aunque no por ello conlleva una pubertad tardía.

La presentación de los síntomas es también variable, con aparición progresiva en su mayoría en la IS crónica pero con mayor gravedad de los mismos si la suprarrenal afecta estaba previamente sana (2), mientras que en la presentación aguda predominan los síntomas mineralocorticoideos con hipovolemia, deshidratación, etc. Por otra parte la edad influencia la sintomatología. Así es el caso de los síntomas *digestivos*, más intensos cuanto más joven es el paciente, mientras que algunos otros como la *astenia o la apetencia excesiva por la sal* son difíciles de valorar en el niño pequeño (2, 3).

### III. DIAGNOSTICO FISIOPATOLÓGICO:

El **diagnóstico de sospecha** (1, 2, 6) surge ante la presencia de *acidosis metabólica* (la tiene el 64 %) (2, 6), de *hiponatremia con natriuria elevada* (88%), *osmolaridad de la orina superior a 300 mOsm/L* (datos muy sospechosos de patología suprarrenal), *hiperkaliemia* (64 %), *hipocloremia y hemoconcentración*. La *hipoglucemia* es más típica de las IS de origen

secundario. Estas manifestaciones sólo están **presentes** en caso de descompensación, pudiendo estar ausentes en las intercrisis (2). En estas situaciones priva siempre el tratamiento sobre el diagnóstico etiológico, que debe quedar reservado para cuando la agudeza de la enfermedad haya disminuído y no exista descompensación. Deben extraerse muestras de sangre para dosificación de cortisol, ACTH, aldosterona y actividad renina.

Las *determinaciones basales* orientarán cuando la concentración de cortisol plasmático (inferior a 2 mg/dL e inferior a 5 mg/dL si presenta clínica) y de ACTH sea baja o en límite bajo de la normalidad (inferior a 30 pg/mL). Esto significa un origen secundario o terciario del cuadro. Si además la actividad renina no es superior a 3ng/ml/h se confirma el origen no primario (7). Las concentraciones de ACTH han de interpretarse en el contexto de la situación clínica ya que su secreción es pulsátil y con un ritmo nictameral y además tiene una vida media corta (8).

Como **Pruebas** dinámicas se dispone de :

- a) *Test largo de ACTH*. (Synacthen retard:1mg/m<sup>2</sup>/dosis cada 12 h durante 3 días). Se determina la cortisolemia antes de la primera y 12 horas después de la última dosis de Synacthen. En los casos de IS secundaria o terciaria, el cortisol se eleva, aunque con poca intensidad, a partir del segundo día. En las formas primarias no hay respuesta. Este test largo revela formas leves de IS, no detectados con el test corto.

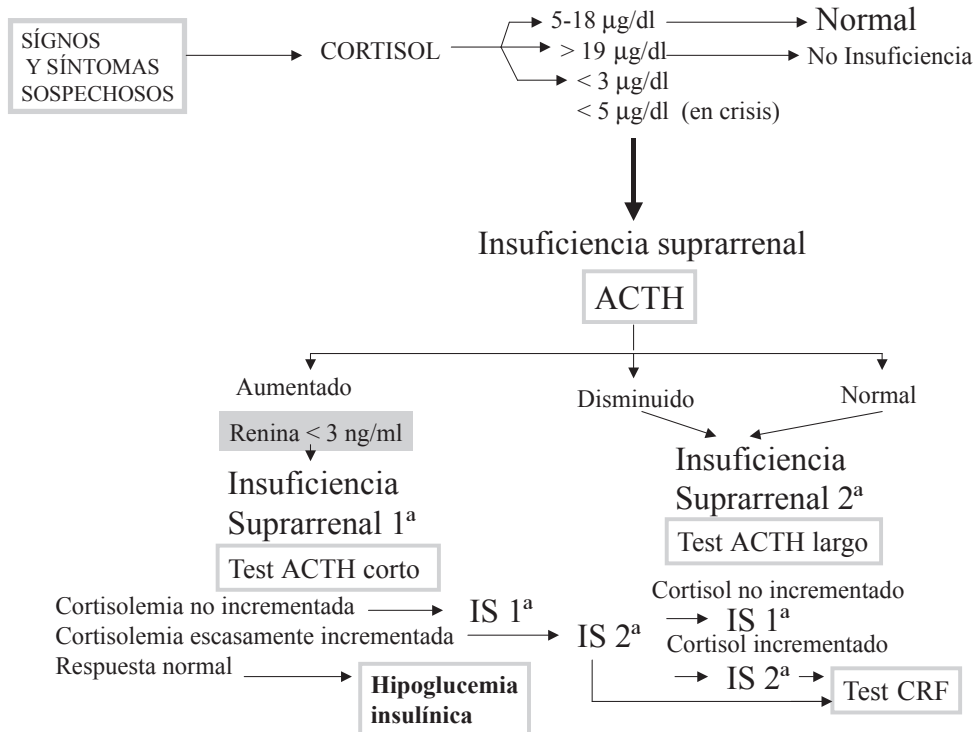
- b) *Test corto de ACTH*: inyección i.m o i.v.de 25 UI ó 250 mg de Synacthen (tetracosáctido o ACTH 1-24 sintético) determinando el cortisol plasmático a los 30 y/o 60 minutos de la inyección. No es recomendable como prueba inicial por lo ya indicado (8).

- c) En casos de sospecha de IS secundaria-terciaria, el indicado es el *Test de CRH* (bolo de CRH sintético (i.v.) en 30 segundos a 1mg/Kg ó 100 mg/1,73 m<sup>2</sup>, determinándose cortisol y ACTH a los -15, 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos) (9). Si la causa de la insuficiencia es secundaria, la respuesta del ACTH y del cortisol es nula y/o muy retardada. Si el origen es terciario, la respuesta del ACTH es amplia y prolongada pero el cortisol se mantiene muy por debajo de lo normal. Finalmente si la IS es primaria, la respuesta del ACTH es explosiva y el cortisol no tiene respuesta alguna (1, 2, 7, 9).

Los tests habituales para descartar o confirmar otros déficits adenohipofisarios asociados al déficit secundario-terciario, incluido el déficit de hormona de crecimiento (GH), son el *Test de hipoglucemia insulínica* y el *Test de Metopirona* (9). El primero es un test muy sensible para valorar la integridad del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y lo más común es asociarlo a otros estímulos como TRH y LHRH. Se consideran normales respuestas de cortisol superior a 18 µg/dL, de ACTH superior a 100 pg/mL y de GH superior a 10 ng/mL. En el segundo se administra Metirapona: 750 mg/4h desde las 11 h hasta las 7h de la mañana siguiente midiendo a continuación cortisol, 11-desoxicortisol y ACTH en sangre. Son normales cifras de cortisol inferior a 8 µg/dL, de ACTH superior a 75 pg/mL, de 11-desoxicortisol superior a 7 µg/dL (10). En la IS secundaria no se elevan el 11-desoxicortisol ni el ACTH. La mayoría de los autores reconoce que son muy escasas las situaciones en las que se requiere su aplicación (1,9,10).

El algoritmo de la **Figura 1** propone un esquema de diagnóstico:

**Figura 1: Algoritmo para el diagnóstico fisiopatológico de la insuficiencia suprarrenal.**



## IV. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

### IV-1. Insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria

Las causas más frecuentes producen la destrucción del hipotálamo y/o de la hipófisis. En la mayoría de las ocasiones se detectan en la anamnesis y en la exploración por la gran riqueza de síntomas neurológicos o dismórficos que acompañan a la insuficiencia suprarrenal. Ésta es, en la mayoría de las ocasiones, un cuadro clínico más, dentro del contexto general de la enfermedad. Es el caso de los **tumores hipotálamo-hipofisarios y del tercer ventrículo** (*craneofaringioma*), las **malformaciones** del tipo de la *anencefalia*, *displasia septo-óptica*, *holoprosencefalia*, *síndrome de la silla turca vacía* o de **accidentes vasculares** como la *necrosis isquémica hipofisaria*, la *apoplejía hipofisaria*, la *hemorragia o el infarto cerebral*, el *aneurisma de la carótida interna* o la *trombosis del seno cavernoso* que son muy raras en el niño (2). Las técnicas de imagen (tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear con o sin contraste, arteriografías, etc.) son fundamentales para su diagnóstico. Otras veces la anamnesis recoge **operaciones quirúrgicas** como la *hipofisectomía* o **enfermedades infiltrativas** (*histiocitosis*, *sarcoidosis*, *hemocromatosis*, estas dos últimas en el adulto) o

tratamientos necesarios para este tipo de enfermedades como la *radioterapia*. **Las infecciones** (*tuberculosis, sífilis, etc.*), antaño la primera causa y hoy casi inexistentes en edad pediátrica, deben comenzar a tenerse en cuenta que pueden volver a reaparecer debido a la fuerte inmigración actual. La anamnesis dirigida también puede detectar una *supresión brusca tras tratamiento prolongado con corticoides a dosis farmacológicas o un recién nacido cuya madre ha sido tratada con corticoides durante la gestación*.

En los casos de déficit múltiple de hormonas hipofisarias que incluya el de ACTH, de origen congénito y con posible presentación familiar, se puede sospechar la existencia de mutación en alguno de los factores de transcripción necesarios para el desarrollo de las células ante-hipofisarias, aunque el déficit asociado de ACTH es el menos frecuente (11). El *déficit de ACTH* aislado es muy poco frecuente. Su causa puede ser de origen autoinmune (asociado o no a fallo poliglandular) pero hasta la actualidad en la mayoría de los casos la causa permanece desconocida (idiopática). En casos familiares se han descrito mutaciones en varios genes: en el de la POMC (pro-opiomelanocortina) en pacientes que presentan insuficiencia suprarrenal, obesidad de inicio precoz y pigmentación roja del cabello (12); en el gen TBX19, del factor de transcripción para POMC (13). Otros casos han sido atribuidos a mutaciones en los genes de CRH o de su receptor (CRHR), aunque no ha sido formalmente demostrado.

#### IV-2. Insuficiencia suprarrenal primaria

Patogénicamente se distinguen tres grupos: hipoplasia-disgenesia, destrucción adrenal y déficit de la esteroidogénesis. Sin embargo, la clínica muestra que las distintas etiologías tienen marcada distribución etaria (3) (Tabla I).

**Tabla I: Clasificación de las Insuficiencias Adrenales según edad de presentación**

Neonato a 2 años	3 años a adolescencia
<p><b>Mayor frecuencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperplasia adrenal congénita</li> <li>Hipoplasia adrenal congénita</li> <li>Síndrome de genes contiguos</li> </ul> <p><b>Frecuencia menor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoplasia adrenal esporádica</li> <li>Adrenoleucodistrofia</li> <li>Deleción mitocondrial</li> <li>Síndrome de Smith-Lemli-Opitz</li> <li>Resistencia al ACTH(*)</li> </ul>	<p><b>Mayor frecuencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adrenalitis Autoinmune:</li> <ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome poliendocrino autoinmune 1</li> <li>Síndrome poliendocrino autoinmune 2</li> </ul> <li>Adrenoleucodistrofia</li> <li>Hipoplasia adrenal congénita</li> </ul> <p><b>Frecuencia menor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de genes contiguos</li> <li>Deleción mitocondrial</li> <li>Síndrome de Smith-Lemli-Opitz</li> <li>Resistencia al ACTH(*)</li> </ul>

**A distintas edades:** Hemorragia-infarto, traumatismo, bloqueo farmacológico, infecciones...

(\*): Función mineralocorticoide preservada.

#### IV-2-1. Hipoplasias y disgenesias.

Tres genes son decisivos en la morfogénesis adrenal: el del receptor del ACTH (*ACTH-R*), el del SF-1 (*steroidogenic factor 1*) y el de DAX-1 (*dosage-sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia gene 1*). El primero recibe los estímulos para el desarrollo adrenal. SF-1 y DAX-1 son factores de transcripción reguladores del desarrollo de gónadas, córtex adrenal e hipotálamo ventro-medial. El SF-1 regula la transcripción de los genes de las gonadotropinas hipofisarias, del factor inhibidor mülleriano, de DAX-1, de la proteína StAR (*Steroidogenic Acute Regulatory*) y de CYP11A (colesterol desmolasa). DAX-1 es necesario para la transcripción de los genes de las gonadotropinas y para el desarrollo de la glándula suprarrenal, pero no es preciso para el desarrollo ovárico (3); en cambio su duplicación en los pacientes 46XY impide la acción de SRY sobre el desarrollo del testículo. Sólo se han descrito dos casos pediátricos con crisis adrenal por SF-1 mutado.

√ **Hipoplasia adrenal congénita.** Afecta a 1/12.500 neonatos y de ella se conocen 4 formas:

a) *Hipoplasia citomegálica*, ligada al X y debida a mutación del gen DAX-1. Asocia hipogonadismo hipotálamo-hipofisario e insuficiencia suprarrenal. b) Hipoplasia suprarrenal en un *Síndrome de delección de genes contiguos* (Xp21.3) que, con la hipoplasia, puede incluir déficit de glicerol-kinasa, distrofia muscular de Duchenne y hasta déficit en ornitina-transcarbamilasa. Casi todos son varones con retraso psicomotor, distrofia muscular, facies peculiar con hipertelorismo, estrabismo alternante, anorquia o criptorquidia, osteoporosis e hipocrecimiento. c) Forma *esporádica con hipoplasia hipofisaria*. d) Forma *autosómica recesiva*, con glándulas hipoplásicas de tipo adulto (patrón miniatura).

√ **La resistencia al ACTH (Síndrome de Migeon)**, autosómica recesiva, asocia déficit de glucocorticoides y andrógenos pero no aldosterónico. El 40% de los casos sufren una mutación en el gen del receptor del ACTH (MCR-2) (déficit de glucocorticoides familiar de tipo 1) y son de talla alta (14). Los de tipo 2 (sin mutaciones en MCR-2 y de causa desconocida) son de talla normal (15).

√ **El Síndrome de Allgrove o de la triple A**, suma acalasia y alacrimia al fallo adrenal por resistencia a ACTH. Es un rasgo autosómico recesivo debido a mutación del gen AAA (12q13)(15) que codifica la proteína *aladin* (*alachrimia-achalasia-adrenal insuficiencia-neurológica disorder*) (16). Los pacientes se degradan neurológicamente de forma progresiva, con polineuropatía, sordera, retraso mental y déficit mineral-corticoide en el 15% de ellos.

#### IV-2-2. Destrucción adrenal .

La destrucción inespecífica de las adrenales en la tuberculosis hematógena, como ocurría hace años, es rara hoy, habiendo sido sustituida por la infección por citomegalovirus o por el propio virus VIH, en el SIDA. También pueden destruirse por traumatismo, hemorragia (neonatal, por discrasia sanguínea, incluido el Síndrome de Waterhouse-Friderichsen) o incluso por depósito (en niños, especialmente la rara enfermedad de Wolman, con depósito de colesterol) (1-3).

- **La Adrenalitis autoinmune** es la causa más prevalente en la actualidad (75-80% de los casos), excluida la hiperplasia adrenal congénita (1). Afecta a las tres capas corticales, no la medular, y no produce calcificaciones. De su naturaleza autoinmune dan prueba la baja

funcionalidad de los linfocitos T supresores, aumentando los la-positivos. Años antes de la clínica aparecen autoanticuerpos IgG bloqueantes de distintas enzimas corticales (sobre todo anti-21-hidroxilasa), en tasa sérica discreta que irá declinando con los años. El primer signo de inicio de la IS es la elevación de la actividad renina plasmática (con aldosteronemia baja); más tarde, el test de Synacthen demostrará que también comienza a afectarse la secreción de cortisol (17).

Los anticuerpos anti-corteza no son específicos (aparecen en otras patologías autoinmunes) y son poco sensibles: solo los tiene el 65% de los pacientes con adrenalitis (1). Llamativamente, el 70% de éstos tiene anticuerpos frente a otros órganos, aunque no tengan otra clínica. Estos anticuerpos, muy raros en el sano, pueden ser un índice de riesgo: el 50% de ellos (sobre todo niñas) tendrá en los años siguientes otras enfermedades autoinmunes (17) : Son los Síndromes Poliglandulares Autoinmunes (SPA).

El **SPA tipo I o APECED** (autoinmune poliendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dysplasia) puede iniciarse ya en niños y asocia tres elementos: los primeros son la candidiasis oral y ungueal crónica resistente y el hipoparatiroidismo; a los 10-15 años de edad lo hará la adrenalitis. Pueden sumarse hepatitis crónica activa, hipofisitis, anemia perniciosa, vitiligo, alopecia universal, miositis, celíaca y, en chicas, hipogonadismo primario (3). El SPA-1, autosómico recesivo, es raro salvo en ciertos grupos étnicos (fineses, judíos asiáticos, sardos) y se debe a una mutación del gen AIRE (Auto-Immune REgulator) situado en 21q22.3 (15).

El **SPA tipo 2** se relaciona con el gen HLA (6p21) (como la adrenalitis aislada) y con CTLA-4 (2q33), aunque pueden existir otros genes implicados (15). La mitad de los casos son familiares, con distintos patrones. Es mucho más frecuente que el tipo 1, aunque la mayoría debuta después de la edad pediátrica, hacia los 30 años. Con la *adrenalitis*, asocia *diabetes mellitus tipo 1* (Síndrome de Carpenter) y *tiroiditis autoinmune* (Síndrome de Schmidt). También puede asociar *celiaquía*, *hepatitis*, *miastenia* e *hipogonadismo* (más frecuentemente femenino).

El **SPA tipo 3** no tiene adrenalitis, pero algunos casos calificados como tipo 3 acaban siendo tipo 2.

- **La Adrenoleucodistrofia (Enfermedad de Schilder) (2)** se debe a una anomalía en la membrana peroxisomal, por mutación en el gen de la proteína ALDP (Xq28) (15). Ésta es necesaria para que entren los ácidos grasos en la organela para su oxidación  $\beta$  con fracción de su cadena. Se acumulan ácidos grasos de cadena muy larga (24 carbonos o más) en la fascicular adrenal, células de Sertoli y macrófagos del sistema nervioso central, que son detectados en la sangre desde el nacimiento. La padecen 1 cada 15-20.000 varones que sufren insuficiencia adrenal y desmielinización nerviosa progresiva con atrofia cerebral. Su expresión oscila desde las formas rápidamente progresivas con 5-10 años de edad, a la insuficiencia adrenal aislada. Para su diagnóstico deben cuantificarse los ácidos grasos de cadena muy larga en los casos de IS en varones con autoanticuerpos negativos. Otras formas de adrenoleucodistrofia, autosómicas, de presentación neonatal, pueden deberse a mutaciones en otros genes: receptor PTS-1 (PXR1), peroxin-1 (PEX1), peroxin-10 (PEX10) y peroxin-13 (PEX13).



### IV-2-3. Alteración de la esteroidogénesis

La **Hiperplasia adrenal congénita** por déficit de 21 hidroxilasa (CYP21, en 6p21.3) (1/10-18000 neonatos) es la causa más frecuente de crisis adrenal en el primer mes de vida. La virilización de una niña puede ser premonitória de la crisis, que aparece inesperadamente en los varones. El déficit de 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD3B2, en 1p13.1) es mucho más raro. La hiperplasia lipoide se debe a mutación del gen StAR (8p11.2) que bloquea el transporte de colesterol y, más tarde, provoca lisis celular en las tres capas adrenales por depósito lipídico. Son fenotípicamente mujeres en cuya evolución se aprecia la patogenia en dos tiempos. El déficit de aldosterona-sintetasa, (CYP11B2 en 8q24.3), francamente raro, provoca hipoaldosteronismo sin virilización (3, 17). (Véanse los textos de consenso correspondientes).

El **síndrome de Kearns-Sayre** (IS mitocondrial), debido a grandes deleciones del DNA mitocondrial es una miopatía mitocondrial, que manifiesta hipocrecimiento, diabetes, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo e insuficiencia adrenal.

El síndrome de **Smith-Lemli-Opitz** se debe a mutación en gen de la 7-dehidrocolesterol-reductasa microsomal (11q12-q13), por lo que no se reduce el dehidrocolesterol (precursor del colesterol) que se acumula resultando tóxico celular. El cuadro, muy pleomorfo, incluye retraso mental, fenotipo displásico, malformaciones cerebrales y cardíacas y sólo en algunos casos IS e hipogonadismo.

Los **fármacos que inhiben la síntesis cortisólica** (ketoconazol, metirapona o glutetimida), raramente usados en niños, provocan IS. Puede ser de mayor interés la aceleración del metabolismo cortisólico que producen la rifampicina, la fenitoína y los barbitúricos, cuya acción puede ser especialmente crítica en casos de escasa reserva adrenal. Establecido el diagnóstico de insuficiencia adrenal primaria, el diagnóstico diferencial secuencial de las distintas formas expuestas se expone en la **Figura 2**.

**Figura 2: Algoritmo para el diagnóstico etiológico de la insuficiencia suprarrenal primaria.**

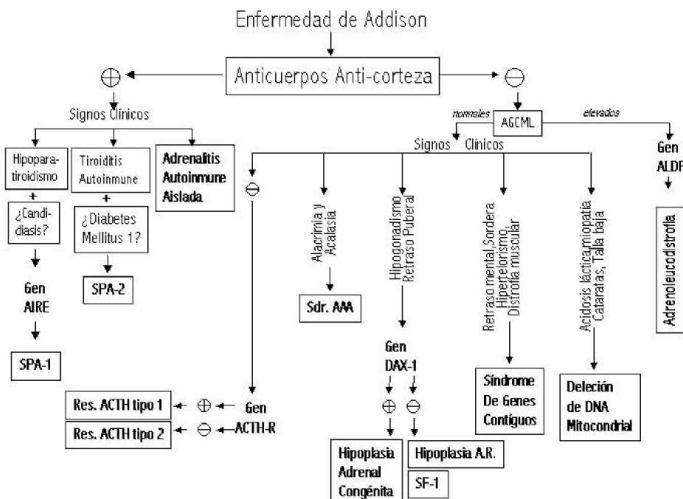


Figura 2. AGCML: ácidos grasos de cadena muy larga.

## V. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Se basa sobre todo en la sustitución de gluco y mineralocorticoides y es igual para cualquiera de los tipos de IS. Hay que asegurarse de que la familia conoce la importancia:

a) de la continuidad del tratamiento;

b) de la necesidad de triplicar la dosis de corticoides prontamente, en caso de cualquier estrés por enfermedad, traumatismo, intervención o simplemente fiebre y

c) de suplementar el aporte salino en épocas o regiones, por la pérdida salina sudoral.

Se recomienda llevar al cuello una placa de alerta médica con el diagnóstico y teléfono de ayuda (18).

El **déficit corticoadrenal agudo** debe ser tratado pronta y eficazmente pues compromete la vida del paciente. Inmediatamente (puede extraerse sangre para cortisolemia y ACTH de confirmación) se pondrá una primera dosis i.v. de 50-100 mg de hidrocortisona. En cuanto se pueda, se perfundirán 150 ml/kg/día (1/4 en las dos primeras horas) con suero glucosado al 5% al que se añade cloruro sódico al 20% (150 mEq de sodio/litro). Se añaden 10-15 mg/kg/día de hemisuccinato de hidrocortisona, la mitad inmediatamente, el resto fraccionado cada 4 horas. Aunque la hidrocortisona tiene acción mineralocorticoide, si hay pérdida salina se añadirá prudentemente desoxicorticosterona (1-3 mg/día), por el riesgo de crisis hipertensiva (1).

Fuera de los períodos agudos y como **tratamiento de base** se administra *hidrocortisona*, 10-12 mg/m<sup>2</sup>/día (equivalentes a los 6-7 mg/m<sup>2</sup>/día de secreción cortisólica normal) en tres fracciones, imitando el ritmo nictameral, ajustándolo a las necesidades del paciente. La sobredosificación produce *ganancia de peso, hipertensión, hiperglucemia, crecimiento lento, fragilidad cutánea, cicatrización lenta, estrías y osteoporosis*. Si es insuficiente, se mantiene la hiperpigmentación (ACTH superior a 300 pg/mL) y aparece *anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, crecimiento lento, hipotensión, baja resistencia a la enfermedad, con crisis más graves*. El mejor índice de ajuste será el buen estado de salud evitando ambas desviaciones y las concentraciones altas de ACTH, pues si ésta se mantiene elevada se hará resistente a la supresión, pudiendo llegar a hiperplasia o adenoma hipofisario. El período crítico del día va desde el sueño REM (inicio del pico de ACTH) a la primera dosis diaria del fármaco, horas después. Esas horas de déficit terapéutico se evitan administrando la dosis principal de hidrocortisona a última hora de la noche o bien su equivalente en dexametasona. Con todo, la normalización absoluta del ACTH podría suponer sobredosificación, pues esta hormona también responde a otros estímulos (1, 3).

Como tratamiento mineralocorticoide por vía oral se utiliza 9 *fluorohidrocortisona*. La dosis, siempre individualizada, se ajustará según la edad (normalmente se producen más de 300 µg/m<sup>2</sup> en los primeros meses de vida, reduciéndose más tarde a 50): aproximadamente 10-20 µg en lactantes y entre 50 y 100 µg a otras edades, divididos en dos tomas. A los lactantes deberá aportarse un suplemento de cloruro sódico: 3-5 mEq/kg/día (1g de cloruro sódico tiene 17 mEq de sodio) pues los 8 mEq/L de sodio de la leche materna y leche adaptada sólo son suficientes para niños sanos. El tratamiento estará equilibrado si los

ionogramas sanguíneo y urinario y la actividad renina son normales (3).

Ante **cirugía mayor** se administrarán 100 mg/m<sup>2</sup>/día de hidrocortisona desde el día anterior a la intervención y hasta el día siguiente a la misma. En los días siguientes se reducirá progresivamente hasta llegar a la dosis de mantenimiento. Si se parte de un balance salino adecuado no será preciso el aporte de mineralocorticoide (3).

## VI. SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO CORTICOIDEO

Por definición la **supresión adrenal** traduce una sostenida deficiencia de la función del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) tras la exposición prolongada y excesiva a glucocorticoides exógenos (19). Generalmente la mayoría de los casos de supresión acontecen después de las dos semanas de tratamiento, dependiendo más del tipo y el esquema de administración de los corticoides que del tiempo de administración. Tratamientos por vía oral, de corta duración (menos de 1-2 semanas), con altas dosis de corticoides no suprimen el eje HHA, mientras que dosis farmacológicas durante más de 4 semanas sí lo suprimen. El tratamiento prolongado en días alternos preserva más la función del eje pese a que el riesgo de supresión se mantiene. Finalmente, el tratamiento prolongado a dosis bajas, hasta el doble de la dosis de sustitución fisiológica, no suprime o afecta muy poco al eje HHA (19).

La **tabla 2** indica las equivalencias de los corticoides más frecuentemente utilizados en relación a la potencia relativa glucocorticoidea y dosis de sustitución fisiológica de la hidrocortisona (20 mg/m<sup>2</sup>sc/día, vía oral) (20). En general, los esteroides de acción más prolongada producen hiperadrenocortisismo tisular, con supresión HHA más constantemente que dosis equivalentes de otros de menor vida media. Además de estos factores farmacológicos intervienen en el riesgo de supresión HHA la sensibilidad de los diferentes tejidos a los glucocorticoides y la muy variable susceptibilidad individual.

Los corticoides inhalados, a dosis adecuadas, pueden producir la supresión del eje HHA y, en casos aislados, clínica de insuficiencia suprarrenal (21).

**Tabla 2. Duración de acción y potencia relativa de corticoides.**

Molécula	Duración de la acción (horas)	Actividad glucocorticoidea	Actividad mineralcorticoidea	Dosis equivalentes (mg)
Hidrocortisona	8-12	1	2	20
Prednisona	18-36	4	1	5
Metilprednisolona	18-36	5	0	4
Dexametasona	36-54	25	0	0,5

## **VI-1. Diferentes formas de síndrome de retirada de corticoides (19, 21)**

### **a) Supresión del eje HHA**

Para establecer la presencia de supresión HHA debe existir en primer lugar un síndrome clínico sugestivo y similar al de la enfermedad de Addison aunque sin pigmentación porque está suprimida la secreción hipofisaria de ACTH. Tampoco existe hiponatremia ni hiperkaliemia, porque la insuficiencia suprarrenal secundaria inducida no provoca un deterioro significativo de la secreción de aldosterona. Existe también descenso de la velocidad de crecimiento (21) en los casos descritos de insuficiencia suprarrenal sintomática asociada al tratamiento con corticoides inhalados.

La prueba de elección para valorar la capacidad funcional del eje HHA es *el test corto de estimulación con ACTH*. Esta prueba es simple, poco traumática, se correlaciona bien con otras pruebas de función del eje HHA, refleja la capacidad de respuesta de la corteza suprarrenal al estrés clínico, no requiere ayuno y carece de efectos secundarios en pacientes sin enfermedad de Addison. La recuperación del eje sucede cuando el cortisol basal aumenta durante la prueba más de 6 µg/dl y el nivel máximo alcanzado es igual o superior a 20 µg/dl. La determinación aislada de cortisol basal entre las 8 y las 9 de la mañana, antes de la dosis matutina de corticoide, superior a 10 µg/dl resulta orientativa aunque no definitiva de recuperación del eje HHA (1). Por último se considera criterio diagnóstico de supresión HHA, la desaparición de los síntomas tras la reposición de corticoides a dosis de sustitución fisiológicas.

### **b) Corticodependencia psíquica o física**

Si un paciente no tolera la supresión corticoidea o demanda aumentar la dosis, presentando además debilidad, letargia y cambios de humor, es *corticodependiente* con dependencia psíquica. Si tiene signos físicos como anorexia, náuseas, pérdida ponderal, descamación cutánea, dolores musculoesqueléticos, artralgias y fiebre, se sospechará dependencia física. Esta clínica desaparece con dosis farmacológicas de glucocorticoides. El diagnóstico se hace por exclusión, si no hay recidiva de la enfermedad de base y el test corto de ACTH excluye la supresión del eje HHA.

### **c) Recidiva sintomática de la enfermedad subyacente**

La detección de este tipo de síndrome de retirada se basa en la reaparición de síntomas y signos de la enfermedad tratada con corticoides. El test corto de ACTH excluye la supresión del eje HHA. En ocasiones, también este cuadro es difícil de diferenciar del anterior.

### **d) Combinación**

Finalmente, hay que señalar que la forma más frecuente de síndrome de retirada de corticoides es la combinación de estas tres últimas situaciones.

## **VI-2. Métodos específicos de retirada de corticoides**

La enfermedad de base determina la intensidad y la duración del tratamiento con corticoides y el régimen terapéutico condiciona el método de supresión.

### **a) Altas dosis, períodos cortos de tiempo**

Cualquier tipo de tratamiento con corticoides inferior a 7 días, puede ser retirado bruscamente. El tratamiento diario durante 7 a 14 días no precisa un esquema elaborado de retirada. La dosis diaria puede ajustarse a una dosis única matutina, luego reducir el 30% de la dosis cada día y suspender al alcanzar la mitad de la dosis fisiológica sustitutiva.

### **b) Tratamiento prolongado a altas dosis**

La retirada debe ser gradual vigilando la aparición de signos, síntomas y hallazgos de laboratorio que indiquen precozmente la recidiva de la enfermedad de base que a su vez puede precipitar o exacerbar una crisis de insuficiencia suprarrenal. La supresión del eje HHA, fuera de situaciones de estrés clínico, se tiene en cuenta especialmente cuando las dosis de corticoides se aproximan a la retirada total. La apariencia cushingoide aparece generalmente a partir de los 15 mg/m<sup>2</sup>sc/día de prednisona o equivalente y es una buena guía clínica de supresión significativa del eje HHA (19).

La retirada habitual de un tratamiento de corticoides prolongado (más de 2-4 semanas) a dosis farmacológicas, puede realizarse reduciendo 2,5-5 mg/día de prednisona o equivalente cada 3-7 días. En caso de recidiva de la enfermedad de base se suspende temporalmente la retirada (generalmente se aumenta la dosis de corticoides) y una vez que desaparecen los signos clínicos y bioquímicos de actividad de la enfermedad, se procede a una retirada más gradual. Cuando se alcanza la dosis sustitutiva de prednisona (5 mg/m<sup>2</sup>sc/día) se mantiene de 3 a 7 días como dosis única matutina y se cambia a hidrocortisona (de menor duración de acción) a dosis matutina únicas (20 mg/m<sup>2</sup>sc/día) que favorece la recuperación funcional del eje HHA. Después de 2 semanas se reduce la dosis de hidrocortisona a 10 mg/m<sup>2</sup>sc/día y transcurridas otras 2 semanas se realiza el test de estimulación corto con ACTH. Si este test indica recuperación funcional del eje HHA se suspende el tratamiento. Si el test no provoca el aumento suficiente del cortisol plasmático, se mantiene 2 semanas el tratamiento de hidrocortisona a dosis de 10 mg/m<sup>2</sup>sc/día, luego se reduce la dosis a 5 mg/m<sup>2</sup>sc/día y transcurridas otras 2 semanas se realiza nuevamente el test de estimulación corto con ACTH. Si el test tampoco indica recuperación funcional del eje HHA hay que considerar otras causas como una insuficiencia suprarrenal o hipofisaria coexistentes u otra endocrinopatía (hipotiroidismo).

En emergencias clínicas puede, a veces, ser necesario la retirada rápida durante un tratamiento prolongado (infecciones sobre todo). La decisión debe adoptarse sopesando los beneficios frente a los riesgos, no siendo aplicable una regla simple. Si se decide una supresión rápida de dosis farmacológicas de corticoides se reduce la dosis con celeridad hasta una cantidad algo superior a la dosis fisiológica. Por ejemplo se disminuye la dosis a 10-15 mg/m<sup>2</sup>sc/día de prednisona o equivalente en 1-2 días y después se intenta reducir a 5-10 mg/m<sup>2</sup>sc/día.

La aparición de ciertos efectos secundarios puede obligar a suprimir un tratamiento con dosis farmacológicas de corticoides. El más importante es la psicosis inducida por esteroides. Menos frecuentes son: diabetes incontrolable, hipertensión severa, fracturas patológicas osteoporóticas, pseudotumor cerebri, úlcera péptica con hemorragia o

perforación, inhibición intensa del crecimiento o imposibilidad para la cicatrización de heridas.

### **c) Tratamiento muy prolongado con dosis bajas**

Los riesgos de la retirada de corticoides son menores que en los pacientes con altas dosis, pero la dificultad para conseguir la retirada es mayor, ya que, por razones desconocidas, existe una mayor tendencia a la corticodependencia física, psíquica o combinada.

La supresión HHA no representa un problema durante la retirada si se efectúa cobertura con corticoides ante situaciones de estrés agudo siendo la colaboración del paciente muy importante en esta pauta de retirada larga. Se reduce 1 mg mensual o bimensual por lo que la retirada puede requerir años. En ocasiones no se tolera totalmente la retirada y se trata de mantener al paciente con dosis mínimas, infrafisiológicas, que suponen un aditivo a la secreción diaria normal de cortisol.

### **d) Tratamiento crónico a dosis bajas**

Son los casos en que el tratamiento corticoideo se emplea para suprimir la secreción de ACTH. En el hiperandrogenismo suprarrenal funcional, al finalizar el período reproductor, o en la mayoría de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa, terminado el crecimiento, el desarrollo sexual y la época fértil, se puede suspender la corticoterapia de forma gradual aunque no hay información en contra de la retirada del tratamiento en un solo paso ni tampoco de los efectos a largo plazo de la suspensión del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Forest MG. Hipofunción suprarrenal. Pombo M (ed): Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ª edición. Mc Graw-Hill-Interamericana, Madrid 2002. pp. 945-969.
2. Borrajo E, Gutiérrez Macías A. Hipofunción e hiperfunción corticosuprarrenal. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F. (Eds): Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la adolescencia 1ª edición. Madrid, Edimsa 819-831. 1995.
3. Ten S, New M, MacLaren N. Addison's Disease 2001 J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2909-2922.
4. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. Postgrad Med J 1997; 73: 286-289.
5. Laurenti S, Vecchi L, Santeusano F, Faloni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1762.
6. Oelkers W. Adrenal Insufficiency. N Engl J Med 1996; 33: 1206-1212.
7. Grinspoon SK, Biller BMK. Clinical review 62: Laboratory assesment of adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 923-931.
8. Agwu JC, Spoudeas H, Hindmarsh PC, Pringle PJ, Brook CGD. Tests of adrenal insufficiency. Arch Dis Child 1999; 80: 330-333.
9. Oelkers W. The role of high- and low- dose corticotropin Tests in the diagnosis of secondary adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol 1998; 139: 567-570.
10. Rose SR, Lustig RH, Burstein S, Pituccheewanont P, Broome DC, Burgen GA. Diagnosis of ACTH deficiency. Comparison of overnight metyrapone test to either low-dose or high-dose ACTH test. Horm. Res 1999; 52: 73-79.
11. Cushman LJ, Camper SA. Molecular basis of pituitary dysfunction in mouse and human. Mamm Genome 2001; 12: 485-494.
12. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. Nature Genet 1998; 19: 155-157.
13. Lamolet B, Pulichino AM, Lamonerie T, Gauthier Y, Brue T, Enjalbert A, Drouin J. A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins. Cell 2001; 104: 849-859.
14. Clark AJL. ACTH resistance syndromes: clinical features and pathogenesis. Melmed S (Ed). Hormone action: Basic and Clinical Aspects. HypoCCS series. 2000; 4: 109-120.
15. Vaidya B, Pearce S, Kendall-Taylor P. Recent advances in the molecular genetics of congenital and acquired primary adrenocortical failure. Clin Endocrinol 2000; 53: 403-418.
16. Sandrini F, Farmakidis C, Kirschner LS, Wu SM, Tullio-Pellet A, Lyonnet S, Metzger DL, Bourdony CJ, Tiosano D, Chan WY, Stratakis CA. Spectrum of mutations of the AAAS gene in Allgrove syndrome: lack of mutations in six kindreds with isolated resistance to corticotropin. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5433-5437.
17. Orth DN. Causes of primary adrenal insufficiency (Addison's disease). Endocrine Society

Self-Assessment Program<sup>99</sup>. UpToDate Topic Review. 1999.

18. August GP. Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal. *Pediatr Rev (Ed. esp)* 1997; 18:188-190.

19. Chrousos GP. Glucocorticoid therapy and withdrawal. *Curr Med Pract* 1999; 1:291-296.

20. Zoorob RJ, Cender D. A different look at corticosteroids. *Am Fam Physician* 1998; 58:443-440.

21. Patel L, Walles JK, Kibirige MS, Massarano AA, Couriel JM, Clayton PE. Symptomatic adrenal insufficiency during inhaled corticosteroid treatment. *Arch Dis Child* 2001; 85: 330-334.



*José Antonio Bermúdez de la Vega*

*Francisco Rivas Crespo*

*Jaime Sánchez del Pozo*

**Coordinación del Capítulo:** Antonio Gutiérrez Macías.

