

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

SEMINARIO

TRADUCCIÓN: SEBASTIÁN CORRADINI

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia suprarrenal puede ser causada por falla suprarrenal (principalmente debida a adrenalitis autoinmune) o bien por supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (eje corticotropo), principalmente debida a disfunción hipofisaria. Es una enfermedad rara, pero cuando no es diagnosticada adecuadamente puede poner en peligro la vida. Los principales síntomas clínicos como fatiga, anorexia y pérdida de peso son inespecíficos, por lo cual el diagnóstico suele demorarse. El algoritmo diagnóstico está bien establecido, pero persisten algunos inconvenientes, especialmente en la identificación de la insuficiencia suprarrenal secundaria. A pesar de las terapias de reemplazo con glucocorticoides y mineralocorticoides que salvan la vida, la calidad de vida en la insuficiencia suprarrenal se encuentra más severamente comprometida de lo que se pensaba. La introducción de la terapia de reemplazo con dehidroepiandrosterona puede ayudar a restablecer la calidad de vida. El control de calidad de la terapia de reemplazo con glucocorticoides se ve obstaculizado por la falta de pruebas objetivas y se basa mayormente en la clínica. Por lo tanto, el manejo del paciente con insuficiencia suprarrenal continúa siendo un desafío que requiere de la participación de un especialista experimentado. Sin embargo todos los médicos deberían saber cómo diagnosticar y manejar una sospecha de falla suprarrenal aguda.

AUTOR: Wiebke Arlt, Bruno Allolio
Lancet 2003; 361: 1881–93

División de Ciencias Médicas, Universidad de Birmingham,
Birmingham, UK (W Arlt MD); y el
Departamento de Medicina,
Unidad de Endocrinología y Diabetes,
Universidad de Würzburg,
Josef-Schneider Strasse 2, 97080,
Würzburg, Alemania (Prof B Allolio MD)

Correspondencia a: Prof. Bruno Allolio
e-mail: allolio_b@klinik.uni-wuerzburg.de

En 1855, Thomas Addison describió un síndrome clínico caracterizado por debilitamiento e hiperpigmentación identificando su causa como insuficiencia suprarrenal generada por la destrucción de las glándulas suprarrenales. Pero la terapia de reemplazo con glucocorticoides no estuvo disponible hasta 1949, cuando Kendall, Sarett, y Reichstein sintetizaron cortisona por primera vez. A pesar de este logro, 150 años después todavía existen varios desafíos en el manejo de la insuficiencia suprarrenal.

Epidemiología

Existen dos tipos de insuficiencia suprarrenal: primaria y secundaria (figura 1). Existen dos tipos de insuficiencia suprarrenal: primaria y secundaria (figura 1). La insuficiencia suprarrenal primaria crónica tiene una prevalencia de 93 a 140 por millón y una incidencia de 4,7 a 6,2 por millón en población blanca.¹⁻⁴ Los números recientes son más altos que los reportados durante las décadas de 1960 y 1970,^{5,6} a pesar de la continua reducción de adrenalitis tuberculosa en los países desarrollados, sugiriendo una incidencia creciente de adrenalitis autoinmune.^{3,4} La edad al momento del diagnóstico llega a su máximo en la cuarta década de vida con una mayor incidencia en mujeres que en hombres.¹⁻⁴

La insuficiencia suprarrenal secundaria tiene una prevalencia estimada de 150 a 280 por millón,^{3,7-10} y también afecta a más mujeres que hombres. La edad al momento del diagnóstico llega a su máximo en la sexta década de vida.^{8,9} Se cree que la administración terapéutica de glucocorticoides es la causa más común de insuficiencia suprarrenal secundaria ya que su administración exógena crónica induce atrofia de las células corticotropas hipofisarias. Sin embargo, la insuficiencia suprarrenal iatrogénica solo se manifiesta tras la suspensión de los glucocorticoides. Al ser un efecto temporal en la mayoría de los casos,¹¹ creemos que su prevalencia es menor que la de insuficiencia suprarrenal endógena.

Causas

Insuficiencia suprarrenal primaria (panel 1)¹²⁻³⁸

En los tiempos de Thomas Addison, la adrenalitis tuberculosa era por lejos la causa de mayor prevalencia de insuficiencia suprarrenal y sigue siendo un factor importante en los países en desarrollo.³⁹ En la tuberculosis activa, la incidencia de compromiso suprarrenal es del 5%.⁴⁰ En países desarrollados, el 80-90% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal tiene adrenalitis autoinmune, que puede aparecer aislada (40%; con preponderancia masculina) o como parte de un síndrome poliendocrino autoinmune ([SPA]; 60%; con preponderancia femenina).^{12,41} El síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo I, también conocido como poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (por sus siglas en inglés: APECED), aparece en hasta un 15% de los pacientes con adrenalitis autoinmune. Se caracteriza por insuficiencia suprarrenal, hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea crónica que se manifiestan en la niñez.^{12,42} El APECED puede también incluir los desórdenes propios del síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo 2 y además alopecia infantil (40% de los pacientes con APECED), hepatitis crónica activa (20%), y malabsorción (15%).¹² El APECED es causado por mutaciones en el gen regulador autoinmune (*AIRE*)^{13,14} de herencia autosómica recesiva. El SPA más común es el SPA de tipo 2, que incluye insuficiencia suprarrenal y enfermedad tiroidea autoinmune. El espectro clínico también incluye la disfunción gonadal primaria, diabetes mellitus tipo I y otras enfermedades autoinmunes como vitíligo, gastritis atrófica crónica o enfermedad celíaca. Insuficiencia suprarrenal secundaria

Estrategia de búsqueda

Buscamos artículos originales y revisiones en Medline y PubMed, relacionados a insuficiencia suprarrenal y publicados entre 1966 y diciembre de 2002.

Las palabras clave usadas incluyen: adrenal insufficiency and incidence, prevalence, cause, origin, diagnosis, function test, imaging, hydrocortisone, glucocorticoid, mineralocorticoid, dehydroepiandrosterone, management, treatment, therapy, replacement, surveillance, crisis, bone mineral density, quality of life, well-being, disablement, pregnancy, prognosis, morbidity, and mortality.

Las citas se seleccionaron en base a su relevancia para los temas específicos cubiertos.

El principal síntoma de insuficiencia suprarrenal crónica es fatiga, acompañada de falta de resistencia, astenia, disminución de la fuerza muscular e irritabilidad. Además, la deficiencia crónica de glucocorticoides conduce a pérdida de peso, náuseas y anorexia (o falta de desarrollo en los niños) y puede implicar dolor muscular y articular.

Desafortunadamente, la mayoría de estos síntomas son inespecíficos. Por lo tanto, el 50% de los pacientes tienen signos y síntomas de la enfermedad de Addison durante más de 1 año antes de que se establezca el diagnóstico.

Insuficiencia suprarrenal secundaria (panel 2) ⁴⁸⁻⁵⁵

La causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal secundaria es un tumor de la región hipofisaria, generalmente asociado a panhipopituitarismo causado por crecimiento tumoral o por tratamiento con cirugía o irradiación. La hipofisitis linfocítica autoinmune es menos frecuente y afecta en su mayoría a mujeres gestantes o puérperas. La deficiencia aislada de hormona adrenocorticotropa (ACTH) también puede ser de origen autoinmune ya que algunos pacientes la presentan conjuntamente con otras enfermedades autoinmunes, particularmente enfermedad tiroidea.⁴⁹ Los diagnósticos diferenciales de la hipofisitis autoinmune postparto incluyen el síndrome de Sheehan, resultado de una apoplejía hipofisaria, casi siempre debido a hemorragia significativa durante el parto. Muy raramente la insuficiencia suprarrenal secundaria es causada una mutación de genes importantes en el desarrollo, síntesis o procesamiento de la proopiomelanocortina (POMC), precursora de la corticotrofina (panel 2).

Fisiopatología y presentación clínica (panel 3)

Los glucocorticoides son secretados en la capa fascicular de la corteza suprarrenal bajo el control de la hormona liberadora de corticotrofina hipotalámica y la corticotrofina hipofisaria. La secreción de cortisol es diurna, con picos de concentración a primera hora de la mañana y mínimas concentraciones hacia la medianoche.⁵⁶ Los mineralocorticoides son producidos en la capa glomerular, principalmente regulados por el sistema renina-angiotensina.

El SPA tipo 2, de herencia autosómica dominante, se presenta con penetrancia incompleta y muestra una asociación fuerte con HLADR312,43 and CTLA-4.^{44,45} La combinación de insuficiencia suprarrenal con otros desórdenes autoinmunes, pero sin enfermedad tiroidea, se clasifica como SPA tipo 4, mientras que el SPA tipo 3 comprende la enfermedad tiroidea autoinmune, pero sin insuficiencia suprarrenal.

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X es causada por una mutación del gen ABCD1,⁴⁶ que codifica para una proteína de la membrana del peroxisoma (la proteína de la adrenoleucodistrofia),⁴⁷ llevando a la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (>24 átomos de carbono). La presentación clínica incluye insuficiencia suprarrenal y deterioro neurológico por desmielinización de la sustancia blanca. Las dos formas principales son la adrenoleucodistrofia cerebral (50% de los casos; se manifiesta en edad infantil; con rápida progresión) y la adrenomieloneuropatía (35% de los casos; de aparición en adultos; de progresión lenta) con restricción de la desmielinización a la médula espinal y los nervios periféricos.¹⁶ La insuficiencia suprarrenal puede preceder a la aparición de síntomas neurológicos y es la única manifestación de la enfermedad en el 15% de los casos.¹⁶

Otras causas de insuficiencia suprarrenal—por ejemplo, infiltración o hemorragia suprarrenal—son raras. La insuficiencia suprarrenal primaria congénita o neonatal representa solo el 1% de todos los casos. Sin embargo, la aclaración de la base genética de las enfermedades subyacentes pone mayor énfasis en la importancia del

La hiperpigmentación es causada por la estimulación aumentada del receptor MC1 de la piel por la ACTH y otros péptidos relacionados con la proopiomelanocortina. En consecuencia, los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria a menudo tienen habitualmente piel pálida, de color alabastro.

rol de genes específicos del desarrollo suprarrenal y de la esteroidogénesis (panel 1).

Por esta razón la secreción de mineralocorticoides está preservada en la insuficiencia suprarrenal secundaria.

La secreción de dehidroepiandrosterona por la capa reticular también es diurna y se incrementa de forma aguda por la acción de la ACTH. Aunque la secreción de cortisol varía poco a lo largo de la vida, la secreción de dehidroepiandrosterona varía con la edad, con un incremento entre los 6 y 10 años (adrenarca) que continúa hasta los 20 o 30 años de edad. Luego las concentraciones de dehidroepiandrosterona disminuyen consistentemente. Este patrón sugiere la existencia de factores independientes de ACTH que controlan la liberación de dehidroepiandrosterona.⁵⁷

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal aguda—por ejemplo, una crisis suprarrenal que pone en peligro la vida—se suelen presentar con hipotensión severa o shock hipovolémico, dolor abdominal agudo, vómitos y frecuentemente fiebre. Tales individuos son a veces mal diagnosticados con abdomen agudo. En una serie de 91 pacientes con enfermedad de Addison,⁵⁸ la mitad fueron diagnosticados por primera vez con insuficiencia suprarrenal a partir de una crisis suprarrenal. En niños, la insuficiencia suprarrenal suele presentarse como convulsiones hipoglucémicas. El deterioro del control glucémico con hipoglucemia recurrente puede ser el signo de insuficiencia suprarrenal en pacientes con diabetes tipo 1 preexistente. En el PSA tipo 2, la aparición de hipertiroidismo autoinmune (o la tiroxina -- de reemplazo administrada en un hipotiroidismo recién diagnosticado) puede precipitar una crisis suprarrenal debido a una mayor depuración del cortisol.

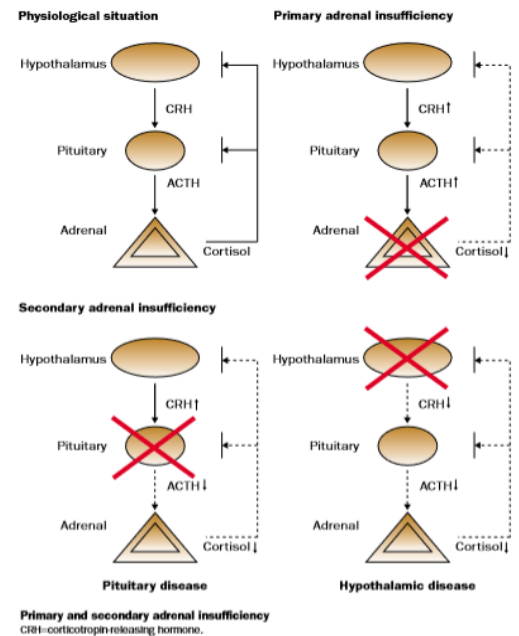
El principal síntoma de insuficiencia suprarrenal crónica es fatiga, acompañada de falta de resistencia, astenia, disminución de la fuerza muscular e irritabilidad. Además, la deficiencia crónica de glucocorticoides conduce a pérdida de peso, náuseas y anorexia (o falta de desarrollo en los niños) y puede implicar dolor muscular y articular.

Desafortunadamente, la mayoría de estos síntomas son inespecíficos. Por lo tanto, el 50% de los pacientes tienen signos y síntomas de la enfermedad de Addison durante más de 1 año antes de que se establezca el diagnóstico.⁵⁸ En la insuficiencia suprarrenal secundaria, el diagnóstico generalmente se debe a un antecedente de enfermedad hipofisaria, pero también puede retrasarse, por ejemplo, en la deficiencia aislada de ACTH. Un signo más específico de insuficiencia suprarrenal primaria es la hiperpigmentación, que es más pronunciada en áreas de la piel expuestas a una mayor fricción, por ejemplo, pliegues palmares, nudillos, cicatrices, mucosa oral.

La hiperpigmentación es causada por la estimulación aumentada del receptor MC1 de la piel por la ACTH y otros péptidos relacionados con la proopiomelanocortina. En consecuencia, los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria a menudo tienen habitualmente piel pálida, de color alabastro. Los hallazgos de laboratorio en la deficiencia de glucocorticoides pueden incluir anemia leve, linfocitosis y eosinofilia. El cortisol inhibe fisiológicamente la liberación de tirotrófina. Entonces, la concentración de tirotrófina a menudo se incrementa en el diagnóstico inicial de insuficiencia suprarrenal primaria, pero vuelve a la normalidad durante el reemplazo de glucocorticoides a menos que haya una disfunción tiroidea autoinmune concomitante. 59 En casos raros, la deficiencia de glucocorticoides puede resultar en hipercalcemia, que se debe al

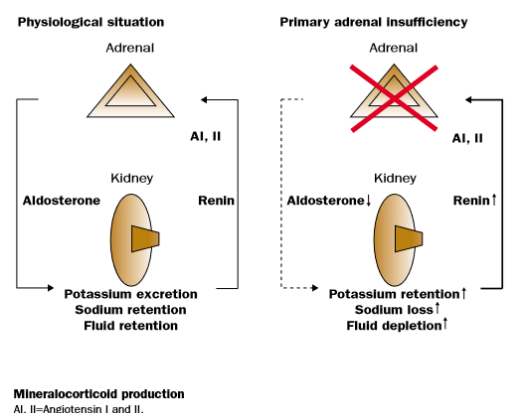
Insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria

CRH=hormona liberadora de corticotrofina.



Producción de mineralocorticoides

AI, II=Angiotensina I y II



aumento de la absorción intestinal y la disminución de la excreción renal de calcio y generalmente coincide con el hipertiroidismo autoinmune, lo que facilita la liberación de calcio del hueso.⁶⁰

La deficiencia de mineralocorticoides, que está presente solo en la insuficiencia suprarrenal primaria (figura 2), conduce a la deshidratación e hipovolemia, lo que resulta en presión arterial baja, hipotensión postural y, a veces, incluso en insuficiencia prerrenal. El deterioro puede ser repentino y con frecuencia se debe a un estrés exógeno, como una infección o un trauma. El reemplazo combinado de mineralocorticoides y glucocorticoides en la enfermedad primaria reconstituye el ritmo diurno de la presión arterial ⁶¹ y revierte la disfunción cardíaca. ⁶² Los glucocorticoides contribuyen a esta mejora no solo por La unión al receptor mineralocorticoide, sino también por efecto permisivo sobre la acción de las catecolaminas. ⁶³ Esto último podría explicar la relativa falta de respuesta a las catecolaminas en pacientes con crisis suprarrenales no diagnosticadas. La deficiencia de mineralocorticoides explica la hiponatremia (90% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria), la hiperpotasemia (65%) y el deseo de sal (15%). ^{1 1,6 2} También pueden estar presentes valores bajos de sodio en el suero insuficiencia suprarrenal secundaria debido al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, que resulta de la pérdida de la inhibición fisiológica de la liberación de vasopresina hipofisaria por los glucocorticoides.⁶⁴

La insuficiencia suprarrenal conduce inevitablemente a deficiencia de dehidroepiandrosterona. La dehidroepiandrosterona es el precursor principal de la síntesis de esteroides sexuales y la pérdida de su producción da como resultado una deficiencia pronunciada de andrógenos en las mujeres. Como consecuencia, las mujeres con insuficiencia suprarrenal con frecuencia muestran pérdida de vello axilar y púbico (ausencia de pubarca en los niños), piel seca y disminución de la libido. La dehidroepiandrosterona también ejerce una acción directa como neuroesteroide con potenciales propiedades antidepresivas. ^{57 t3}Por lo tanto, la deficiencia de dehidroepiandrosterona podría contribuir al deterioro del bienestar observado en pacientes con insuficiencia suprarrenal ^{t4} a pesar del reemplazo adecuado de glucocorticoides y mineralocorticoides. ⁶⁵

La secreción de mineralocorticoides está preservada en la insuficiencia suprarrenal secundaria.

La insuficiencia suprarrenal conduce inevitablemente a deficiencia de dehidroepiandrosterona.

La dehidroepiandrosterona es el precursor principal de la síntesis de esteroides sexuales y la pérdida de su producción da como resultado una deficiencia pronunciada de andrógenos en las mujeres.

Panel 1: Causas de insuficiencia suprarrenal primaria

Diagnóstico	Características clínicas agregadas a la insuficiencia suprarrenal	Patogénesis o genética
Adrenalitis autoinmune		
Adrenalitis autoinmune aislada	Sin otras características	Asociaciones con HLA-DR3, CTLA-4
Adrenalitis autoinmune como parte del PSA ¹²		
PSA tipo 1 (APECED)	Hipoparatiroidismo , candidiasis mucocutánea crónica, otros desórdenes autoinmunes	<i>Mutaciones del gen AIRE (21q22.3)</i> ^{13,14}
PSA tipo 2	Enfermedad tiroidea, DM II, otras enfermedades autoinmunes	Asociaciones con HLA-DR3, CTLA-4
PSA tipo 4	Otras enfermedades autoinmunes, excluyendo enfermedad tiroidea o diabetes	Asociaciones con HLA-DR3, CTLA-4
Adrenalitis infecciosa		
Adrenalitis tuberculosa	Otras manifestaciones de tuberculosis	Tuberculosis
SIDA	Otras enfermedades asociadas al SIDA	HIV-1, citomegalovirus ¹⁵
Adrenalitis fúngica	Generalmente en pacientes inmunosuprimidos	Criptococcosis, histoplasmosis, coccidiodomicosis
Desórdenes genéticos que producen insuficiencia suprarrenal		
Adrenoleucodistrofia, adrenomieloneuropatía	Desmielinización del SNC (adrenoleucodistrofia cerebral), médula espinal, o nervios periféricos (adrenomieloneuropatía)	Mutación del gen <i>ABCD1</i> que codifica para adrenoleucodistrofia del peroxisoma proteína ¹⁶
Hiperplasia suprarrenal congénita		
deficiencia de 21-hydroxilase	Genitales ambiguos en niñas	<i>Mutación de CYP21</i>
deficiencia de 11-hydroxylase	Genitales ambiguos en niñas e hipertensión	<i>Mutación de CYP11B1</i> ¹⁷
deficiencia de 3-HSD tipo 2	Genitales ambiguos en las niñas, virilización postnatal en niñas	<i>Mutación de HSD3B2</i> ¹⁸
deficiencia de 17-hydroxilasa	Genitales ambiguos en niños, falta de pubertad en ambos sexos	<i>Mutación de CYP17</i>
Suprarrenal lipoide congénito hipoplasia	Inversión de sexo XY	Mutaciones en el gen regulador de la proteína esteroidogénica (<i>SIAR</i>) ; ¹⁹ mutaciones en <i>CYP11A</i> (codifica P450 _{scc}) ²⁰
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	Retraso mental, malformaciones craneofaciales, falta de crecimiento	mutaciones en la 7-dehidrocolesterol reductasa gen <i>DHCR7</i> ^{21,22}
Hipoplasia suprarrenal congénita		
vinculado al cromosoma X	Hipogonadismo hipogonadotrópico	Mutación en <i>NROB1</i> ²³
Síndrome del gen contiguo Xp21	Distrofia muscular de Duchenne y delección de la deficiencia (retraso psicomotor)	glicerol quinasa en la Distrofia muscular de Duchenne , glicerol quinasa, y genes <i>NROB1</i> ²⁴
vinculado a SF-1	Inversión de sexo XY	Mutación en <i>NR5A1</i> ²⁵
Síndrome IMAGE	Retardo del crecimiento intrauterino, displasia metafisaria, insuficiencia suprarrenal y anomalías genitales (IMAGE)	Desconocido ²⁶
Síndrome de Kearns-Sayre	Oftalmoplejía externa, degeneración de la retina y defectos de la conducción cardíaca; otras endocrinopatías	Delecciones del ADN mitocondrial ^{27,28}
Síndromes de insensibilidad a la ACTH		
(deficiencia familiar de	Deficiencia de glucocorticoides, pero sin deterioro de síntesis de mineralocorticoides	

glucocorticoides)			Mutaciones del receptor (MC2R) de ACTH ²⁹
Tipo 1	Estatura alta		Desconocido ³⁰
Tipo 2	Sin otras características		Mutaciones en el gen triple A (AAAS)
Síndrome de la Triple A	Alacrimia, acalasia; síntomas adicionales, por ejemplo,		codificación de una proteína WD-repetición ^{31,32}
(Síndrome de Allgrove)	Deterioro neurológico, sordera, retraso mental, hiperqueratosis		Shock séptico, específicamente sepsis meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen); síndrome antifosfolípido primario ³³
Hemorragia suprarrenal bilateral	Síntomas de enfermedad subyacente		Metástasis suprarrenales ³⁴
Infiltración suprarrenal	Síntomas de enfermedad subyacente		Linfoma suprarrenal primario, sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis
Suprarrenalectomía bilateral	Síntomas de enfermedad subyacente		Síndrome de Cushing no resuelto
Insuficiencia suprarrenal inducida por drogas	Sin otros síntomas		Tratamiento con mitotano, ³⁵ aminoglutatimida, etomidato, ^{36,37} ketoconazol, suramina, ³⁸ mifepristona
HSD=hidroxi-5-esteroide deshidrogenasa.			

Panel 2: Causas de insuficiencia suprarrenal secundaria

Diagnóstico Comentario

Tumores hipofisarios	Insuficiencia suprarrenal secundaria principalmente como parte del panhipopituitarismo, síntomas adicionales (deficiencia del campo visual); generalmente adenomas, el carcinoma es raro; consecuencia del crecimiento del tumor, tratamiento quirúrgico, o ambos
Otros tumores hipotalámica-hipofisaria	Craneofaringioma, meningioma, ependimoma y metástasis en región intraselar o supraselar
Irradiación hipofisaria	Irradiación craneoespinal en leucemia, radiación para tumores fuera del eje hipotalámico-hipofisario, irradiación de tumores hipofisarios
Hipofisitis linfocítica Aislada	Hipofisitis autoinmune; con mayor frecuencia en relación con el embarazo (80% 48); En su mayoría hipopituitarismo, pero también deficiencia aislada de hormona adrenocorticotropa
Como parte del PSA	Asociado con enfermedad tiroidea autoinmune y, con menor frecuencia, con vitiligo, insuficiencia gonadal primaria, diabetes tipo 1 y anemia perniciosa. ⁴⁹
Congénita aislada	¿Defecto de la enzima de escisión de pro-opiomelanocortina? ⁵⁰
Deficiencia de ACTH Proopiomelanocortina- mutaciones del gen Pro-opiomelanocortin; ⁵¹ tríada clínica, insuficiencia suprarrenal y obesidad de inicio temprano, síndrome de deficiencia roja, pigmentación del cabello	
Apoplejía hipofisaria	Se presenta principalmente con cefalea severa y abrupta, trastornos visuales y náuseas o vómitos. ⁵⁴
Síndrome de Sheehan hipotensión Infiltración hipofisaria.	Apoplejía o necrosis hipofisaria con inicio periparto, p. Ej., Debido a una gran pérdida de sangre o Tuberculosis, actinomicosis, sarcoidosis, histiocitosis X, granulomatosis o granuloma de Wegener
Trauma craneal	Por ejemplo, lesiones del tallo hipofisario.
Hipersecreción crónica previa endógenos debido a síndrome de Cushing	Administración exógena de glucocorticoides durante más de 4 semanas. ⁵⁵ Exceso de glucocorticoides

GH=hormona de crecimiento. PRL=prolactina. TSH=tirotrófina. LH=hormona luteinizante. FSH=hormona folículo-estimulante.

Panel 3: Manifestaciones clínicas de insuficiencia suprarrenal

Síntomas	Fisiopatología
Fatiga, falta de energía o resistencia, fuerza reducida	Deficiencia de glucocorticoides, deficiencia de andrógenos suprarrenales
Anorexia, pérdida de peso (en niños falta de desarrollo)	Deficiencia de glucocorticoides
Dolor gástrico, náuseas, vómitos (más frecuentes en la insuficiencia suprarrenal primaria)	Deficiencia de glucocorticoides, deficiencia de mineralocorticoides
Mialgia, dolor articular	Deficiencia de glucocorticoides
Mareos	Deficiencia de mineralocorticoides, deficiencia de glucocorticoides
Deseo de sal (solo en la insuficiencia suprarrenal primaria)	Deficiencia de mineralocorticoides
Piel seca y prurito (en mujeres)	Deficiencia de andrógenos suprarrenales
Pérdida o deterioro de la libido (en mujeres)	Deficiencia de andrógenos suprarrenales
Signos	Fisiopatología
Hiperpigmentación de la piel (solo insuficiencia suprarrenal primaria)	Exceso de péptidos derivados de proopiomelanocortina
Piel pálida de alabastro (solo insuficiencia suprarrenal secundaria)	Deficiencia de péptidos derivados de proopiomelanocortina
Fiebre	Deficiencia de glucocorticoides
Presión arterial baja (presión sistólica 100 mmHg, hipotensión ortostática)	Deficiencia de mineralocorticoides, deficiencia de glucocorticoides
Aumento de la creatinina sérica (solo insuficiencia suprarrenal primaria)	Deficiencia de mineralocorticoides
Hiponatremia	Deficiencia de mineralocorticoides, deficiencia de glucocorticoides (que lleva a SIADH)
Hipercalcemia (solo insuficiencia suprarrenal primaria)	Deficiencia mineralocorticoide
Anemia, linfocitosis, eosinofilia	Deficiencia de glucocorticoides
Aumento de la hormona estimulante de la tiroides (insuficiencia suprarrenal primaria)	Deficiencia de glucocorticoides (o insuficiencia tiroidea autoinmune)
Hipercalcemia (solo en insuficiencia suprarrenal primaria)	Deficiencia de glucocorticoides (en su mayoría en hipertiroidismo concurrente)
Hipoglucemia	Deficiencia de glucocorticoides
Pérdida de vello axilar o púbico (en mujeres), ausencia de adrenarca o pubarca en niños	Deficiencia de andrógenos suprarrenales
RR=Intervalo R-R. SIADH=Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.	

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Análisis bioquímico de la función suprarrenal (panel 4)

Las concentraciones de ACTH y cortisol varían a lo largo del día debido a su liberación pulsátil estrechamente relacionada, que sigue un ritmo diurno. Por lo tanto, la utilidad diagnóstica de muestras aleatorias es limitada. Además, el cortisol total, sin incluir la fracción libre biológicamente activa, puede verse incrementado como resultado de la producción de globulina hepática de unión al cortisol, por ejemplo en respuesta al estímulo estrogénico. 66 t3 Por último, las diferencias en las mediciones de cortisol pueden afectar la definición de los valores poblacionales de referencia y la interpretación de estudios dinámicos. t4 67

Insuficiencia suprarrenal primaria

La medición combinada del cortisol sérico a primera hora de la mañana y ACTH plasmática permite diferenciar a los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria de individuos sanos y de aquellos con enfermedad secundaria. 68 La ACTH plasmática suele aumentar mucho y es invariablemente más alta de 22-0 pmol / L, con un cortisol sérico generalmente por debajo del rango normal (165 nmol / L) t3 aunque a veces puede encontrarse en el rango normal inferior. Las concentraciones séricas de aldosterona están por debajo del rango normal o en el rango normal inferior, mientras que la actividad de la renina plasmática está a su vez aumentada por encima del rango normal. 68 En pacientes con insuficiencia suprarrenal, la dehidroepiandrosterona sérica es consistentemente baja 69,70 y en las mujeres a menudo es inferior al límite detectable.

El deterioro de la capacidad de la corteza suprarrenal para responder a la ACTH se demuestra fácilmente mediante la prueba corta estándar de corticotrofina, 71 , que implica la medición del cortisol sérico antes y 30 o 60 minutos después de la inyección por vía intravenosa o intramuscular de 250 g de 1-24 ACTH. t3 66,72 t4 En individuos sanos, esta prueba resulta en un aumento fisiológico del cortisol sérico a concentraciones máximas de más de 500 nmol / L. 67 Mientras que en individuos con insuficiencia suprarrenal primaria, en quienes la corteza suprarrenal ya está estimulada al máximo por la ACTH endógena, la administración de hormonas exógenas por lo general no provoca un aumento adicional de cortisol sérico.

Los autoanticuerpos de la corteza suprarrenal o anticuerpos contra la 21-hidroxilasa están presentes en más del 80% de los pacientes con adrenalitis autoinmune de reciente aparición. 73 Aunque la 21-hidroxilasa se ha identificado como el autoantígeno principal en la adrenalitis autoinmune, t3 74 t4 los autoanticuerpos contra otras enzimas esteroidogénicas (P450scc, P450c17) y los anticuerpos de células productoras de esteroides presentes en algunos pacientes. 12 La medición de autoanticuerpos es especialmente útil en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria aislada y sin antecedentes familiares de enfermedad autoinmune.

En el PSA tipo 2, la adrenalitis autoinmune puede asociarse con la enfermedad tiroidea autoinmune o la diabetes tipo 1, y se deben realizar mediciones de tirotropina y glucosa en ayunas en busca de una enfermedad concomitante, pero no de otros anticuerpos relacionados a órganos.

En niños y hombres con insuficiencia suprarrenal primaria aislada sin evidencia inequívoca de adrenalitis autoinmune, las concentraciones séricas de ácidos grasos de cadena muy larga (longitud de la cadena de 24 carbonos; C26, C26 / C22 y C24 / C22) deben medirse para excluir la adrenoleucodistrofia o adrenomieloneuropatía. 16

Insuficiencia suprarrenal secundaria

Las mediciones basales de hormonas difieren poco entre los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria y los individuos sanos. 16,68 Sin embargo, un valor de cortisol matutino por debajo de 100 nmol / L indica insuficiencia suprarrenal mientras que un cortisol sérico mayor de 500 nmol / L es consistente con un eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal intacto. t3 72,75,76 t4 Por lo tanto, en la mayoría de los casos, son necesarias pruebas dinámicas del eje HHS para establecer un diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria.

La prueba de tolerancia a la insulina 77 es considerada el gold standard en la evaluación de la sospecha de insuficiencia suprarrenal, ya que la hipoglucemia (glucosa en sangre $2 \cdot 2$ mmol / L) es un poderoso factor estresante que resulta en una rápida activación del eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal. t3 66 t4 Un eje intacto se demuestra mediante un cortisol máximo por encima de 500 nmol / L en cualquier momento de la prueba (panel 4). 78,79 Ocasionalmente, sin embargo, un paciente pasará la prueba de tolerancia a la insulina a pesar de mostrar evidencia clínica de insuficiencia suprarrenal que responde a la sustitución con hidrocortisona. 80 Un mayor valor de corte (550 nmol / L) para el cortisol máximo en la prueba de tolerancia a la insulina podría ayudar a reducir la clasificación incorrecta 0. 1 79,81 2 Durante la prueba, es obligatoria la supervisión médica cercana 3 66 4 y la misma está contraindicada en las enfermedades cardiovasculares o personas con antecedentes de convulsiones.

Otra prueba diagnóstica es la de metirapona nocturna (metirapona 30 mg / kg [máximo 3 g] administrada con un refrigerio a medianoche). 82,83 La metirapona inhibe la 11-hidroxilasa suprarrenal, es decir, la conversión de 11-desoxicortisol a cortisol. En individuos sanos, la activación por retroalimentación del eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal aumenta el 11-desoxicortisol sérico, mientras que el cortisol sérico se reduce a concentraciones de menos de 230 nmol / l. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria, el 11-desoxicortisol no supera los 200 nmol/L 8 horas después de la administración de metirapona. Las deficiencias de la prueba son la disponibilidad limitada de pruebas confiables de 11-desoxicortisol

	Número (%)				
	Tod (n=53)	Homb (n=23)	Mujeres (n=30)	Insuficiencia suprarrenal primaria (n=28; 19 mujeres, 9 hombres)	Insuficiencia suprarrenal secundaria (n=25; 11 mujeres, 14 hombres)
Síntomas					
Fatiga	21 (40%)	8 (35%)	13 (43%)	10 (36%)	11 (44%)
Astenia	14 (28%)	7 (30%)	8 (27%)	7 (25%)	8 (32%)
Disminución de la fuerza	13 (26%)	6 (26%)	8 (27%)	5 (18%)	9 (36%)
Insomnio	11 (20%)	4 (17%)	7 (23%)	4 (14%)	7 (28%)
Dolor muscular	7 (13%)	3 (13%)	4 (13%)	4 (14%)	3 (12%)
Infecciones recurrentes	3 (6%)	0	3 (10%)	3 (11%)	0
Náuseas	3 (6%)	0	3 (10%)	3 (11%)	0
Signos					
Aumento de peso	11 (20%)	4 (17%)	7 (23%)	3 (11%)	8 (32%)
Obesidad central	10 (19%)	3 (13%)	7 (23%)	4 (14%)	6 (24%)
Hiperpigmentación	9 (17%)	2 (7%)	7 (23%)	9 (32%)	0
Hipotensión arterial	8 (15%)	4 (17%)	4 (13%)	3 (11%)	4 (16%)
Aumento del sodio sérico	4 (9%)	1 (4%)	4 (13%)	4 (13%)	1 (4%)
o disminución del potasio					1 (4%)
Disminución del sodio sérico	3 (6%)	0	3 (10%)	2 (7%)	1 (4%)
o aumento del potasio					1 (4%)
Hipertensión arterial	3 (6%)	0	3 (10%)	2 (7%)	2 (8%)
Edema periférico	2 (4%)	1 (4%)	1 (3%)	0	0
Pérdida de peso	1 (2%)	0	1 (3%)	1 (4%)	0

Edad media 51 (SD 14) años y duración media de la enfermedad 10 (7) años.

Frecuencia de los signos y síntomas durante la terapia de reemplazo crónica para la insuficiencia suprarrenal en una serie de pacientes (n = 53)

Panel 4: Biochemical diagnosis of adrenal insufficiency					
Test	Protocol	Normal range	Definitive adrenal insufficiency	Adrenal insufficiency not excluded	Comment
Primary adrenal insufficiency					
Early morning cortisol	Serum cortisol at 0700–0900 h	165–680 nmol/L	Cortisol <165 nmol/L	Cortisol <300 nmol/L	Cortisol >500 nmol/L usually excludes primary adrenal insufficiency*
Early morning ACTH	Plasma ACTH at 0700–0900 h	1.1–11.0 pmol/L	ACTH >22.0 pmol/L		ACTH in most cases >45.0 pmol/L*
Standard short corticotropin test	Serum cortisol at 0, 30, and 60 min after 250 µg intravenous or intramuscular 1-24 ACTH	Peak cortisol >500 nmol/L	Peak cortisol <500 nmol/L		In most cases no cortisol increase because of already maximum endogenous ACTH stimulation
Secondary adrenal insufficiency					
Early morning cortisol	Serum cortisol at 0700–0900 h	165–680 nmol/L	Cortisol <100 nmol/L	Cortisol >100 nmol/L or <500 nmol/L	Cortisol >500 nmol/L excludes secondary adrenal insufficiency
Early morning ACTH	Plasma ACTH at 0700–0900 h	1.1–11.0 pmol/L		ACTH <11.0 pmol/L	
Standard short corticotropin test	Serum cortisol at 0 and 30 or 60 min after 250 µg intravenous or intramuscular 1-24 ACTH	Peak cortisol >500 nmol/L	Peak cortisol <500 nmol/L	Peak cortisol <600 nmol/L	Peak cortisol <400 nmol/L in most patients with secondary adrenal insufficiency
Insulin tolerance test	Serum glucose and cortisol 0, 15, 30, 45, 60, and 90 min after intravenous insulin (0.1–0.15 U/kg)	Peak cortisol >500 nmol/L	Peak cortisol <500 nmol/L	Peak cortisol <550 nmol/L	Test only valid if symptomatic hypoglycaemia (serum glucose <2.2 nmol/L) is achieved; gold standard test; close supervision mandatory; contraindicated with history of seizures, cerebrovascular, and cardiovascular disease
*Researchers' laboratory; normal values vary dependent on laboratory and assay.					

y la necesidad de ordenar la metirapona directamente del fabricante (Novartis, Basilea, Suiza). Dado que la metirapona puede precipitar una crisis suprarrenal en la deficiencia severa de cortisol, se debe registrar una concentración de cortisol matutina de más de 200 nmol / L antes de realizar la prueba en un paciente ambulatorio.⁶⁶

Debido a que tanto la prueba de tolerancia a la insulina como la prueba de metirapona representan una gran carga para los pacientes y los médicos, se han realizado esfuerzos continuos para reemplazar estas pruebas por otras más convenientes.^{78,84-86} La insuficiencia suprarrenal secundaria sostenida conduce a la atrofia suprarrenal y también a la expresión reducida del receptor de ACTH en la glándula suprarrenal, ya que la ACTH regula al alza su propio receptor.⁸⁷ Por lo tanto, la capacidad de respuesta suprarrenal a un estímulo exógeno agudo de ACTH también está reducida en la enfermedad secundaria, facilitando el uso de la prueba corta estándar de corticotrofina para la evaluación de la integridad del eje (panel 4). Varios estudios ^{72,88} han reportado una excelente concordancia entre las concentraciones máximas de cortisol en la prueba corta estándar de corticotrofina y la prueba de tolerancia a la insulina. Sin embargo, algunos pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria pasan la prueba corta estándar de corticotropina pero no la prueba de tolerancia a la insulina. ⁸⁹⁻⁹¹ El uso de un valor de corte más alto (600 nmol / L) para pasar la prueba de corticotropina 1 podría reducir al mínimo el riesgo de pasar por alto una enfermedad secundaria. ^{2 92 3} Por lo tanto, la prueba corta estándar de corticotrofina evita la prueba de tolerancia a la insulina en una proporción sustancial de pacientes con sospecha de insuficiencia suprarrenal secundaria.

Ya que la administración de 250 g de 1-24 ACTH representa un compromiso suprafisiológico masivo, se ha propuesto una prueba de corticotropina en dosis bajas (administrando solo 1 g de ACTH), como una prueba más sensible para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria. ⁹³⁻⁹⁶ El test ha sido utilizado exitosamente para monitorear la recuperación de la función suprarrenal después de retirar los glucocorticoides orales ^{t4 11} y para detectar un deterioro sutil de la reserva suprarrenal durante el tratamiento con esteroides inhalados. ^{97,98} Sin embargo, la administración intravenosa de 1 g de de ACTH aún da como resultado concentraciones hormonales mayores que las requeridas para la máxima liberación de cortisol. ^{0 / > 99 1} Por consiguiente, en individuos sanos, las concentraciones de cortisol sérico medidas 30 min después de la exposición no difieren entre la prueba corta estándar de corticotrofina y la prueba de corticotrofina en dosis bajas. Los resultados de varios estudios, comparando las dos pruebas para la evaluación de pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria, han indicado una sensibilidad ligeramente mejorada de la prueba de corticotrofina en dosis bajas. ^{95,96 4} Sin embargo esta ventaja se ve contrarrestada por las dificultades de manejo causadas por la necesidad de diluir la cantidad de la prueba de la ampolla de 250 g 1-24 ACTH disponible en el mercado y por la posible unión de la hormona a la superficie de los dispositivos de inyección.

La hormona liberadora de corticotrofina se ha utilizado para diferenciar la enfermedad hipotalámica de la hipofisaria de en la insuficiencia suprarrenal secundaria. Sin embargo, la estimulación de la hormona no es de gran ayuda para diagnosticar realmente la enfermedad, ya que las respuestas individuales a la hormona liberadora de corticotrofina exógena son muy variables y los valores de corte o incluso los rangos normales aún no están bien definidos.
66

Finalmente, una advertencia: ninguna de las pruebas, incluida la prueba de tolerancia a la insulina, clasifica a todos los pacientes correctamente. La insuficiencia suprarrenal secundaria leve puede sugerir falsamente un eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal intacto, y se pueden dar falsos positivos en individuos sanos debidos a un pequeño margen de diferencia. Por lo cual, la valoración clínica sigue siendo muy importante. Los síntomas persistentes, como fatiga, mialgia o reducción de la vitalidad merecen una reevaluación.

Situaciones diagnósticas especiales.

Insuficiencia suprarrenal después de la cirugía hipofisaria

La detección de insuficiencia suprarrenal con la prueba corta estándar de corticotrofina o con la prueba de baja dosis de corticotrofina se debe realizar 4 a 6 semanas o más después de la cirugía hipofisaria, ^{76,101} ya que la atrofia suprarrenal puede desarrollarse gradualmente solo después de la aparición de deficiencia de ACTH. Mientras tanto, los pacientes con cortisol matutino con insuficiencia suprarrenal secundaria no descartada (450 nmol / L a los 3 días y 350 nmo / L a los 7 días después de la cirugía) deben recibir un reemplazo de hidrocortisona mantenido por 24 h, antes de la prueba programada de función suprarrenal. ^{t4 102} El deterioro de otros ejes hormonales después de la cirugía hipofisaria aumenta la probabilidad de deficiencia de ACTH, ¹⁰³ mientras que la deficiencia de corticotrofina aislada es poco común.

Insuficiencia suprarrenal en pacientes críticos.

En pacientes críticos, el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal está hiperactivado. ^{104,105} Además, los pacientes en cuidados intensivos son menos sensibles a la supresión con dexametasona y alcanzan concentraciones máximas más altas de ACTH y cortisol después de la administración de hormona liberadora de corticotrofina. ^{t4 106} Los pacientes críticamente enfermos también tienen concentraciones séricas bastante bajas de aldosterona junto con una actividad aumentada de la renina plasmática. ¹⁰⁷ Las concentraciones de cortisol se correlacionan con los scores de gravedad de la enfermedad y con también con la mortalidad. ^{106,108 0} Sin embargo, la activación de citoquinas podría afectar la capacidad de respuesta adecuada de las células corticotrópicas hipofisarias, lo que lleva a una insuficiencia suprarrenal secundaria en algunos pacientes con enfermedad grave poniéndolos en riesgo de morir a causa de una crisis suprarrenal.

La inhibición crónica de la producción de cortisol por etomidato se ha asociado con una mayor mortalidad en pacientes en cuidados intensivos. ^{36,37} Desafortunadamente, no existe un consenso sobre cómo diagnosticar la insuficiencia suprarrenal en estos individuos. ^{109 t3} En pacientes con ^{t4} insuficiencia suprarrenal primaria o insuficiencia suprarrenal secundaria severa, la prueba corta estándar de corticotrofina establecerá un diagnóstico, mostrando un cortisol basal bajo (165 nmol / L) que no responde a corticotrofina (cortisol máximo 500 nmol / L). Sin embargo, la insuficiencia suprarrenal secundaria parcial podría estar presente en algunos pacientes críticos, caracterizada por una respuesta deficiente de cortisol a ACTH

(incremento 248 nmol / L 110) a pesar de haber un cortisol basal normal. Estos pacientes se presentan a menudo con un shock hipodinámico dependiente de catecolaminas que responde al tratamiento con hidrocortisona. 109,111 Los hallazgos de un estudio mostraron una disminución de la mortalidad en pacientes con shock séptico y respuesta anormal de cortisol en la prueba corta estándar de corticotrofina (incremento 248 nmol / L) después del tratamiento con dosis de reemplazo de hidrocortisona y fludrocortisona. 112

Recomendamos que se obtenga una muestra aleatoria de cortisol sérico y ACTH plasmática de aquellos pacientes críticos con sospecha de insuficiencia suprarrenal, seguida de administración inmediata de hidrocortisona. Dependiendo de los resultados de estas mediciones hormonales (un cortisol sérico >700 nmol / L descarta Insuficiencia suprarrenal), debe retirarse la terapia con hidrocortisona o debe realizarse una evaluación más detallada con la prueba corta estándar de corticotrofina.

Imágenes

Las pruebas de imágenes suprarrenales no están indicadas en pacientes con un diagnóstico inequívoco de adrenalitis autoinmune o adrenomieloneuropatía. Si se sospecha infección, hemorragia, infiltración o enfermedad neoplásica, se debe realizar una tomografía computarizada abdominal. En la fase subaguda de la tuberculosis suprarrenal existe agrandamiento bilateral 113 t3 mientras que en etapas posteriores aparecen calcificaciones. 114

En la insuficiencia suprarrenal secundaria de origen desconocido, la RM de la región hipotalámica-hipofisaria es el método de elección para revelar una lesión ocupante. Solo los adenomas hipofisarios con un diámetro superior a 1 cm causarán insuficiencia suprarrenal secundaria; los microadenomas más pequeños son coincidentes. La hipofisitis linfocítica se puede presentar inicialmente como agrandamiento de la hipófisis, lo que a veces conduce al diagnóstico erróneo de un tumor hipofisario, mientras que el curso a largo plazo conduce a la atrofia de la hipófisis y, por consiguiente, a una silla vacía.

Tratamiento

Terapia de reemplazo crónica

Los glucocorticoides de reemplazo se administran generalmente en dos o tres dosis diarias. Entre la mitad y dos tercios de la dosis diaria se administra por la mañana para imitar el patrón de secreción fisiológica de cortisol. Los hallazgos de diversos estudios indican que las tasas diarias de producción de cortisol varían entre 5 mg / m² y 10 mg / m² t3 t4, 115– 118 equivalente a la administración oral de 15–25 mg de hidrocortisona (cortisol) o 25 · 0–37 · 5 mg de acetato de cortisona. 119–120 El acetato de cortisona requiere conversión a / > Cortisol por la 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1. La administración de hidrocortisona o acetato de cortisona da como resultado concentraciones máximas de cortisol en suero que varían sustancialmente entre los individuos, pero que generalmente están dentro del rango suprafisiológico, 0 seguido de un rápido descenso a menos de 100 nmol / L 5–7 h después de la ingestión. 1 120–122 2

No está claro si es preferible un régimen de administración de glucocorticoides tres veces al día en lugar de dos veces al día. El único estudio que abordó este tema 3 123 4 encontró mejoras en la calidad de vida 5 con un régimen de tres veces al día . 6 123 7 Sin embargo, el número de pacientes incluidos (siete) fue pequeño, seis cambiaron de tres a dos veces al día y solo uno que cambió de dos a tres veces al día. Además, la intervención fue abierta y no cegada. Además, la segunda dosis en el régimen de dos veces al día se administró a las 20 h y, por lo tanto, es inusualmente tardía. En general, si se aplica un régimen de dos veces al día, la segunda dosis debe administrarse aproximadamente 6 a 8 h después de la primera. Los glucocorticoides de acción prolongada también se usan para reemplazo (1 mg de hidrocortisona = 1·6 mg de acetato de cortisona = 0·2 mg de prednisolona = 0·05 mg de dexametasona). La prednisolona y la dexametasona tienen vidas medias biológicas mucho más largas que la hidrocortisona y el acetato de cortisona, lo que podría resultar en una actividad glucocorticoide nocturna desfavorable.

La medición de la excreción urinaria de cortisol libre durante 24 h se ha recomendado para la monitorización del reemplazo. 125,126 Sin embargo, después de la administración exógena de glucocorticoides, la excreción urinaria de cortisol muestra una considerable variabilidad interindividual . 120 t4 Más importante aún, después de la absorción de glucocorticoides, la globulina de unión al cortisol se saturará rápidamente, 127 resultando en aumentos transitorios pero pronunciados en la excreción renal de cortisol. Por lo tanto, no es posible tomar como referencia los rangos normales para individuos sanos al valorar la excreción urinaria de cortisol durante la terapia de reemplazo en la insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, en casos de sospecha de reemplazo insuficiente, por ejemplo, debido a la falta de adherencia al tratamiento, las mediciones de cortisol en orina podrían ser útiles.

Una medición aleatoria de cortisol sérico, sin conocer la hora exacta de la anterior administración de glucocorticoides carece de utilidad para monitorear el reemplazo de glucocorticoides. Algunos investigadores han propuesto mediciones regulares de las curvas diarias de cortisol sérico durante la terapia de reemplazo, con el objetivo de lograr concentraciones de cortisol dentro del intervalo normal 126,128 t3 Sin embargo, debido a sus propiedades farmacocinéticas, ninguno de los glucocorticoides exógenos utilizados actualmente son adecuados para imitar el patrón diurno de cortisol observado en individuos sanos.

Por lo tanto, en ausencia de variables objetivas para medir la calidad del reemplazo, el médico debe basarse principalmente en el juicio clínico, teniendo en cuenta los signos y síntomas potencialmente sugestivos de reemplazo excesivo o insuficiente de glucocorticoides (tabla).

El reemplazo insuficiente conlleva el riesgo de crisis incipientes y graves y deterioro del bienestar. Por el contrario, el reemplazo excesivo crónico puede llevar a una morbilidad importante, incluida resistencia insulínica, 129 t3 obesidad y osteoporosis. 130,131 Con las dosis de reemplazo recomendadas de 15 a 25 mg no se espera el desarrollo de osteoporosis. 132 Por lo tanto, no se requieren mediciones de densidad mineral ósea para el control habitual de la insuficiencia suprarrenal.

El reemplazo de mineralocorticoides (solo requerido en la insuficiencia suprarrenal primaria) consiste en la administración oral de 0 · 05–0 · 2 mg de fludrocortisona.

El monitoreo incluye la medición de la presión arterial, sodio y potasio séricos y actividad de renina plasmática, esperando concentraciones dentro del rango normal medio o superior (panel 5). 68 Si se desarrolla hipertensión primaria a largo plazo en la insuficiencia suprarrenal, el reemplazo de mineralocorticoides puede reducirse gradualmente, acompañado por la monitorización de sodio y potasio séricos. Los glucocorticoides también contribuyen al pool de mineralocorticoides, ya que se unen al receptor de mineralocorticoides. Sin embargo, la unión excesiva es impedida por la 11-hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2, que inactiva el paso de cortisol a cortisona. Con respecto a la potencia mineralocorticoide, 20 mg de hidrocortisona es equivalente a $0 \cdot 05$ mg de fludrocortisona. 68

El reemplazo de dehidroepiandrosterona tiene efectos positivos sobre el bienestar y el estado de ánimo en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria. 69,70,133 El tratamiento se ve obstaculizado por la falta de preparaciones controladas farmacéuticamente. Hay estudios en marcha a gran escala. Mientras tanto, la dehidroepiandrosterona debe reservarse para pacientes cuyo bienestar se vea muy afectado a pesar del óptimo reemplazo de glucocorticoides y mineralocorticoides. Las dosis de 25 a 50 mg de dehidroepiandrosterona se deben tomar en una dosis por la mañana. La vigilancia del tratamiento debe incluir la medición del sulfato de dehidroepiandrosterona en suero, con el objetivo de alcanzar el rango normal medio para personas jóvenes (grupo 5). Aún no se han establecido las dosis recomendadas para pacientes ancianos con insuficiencia suprarrenal, los cuales experimentarían una disminución fisiológica en suero de dehidroepiandrosterona sulfato asociada con la edad.

La prevención y manejo de crisis suprarrenal en una serie de 53 pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica, que representan 511 años de reemplazo, observamos un riesgo general de crisis suprarrenal que requiere un ingreso hospitalario de 3·3 de cada 100 años. El riesgo de crisis fue mucho mayor en la insuficiencia suprarrenal primaria ($3 \cdot 8$ por 100 t3 frente a t4 $2 \cdot 5$ por 100 años) y en mujeres ($4 \cdot 4$ por 100 vs $1 \cdot 6$ por 100 años) con el mayor riesgo general en mujeres con adrenalitis autoinmune ($6 \cdot 5$ por 100 años). La mayoría de las crisis se debieron a la reducción de la dosis de glucocorticoides o la falta de ajuste de dosis asociada a estrés por parte de los pacientes o médicos de familia. El ajuste inadecuado de glucocorticoides relacionado con el estrés se produce con mayor frecuencia en pacientes mayores de 60 años. 134 Todos los pacientes y su familiar acompañante deben recibir capacitación regular en prevención de crisis, incluida la verificación de la tarjeta o brazalete de emergencia con esteroides e instrucciones sobre el ajuste de la dosis de glucocorticoides asociada al estrés. Los pacientes deben agregar 5 a 10 mg de hidrocortisona a su régimen normal poco antes de las actividades extenuantes, por ejemplo, caminatas. El estrés físico y la fiebre, requieren una duplicación de las dosis diarias hasta la recuperación. En casos de vómitos o diarrea, los glucocorticoides deben administrarse por vía parenteral. Algunos médicos proponen un suministro de emergencia de hidrocortisona para autoadministración rectal o parenteral. 3 135,136 4 Para cirugía mayor, trauma y enfermedades que requieren monitoreo en cuidados intensivos, los pacientes deben recibir infusiones intravenosas de 100–150 mg de hidrocortisona en glucosa al 5% por 24 h. Los resultados de algunos estudios 5 137,138 6 sugieren dosis 7 inferiores (25–75 mg por 24 h) para estrés quirúrgico menor o moderado.

El manejo de la crisis suprarrenal aguda consiste en la administración intravenosa inmediata de 100 mg de hidrocortisona seguida de 100–200 mg por 24 h y la infusión continua de

1 L/h) bajo monitoreo cardíaco continuo.

Con dosis diarias de hidrocortisona de 50 mg o más, se puede reducir el reemplazo de mineralocorticoide en la insuficiencia suprarrenal primaria ya que esta dosis es equivalente a $0 \cdot 1$ mg de fludrocortisona. 68 t4 En caso de diagnóstico reciente (o sospecha) de insuficiencia suprarrenal, el tratamiento no debe demorarse por las pruebas de diagnóstico. Las muestras de sangre para la medición de cortisol y ACTH basales (opcional: actividad renina plasmática, aldosterona, dehidroepiandrosterona sulfato) deben extraerse inmediatamente antes de la administración de hidrocortisona.

Situaciones terapéuticas especiales

Disfunción tiroidea

El hipertiroidismo aumenta el aclaramiento de cortisol. 120 En pacientes con insuficiencia suprarrenal e hipertiroidismo no tratado, el reemplazo de glucocorticoides debe duplicarse o triplicarse. Para evitar una crisis suprarrenal, el reemplazo de tiroxina para el hipotiroidismo solo debe iniciarse luego de que la deficiencia de glucocorticoides concomitante haya sido excluida o tratada.

Embarazo

El embarazo está asociado fisiológicamente con un aumento gradual de la globulina fijadora de cortisol y, durante el último término, también con el aumento del cortisol libre. Las concentraciones séricas de progesterona también se incrementan, ejerciendo una acción antimineralocorticoidea. Por lo tanto, durante el tercer trimestre, el reemplazo de hidrocortisona debe incrementarse en un 50%. Los mineralocorticoides deben ajustarse de acuerdo con la presión arterial y el potasio sérico. La actividad de la renina plasmática no tiene utilidad para el monitoreo ya que aumenta fisiológicamente durante el embarazo. 140 El reemplazo de hidrocortisona en el periparto debe cumplir los requisitos para una cirugía mayor, es decir, 100 mg por 24 h, comenzando con la labor de parto y continuando hasta 48 h después del parto, seguido de una disminución rápida.

Interacciones medicamentosas

El tratamiento de la tuberculosis con rifampicina aumenta el aclaramiento de cortisol 141 pero no afecta el aclaramiento de aldosterona. 142 t3 Por lo tanto, el reemplazo con glucocorticoides debe duplicarse durante el tratamiento con rifampicina.

El mitotano disminuye las concentraciones de glucocorticoides biodisponibles debido a un aumento de la globulina fijadora de cortisol y al aumento del metabolismo de los glucocorticoides. Durante el tratamiento crónico con mitotano, por ejemplo, en el carcinoma suprarrenal, las dosis habituales de reemplazo de glucocorticoides deben, por lo tanto, duplicarse o triplicarse. 35

Calidad de vida, discapacidad y pronóstico.

Los datos prospectivos 10 indican un exceso de mortalidad en el hipopituitarismo, incluida la insuficiencia suprarrenal secundaria, principalmente debido a enfermedades vasculares y respiratorias. Sin embargo, también podrían contribuir las deficiencias de otros ejes hormonales. No se ha estudiado la mortalidad en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria. Sin embargo, la esperanza de vida puede reducirse como consecuencia de una crisis suprarrenal no diagnosticada, una enfermedad subyacente (por ejemplo, adrenomieloneuropatía) y otras causas aún no identificadas.⁴

A pesar de un reemplazo adecuado de glucocorticoides y mineralocorticoides, la calidad de vida relacionada con el estado de salud se ve afectada en gran medida en pacientes con insuficiencia primaria suprarrenal 65. 143 t3 Los síntomas predominantes son fatiga, falta de energía, depresión y ansiedad. 65,69,70 Además, las mujeres afectadas con frecuencia refieren disminución de la libido. En una encuesta a 91 individuos, el 50% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria se consideraban no aptos para trabajar y el 30% necesitaba ayuda doméstica. 144 En otra encuesta a 88 individuos, el número de pacientes quienes recibieron pensiones de incapacidad fue dos o tres veces más alta que la población general. 0 65 1 El efecto adverso de la insuficiencia suprarrenal crónica sobre la calidad de vida relacionada con el estado de salud es comparable al de la insuficiencia cardíaca congestiva. 3 65 4 Sin embargo, el ajuste fino del 5 reemplazo de glucocorticoides deja solo un margen estrecho de mejora y los cambios en el horario o la dosis no producen un mejor bienestar. 6 145,146 7 El reemplazo de dehidroepiandrosterona en la insuficiencia suprarrenal puede mejorar el bienestar, el estado de ánimo, 9 69,70,133 0 y — en mujeres la libido, 1 69 2 y se abre la posibilidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica.

Declaración de conflictos de interés

W Artl y B Allolio son consultores de Paladin Labs, Montreal, Canadá, y de Euphar Corporation, Piacenza, Italia, ambos involucrados en el desarrollo de preparaciones farmacéuticas de dehidroepiandrosterona controladas farmacéuticamente.

Agradecimientos

W Artl es un becario clínico senior de Heisenberg DFG (Ar 310 / 3-1) y B Allolio ha recibido la subvención de proyectos DFG Al 293 / 7-4. La fuente de financiamiento no tuvo ningún papel en la redacción de este Seminario.

Panel 5: Régimen de reemplazo y vigilancia del tratamiento en insuficiencia suprarrenal crónica

Reemplazo de glucocorticoides

- Hidrocortisona 15–25 mg diarios (o acetato de cortisona) 250–375 mg)
- Se administra en dos a tres dosis, con la mitad a dos tercios de la dosis total administrada por la mañana (al despertar)
- Vigilancia: historial de ajuste de las dosis de glucocorticoides y posibles eventos adversos, incluida cualquier crisis desde la última visita, peso corporal, síntomas y síntomas que sugieran un reemplazo excesivo o un reemplazo insuficiente y capacidad para enfrentar el estrés cotidiano (opcional, glucemia en ayunas)

Reemplazo de mineralocorticoides (solo en insuficiencia suprarrenal primaria)

- Fludrocortisona 0.05–0.2 mg diarios tomados en una dosis por la mañana
- Vigilancia: presión arterial, edema periférico, sodio sérico, potasio sérico, actividad de renina plasmática

Reemplazo de dehidroepiandrosterona (opcional)

- Dehidroepiandrosterona 25 a 50 mg diarios tomados en una dosis por la mañana
- Vigilancia: dehidroepiandrosterona sulfato sérica, en mujeres también testosterona libre (o testosterona total y globulina fijadora de hormonas sexuales)

Requisitos adicionales de monitoreo

- Insuficiencia suprarrenal primaria: tirotrófina (en pacientes con adrenatitis autoinmune)
- Insuficiencia suprarrenal secundaria: seguimiento de la enfermedad hipotalámica-hipofisaria subyacente, incluida la sustitución de otros ejes
- Visitas anuales ambulatorias en un centro especializado.
- Verificación de tarjeta de emergencia esteroide o pulsera
- Reeducación al paciente en el ajuste de la dosis de glucocorticoides relacionado con el estrés.

deterioro

Referencias bibliográficas

- 1 Kong MF, Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; **41**: 757–61.
- 2 Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J* 1997; **73**: 286–88.
- 3 Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 1762.
- 4 Lovas K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; **56**: 787–91.
- 5 Mason AS, Meade TW, Lee JA, Morris JN. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet* 1968; **2**: 744–47.
- 6 Nerup J. Addison's disease: clinical studies—a report of 108 cases. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1974; **76**: 127–41.
- 7 Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 1169–72.
- 8 Nilsson B, Gustavasson-Kadaka E, Bengtsson BA, Jonsson B. Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 1420–25.
- 9 Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; **55**: 735–40.
- 10 Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet* 2001; **357**: 425–31.
- 11 Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schomo XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 2000; **355**: 542–45.
- 12 Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; **23**: 327–64.
- 13 Nagamine K, Peterson P, Scott HS, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997; **17**: 393–98.
- 14 An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet* 1997; **17**: 399–403.
- 15 Findling JW, Buggy BP, Gilson IH, Brummitt CF, Bernstein BM, Raff H. Longitudinal evaluation of adrenocortical function in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **79**: 1091–96.
- 16 Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997; **120**: 1485–508.
- 17 White PC, Dupont J, New MI, Leiberhan E, Hochberg Z, Rosler A. A mutation in CYP11B1 (Arg-448—His) associated with steroid 11 beta-hydroxylase deficiency in Jews of Moroccan origin. *J Clin Invest* 1991; **87**: 1664–67.
- 18 Rheaume E, Simard J, Morel Y, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to point mutations in the type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene. *Nat Genet* 1992; **1**: 239–45.
- 19 Bose HS, Sugawara T, Strauss JF, 3rd, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1870–78.
- 20 Tajima T, Fujieda K, Kouda N, Nakae J, Miller WL. Heterozygous mutation in the cholesterol side chain cleavage enzyme (p450_{scc}) gene in a patient with 46,XY sex reversal and adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 3820–25.
- 21 Wassif CA, Maslen C, Kachilele-Linjewile S, et al. Mutations in the human sterol delta7-reductase gene at 11q12-13 cause Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Hum Genet* 1998; **63**: 55–62.
- 22 Fitzky BU, Witsch-Baumgartner M, Erdel M, et al. Mutations in the Delta7-sterol reductase gene in patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; **95**: 8181–86.
- 23 Zanaria E, Muscatelli F, Bardoni B, et al. An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Nature* 1994; **372**: 635–41.
- 24 Francke U, Harper JF, Darras BT, et al. Congenital adrenal hypoplasia, myopathy, and glycerol kinase deficiency: molecular genetic evidence for deletions. *Am J Hum Genet* 1987; **40**: 212–27.

- 25 Achermann JC, Ito M, Hindmarsh PC, Jameson JL. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet* 1999; **22**: 125–26.
- 26 Vilain E, Le Merrer M, Lecointre C, et al. IMAGe, a new clinical association of intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita, and genital anomalies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 4335–40.
- 27 Harvey JN, Barnett D. Endocrine dysfunction in Kearns-Sayre syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; **37**: 97–103.
- 28 Boles RG, Roe T, Senadheera D, Mahnovski V, Wong LJ. Mitochondrial DNA deletion with Kearns Sayre syndrome in a child with Addison disease. *Eur J Pediatr* 1998; **157**: 643–47.
- 29 Tsigos C, Arai K, Hung W, Chrousos GP. Hereditary isolated glucocorticoid deficiency is associated with abnormalities of the adrenocorticotropin receptor gene. *J Clin Invest* 1993; **92**: 2458–61.
- 30 Weber A, Clark AJ. Mutations of the ACTH receptor gene are only one cause of familial glucocorticoid deficiency. *Hum Mol Genet* 1994; **3**: 585–88.
- 31 Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S, et al. Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. *Nat Genet* 2000; **26**: 332–35.
- 32 Handschug K, Sperling S, Yoon SJ, Hennig S, Clark AJ, Huebner A. Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new WD-repeat protein gene. *Hum Mol Genet* 2001; **10**: 283–90.
- 33 Satta MA, Corsello SM, Della Casa S, et al. Adrenal insufficiency as the first clinical manifestation of the primary antiphospholipid antibody syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; **52**: 123–26.
- 34 Lutz A, Stojkovic M, Schmidt M, Arlt W, Allolio B, Reincke M. Adrenocortical function in patients with macrometastases of the adrenal gland. *Eur J Endocrinol* 2000; **143**: 91–97.
- 35 Robinson BG, Hales IB, Henniker AJ, et al. The effect of o,p-DDD on adrenal steroid replacement therapy requirements. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; **27**: 437–44.
- 36 Ledingham IM, Watt I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet* 1983; **1**: 1270.
- 37 Allolio B, Stuttmann R, Fischer H, Leonhard W, Winkelmann W. Long-term etomidate and adrenocortical suppression. *Lancet* 1983; **2**: 626.
- 38 Stein CA, Saville W, Yarchoan R, Broder S, Gelmann EP. Suramin and function of the adrenal cortex. *Ann Intern Med* 1986; **104**: 286–87.
- 39 Soule S. Addison's disease in Africa: a teaching hospital experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; **50**: 115–20.
- 40 Lam KY, Lo CY. A critical examination of adrenal tuberculosis and a 28-year autopsy experience of active tuberculosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; **54**: 633–39.
- 41 Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)* 1981; **60**: 355–62.
- 42 Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990; **322**: 1829–36.
- 43 Weetman AP. Autoimmunity to steroid-producing cells and familial polyendocrine autoimmunity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995; **9**: 157–74.
- 44 Donner H, Braun J, Seidl C, et al. Codon 17 polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene in Hashimoto's thyroiditis and Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 4130–32.
- 45 Kemp EH, Ajjan RA, Husebye ES, et al. A cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphism is associated with autoimmune Addison's disease in English patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; **49**: 609–13.
- 46 Mosser J, Douar AM, Sarde CO, et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* 1993; **361**: 726–30.
- 47 Mosser J, Lutz Y, Stoeckel ME, et al. The gene responsible for adrenoleukodystrophy encodes a peroxisomal membrane protein. *Hum Mol Genet* 1994; **3**: 265–71.
- 48 Powrie JK, Powell M, Ayers AB, Lowy C, Sonksen PH. Lymphocytic adenohipophysitis: magnetic resonance imaging features of two new cases and a review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; **42**: 315–22.
- 49 Kasperlik-Zaluska AA, Czarnocka B, Czech W, et al. Secondary adrenal insufficiency associated with autoimmune disorders: a report of twenty-five cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; **49**: 779–83.
- 50 Nussey SS, Soo SC, Gibson S, et al. Isolated congenital ACTH deficiency: a cleavage enzyme defect? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; **39**: 381–85.

- 51 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. *Nat Genet* 1998; **19**: 155–57.
- 52 Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 1998; **18**: 147–49.
- 53 Thomas PQ, Dattani MT, Brickman JM, et al. Heterozygous HESX1 mutations associated with isolated congenital pituitary hypoplasia and septo-optic dysplasia. *Hum Mol Genet* 2001; **10**: 39–45.
- 54 Rande HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CB, Wass JA. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; **51**: 181–88.
- 55 Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA* 1999; **282**: 671–76.
- 56 Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; **33**: 14–22.
- 57 Allolio B, Arit W. DHEA treatment: myth or reality? *Trends Endocrinol Metab* 2002; **13**: 288.
- 58 Zelissen PM. Addison patients in the Netherlands: medical report of the survey. The Hague: Dutch Addison Society, 1994.
- 59 Hangaard J, Andersen M, Grodum E, Koldkjaer O, Hagen C. Pulsatile thyrotropin secretion in patients with Addison's disease during variable glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 2502–07.
- 60 Vasikaran SD, Tallis GA, Braund WJ. Secondary hypoadrenalism presenting with hypercalcaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; **41**: 261–64.
- 61 Fallo F, Fanelli G, Cipolla A, Betterle C, Boscaro M, Sonino N. 24-hour blood pressure profile in Addison's disease. *Am J Hypertens* 1994; **7**: 1105–09.
- 62 Fallo F, Betterle C, Budano S, Lupia M, Boscaro M, Sonino N. Regression of cardiac abnormalities after replacement therapy in Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 1999; **140**: 425–28.
- 63 Allolio B, Ehses W, Steffen HM, Muller R. Reduced lymphocyte beta 2-adrenoceptor density and impaired diastolic left ventricular function in patients with glucocorticoid deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; **40**: 769–75.
- 64 Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med* 1989; **321**: 492–96.
- 65 Lovas K, Loge JH, Husebye ES. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; **56**: 581–88.
- 66 Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **79**: 923–31.
- 67 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**: 287–92.
- 68 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; **75**: 259–64.
- 69 Arit W, Callies F, van Vlijmen JC, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1013–20.
- 70 Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 4650–56.
- 71 Wood JB, James VHT, Frankland AW, Landon J. A test of adrenocortical function. *Lancet* 1965; **1**: 243–45.
- 72 Stewart PM, Corrie J, Seckl JR, Edwards CR, Padfield PL. A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Lancet* 1988; **1**: 1208–10.
- 73 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**: 618–22.
- 74 Winqvist O, Karlsson FA, Kampe O. 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. *Lancet* 1992; **339**: 1559–62.
- 75 Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; **26**: 221–26.
- 76 Watts NB, Tindall GT. Rapid assessment of corticotropin reserve after pituitary surgery. *JAMA* 1988; **259**: 708–11.

- 77 Landon J, Greenwood FC, Stamp TCB, Wynn V. The plasma sugar, free fatty acid, cortisol, and growth hormone response to insulin and the comparison of this procedure with other tests of pituitary and adrenal function, 2: In hypothalamic or pituitary dysfunction or anorexia nervosa. *J Clin Invest* 1966; **45**: 437–48.
- 78 Nelson JC, Tindall DJ Jr. A comparison of the adrenal responses to hypoglycemia, metyrapone and ACTH. *Am J Med Sci* 1978; **275**: 165–72.
- 79 Tuchelt H, Dekker K, Bahr V, Oelkers W. Dose-response relationship between plasma ACTH and serum cortisol in the insulinhypoglycaemia test in 25 healthy subjects and 109 patients with pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; **53**: 301–07.
- 80 Tsatsoulis A, Shalet SM, Harrison J, Ratcliffe WA, Beardwell CG, Robinson EL. Adrenocorticotrophin (ACTH) deficiency undetected by standard dynamic tests of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; **28**: 225–32.
- 81 Stewart PM, Clark PM, Sheppard MC. Comparison of the short ACTH stimulation test with the insulin tolerance/glucagon test. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; **48**: 124–26.
- 82 Dickstein G, Lahav M, Orr ZS. Single-dose metyrapone test at 06.00 h: an accurate method for assessment of pituitary-adrenal reserve. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; **112**: 28–34.
- 83 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**: 603–09.
- 84 Feek CM, Bevan JS, Ratcliffe JG, Gray CE, Blundell G. The short metyrapone test: comparison of the plasma ACTH response to metyrapone with the cortisol response to insulin-induced hypoglycaemia in patients with pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981; **15**: 75–80.
- 85 Courtney CH, McAllister AS, McCance DR, et al. The insulin hypoglycaemia and overnight metyrapone tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis following pituitary surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; **53**: 309–12.
- 86 Lindholm J. The insulin hypoglycaemia test for the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; **54**: 283–86.
- 87 Lebrethon MC, Naville D, Begeot M, Saez JM. Regulation of corticotropin receptor number and messenger RNA in cultured human adrenocortical cells by corticotropin and angiotensin II. *J Clin Invest* 1994; **93**: 1828–33.
- 88 Lindholm J, Kehlet H. Re-evaluation of the clinical value of the 30 min ACTH test in assessing the hypothalamic-pituitaryadrenocortical function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; **26**: 53–59.
- 89 Borst GC, Michenfelder HJ, O'Brian JT. Discordant cortisol response to exogenous ACTH and insulin-induced hypoglycemia in patients with pituitary disease. *N Engl J Med* 1982; **306**: 1462–64.
- 90 Cunningham SK, Moore A, McKenna TJ. Normal cortisol response to corticotropin in patients with secondary adrenal failure. *Arch Intern Med* 1983; **143**: 2276–79.
- 91 Streeten DH, Anderson GH Jr, Bonaventura MM. The potential for serious consequences from misinterpreting normal responses to the rapid adrenocorticotropin test. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 285–90.
- 92 Oelkers W. The role of high- and low-dose corticotropin tests in the diagnosis of secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 1998; **139**: 567–70.
- 93 Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, et al. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **72**: 773–78.
- 94 Tordjman K, Jaffe A, Grazas N, Apter C, Stern N. The role of the low dose (1 microgram) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**: 1301–05.
- 95 Thaler LM, Blevins LS Jr. The low dose (1-microg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 2726–29.
- 96 Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, Greenman Y, Limor R, Stern N. Low-dose (1 microgram) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitaryadrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 microgram) test. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; **52**: 633–40.
- 97 Broide J, Soferman R, Kivity S, et al. Low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**: 1243–46.
- 98 Kannisto S, Korppi M, Remes K, Voutilainen R. Adrenal suppression, evaluated by a low dose adrenocorticotropin test, and growth in

- asthmatic children treated with inhaled steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 652–57.
- 99 Mayenknecht J, Diederich S, Bahr V, Plockinger U, Oelkers W. Comparison of low and high dose corticotropin stimulation tests in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 1558–62.
 - 100 Murphy H, Livesey J, Espiner EA, Donald RA. The low dose ACTH test: a further word of caution. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 712–13.
 - 101 Auchus RJ, Shewbridge RK, Shepherd MD. Which patients benefit from provocative adrenal testing after transsphenoidal pituitary surgery? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; **46**: 21–27.
 - 102 Inder WJ, Hunt PJ. Glucocorticoid replacement in pituitary surgery: guidelines for perioperative assessment and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 2745–50.
 - 103 Lange M, Svendsen OL, Skakkebaek NE, et al. An audit of the insulin-tolerance test in 255 patients with pituitary disease. *Eur J Endocrinol* 2002; **147**: 41–47.
 - 104 Drucker D, McLaughlin J. Adrenocortical dysfunction in acute medical illness. *Crit Care Med* 1986; **14**: 789–91.
 - 105 Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997; **337**: 1285–92.
 - 106 Reincke M, Allolio B, Wurth G, Winkelmann W. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness: response to dexamethasone and corticotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **77**: 151–56.
 - 107 Findling JW, Waters VO, Raff H. The dissociation of renin and aldosterone during critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; **64**: 592–95.
 - 108 Jurney TH, Cockrell JL, Jr., Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients: correlation with degree of illness and mortality. *Chest* 1987; **92**: 292–95.
 - 109 Beishuizen A, Thijs LG. Relative adrenal failure in intensive care: an identifiable problem requiring treatment? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; **15**: 513–31.
 - 110 Rothwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991; **337**: 582–83.
 - 111 Briegel J, Forst H, Kellermann W, Haller M, Peter K. Haemodynamic improvement in refractory septic shock with cortisol replacement therapy. *Intensive Care Med* 1992; **18**: 318.
 - 112 Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; **288**: 862–71.
 - 113 Kawashima A, Sandler CM, Fishman EK, et al. Spectrum of CT findings in nonmalignant disease of the adrenal gland. *Radiographics* 1998; **18**: 393–412.
 - 114 Sawczuk IS, Reitelman C, Libby C, Grant D, Vita J, White RD. CT findings in Addison's disease caused by tuberculosis. *Urol Radiol* 1986; **8**: 44–45.
 - 115 Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **72**: 39–45.
 - 116 Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, Iranmanesh A, Rogol AD. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **76**: 1505–10.
 - 117 Kraan GP, Dullaart RP, Pratt JJ, Wolthers BG, Drayer NM, De Bruin R. The daily cortisol production reinvestigated in healthy men: the serum and urinary cortisol production rates are not significantly different. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 1247–52.
 - 118 Brandon DD, Isabelle LM, Samuels MH, Kendall JW, Loriaux DL. Cortisol production rate measurement by stable isotope dilution using gas chromatography-negative ion chemical ionization mass spectrometry. *Steroids* 1999; **64**: 372–78.
 - 119 Kehlet H, Binder C, Blichert-Toft M. Glucocorticoid maintenance therapy following adrenalectomy: assessment of dosage and preparation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976; **5**: 37–41.
 - 120 Allolio B, Kaulen D, Deuss U, Hipp FX, Winkelmann W. Comparison between hydrocortisone and cortisone acetate as replacement therapy in adrenocortical insufficiency. *Akt Endokr Stoffw* 1985; **6**: 35–39.
 - 121 Barbato AL, Landau RL. Serum cortisol appearance-disappearance in adrenal insufficiency after oral cortisone acetate. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1977; **84**: 600–04.
 - 122 Feek CM, Ratcliffe JG, Seth J, Gray CE, Toft AD, Irvine WJ. Patterns of plasma cortisol and ACTH concentrations in patients with Addison's disease treated with conventional corticosteroid replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981; **14**: 451–58.

- 123 Groves RW, Toms GC, Houghton BJ, Monson JP. Corticosteroid replacement therapy: twice or thrice daily? *J R Soc Med* 1988; **81**: 514–16.
- 124 Scott RS, Donald RA, Espiner EA. Plasma ACTH and cortisol profiles in Addisonian patients receiving conventional substitution therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978; **9**: 571–76.
- 125 Burch WM. Urine free-cortisol determination: a useful tool in the management of chronic hypoadrenal states. *JAMA* 1982; **247**: 2002–04.
- 126 Howlett TA. An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; **46**: 263–68.
- 127 Monson JP. The assessment of glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; **46**: 269–70.
- 128 Peacey SR, Guo CY, Robinson AM, et al. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; **46**: 255–61.
- 129 al-Shoumer KA, Beshyah SA, Niththyananthan R, Johnston DG. Effect of glucocorticoid replacement therapy on glucose tolerance and intermediary metabolites in hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; **42**: 85–90.
- 130 Zelissen PM, Croughs RJ, van Rijk PP, Raymakers JA. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med* 1994; **120**: 207–10.
- 131 Florkowski CM, Holmes SJ, Elliot JR, Donald RA, Espiner EA. Bone mineral density is reduced in female but not male subjects with Addison's disease. *N Z Med J* 1994; **107**: 52–53.
- 132 Braatvedt GD, Joyce M, Evans M, Clearwater J, Reid IR. Bone mineral density in patients with treated Addison's disease. *Osteoporos Int* 1999; **10**: 435–40.
- 133 Johannsson G, Burman P, Wiren L, et al. Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgendeficient women: a placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 2046–52.
- 134 Flemming TG, Kristensen LO. Quality of self-care in patients on replacement therapy with hydrocortisone. *J Intern Med* 1999; **246**: 497–501.
- 135 Braatvedt GD, Newrick PG, Corrall RJ. Patients' self administration of hydrocortisone. *BMJ* 1990; **301**: 1312.
- 136 De Vroede M, Beukering R, Spit M, Jansen M. Rectal hydrocortisone during stress in patients with adrenal insufficiency. *Arch Dis Child* 1998; **78**: 544–47.
- 137 Salem M, Tainsh RE Jr, Bromberg J, Loriaux DL, Chernow B. Perioperative glucocorticoid coverage: a reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg* 1994; **219**: 416–25.
- 138 Glowniak JV, Loriaux DL. A double-blind study of perioperative steroid requirements in secondary adrenal insufficiency. *Surgery* 1997; **121**: 123–29.
- 139 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**: 279–89.
- 140 Diederich S, Bahr V, Oelkers W. Therapy of adrenal cortex insufficiency. *Dtsch Med Wochenschr* 1994; **119**: 595–97.
- 141 Maisy DN, Brown RC, Day JL. Rifampicin and cortisone replacement therapy. *Lancet* 1974; **2**: 896–97.
- 142 Schulte HM, Monig H, Benker G, Pagel H, Reinwein D, Ohnhaus EE. Pharmacokinetics of aldosterone in patients with Addison's disease: effect of rifampicin treatment on glucocorticoid and mineralocorticoid metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; **27**: 655–62.
- 143 Rosen T, Wiren L, Wilhelmsen L, Wiklund I, Bengtsson BA. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; **40**: 111–16.
- 144 Knapen MHJM, Puts PHM. Addison patients in the Netherlands: social report of the survey. The Hague: Dutch Addison Society, 1993.
- 145 Riedel M, Wiese A, Schurmeyer TH, Brabant G. Quality of life in patients with Addison's disease: effects of different cortisol replacement modes. *Exp Clin Endocrinol* 1993; **101**: 106–11.
- 146 Wichers M, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmüller D. The influence of hydrocortisone substitution on the quality of life and parameters of bone metabolism in patients with secondary hypocortisolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; **50**: 759–65.

