

Insuficiencia suprarrenal

Gema Grau⁽¹⁾, Amaia Vela⁽²⁾, Amaia Rodríguez Estévez⁽¹⁾, Itxaso Rica⁽²⁾

⁽¹⁾Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Bizkaia.

⁽²⁾Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Bizkaia. CIBERDEM. CEBERER.

Grau G, Vela A, Rodríguez Estévez A, Rica I. Insuficiencia suprarrenal. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;1:205-15.



RESUMEN

La insuficiencia suprarrenal es la incapacidad de la adrenal para mantener una secreción hormonal adecuada tanto en situación basal como en situaciones de estrés. Alteraciones a cualquier nivel del eje pueden tener como consecuencia un fallo adrenal. La crisis adrenal aguda es una emergencia médica ya que provoca *shock* o hipovolemia, hiponatremia o hiperpotasemia e hipoglucemia. Esta situación requiere de la administración urgente de corticoides asociados o no a mineralocorticoides. La insuficiencia suprarrenal crónica clínicamente puede pasar desapercibida siendo necesario mantener un alto índice de sospecha para su diagnóstico. Una demora en su identificación es igualmente grave, ya que supone un aumento del riesgo de presentación como crisis aguda ante un estrés intercurrente.

Palabras clave: insuficiencia suprarrenal; fallo adrenal; crisis adrenal.

Adrenal insufficiency

ABSTRACT

Adrenal insufficiency is the inability of the adrenal to maintain adequate hormonal secretion both at baseline and in situations of stress. Alterations at any level of the axis can result in adrenal failure. Acute adrenal crisis is a medical emergency that causes shock and/or hypovolemia, hyponatremia and/or hyperkalemia and hypoglycemia. Urgent administration of corticosteroids associated or not with mineralocorticoids are necessary in these events. Adrenal insufficiency can clinically go unnoticed and it is necessary to maintain a high index of suspicion for its diagnosis. A delay in their identification is also a serious situation and may present a risk of presentation as an acute crisis in the face of an intercurrent stress.

Key words: adrenal insufficiency; adrenal failure; acute adrenal crisis.

1. INTRODUCCIÓN

De la integridad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal depende la capacidad de respuesta de nuestro organismo frente al estrés. El hipotálamo segrega la hormona liberadora de la corticotropina (CRH) que estimula a la adenohipófisis para la liberación de hormona adeno-corticotropa (ACTH) (ritmo circadiano) y esta a su vez, estimula la síntesis y liberación de glucocorticoides (cortisol), andrógenos suprarrenales y mineralocorticoides (aldosterona) en las suprarrenales. El cortisol ejerce un *feedback* negativo en la hipófisis y el hipotálamo. Es vital para mantener el tono vascular y la contractilidad cardíaca e interviene en el metabolismo de hidratos de carbono y proteínas. Además, es un potente antiinflamatorio e inmunomodulador, por su acción sobre el sistema inmunitario. La síntesis de aldosterona está regulada fundamentalmente por el sistema renina-angiotensina. Estimulan su síntesis la renina, la hiponatremia, la hipopotasemia, algunas prostaglandinas y el sistema nervioso simpático. Los mineralocorticoides son fundamentales en la homeostasis de la sal y el agua¹.

La insuficiencia suprarrenal (ISPRR) es la incapacidad de la adrenal para mantener una secreción hormonal adecuada, tanto en situación basal como en situaciones de estrés. Alteraciones a cualquier nivel del eje pueden tener como consecuencia un fallo adrenal. La crisis adrenal aguda es una emergencia médica ya que provoca *shock* o hipovolemia, hiponatremia o hiperpotasemia e hipoglucemia. Esta situación requiere de la administración urgente de corticoides asociados o no a mineralocorticoides. La ISPRR crónica clínicamente puede pasar desapercibida, por lo que es necesario mantener un alto índice de sospecha para su diagnóstico. Una demora

en su identificación es igualmente grave, ya que supone un aumento del riesgo de presentación como crisis aguda ante un estrés intercurrente.

2. ETIOLOGÍA

Dependiendo del nivel donde se localice el trastorno, la ISPRR puede ser primaria (glándula suprarrenal), secundaria (nivel hipofisario) o terciaria (nivel hipotalámico). Además, el defecto puede ser total, si afecta a las tres hormonas, o parcial. La deficiencia aislada de mineralocorticoides (hipoaldosteronismos y pseudohipoaldosteronismos) o de andrógenos (déficit de 17,20-desmolasa y retraso de la adrenaquia) son raras. El fallo adrenal total o la deficiencia aislada de glucocorticoides son situaciones más frecuentes. En la **Tabla 1** exponemos un largo listado de posibilidades etiológicas con especial atención a las formas primarias hereditarias¹⁻⁵.

De forma global, la principal causa pediátrica de ISPRR en nuestro medio es secundaria a los tratamientos prolongados con corticoides exógenos^{6,7}. Para el resto de las etiologías, es muy importante considerar la edad del paciente. En los tres primeros años de vida, y fundamentalmente en el periodo neonatal, las causas más frecuentes son la hiperplasia suprarrenal congénita, la hipoplasia suprarrenal congénita y la hemorragia suprarrenal bilateral. En edades posteriores, la etiología más frecuente es una enfermedad autoinmune. Desde el punto de vista fisiopatológico, podemos establecer cinco grandes grupos de etiologías³⁻⁵, que pasamos a detallar.

2.1. Alteración de la síntesis esteroidea

- Hiperplasia suprarrenal congénita: el déficit de 21-hidroxilasa es la causa más frecuente

Tabla 1. Etiología de la insuficiencia suprarrenal

I. Insuficiencia suprarrenal primaria	
IA. Hereditaria	
Alteración de la síntesis esteroidea	Hiperplasia suprarrenal congénita <ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia lipoidea (StAR): 46,XY DSD, insuficiencia gonadal • 21-α-hidroxilasa (CYP21A2): 46,XX DSD, hiperandrogenismo • 11-β-hidroxilasa (CYP11B1): 46,XX DSD, hiperandrogenismo, hipertensión • 17-α-hidroxilasa (CYP17A1): 46,XY DSD, hipertensión, insuficiencia gonadal • P450 oxidorreductasa (POR): 46,XX y 46XY DSD, insuficiencia gonadal, alteración función endoplásmica CYP450 • 3β-hidroxideshidrogenasa (HSD3B2): 46,XX y 46XY DSD, adrenaquia precoz e hiperandrogenismo mujer • P450scc (CYP11A1): 46,XY DSD, insuficiencia gonadal
	Alteración en la síntesis o metabolismo del colesterol <ul style="list-style-type: none"> • Smith-Lemli-Opitz (DHCR7): retraso mental, malformaciones craneofaciales, retraso crecimiento • Otros cuadros asociados con deficiencia leve de cortisol sin repercusión clínica importante: abetalipoproteinemia (MTP), hipercolesterolemia familiar (LDLR), sitosterolemia (ABCG5y ABCG8)
Disgenesia o hipoplasia suprarrenales	Sin cuadro sindrómico asociado: <ul style="list-style-type: none"> • Hipoplasia adrenal congénita ligada a X: DAX-1 (NOB1): hipogonadismo hipogonadotropo en varones • Síndrome de delección de genes contiguos (Xp21): Duchenne, deficiencia de glicerol kinasa • Deficiencia de factor 1 de la esteroidogénesis: SF1 (NR5A1): 46,XY y 46,XX <i>sex reversal</i>, 46XX DSD, fallo ovárico prematuro, fallo en la espermatogénesis
	Asociada a cuadros sindrómicos: <ul style="list-style-type: none"> • Sd. IMAGE (CDKN1C) CIR, displasia metafisaria, alteraciones genitales y síndrome MIRAGE (SAMD9) con mielodisplasia • Otros: Pallister-Hall, Meckel, pseudotrisomía 3...
Insensibilidad a la ACTH: deficiencia de glucocorticoides aislada	Síndrome de Allgrove o triple A (AAAS): alacrimia, <i>achalasia</i> , disfunción autonómica, retraso mental
	Defectos mitocondriales: nicotinamida transhidrogenasa (NNT) asocia DM y tioredoxin reductasa (TXNRD2)
	Defectos del receptor ACTH <ul style="list-style-type: none"> • Tipo 1 (MC2R): talla baja, hipotiroidismo subclínico, hipertelorismo, epicantus y abombamiento frontal • Tipo 2 (MRAP): sin facies característica asociada
Destrucción adrenal o alteración en homeostasis redox	Defectos metabolismo lipídico: <ul style="list-style-type: none"> • Peroxisomales: adrenoleucodistrofia ligada a X (ABCD1 y ABCD2), adrenoleucodistrofia neonatal recesiva (PEX1), Zellweger (PEX1,2,3,5,6,12,14,26), enfermedad de Refsum (PHYH, PEX7) • Lisosomales: enfermedad de Wolman (LIPA): calcificaciones adrenales • Deficiencia de esfingosina1 fosfato liasa (SGLP1): nefrótico esteroideo resistente, ictiosis, linfopenia
	Destrucción autoinmune: <ul style="list-style-type: none"> • Adrenalitis aislada (asociada con CLTA-4, HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-B8, BACH2) • Síndromes poliglandulares: <ul style="list-style-type: none"> – Tipo 1 (AIRE): candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo, otras enfermedades autoinmunes y, raro, linfomas – Tipo 2 (HLA-DR3, CTLA-4): hipo-/hipertiroidismo, fallo ovárico prematuro, vitíligo, DM1, anemia perniciosa – Tipo 4 (HLA-DR3, CTLA-4, BACH2): otras autoinmunes excluyendo enfermedad tiroidea o DM1. Rara en niños

Tabla 1. (Cont.) Etiología de la insuficiencia suprarrenal

I. Insuficiencia suprarrenal primaria	
IA. Hereditaria	
Miscelánea	<p>Mitocondriales: síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplejía progresiva, degeneración retiniana y alteración de la conducción cardíaca), MELAS (acidosis láctica con cuadros <i>strokes-like</i>), síndrome de Pearson (anemia sideroblástica y alteración del páncreas exocrino)</p> <p>Otros: defectos de reparación del ADN (infecciones recurrentes y neoplasias), ACTH bioinactiva (deficiencia de POMC).</p>
IB. Adquirida	
<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones: TBC, micosis, parasitosis, VIH, sepsis meningocócica • Enfermedades de depósito: sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis • Hemorragia suprarrenal del recién nacido • Iatrogénica: tóxicos (mitotano, ketokonazol, fenobarbital), suprarrenalectomía bilateral 	
II. Insuficiencia suprarrenal secundaria	
Corticoterapia crónica y déficit congénito o adquirido de ACTH	
III. Insuficiencia suprarrenal terciaria	
Corticoterapia crónica y déficit adquirido de CRH	

ACTH: hormona adrenocorticotropa; **CRH:** hormona liberadora de la corticotropina; **DM1:** diabetes *mellitus* tipo 1; **POMC:** proopiomelanocortina; **TBC:** tuberculosis; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

de hiperplasia suprarrenal y se manifiesta generalmente en el primer mes de vida. En niñas, la presencia de genitales virilizados permite un diagnóstico precoz, antes de que se desencadene una crisis suprarrenal grave sobre la tercera semana de vida, que suele ser la primera manifestación en los varones.

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

2.2. Hipoplasia/disgenesia suprarrenal

Son formas graves con insuficiencia completa y muy precoz, que incluso se manifiestan en las

primeras horas al nacimiento. Se han descrito cuatro formas en función del tipo de alteración genética que conllevan diferentes patologías asociadas (recesivo ligado a X por mutación del gen *DAX-1*, síndrome de los genes contiguos, autosómica recesiva y formas esporádicas).

2.3. Resistencia o insensibilidad a la ACTH: síndrome de Migeon

Es un déficit hereditario que, en el 40% de los pacientes, se debe a mutaciones a nivel del receptor 2 de la melanocortina. El síndrome de Allgrove o síndrome de la triple A asocia a la insensibilidad a la ACTH, alacrimia y acalasia.

2.4. Destrucción suprarrenal

- Síndrome de Waterhouse-Friderichsen: destrucción aguda suprarrenal bilateral en el

contexto de una infección grave (sepsis con púrpura fulminante meningocócica, fundamentalmente). Otras infecciones como la tuberculosis o el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que han sido frecuente causa de insuficiencia suprarrenal en el pasado, pero ahora son excepcionales en nuestro medio.

- Hemorragia suprarrenal bilateral: puede presentarse en el recién nacido por trauma durante el parto, pero es excepcional. Se ha descrito hemorragia bilateral en el síndrome antifosfolípido.
- Adrenoleucodistrofia de Schilder-Addison (ADL): enfermedad recesiva ligada al X (Xq28) por mutación del gen de la proteína ALDP. Los ácidos grasos de cadena muy larga se acumulan en la zona fascicular y a nivel cerebral. El aumento de estos es diagnóstico. Su forma clásica infantil conlleva un deterioro neurológico progresivo que aboca a un estado vegetativo. Un 10% de los casos tiene insuficiencia adrenal aislada.
- Adrenitis autoinmune: es la causa orgánica más frecuente de insuficiencia suprarrenal en la infancia y adolescencia. Se produce un adelgazamiento cortical con gran infiltración linfocitaria, mientras la médula suprarrenal está intacta. Generalmente está asociada a otras enfermedades autoinmunes formando parte de los síndromes poliglandulares autoinmunes.

2.5. Patología hipotalamohipofisaria

- El tratamiento prolongado con corticoides, independientemente de la vía (parenteral, oral o tópico), puede generar una ISPRR, inclu-

so tras suprimirlos de forma paulatina. Hay que tener en cuenta que existe una gran variabilidad y susceptibilidad personal, que hace que en ocasiones sea necesario mantener un tratamiento sustitutivo con hidrocortisona durante meses e incluso años. Es la causa más frecuente de ISPRR en la actualidad⁶⁻⁷.

- Cualquier lesión a nivel hipotálamo-hipofisaria puede provocar una disminución en la secreción de CRH o ACTH, provocando una ISPRR. En la infancia, el tumor más frecuentemente relacionado es el craneofaringioma con insuficiencia adrenal antes o después de la cirugía.
- Existen malformaciones cerebrales como la displasia septoóptica, la anencefalia y la holoprosencefalia que pueden producir insuficiencia en los primeros meses de la vida. Los accidentes cardiovasculares, como trombosis o hemorragias cerebrales, y las enfermedades infiltrativas (histiocitosis, granulomatosis) son más raros en la infancia.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas en la ISPRR primaria son más floridos, por faltar el cortisol y la aldosterona. Si la insuficiencia se instaura lentamente, la cronicidad hace que la sintomatología pueda ser insidiosa y difícilmente reconocible, por ello es fundamental la labor de sospecha clínica del pediatra. Cuando el déficit es agudo, existe un compromiso vital y se origina una crisis suprarrenal⁶⁻⁷.

3.1. Insuficiencia suprarrenal crónica

Los síntomas se instauran de manera insidiosa y lenta, con progresiva fatigabilidad, debilidad

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

3.2. Insuficiencia suprarrenal aguda. Crisis suprarrenal

Cualquier cuadro clínico de aparición brusca, sin causa definida, que se acompañe de alteración hemodinámica (hipotensión o taquicardia sinusal) o de un trastorno electrolítico marcado (hiponatremia o hiperpotasemia) o de una hipoglucemia, y que se resuelve tras la administración parenteral de glucocorticoides, debiera ser etiquetado como crisis adrenal⁷. La insuficiencia adrenal aguda puede ser la primera manifestación de una ISPRR congénita primaria, o bien la manifestación de una descompensación ante un estrés intenso (sepsis, traumatismo o cirugía compleja) en una ISPRR crónica. En la crisis pueden presentarse también fiebre, náuseas, vómitos y dolor abdominal⁶⁻⁷.

En nuestro entorno, la causa más frecuente de ISPRR aguda es la retirada rápida de esteroides exógenos en pacientes con atrofia suprarrenal, secundaria a la administración sistémica crónica de los mismos. Si existe sospecha diagnóstica, se debe realizar extracción para medición de cortisol plasmático y ACTH en el momento de la crisis, datos que posteriormen-

te van a ser determinantes a la hora de emitir el diagnóstico.

Los hallazgos analíticos característicos de la crisis suprarrenal son hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia y hemoconcentración, originados por la deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides¹⁻³. Además, puede existir una elevación del hematocrito, de las proteínas plasmáticas, de urea y creatinina plasmáticas, así como una acidosis metabólica. Fuera de las crisis, todas estas determinaciones pueden ser normales. A nivel hematológico puede aparecer anemia normocítica. En casos de ISPRR secundaria, las alteraciones analíticas vendrán dadas por la deficiencia de cortisol (hipoglucemia e hiponatremia) asociada en la mayoría de las ocasiones a la deficiencia de otras hormonas hipofisarias, como la hormona del crecimiento (GH).

4. DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

El diagnóstico se basa en demostrar la existencia de una producción insuficiente de cortisol ante una sospecha clínica. Cuando se confirma este hallazgo, habría que localizar a qué nivel se encuentra el defecto para determinar si la ISPRR es primaria o secundaria. Posteriormente, se debe intentar conocer la etiología del trastorno. En los casos en los que se observan unos niveles de cortisol francamente disminuidos, el diagnóstico está confirmado. Si además obtenemos una determinación de ACTH por debajo de la normalidad, estamos ante una insuficiencia secundaria o terciaria, y si, por el contrario, la determinación de ACTH es superior a la normalidad, se trataría de una insuficiencia primaria. En algunas ocasiones, las

determinaciones basales de cortisol y de ACTH muestran valores que no son concluyentes y es preciso recurrir a estímulos dinámicos para evaluar la integridad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. En la **Tabla 2** se plantea un protocolo diagnóstico en función de los resultados hormonales y en la figura 1 el abordaje inicial de la insuficiencia adrenal primaria.

4.1. Determinaciones hormonales basales

- Cortisol plasmático: un valor entre 9 y 25 $\mu\text{g/dl}$ de cortisol entre las 08:00 y las 09:00 horas es normal. Un nivel menor de 3 $\mu\text{g/dl}$ se considera diagnóstico de ISPRR. En situaciones de estrés, el nivel de cortisol

Tabla 2. Metodología para el diagnóstico de una insuficiencia suprarrenal

Primer paso: determinación de cortisol y ACTH basales
1. Cortisol basal $>8-10 \mu\text{g/dl}$ o $>18-20 \mu\text{g/dl}$ en estrés: normalidad
2. Cortisol $<3 \mu\text{g/dl}$ en situaciones basales o $<5 \mu\text{g/dl}$ en estrés: insuficiencia: <ul style="list-style-type: none"> • ACTH $>100 \text{ pg/ml}$: insuficiencia primaria • ACTH $<16 \text{ pg/ml}$: insuficiencia secundaria o terciaria • ACTH normal: resultado no concluyente (hacer test de estimulación)
3. Valores intermedios de cortisol: no se descarta insuficiencia suprarrenal (hacer test de estimulación)
Segundo paso: cronograma para pruebas de estimulación
1. Test con dosis estándar de ACTH (250 μg): <ul style="list-style-type: none"> • Cortisol $>18-20 \mu\text{g/dl}$: eje normal • Cortisol $<18 \mu\text{g/dl}$: posible insuficiencia secundaria o terciaria
2. Test de hipoglucemia insulínica (ausencia de contraindicaciones) o test de metopirona: <ul style="list-style-type: none"> • Cortisol $>18 \mu\text{g/dl}$: eje normal • Cortisol $<18 \mu\text{g/dl}$: insuficiencia secundaria o terciaria

ACTH: hormona adrenocorticotropa.

adecuado se sitúa por encima de 20 $\mu\text{g/dl}$, niveles por debajo de 5 $\mu\text{g/dl}$ son insuficientes y en el resto de los casos se deberían realizar test de estimulación⁸⁻¹⁰.

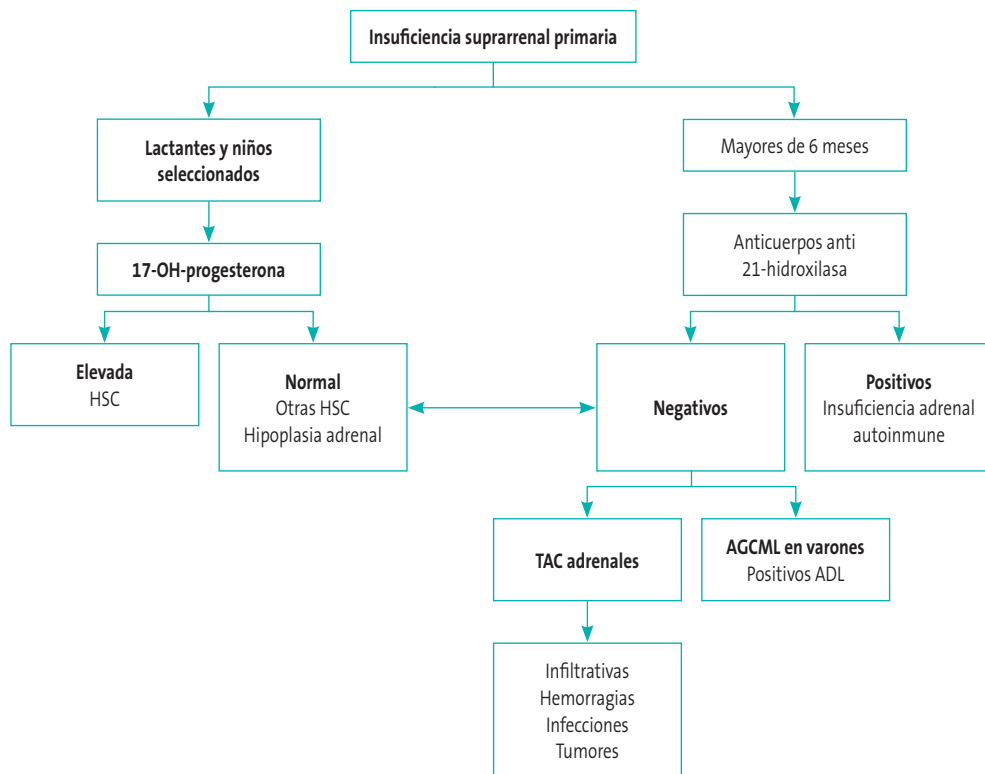
- Nivel plasmático de ACTH: la determinación de ACTH, coincidiendo con niveles bajos de cortisol, puede permitir conocer la localización de la deficiencia, distinguiendo la insuficiencia primaria de la secundaria¹. Un valor inferior a 16 $\mu\text{g/dl}$ diagnostica una insuficiencia del eje, y niveles superiores a 100 $\mu\text{g/dl}$ son característicos de una insuficiencia primaria⁸⁻¹⁰. Ante una cortisolemia baja confirmada, las cifras de ACTH dos veces por encima del límite superior de referencia confirmarían el diagnóstico de insuficiencia primaria³. Hay que tener en cuenta que la vida media de la ACTH es muy corta, lo que habitualmente dificulta su adecuada cuantificación.
- Nivel plasmático de aldosterona: la aldosterona está disminuida en los casos de ISPRR primaria y se acompaña de un aumento de la actividad de renina plasmática¹¹. Es importante obtener esta determinación coincidiendo con la crisis adrenal (hiponatremia e hiperpotasemia).

4.2. Test hormonales de estimulación

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

- Test de estimulación con ACTH: mide directamente la integridad funcional de las glándulas suprarrenales e indirectamente la función del eje hipotálamo-hipofisario⁸⁻¹⁰. Consiste en la administración de 250 μg de ACTH sintética (Synacthen® o Nuvacthen®,

Figura 1. Manejo diagnóstico en la insuficiencia adrenal primaria



HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; TAC: tomografía axial computarizada.

por vía intravenosa o intramuscular) en niños mayores de 2 años (125 µg en lactantes) y la medición de los niveles de cortisol a los 0, 30, y 60 minutos³. Es normal una respuesta superior 18-20 µg/dl. La prueba tiene buena sensibilidad para la detección de ISPRR primaria, pero no tanta en la insuficiencia secundaria. En los últimos años se ha propuesto una modificación del test con el empleo de dosis bajas de ACTH (1 µg) para diagnosticar insuficiencias parciales que pueden quedar enmascaradas con la dosis convencional.

- Otros test para localizar el nivel del déficit: el test de hipoglucemia insulínica y el test de frenación con metopirona son considerados *gold standard* en la valoración de la integridad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. Los efectos adversos que potencialmente conllevan ambas pruebas hacen que solo se utilicen, bajo estricta supervisión médica, en aquellos casos en los que las pruebas anteriormente descritas no han establecido el diagnóstico. El test del factor liberador de corticotropina (CRF) se emplea en pocas ocasiones para

diferenciar una insuficiencia secundaria de una terciaria.

4.3. Pruebas radiológicas para el diagnóstico etiológico

- Tomografía axial computarizada (TAC): en el sistema nervioso central puede determinar invasión ósea o tumor hipofisario con calcificaciones como el craneofaringioma, u otras tumoraciones hipotálamo-hipofisarias. A nivel suprarrenal, la TAC detecta masas mayores de 1 cm y puede apuntar el diagnóstico de enfermedad granulomatosa como tuberculosis si existen zonas calcificadas.
- Resonancia magnética nuclear: en general tiene mayor sensibilidad para diagnosticar alteraciones suprarrenales o tumores cerebrales. También es más útil para evaluar las metástasis a distancia y la invasión vascular, y diferencia bien las hemorragias.

5. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

En la ISPRR, la terapia consiste en instaurar el tratamiento hormonal sustitutivo adecuado. Será necesario siempre suplir la deficiencia de cortisol y, si además existe déficit de aldosterona, habrá que añadir un mineralocorticoide. La hidrocortisona es el compuesto farmacológico de elección para sustituir al cortisol⁶⁻¹².

5.1. Manejo de la crisis suprarrenal

El reconocimiento y tratamiento inmediatos de la crisis suprarrenal son críticos para la supervivencia, pero no debemos olvidar realizar una

extracción de sangre previa para determinar glucemia, electrolitos, cortisol, ACTH, actividad de renina plasmática (ARP), aldosterona y 17-hidroxiprogesterona (en el recién nacido), y de ese modo facilitar un diagnóstico etiológico correcto. Ante la sospecha clínica de una crisis suprarrenal, la reposición de líquidos y electrolitos es urgente, así como el inicio del tratamiento con hidrocortisona en dosis de estrés^{6,12,13}.

5.1.1. Reposición de líquidos

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

5.1.2. Tratamiento sustitutivo intravenoso con hidrocortisona

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

5.1.3. Tratamiento de la hiperpotasemia

Necesidad de monitorización electrocardiográfica. Gluconato cálcico en casos graves.

5.1.4. Ingreso: fluidoterapia, monitorización de constantes, gasometría y glucemia

Tras 24 horas, iniciar pauta de descenso de hidrocortisona para pasar después a tratamiento oral sustitutivo:

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

5.2. Tratamiento sustitutivo de mantenimiento

5.2.1. Glucocorticoides

El tratamiento de elección para niños con una insuficiencia adrenal primaria es la hidrocortisona oral a dosis de 8 mg/m² repartida en 3-4 tomas diarias. En la insuficiencia suprarrenal secundaria, la dosis necesaria puede ser menor, limitando algunos autores su uso a situaciones de estrés. La hiperplasia suprarrenal congénita en su forma clásica supone una excepción ya que esta patología requiere dosis más altas³.

El ajuste de la dosis del tratamiento de mantenimiento es un tema complicado. La determinación de ACTH no es útil porque se mantiene en cifras elevadas a pesar de recibir una dosis adecuada de hidrocortisona. Debemos basarnos en el control clínico del paciente: presión arterial, sensación de bienestar, crecimiento ponderoestatural, maduración ósea y la presencia o no de efectos secundarios. En la hiperplasia suprarrenal congénita, la determinación periódica de metabolitos intermedios y andrógenos suprarrenales tiene utilidad en la dosificación de hidrocortisona^{3,12}.

5.2.2. Dosis de estrés

La secreción de cortisol se incrementa sustancialmente en situaciones de estrés y, por lo

tanto, los pacientes con ISPRR (primaria o secundaria) deben ser informados y adiestrados en el manejo de la medicación sustitutiva en estas condiciones de cara a evitar que se desencadene una crisis suprarrenal.

La descompensación de una ISPRR crónica en situación de estrés es la causa más frecuente de la crisis suprarrenal^{6,7}. En situaciones que conlleven fiebre (>38 °C), vómitos o diarrea o la inadecuada ingesta oral, cirugía o quemaduras, intervenciones dentales y traumatismos leves-moderados se precisa duplicar o triplicar la dosis de hidrocortisona. Situaciones de mayor gravedad, como cirugía mayor o sepsis, deberán ser tratadas de forma inmediata con dosis de hidrocortisona intravenosa incluso superiores a los 100 mg/m²/día repartidas cada seis horas.

5.2.3. Mineralocorticoides

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

5.2.4. Andrógenos

No hay evidencia que apoye este tratamiento en adolescentes⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996 Oct 17;335(16):1206-12.

2. Forest MG, Audi L, Fernández M. Hipofunción suprarrenal. En: Pombo M (ed.). Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4.ª ed. McGraw-Hill Interamericana; 2009.
3. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, *et al.* Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):364-89.
4. Ten S, New M, Noel M. Clinical Review 130. Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):2909-22.
5. Güran T. Latest insights on the etiology and management of primary adrenal insufficiency in children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(Suppl 2):9-22.
6. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF; Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics.* 2007; 119(2):e484-94.
7. Rushworth R, Torpy D, Stratakis CA, Falhamma H. Adrenal crises in children: perspectives and research directions. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(5):341-351.
8. Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams textbook of endocrinology.* 11.ª ed. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2007.
9. Grinspoon SK, Biller BMK. Clinical review 62: Laboratory assesment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(4): 923-31.
10. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, *et al.* Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4245-53.
11. 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.
12. Frank GR, Speiser PW, Griffin KJ, Stratakis CA. Safety of medications and hormones used in pediatric endocrinology: adrenal. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;2(Suppl 1):134-5.
13. August GP. Consultation with the specialist: treatment of adrenocortical insufficiency. *Pediatrics in Review.* 1997;18:59.

