

Guía de insuficiencia suprarrenal en pediatría

Guide to adrenal insufficiency in pediatrics

Sara Berrade Zubiri¹, Laura Bertholt Zuber², José Ignacio Labarta Aizpún³, María Clemente León⁴, María Aránzazu Escribano Muñoz⁵, Belén Roldán Martín⁶, Begoña Ezquieta Zubicaray⁷, Rafael Espino Aguilar⁸, Amparo Rodríguez Sánchez⁷, Sofía Quintero González⁹, Grupo de Trabajo de Suprarrenal de la SEEP

¹ *Pediatría. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona, Navarra (España)*; ² *Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, Cantabria (España)*; ³ *Pediatría. Hospital Miguel Servet. Zaragoza (España)*; ⁴ *Pediatría. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona (España)*; ⁵ *Pediatría. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia (España)*; ⁶ *Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid (España)*; ⁷ *Pediatría. Hospital Gregorio Marañón. Madrid (España)*; ⁸ *Pediatría. Hospital Universitario de Valme. Sevilla (España)*; ⁹ *Pediatría. Hospital Materno Infantil de Las Palmas. Las Palmas (España)*

Resumen

El término insuficiencia suprarrenal (IS) define la incapacidad de las glándulas suprarrenales para producir y mantener una secreción hormonal adecuada, dando lugar a una situación médica grave y potencialmente mortal.

La clínica es muy inespecífica, lo que hace que en muchos casos exista un retraso diagnóstico que incrementa el riesgo de inicio en forma de crisis suprarrenal.

Se clasifica en IS primaria (alteraciones en la glándula suprarrenal), secundaria (hipofisaria) o terciaria (hipotalámica). A su vez, puede dividirse en congénita y adquirida.

El grupo de trabajo de suprarrenales de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica ha elaborado esta guía, con recomendaciones generales que pueden ser útiles para el diagnóstico de la IS y su tratamiento.

Palabras clave: insuficiencia suprarrenal; crisis adrenal; glucocorticoides.

Correspondencia:

Sara Berrade Zubiri
Pediatría, Hospital Universitario de Navarra, c/ Esquíroz,
31007, Pamplona, Navarra, España
E-mail: sberradz@cfnavarra.es
E-mail: sberradez@gmail.com

Abstract

The term adrenal insufficiency (AI) defines the inability of the adrenal glands to produce and maintain adequate hormonal secretion, resulting in a serious and life-threatening medical condition.

The symptoms are non-specific, which causes a delay in the diagnosis that increases the risk of presentation as an adrenal crisis in many cases.

It can be classified as primary (adrenal gland abnormalities), secondary (pituitary) or tertiary AI (hypothalamic). At the same time, it can be divided into congenital and acquired.

The Spanish Society of Pediatric Endocrinology adrenals working group has prepared this guide, including general recommendations that may be useful for the diagnosis and treatment of AI.

Key words: Adrenal insufficiency; adrenal crisis; glucocorticoids.

Introducción

Las glándulas suprarrenales constan de dos partes diferenciadas: la *corteza*, responsable de la síntesis de diversos esteroides (mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos), y la *médula*, encargada de la producción de adrenalina y noradrenalina (en este caso, en respuesta a estímulos del sistema nervioso simpático).

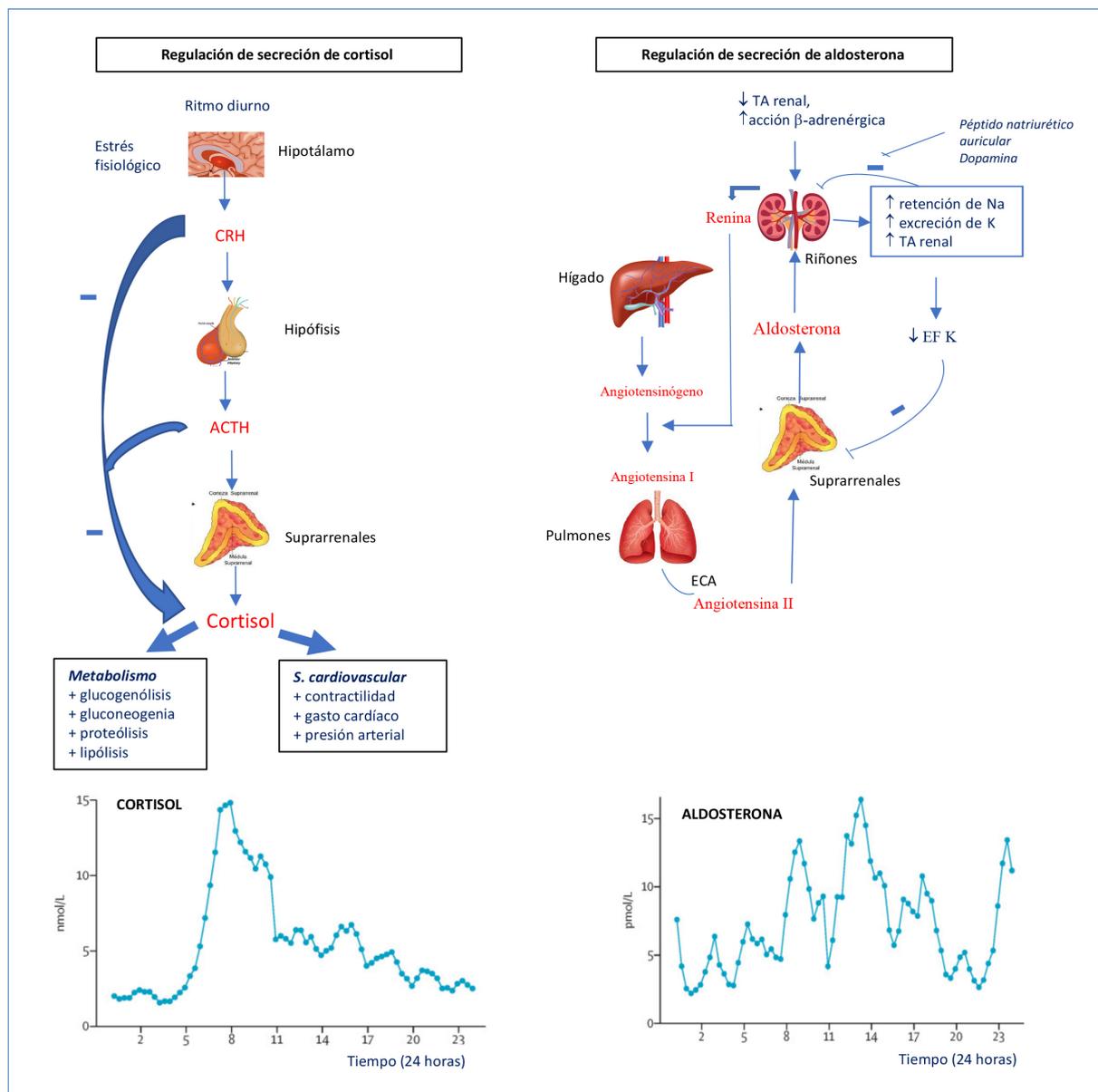


Figura 2. Regulación de secreción de cortisol y aldosterona. Adaptada de Stewart⁽²⁾.

mento del cortisol, que puede elevar hasta 20 veces sus niveles basales.

La insuficiencia suprarrenal (IS) define la incapacidad de las glándulas suprarrenales para producir y mantener una secreción hormonal adecuada, lo que da lugar a una situación médica grave y potencialmente mortal.

Se clasifica en IS primaria (alteraciones en la glándula suprarrenal), secundaria (hipofisaria) o terciaria (hipotalámica). A su vez, puede dividirse en congénita y adquirida.

Se estima una prevalencia en la infancia de 93-140 casos por millón para la IS primaria⁽³⁾ y de 150-280 por millón para la central⁽⁴⁾.

Cuando la IS se debe a una afectación de la producción de ACTH, no asocia déficit de mineralocorticoides, ya que su síntesis depende principalmente del sistema renina-angiotensina (Figura 2).

Etiología

La etiología de la IS es muy variada y debe orientarse en función de la edad del niño. La causa principal en el período neonatal y del lactante es la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por déficit de *21-hidroxilasa*. En el niño mayor, la causa predominante es el tratamiento prolongado con corticoides, aunque cabe destacar un aumento de prevalencia de la etiología autoinmune en los últimos años. El resto de las causas es poco frecuente.

Como se ha detallado previamente, es posible clasificarlas según su origen (IS primaria, secundaria y terciaria) y, dentro de estos tres grupos, en formas congénitas o adquiridas⁽⁵⁾.

La [tabla I](#) recoge un resumen de las causas de IS primaria⁽⁶⁾. Las [tablas II y III](#) resumen las causas de IS secundaria y terciaria, respectivamente⁽⁷⁾.

Tabla I. Causas de insuficiencia suprarrenal primaria.

A. Insuficiencia suprarrenal primaria			
A1. Congénitas			
PATOLOGÍA	GEN AFECTO	OMIM	FENOTIPO
A1.1 Trastornos de la esteroidogénesis			
Deficiencia de 21-hidroxilasa	<i>CYP21A2</i>	201910	46,XX DSD. Virilización, pérdida salina e hiperandrogenismo
Deficiencia de 11-β-hidroxilasa	<i>CYP11B1</i>	202010	46,XX DSD. Hipertensión arterial e hiperandrogenismo
Deficiencia de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa	<i>HSD3B2</i>	201810	46,XX y 46,XY DSD, pérdida salina, adrenarquia precoz, hiperandrogenismo e insuficiencia gonadal
Deficiencia de 17-α-hidroxilasa	<i>CYP17A1</i>	202110	46,XY DSD. Hipertensión, insuficiencia gonadal
Hiperplasia suprarrenal lipoidea	<i>StAR</i>	201710	Forma más rara y grave. 46,XY DSD, pérdida salina. Insuficiencia gonadal. Depósito de gránulos lipídicos en la glándula suprarrenal
Déficit de P450 oxidorreductasa	<i>POR</i>	613571	46,XX y 46,XY DSD, insuficiencia gonadal, alteración de la función endoplásmica CYP450, malformaciones esqueléticas (síndrome de Antley-Bixler)
Déficit de P450sc (<i>side chain cleavage síndrome</i>)	<i>CYP11A1</i>	118485	46,XY DSD, insuficiencia gonadal y fenotipo similar a hiperplasia lipoidea
Deficiencia de factor 1 de la esteroidogénesis	<i>NR5A1 (SF-1)</i>	184757	46,XY DSD, pérdida salina en neonatos e insuficiencia gonadal
Deficiencia de aldosterona-sintetasa	<i>CYP11B2</i>	124080	Pérdida salina y fallo de medro
A1.2 Anomalías del desarrollo suprarrenal			
Hipoplasia suprarrenal congénita ligada al X	<i>NROB1 (DAX-1)</i>	300200	Reducción de secreción de cortisol y aldosterona. Hipogonadismo hipogonadótropo. Presentación neonatal (aunque de edad y gravedad variable)
Deficiencia de esfingosina-1 fosfato-liasa	<i>SGLP1</i>	603723	IS precoz, síndrome nefrótico, hipotiroidismo primario y síntomas neurológicos. Pueden presentar ictiosis, criptorquidia o inmunodeficiencia
Síndrome de delección de genes contiguos			IS asociada a distrofia muscular de Duchenne o deficiencia de glicerol cinasa. Por contigüidad de <i>NROB1</i> con el gen de la distrofina (E. Duchenne) y glicerol cinasa en el brazo corto del cromosoma (Xp21)
Síndrome IMAGE	<i>CDKN1C</i> <i>POLE1</i>	614732 618336	Retraso de crecimiento intrauterino, displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal (adrenal) congénita y anomalías genitales . Dismorfias faciales. Inmunodeficiencia
Síndrome MIRAGE	<i>SAMD9</i>	617053	Mielodisplasia , infecciones invasivas graves, restricción de crecimiento, hipoplasia suprarrenal (adrenal), anomalías genitales y enteropatía con diarrea crónica
Síndrome SERKAL	<i>WNT4</i>	611812	Sex Reversal and dysgenesis of Kidneys, Adrenals, and Lungs . 46,XX DSD, displasia de riñones, suprarrenales y pulmones. RCIU, paladar hendido, defectos cardíacos, hernia diafragmática y malrotación intestinal

Síndrome de Meckel	<i>MKS1</i>	249000	Tríada: malformaciones cerebrales, riñones poliúísticos y polidactilia. Pueden presentar labio leporino/paladar hendido, anomalías cardíacas y genitales, fibrosis hepática y displasia ósea
Síndrome de Pallister-Hall	<i>GLI3</i>	165240	Hamartoma hipotalámico, disfunción hipofisaria, polidactilia, epiglotis bifida, anomalías renales y malformaciones genitourinarias
Síndrome de Galloway-Mowat	<i>WDR73</i>	251300	Retraso global del desarrollo, microcefalia progresiva, atrofia cerebral y cerebelosa progresivas, atrofia óptica progresiva, hernia de hiato y síndrome nefrótico resistente corticoterapia
Síndrome de Pena-Shokeir de tipo 1 (secuencia deformante de acinesia fetal)	<i>DOK7, RAPSN</i>	208150	Artrogriposis múltiple, anomalías faciales, RCIU, acinesia fetal, polihidramnios, hipoplasia pulmonar, defectos cardíacos y malrotación intestinal
Síndrome hidroletal	<i>HYLS1</i>	236680	Hidrocefalia, micro- y retrognatia, polidactilia, defectos cardíacos, anomalías genitales, estenosis de las vías respiratorias y malformaciones pulmonares
Pseudotrisomía 13		264480	Holoprosencefalia, polidactilia y anomalías craneales
A1.3 Defectos en el metabolismo del colesterol			
Deficiencia de lipasa ácida lisosómica (enfermedad de Wolman)	<i>LIPA</i>	278000	Forma fulminante infantil: hepatoesplenomegalia, fibrosis hepática, malabsorción, vómitos, fallo de medro, muerte. Cambios xantomatosos en el hígado, suprarrenales, bazo, sistema linfático y médula ósea. Calcificaciones suprarrenales, hipercolesterolemia y esteatorrea
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	<i>DHCR7</i>	270400	Sindactilia, 46,XY DSD, retraso mental, malformaciones craneofaciales, alteraciones del crecimiento y déficit de mineralocorticoides
A1.4 Resistencia congénita a ACTH. En general, déficit aislado de glucocorticoides, por lo que presenta una clínica similar a la IS de origen central, aunque la hiperpigmentación puede estar presente			
Triple A o síndrome de Allgrove	<i>AAAS</i>	231550	Acalasia, alacrimia, disfunción autonómica, periférica o central, retraso mental, sordera e hiperqueratosis
Deficiencia familiar de glucocorticoides (DFG)	<i>MC2R</i> <i>MRAP</i> <i>otros</i>	202200 607398	Tipo 1 (MC2R). Tipo 2 (MRAP). Hiperpigmentación neonatal, hipoglucemia y fallo de medro. Déficit de cortisol, pero generalmente no de aldosterona
DFG: defectos en antioxidación mitocondrial	<i>NNT</i> <i>TXNRD2</i> <i>GPX1</i> <i>PRDX3</i>	614736 606448	Déficit de glucocorticoides. Fallo de medro, infecciones recurrentes, hipoglucemia, convulsiones y <i>shock</i>
DFG: efectos en la reparación de ADN	<i>MCM4</i>	609981	Defecto de reparación del ADN. Inmunodeficiencia primaria por deficiencia de células citolíticas naturales, infecciones virales de repetición, talla baja y microcefalia
A1.5 Defectos peroxisómicos			
Adrenoleucodistrofia ligada a X	<i>ABCD1</i> <i>ABCD2</i>	300100 300371 601081	Acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga. IS, deterioro neurológico progresivo con mielopatía progresiva, neuropatía periférica y leucodistrofia (alteraciones visuales, sordera, espasticidad y epilepsia)
Adrenoleucodistrofia neonatal autosómica recesiva	<i>PEX1</i>	601539	Forma de afectación intermedia. Hipotonía, encefalopatía, epilepsia, sordera neurosensorial, alteraciones visuales, ataxia e ictiosis

Síndrome de Zellweger	<i>PEX</i>	214100	Síndrome cerebrohepatorrenal. Trastorno de la biogenia del peroxisoma. Defectos de migración neuronal con grave disfunción neurológica, rasgos craneofaciales dismórficos, convulsiones neonatales y disfunción hepática. Fallo de medro y anomalías genitales
Enfermedad de Refsum	<i>PHYH, PEX7</i>	266500	Acúmulo de ácido fitánico en el plasma y los tejidos. Anosmia, cataratas, retinosis pigmentaria, neuropatía periférica y ataxia cerebelosa. Sordera, ictiosis, anomalías esqueléticas y arritmia cardíaca
A1.6 Defectos mitocondriales			
Síndrome de Kearns-Sayre	<i>mitDNA del</i>	530000	Oftalmoplejía progresiva externa, miopatía, retinopatía pigmentaria, bloqueo cardíaco, ataxia y otras endocrinopatías
Síndrome de Pearson	<i>mitDNA del</i>	557000	Anemia sideroblástica refractaria, vacuolización de precursores de la médula ósea y disfunción pancreática exocrina. Acidosis láctica
Síndrome MELAS	<i>MT-TL1 y otros 18 genes</i>	540000	Encefalomiopatía, acidosis láctica y pseudoictus. Multisistémico y progresivo
Deficiencia combinada del complejo mitocondrial	<i>MRPS7</i>	617872	Variable. Sordera neurosensorial, disfunción hepática y renal, y menor afectación neurológica. Hipogonadismo. Acidosis láctica
Deficiencia del complejo mitocondrial I	<i>NDUFA5</i>	612360	CIR, anomalías neurológicas, espasticidad, corea y epilepsia. Hernia diafragmática. Acidosis láctica
A1.7 Defectos lisosómicos			
Deficiencia de esfingosina 1 fosfatilasa	<i>SGPL1</i>	603729	IS precoz, síndrome nefrótico resistente a corticoides, hipotiroidismo primario y síntomas neurológicos. Ictiosis, criptorquidia, inmunodeficiencia y afectación neurológica
A2. Adquiridas			
PATOLOGÍA	GEN AFECTO	OMIM	FENOTIPO CLÍNICO
• Suprarrenalitis autoinmune			
Aislada	<i>HLA-DR3/DR4, HLA B8, CTLA-4</i>		
Síndrome poliglandular AI de tipo 1 (SPA1, APECED)	<i>AIRE</i>	240300	Hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea y otras enfermedades autoinmunes (hipogonadismo hipergonadótropo, enfermedad tiroidea, hepatitis y vitíligo)
Síndrome poliglandular AI de tipo 2 (SPA2)	<i>HLA-DR3 y CTLA-4</i>	269200	IS, enfermedad tiroidea autoinmune y diabetes mellitus. Vitíligo y fallo ovárico precoz.
• Hemorragia/infarto con afectación bilateral			
Traumática			
Síndrome de Waterhouse-Friderichsen			
Anticoagulación			
• Drogas			
Mitotano, ketoconazol, metirapona, megestrol, etomidato, rifampicina, fenitoína, barbitúricos, anticuerpos monoclonales y antirretrovirales			
• Infecciones			
Virales: VIH y citomegalovirus			
Fúngicas: coccidiodomicosis, histoplasmosis, blastomicosis y criptococosis			

Micobacterias: tuberculosis
Amebas
• Infiltrativa
Hemocromatosis, histiocitosis, sarcoidosis, amiloidosis y neoplásica

CIR: crecimiento intrauterino restringido; DSD: desarrollo sexual diferente; IS: insuficiencia suprarrenal; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla II. Causas de insuficiencia suprarrenal secundaria.

CONGÉNITAS			
PATOLOGÍA	GEN AFECTO	OMIM	FENOTIPO CLÍNICO
Aplasia/hipoplasia hipofisaria			Obesidad y pelo rojo
Deficiencia hormonal múltiple de la pituitaria anterior	<i>HESX1</i> (AR, AD)	601802	Displasia septoóptica (hipoplasia del nervio óptico, deficiencia de hormonas hipofisarias y defectos de la línea media cerebral)
	<i>SOX3</i> (lig X)	313430	
	<i>PAX6</i> (AR)	607108	
	<i>BMP4</i> (AR)	607932	
	<i>FGFR1</i> (AD)	136350	
	<i>ARNT2</i> (AR)	606036	
	<i>LHX3</i> (AR)	600577	Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. Malformaciones esqueléticas, sobre todo vertebrales. Sordera neurosensorial
	<i>LHX4</i> (AD)	602146	Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. Malformaciones pulmonares y distrés respiratorio
Holoprosencefalia	<i>PROP1</i>	601538	Deficiencia hipofisaria múltiple no sindrómica. Hipoglucemia, malabsorción y deficiencia de gonadotropinas
	<i>GLI2</i> (AD, haploinsuficiencia)	165230	Defectos de la línea media (defectos del nervio óptico, fisura palatina, etc.)
Síndrome de interrupción del tallo hipofisario	<i>FGF8</i> (AD, AR)	600483	Síndrome de Kallman. Síndrome de Moebius. Displasia septoóptica
	<i>PROKR2</i> (AD)	607123	Micropene, asimetría facial, hipoglucemia neonatal. Síndrome de Kallman. Displasia septoóptica. Otros genes implicados: <i>HESX1</i> , <i>LHX4</i> , <i>OTX2</i> y <i>SOX3</i>
Síndrome DAVID	<i>NFKB2</i>	164012	<i>Deficient anterior pituitary with variable immune deficiency syndrome</i> . Inmunodeficiencia variable
Deficiencia aislada de ACTH	<i>TBX19</i>	604614	Fallo de medro, hipoglucemia neonatal grave y colestasis
	<i>POMC</i>	176830	
Proteína convertasa 1	<i>PCSK1</i>	162150	
ADQUIRIDAS			
Retirada de corticoesteroides tras administración prolongada			
Tumores: craneofaringioma			
Trauma			
Radioterapia			
Hipofisitis linfocitaria			
Cirugía			

Tabla III. Causas de insuficiencia suprarrenal terciaria.

CONGÉNITAS
Deficiencia de CRH
Hipercortisolemia materna
ADQUIRIDAS
Desórdenes inflamatorios
Trauma
Radioterapia
Cirugía
Tumores
Patología infiltrativa: sarcoidosis, histiocitosis X y hemocromatosis
Deficiencias transitorias de ACTH debido a la supresión hipotalámica de secreción de CRH
Retirada de corticosteroides tras administración prolongada
Tratamiento con acetato de megestrol
Resección de tumor unilateral secretor de cortisol
Resección de tumor secretor de ACTH
Hijos de madres que recibieron tratamiento con corticoesteroides

ACTH: corticotropina; CRH: corticoliberina.

A continuación, se describen las características principales de algunas de las etiologías más relevantes.

1. Hiperplasia suprarrenal congénita

Engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroideogénesis suprarrenal del cortisol. En función del déficit enzimático se conocen diferentes formas clínicas. La base fisiopatológica involucra una serie de alteraciones inactivadoras de genes que codifican enzimas y/o coenzimas implicadas. Su forma clásica o grave representa la causa de IS primaria más frecuente en edad pediátrica, con una incidencia estimada de 1:10.000 a 1:18.000 nacidos vivos⁽⁸⁾. De manifestación neonatal, la clínica más frecuente es la virilización en niñas y la crisis de pérdida salina a las 2-3 semanas de vida en ambos sexos⁽⁹⁾.

2. Enfermedades peroxisómicas: adrenoleucodistrofia

La adrenoleucodistrofia es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, causada por alteraciones en el gen *ABCD1* (*ATP-Binding Cassette, Subfamily D, Member 1 gen*). Como resultado, el transporte de ácidos grasos de cadena muy larga se ve afectado, sin poder concretarse su betaoxi-

dación y degradación, y desencadena su acúmulo en los órganos afectados (sistema nervioso central, células de Leydig y corteza suprarrenal). Se trata, por tanto, de una neuropatía degenerativa desmielinizante que afecta tanto al sistema nervioso central como a los nervios periféricos y puede asociar IS hasta en un 80% de los casos.

3. Hipoplasia suprarrenal congénita

Está causada por mutaciones puntuales o deleciones del gen *NROB1* (*DAX-1*) en Xp21. Presenta herencia ligada al X y se manifiesta como un cuadro pierde sal en el período neonatal o del lactante, o con hipogonadismo hipogonadótropo e infertilidad en la edad adulta. No hay una clara relación fenotipo-genotipo, con gran variabilidad clínica intrafamiliar⁽¹⁰⁾.

4. Síndrome de la triple A o síndrome de Allgrove

Su produce por mutaciones en el gen *AAAS*, localizado en 12q13, que codifica la proteína ALADIN (*alacrimia, achalasia, adrenal insufficiency neurologic disorder*)⁽¹¹⁾, aunque no se encuentran alteraciones en el 5% de los casos. La herencia es autosómica recesiva, y en la mayoría no existe historia familiar.

Se caracteriza por IS secundaria a resistencia a la ACTH, alacrimia (ausencia de lágrimas), acalasia y síntomas neurológicos progresivos. Los pacientes pueden presentar un cuadro incompleto, sin fallo suprarrenal. Durante su evolución pueden aparecer las distintas entidades que se asocian a este cuadro. Para su diagnóstico se requiere la presencia de uno o dos de los síntomas principales. Cuando se produce el fallo suprarrenal, en la mayoría de los casos se trata de un déficit aislado de glucocorticoides.

5. Deficiencia familiar de glucocorticoides (DFG)

Generalmente se manifiesta en la infancia con síntomas de déficit de cortisol y exceso de ACTH. Cursa con déficit de glucocorticoides y andrógenos suprarrenales, pero sin pérdida salina. De herencia autosómica recesiva, desde el punto de vista genético es una enfermedad heterogénea ligada a varios *loci*⁽¹²⁾.

Las formas más importantes son:

- DFG de tipo 1: mutaciones en el gen *MC2R* (gen del receptor de la ACTH) localizado en 18p11.2; representa aproximadamente el 25% de los casos.

- DFG de tipo 2: con defectos en *MRAP* (*Melanocortin 2 receptor accessory protein*), situado en 21q22.1, en el 20% de los pacientes.

Además, se ha relacionado con mutaciones en otros genes, como *MCM4* (8q12-q13), *NNT* (5p12) (DFG de tipo 4) y *TXNRD2* (22q11.21) (DFG de tipo 5). Algunas mutaciones parcialmente inactivantes en *STAR* (8p11.2) (DFG tipo 3) y *CYP11A1* (15q23-q24) asocian un fenotipo similar.

En el período neonatal, la clínica más frecuente es la hipoglucemia, la ictericia y el *shock*. La hiperpigmentación suele aparecer después de unos meses por la estimulación exagerada de la proopiomelanocortina (POMC), estimulada, a su vez, por la resistencia a la ACTH (con frecuencia superior a 1.000 pg/mL). En niños mayores se manifiesta con hipoglucemia, letargo, convulsiones y *shock*, con frecuencia durante procesos infecciosos intercurrentes. De forma ocasional puede presentar otras características asociadas, como la talla alta que exhiben algunos pacientes con mutación en *MC2R* (DFG de tipo 1).

El diagnóstico de la DFG se confirma ante niveles muy elevados de ACTH y cortisol bajo o ausente, pero sin afectación del eje renina-aldosterona.

6. Suprarrenalitis autoinmune o enfermedad de Addison

Está causada por un proceso autoinmune mediado por células. En los niños representa el 15% de los casos de IS primaria; en los adultos es la causa principal de esta patología⁽¹³⁾. El 86% de los pacientes diagnosticados de IS autoinmune presenta anticuerpos contra las diferentes enzimas (sobre todo anti-21-hidroxilasa) de la corteza suprarrenal⁽¹⁴⁾.

Puede presentarse de forma aislada (suprarrenalitis autoinmune aislada, asociada a HLADR3, CTLA-4) o asociada a otras patologías autoinmunes en los síndromes poliglandulares autoinmunes, que se clasifican en 1 y 2:

- Síndrome poliglandular autoinmune 1 o APECED (poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis mucocutánea y distrofia ectodérmica): es un trastorno autosómico recesivo muy raro causado por mutaciones en el gen *AIRE*, ubicado en el cromosoma 21q22.3. Dicho gen se expresa en el timo, los nódulos linfáticos, el páncreas, la corteza suprarrenal y el hígado fetal. Las alteraciones endocrinológicas más frecuentes son hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo; raramente, tiroiditis crónica y diabetes mellitus.

- Síndrome poliglandular autoinmune 2: es más prevalente. Está asociado a HLADR3 y CTLA-4. La IS es su principal manifestación, frecuentemente asociada a tiroiditis autoinmune y diabetes mellitus de tipo 1. Aproximadamente el 50% de los casos son familiares, con diferentes tipos de herencia (autosómica dominante, autosómica recesiva y poligénica). La mayoría se presenta entre los 20 y los 40 años.

7. Hemorragia e infarto de la glándula suprarrenal

La hemorragia o trombosis venosa bilateral puede originar una IS aguda. Clásicamente se ha descrito en la meningococemia (síndrome de Waterhouse-Friderichsen), y más raramente asociada a *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *H. influenzae* y *S. aureus*. También se ha descrito en neonatos como consecuencia de un trauma obstétrico con afectación del plexo vascular subcapsular.

Factores de riesgo mayores de hemorragia suprarrenal son: uso de anticoagulantes o heparina, enfermedad tromboembólica, estados de hipercoagulabilidad, como síndrome antifosfolípido, trauma, postoperatorio, sepsis y, en general, cualquier causa de estrés grave.

8. Insuficiencia suprarrenal secundaria a retirada de corticosteroides tras administración prolongada

La administración crónica de corticoides por diferentes vías (oral, intramuscular, intranasal, inhalatoria, transdérmica o intraorbitaria) puede producir una supresión de CRH y secundariamente un déficit de ACTH, que, si se prolonga en el tiempo, origina una atrofia de la corteza suprarrenal.

La recuperación del efecto supresor suele durar entre seis y nueve meses, pero en ocasiones se puede prolongar incluso hasta los dos años.

La supresión del eje HHS dependerá, en mayor o menor medida, de la dosis, la vía de administración, la duración, la potencia del corticoide utilizado y la propia variabilidad interindividual.

Vía de administración:

- Vía **sistémica**: máximo riesgo, sobre todo si la acción es prolongada.

La vía endovenosa se utiliza en situaciones críticas o cuando se precise megadosis.

La vía oral es la más utilizada en tratamiento prolongado; presenta una buena absorción oral y el riesgo de IS depende de la dosis y la duración.

En la vía intramuscular, el músculo tiene escasa capacidad para metabolizar el corticoide; preparados solubles (Actocortina®) se absorben rápidamente, pero los insolubles (Trigón®) se absorben lentamente y el efecto perdura semanas.

- **Vía inhalada:** puede producir efectos sistémicos, aunque con menor intensidad que la vía oral, y es especialmente relevante a nivel de crecimiento y composición corporal (peso y masa ósea)⁽¹⁵⁾. El riesgo en dosis bajas o moderadas es excepcional (fluticasona < 200 o budesonida < 400 µg/día), pero en dosis altas (fluticasona > 500 o budesonida < 800-1000 µg/día) se precisa monitorizar el eje HHS, así como aleccionar a las familias sobre los síntomas de IS⁽¹⁶⁾.
- **Vía cutánea:** los corticoides tópicos más potentes (clase IV), como el clobetasol o la betametasona, pueden suprimir el eje, incluso con dosis bajas⁽¹⁷⁾. Los factores predisponentes son: menor edad, mayor extensión, mayor potencia, duración prolongada, zona anatómica (de mayor a menor: párpados, escroto, cuero cabelludo y pliegues), vehículo utilizado (ungüento > pomada > crema > gel > loción > aerosol) y uso de vendajes oclusivos. Hay que tener en cuenta que pueden estar presentes en preparados de herboristería o productos cosméticos. Los corticoides tópicos de potencia alta y muy alta (clase III, IV) no deben utilizarse en menores de 1 año.
- **Vía intraarticular:** es de absorción variable. Se usan corticoides insolubles para mantener altas concentraciones en el espacio intraarticular.
- **Otras vías:** la intranasal y la intraocular tienen escasa repercusión sobre el eje, por lo que sólo dosis elevadas y duraderas requerirán un descenso gradual.

Dosis empleada: el mayor riesgo de IS se producirá con dosis suprafisiológicas (>10-12 mg/m²/día) de equivalencia en hidrocortisona (HC), de administración diaria, de forma fraccionada y con dosis nocturna.

Duración: es el factor más importante.

- **Menor de 14 días:** excepcionalmente produce supresión del eje HHS y, por tanto, su rápida suspensión no se acompaña de complicaciones, salvo los que reciben ciclos cortos y frecuentes.

- **Entre 14 y 30 días:** riesgo intermedio, por lo que se recomienda la retirada gradual y vigilar los síntomas de IS. El riesgo será alto, con dosis >15-20 mg/m²/día y variable entre 5 y 15 mg/m²/día. En general, existe gran variabilidad individual respecto a la dosis y el tiempo necesario para suprimir el eje, que es muy difícil de predecir.
- **Mayor de 30 días:** el riesgo es importante, se requiere una retirada gradual y siempre precisa una evaluación funcional del eje HHS.
- **Otros factores:** inducen mayor riesgo de supresión del eje las **dosis diarias** que las administradas en días alternos, las **nocturnas** que las matutinas y las **repartidas** en 2-3 tomas frente a las de una única toma.

Clínica

Los síntomas cardinales de la IS fueron descritos por Thomas Addison en 1855. Incluyen debilidad, fatiga, anorexia, apatía, hipotensión arterial e hiperpigmentación cutánea (específica de la IS primaria, pero ausente en el déficit de ACTH).

La forma de presentación y su gravedad varían en función de la edad y la patología subyacente, con cuadros más graves en la IS primaria y a menor edad. En general, el comienzo es insidioso, con síntomas inespecíficos que conducen con frecuencia a un diagnóstico tardío⁽¹⁸⁾. En ocasiones, el diagnóstico de IS se realiza cuando se desencadena una crisis suprarrenal, que constituye una urgencia médica con grave riesgo para la vida y que debe sospecharse ante una situación de hipotensión refractaria⁽¹⁹⁾.

En el planteamiento diagnóstico inicial es importante establecer el origen de la IS. Algunos síntomas son comunes a las formas primarias y centrales, pero otros son específicos y orientan la clasificación. De esta manera, la presencia de hiperpigmentación y de un cuadro pierde sal nos indicará que el origen está en la glándula suprarrenal.

Síntomas comunes de insuficiencia suprarrenal

Deficiencia de cortisol: clínica inespecífica, como astenia, debilidad, anorexia, pérdida de peso, apatía, tristeza, dolor abdominal, náuseas y vómitos. Los signos guía son la presencia de hipotensión e hipoglucemia.

Deficiencia de andrógenos: se manifiesta a partir de la pubertad con vello axilar y pubiano disminuido o ausente, y pérdida de la libido (en varones púberes, los hallazgos clínicos son poco frecuentes por la producción de andrógenos testiculares).

Síntomas específicos de insuficiencia suprarrenal primaria

Deficiencia de mineralocorticoides: deshidratación, hipotensión, hipovolemia, pérdida de peso y avidez por la sal. En el recién nacido y el período neonatal se presenta como un cuadro brusco de pérdida salina con hiponatremia grave, con natriuria elevada, hiperpotasemia, hipovolemia y acidosis metabólica. En el niño mayor, los síntomas son más inespecíficos.

Elevación de ACTH: da lugar a aparición progresiva de hiperpigmentación de la piel y las mucosas. En pacientes con inicio reciente de la enfermedad puede no estar presente⁽²⁰⁾.

Síntomas específicos de insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria

La IS central puede asociar otras deficiencias hormonales hipofisarias o hipotalámicas. En las formas congénitas, la clínica es precoz, y puede manifestarse con hipoglucemia en el neonato, que será más grave si hay una deficiencia combinada de ACTH y hormona de crecimiento, o en alguna ocasión como un cuadro de colestasis neonatal. Cuando hay afectación de las células neuronales que segregan la hormona antidiurética, presentan también diabetes insípida.

Diagnóstico

El diagnóstico de IS se realiza en tres etapas: 1) confirmación del déficit de cortisol; 2) diagnóstico diferencial entre IS primaria o central; y 3) diagnóstico etiológico.

1. Confirmación del déficit de cortisol

Se consideran valores normales de cortisol plasmático cifras entre 5 y 25 µg/dL (137-689 nmol/L) siempre y cuando la extracción analítica se realice a primera hora de la mañana, entre las 8:00-y las 9:00 horas. Además, hay que tener en cuenta que los recién nacidos no tienen establecido el ritmo circadiano, por lo que el valor de cortisol sólo se tendrá en cuenta en situaciones de hipoglucemia, y que en las formas de IS secundarias-terciarias la concentración de cortisol puede, en ocasiones, encontrarse en rango normal.

La determinación de cortisol en la saliva, aun siendo un buen método de cribado en adultos, no ha sido validado en niños, y el cortisol libre en la orina no es útil para el diagnóstico de IS.

La mayor parte de los autores establece la cifra de cortisol inferior a 3 µg/dL (82 nmol/L) como diagnóstica de IS y, si es superior a 15 µg/dL (413 nmol/L), prácticamente la descarta⁽²¹⁾. Los valores entre 3 y 5 µg/dL (82-137 nmol/L) son altamente sugestivos de IS, aunque una pequeña proporción de sujetos sanos puede encontrarse en este rango. Así, valores de cortisol entre 3 y 15 µg/dL (82-413 nmol/L), y sobre todo entre 5 y 20 µg/dL (137-551 nmol/L), en presencia de estrés, son inespecíficos y pueden corresponder tanto a sujetos normales como insuficientes⁽²²⁾. En estos casos, cuando exista sospecha clínica, se requieren test adicionales dinámicos para confirmar o descartar el diagnóstico, prioritariamente el test corto de ACTH.

Test corto de ACTH (Synacthen®): dosis estándar de ACTH intravenosa o intramuscular (15 µg/kg en el recién nacido; 125 µg hasta los 2 años; y 250 µg en mayores de 2 años) con medición de cortisol sérico previo y a los 30 y 60 minutos: se considera respuesta normal si el cortisol aumenta entre 7 y 10 µg/dL sobre el valor basal o un valor > 18 µg/dL a los 60 minutos del estímulo.

Aspectos que se deben tener en cuenta:

- No se recomienda su uso en las 4-6 semanas siguientes a un daño hipofisario-hipotalámico, porque la glándula suprarrenal puede responder todavía al estímulo exógeno con ACTH y dar un resultado falsamente normal. Por el contrario, cuando no es estimulada por la ACTH endógena durante un período prolongado, la glándula suprarrenal involuciona⁽²³⁾.
- Algunos pacientes con IS secundaria pueden responder adecuadamente a una dosis estándar. En estos casos, la utilización de ACTH endovenosa en dosis bajas (0,5 µg//1,73 m²) aumenta la sensibilidad del test (respuesta baja si el cortisol a los 30 minutos es < 16 µg/dL y normal si es > 22 µg/dL).
- Cuando el test corto de ACTH es dudoso o se evalúa tras un daño reciente hipofisario-hipotalámico, se pueden utilizar otros test de estímulo⁽²⁴⁾, aunque en general se usan muy poco en la clínica diaria (hipoglucemia insulínica, metirapona y glucagón).

Diagnóstico de deficiencia de mineralocorticoides y andrógenos

- **Mineralocorticoides:** se realiza valorando electrolitos (Na⁺ y K⁺), la actividad de la renina en el plasma y la aldosterona. La actividad de la renina en el plasma está elevada cuando hay deficiencia de mineralocorticoides. Generalmente,

el eje renina-aldosterona no está afectado en la IS secundaria y terciaria.

- **Andrógenos suprarrenales:** están menos afectados (DHEA y DHEA-S, en general, en rango normo-bajo) en las IS primaria y central. Por el contrario, están elevados en la hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa (*CYP21A2*).
- **Otros precursores que se pueden ver alterados en HSC según el bloqueo enzimático:** 17-OH-pregnenolona, progesterona, 17-OH-progesterona, androstenediona, 11-desoxicortisol, DOCA y corticosterona.

2. Diagnóstico diferencial entre insuficiencia suprarrenal primaria o central

Nivel plasmático de ACTH: al igual que el cortisol, se libera de forma pulsátil y alcanza su pico máximo a primera hora de la mañana. Es muy inestable en la sangre y tiene elevada adherencia a los tubos de extracción, por lo que es muy importante la correcta preparación de la muestra analítica para su medición: tras la extracción debe conservarse en frío, centrifugarse y congelarse inmediatamente.

Valores que superen dos veces el límite alto de la normalidad (VN: 10-60 ng/L) son altamente sugestivos de IS primaria.

En general, la medición de la ACTH no es de utilidad para el diagnóstico sindrómico de IS, pues pueden hallarse concentraciones bajas, normales o elevadas dependiendo de a qué nivel del eje HHS se encuentre el defecto responsable. Es de utilidad en casos de sospecha de IS primaria y cortisol basal en rango no diagnóstico; en estas circunstancias, una concentración de ACTH claramente elevada confirma una IS, al menos subclínica, e indica una afectación primaria.

Test de estímulo con CRH (1 µg/kg, máximo 100 µg): se usa para valorar la reserva hipofisaria de ACTH. La respuesta es pobre en la IS secundaria y exagerada en la IS terciaria.

Se asocia con efectos secundarios desagradables, como enrojecimiento facial.

3. Diagnóstico etiológico

Insuficiencia suprarrenal primaria:

- ACTH, aldosterona y actividad de la renina plasmática, determinación de 17-OH-progesterona y otros precursores esteroides (11-desoxi-

cortisol, 11-desoxicorticosterona, 17-OH-pregnenolona, androstenediona).

- Estudio inmunológico: anticuerpos antisuprarrenales (sensibilidad del 70% y especificidad > 90%). Si son positivos, hay que descartar síndromes poliglandulares autoinmunes: anticuerpos contra la tiroides (antiperoxidasa, antitiroglobulina y TSI), paratiroides (receptor sensor del calcio), páncreas (IA2 y GAD) y gonadal (CYP17).
- Ácidos grasos de cadena muy larga en la sangre.
- Estudio de agentes infecciosos: Mantoux, virus de la inmunodeficiencia humana y citomegalovirus.
- Estudio de imagen: ecografía y/o tomografía axial coputarizada abdominal.
- Estudio genético según sospecha clínica.

Insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria:

- Hay que descartar otras deficiencias hormonales hipofisarias.
- **Test de hipoglucemia con insulina y de estímulo con glucagón:** con ambos se puede valorar de forma conjunta la respuesta secretora de la somatotropina y la ACTH. En el test de hipoglucemia con insulina, el riesgo de hipoglucemia grave es mayor si asocia déficit de ACTH y somatotropina.
- **Estudio de imagen:** resonancia magnética de la silla turca (displasia septoóptica, signo de la tríada, malformaciones cerebrales, hemorragias, tumores, etc.).

Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal

1. Terapia sustitutiva de mantenimiento

El tratamiento de la IS primaria requiere la corrección del déficit de cortisol y aldosterona mediante el reemplazo fisiológico con glucocorticoides y mineralocorticoides; estos últimos no son necesarios en el tratamiento de la IS secundaria y terciaria.

Glucocorticoides

En condiciones fisiológicas, la secreción de cortisol presenta un ritmo circadiano y alcanza un pico en-

tre las 6:00 y las 8:00 horas, con una tasa aproximada de producción de 6-8 mg/m²/día (valor más bajo de lo inicialmente estimado).

El glucocorticoide recomendado en la infancia y pubertad es la HC, que tiene una buena biodisponibilidad oral y vida media corta, en torno a 60-120 min. Cada dosis oral administrada provoca un aumento rápido y un pico elevado de cortisol, seguido de un rápido descenso.

Como norma general, la pauta más recomendada es 8-10 mg/m²/día, repartida en tres dosis⁽²⁴⁾. En la IS central, la dosis necesaria suele ser algo menor, mientras que en la HSC se requieren habitualmente dosis suprafisiológicas, entre 10 y 15 mg/m² (se recomienda no exceder 20 mg/m² por su efecto deletéreo en la talla final).

Hay autores que recomiendan realizar un perfil de cortisol de 24 horas⁽²⁵⁾ para ajustar la dosificación diaria de HC en cuatro dosis o más, pero actualmente no hay evidencia que respalde esta práctica en todos los pacientes, y quedaría reservado para casos de difícil control clínico.

Consideraciones:

- En España únicamente disponemos de comprimidos de 20 mg (Hidroaltesona®). En pediatría se requieren dosis bajas de HC (0,5-5 mg), lo que obliga al uso de fórmula magistral (cápsulas o soluciones de HC). En general, no se recomienda la administración de HC en suspensión por la desigual distribución del fármaco en líquido, si bien hay autores que defienden su eficacia y seguridad en niños pequeños, siempre y cuando se agite muy bien la suspensión antes de su administración⁽²⁶⁾.
- Se recomienda tomar la HC antes de las comidas, dado que la ingesta retrasa el pico de absorción del fármaco.
- Para remedar el aumento de cortisol del amanecer y el pico al despertar, es aconsejable, en la medida de lo posible, adelantar al máximo la toma de la mañana (lo ideal sería entre 5:00 y las 6:00 horas).
- No hay datos suficientes para poder aconsejar si estas dosis deben ser superiores por la mañana o por la tarde. Sin embargo, para simular el ritmo circadiano, la dosis más alta debería administrarse a primera hora de la mañana.
- En caso de deficiencia hipofisaria múltiple es necesario iniciar la sustitución con glucocorticoide previo a L-tiroxina (la administración ais-

lada de L-tiroxina a un paciente con IS puede desencadenar una crisis suprarrenal)⁽²⁷⁾.

- Debemos considerar el efecto que otros fármacos producen en el metabolismo de la HC, fundamentalmente los que inducen la actividad del citocromo P4503A4, como antiepilépticos y antirretrovirales (requieren un incremento de la dosis de HC).

Mineralocorticoides

La terapia sustitutiva se realiza con 9 α -fluorhidrocortisona (Astonin®) en dosis de 0,05-0,1 mg/día (1-2 dosis).

En el caso de IS primaria por HSC, se suplementará en dosis de 0,1-0,2 mg/día el primer año de vida y posteriormente a 0,05-0,1 mg/día (1-2 dosis).

Suplementación con sal

En general, se recomienda dar a lactantes con HSC un suplemento de cloruro sódico: 3-5 mEq/kg/día (1 g ClNa = 17 mEq de Na) por el aporte insuficiente de la leche materna o adaptada (8 mEq/L). Inicialmente se indicaba suplementar con Na el primer año de vida, pero en la actualidad se recomienda sólo hasta el inicio de alimentación complementaria, e incluso hay quien cuestiona su necesidad.

En el estudio AQUAPE CAH⁽²⁸⁾, el porcentaje de pacientes tratados con cloruro sódico era bajo, aunque se incrementaba del 15,2% en niños nacidos entre 1999 y 2004 al 37,5% en niños nacidos entre 2011 y 2015. En este estudio, en el que participan 37 centros pediátricos de Alemania y Austria, únicamente un tercio de los lactantes con formas pierde sal recibió suplementos de cloruro sódico oral en una dosis media de 0,9 \pm 1,4 mmol/kg/día durante el primer año de vida. Tras el inicio del tratamiento no se notificaron crisis pierde sal en ninguno de los dos grupos (tratados y no tratados con ClNa).

2. Monitorización del tratamiento

La monitorización del tratamiento debe basarse tanto en controles analíticos como clínicos: tensión arterial, sensación de bienestar, ganancia de peso, velocidad de crecimiento, maduración ósea y presencia o no de efectos secundarios.

Una buena educación terapéutica del paciente y la adherencia al tratamiento son puntos importantes para evitar problemas en situaciones críticas.

3. Otras posibles pautas y novedades de tratamiento con hidrocortisona

En los últimos años han surgido nuevos fármacos y opciones terapéuticas que mejoran la dosificación o imitan mejor los niveles fisiológicos de glucocorticoides:

3.1. Formulaciones con dosis bajas de hidrocortisona: Alkindi® (0,5, 1, 2 y 5 mg)

Se trata de una formulación de HC en gránulos multiparticulados de 2 mm de diámetro, contenidos en una cápsula de hidromelosa. La cápsula se abre y se administran los gránulos directamente a la boca. Poseen unos excipientes aceptados para pediatría que enmascaran el gusto amargo de la HC⁽²⁹⁾.

Alkindi® se aprobó en Europa en 2018 a través de la ruta PUMA (*Pediatric Use Marketing Authorisation*). En España, su uso y comercialización se encuentra aprobado para el tratamiento de la HSC por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, pero sigue pendiente de valoración por la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos⁽³⁰⁾.

3.2. Hidrocortisona de liberación prolongada

En los últimos años se están investigando fórmulas modificadas de HC de acción retardada, que con 1-2 dosis reproducen de forma más fisiológica la secreción de cortisol⁽³¹⁾.

- *Plenadren*®: HC de liberación modificada de tipo dual con una capa de liberación inmediata y un núcleo central de liberación retardada, que permite la administración de una toma al día por la mañana de 20-30 mg. En noviembre de 2011 su comercialización fue autorizada en la Unión Europea para la insuficiencia suprarrenal en adultos⁽³²⁾.
- *Chronocort*®/*Efmody*®: contiene un núcleo inerte cubierto de una capa de fármaco, que a su vez está recubierto de capas poliméricas que modifican la liberación del fármaco⁽³³⁾. La HC de liberación modificada en dos dosis ofrece un mejor control hormonal en pacientes con HSC y permite remedar en parte el ritmo circadiano con menor dosificación de glucocorticoides⁽³⁴⁾ (Figura 3). Así, la Agencia Europea de Medicamentos ha autorizado recientemente su uso en la Unión Europea a partir de los 12 años de edad.

3.3. Infusión subcutánea continua de hidrocortisona

La infusión continua de HC a través de una bomba programable reproduce más fielmente el ritmo circadiano normal del cortisol en comparación con la terapia convencional y podría ser especialmente útil para pacientes con IS de difícil manejo⁽³⁵⁾.

En general, no está disponible de forma rutinaria, al ser un procedimiento invasivo, poco práctico y económicamente nada rentable.

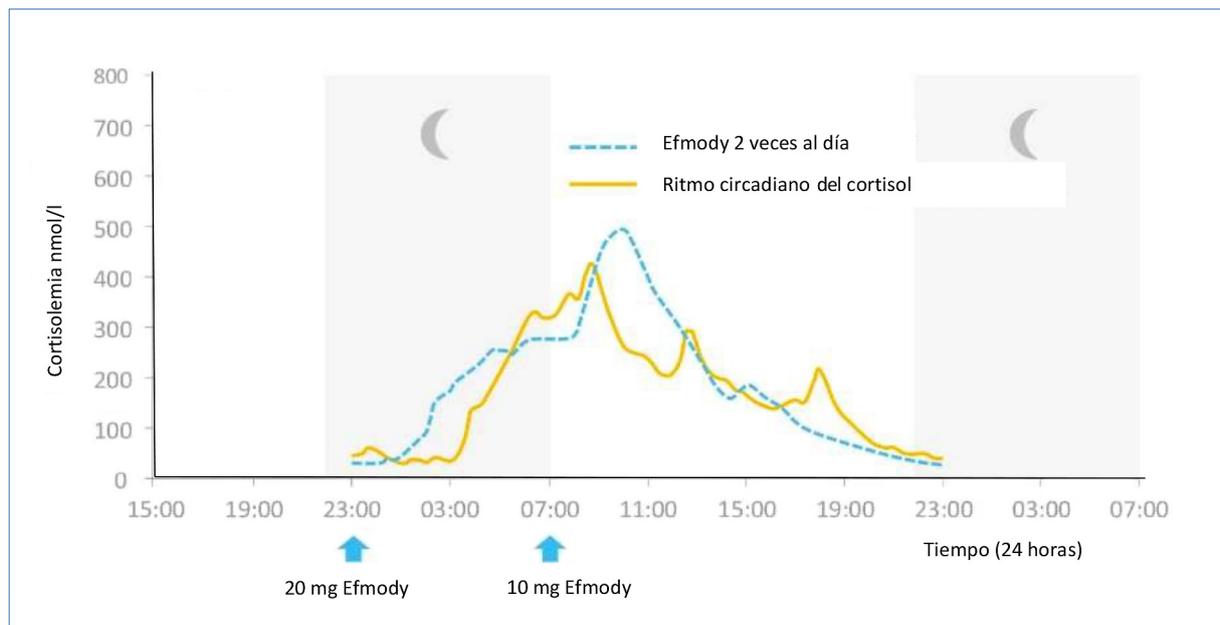


Figura 3. Perfil de cortisol en pacientes con hidrocortisona tratados con Efmody® (azul) comparado con el ritmo de cortisol normal (naranja)⁽³³⁾.

3.4. Nuevas terapias en investigación

- Antagonistas del receptor del factor liberador de corticotropina de tipo 1 (CRF1): bloquean la secreción de ACTH y, por tanto, podrían mejorar el control bioquímico de la HSC con menor dosis de glucocorticoides. Sarafoglou et al presentan los resultados de dos estudios de fase 2 que emplean el antagonista del receptor CRF1 de segunda generación tildacerfont⁽³⁶⁾.
- Terapia génica o transferencia de genes mediada por adenovirus de *CYP21A* humano. Esta línea de investigación lleva unas dos décadas de desarrollo y, aunque los últimos resultados parecen algo más prometedores, tiene la limitación de que el efecto parece ser sólo temporal, debido al recambio de células corticales⁽³⁷⁾.
- Reemplazo celular. Se han trasplantado con éxito células corticosuprarrenales bovinas encapsuladas en alginato o en un dispositivo de aislamiento inmunitario en ratas inmunocompetentes con suprarrenalectomía bilateral. Los trasplantes corticosuprarrenales siguieron respondiendo a la ACTH y produjeron cortisol. De cara al futuro, la generación de células esteroi-dógenas auténticas de humanos combinadas con nuevos biomateriales y la encapsulación en dispositivos de aislamiento inmunitario podría ofrecer terapias alternativas para pacientes con insuficiencia suprarrenal⁽³⁸⁾.

Crisis suprarrenal

Clínica de la crisis suprarrenal

La IS aguda, denominada crisis suprarrenal, es una emergencia médica que requiere un adecuado reconocimiento y tratamiento inmediato. La incidencia en niños es desconocida, pero en pacientes adultos con IS se estima entre un 5 y un 10% por año⁽³⁹⁾.

Es fundamental reconocer los síntomas de la crisis suprarrenal y descartarla siempre que exista hipotensión grave o *shock* desproporcionado a la causa desencadenante (infección banal), así como mantener un alto índice de sospecha en personas con riesgo de IS.

Síntomas de sospecha de crisis suprarrenal

La clínica inicial es inespecífica, con síntomas vagos, como anorexia, malestar, pérdida de peso, astenia, tristeza, etc., que originan con frecuencia enfoques diagnósticos erróneos, especialmente de tipo psiquiátrico (depresión, anorexia nerviosa, etc.).

En ocasiones se manifiesta como dolor abdominal, vómitos y fiebre, sugestivos de abdomen agudo. En la IS primaria se produce hiperpigmentación de la piel y las mucosas por elevación de la ACTH.

Las alteraciones bioquímicas características son acidosis metabólica, hipoglucemia, hiponatremia e hiperpotasemia.

Pacientes de riesgo de crisis suprarrenal⁽⁴⁰⁾

- Lesiones orgánicas hipotalámico-hipofisarias o insuficiencia hipofisaria.
- Insuficiencia suprarrenal primaria (HSC, Addison, adrenoleucodistrofia, etc.).
- Supresión brusca de tratamiento crónico con corticoides.
- Supervivientes de cáncer que hayan recibido radioterapia craneal. El daño del eje HHS depende de la dosis de radioterapia craneal (>24 Gy) y es progresivo, y en ocasiones aparece de forma tardía. Por ello, se recomienda la evaluación anual de la función suprarrenal durante los 15 años siguientes a la finalización del tratamiento.
- Poliendocrinopatía autoinmune (diabetes mellitus, tiroiditis e hipoparatiroidismo).

Tratamiento de la crisis suprarrenal

La crisis suprarrenal es una emergencia potencialmente mortal que requiere un tratamiento inmediato basado en la rápida reposición de líquidos para corregir la hipovolemia, el desequilibrio electrolítico y la hipoglucemia, así como la administración de HC endovenosa^(41,42).

Si es posible y la situación clínica lo permite, antes de instaurar el tratamiento médico es conveniente realizar una extracción analítica con determinación de gasometría, electrolitos, glucemia, ACTH, cortisol, actividad de la renina en el plasma, aldosterona y 17-OH-progesterona. En la [tabla IV](#) se expone de forma esquemática el tratamiento agudo de la crisis adrenal.

Prevención de la crisis suprarrenal

La educación del paciente y su familia es fundamental para prevenir la crisis suprarrenal. Deben conocer la importancia de la terapia de reemplazo durante toda la vida, así como la necesidad de incrementar la dosis usual de HC en situaciones de estrés y cirugía.

Tabla IV. Tratamiento de la crisis suprarrenal⁽⁴¹⁾.

Medidas generales	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación del paciente crítico • Monitorización de constantes • Canalización de vía venosa periférica y analítica (gasometría, iones y glucemia) • Monitorización electrocardiográfica: si presenta T picudas con QT corto, con alargamiento del intervalo PR y la duración de QRS, inicie tratamiento de la hiperpotasemia
Rehidratación	<ul style="list-style-type: none"> • Bolo de suero salino fisiológico (20 ml/kg en una hora) • Si hay hipoglucemia, añade glucosa intravenosa (0,25-0,5 g/kg)
Hidrocortisona endovenosa (Actocortina®)	<ul style="list-style-type: none"> • Bolo inicial en dosis de 75-100 mg/m² o por grupos de edad: <ul style="list-style-type: none"> - Niños < 2 años: 25 mg - Niños 3-6 años: 50 mg - Niños > 6 años: 100 mg • Siguiendo 24 horas: 100 mg/m², divididos en cuatro dosis (cada seis horas) • Tras 24 horas, inicie pauta de descenso de hidrocortisona <ul style="list-style-type: none"> - Primer día: 50-75 mg/m²/día divididos en cuatro dosis - Segundo día: 30 mg/m²/día divididos en cuatro dosis

Fiebre y enfermedad

- Estrés moderado (fiebre > 38 °C, infecciones o traumatismos): duplicar la dosis.
- Estrés grave (fiebre alta, infecciones o traumatismos severos): triplicar o cuadruplicar la dosis.
- En casos de vómitos, la administración preferente será parenteral (intramuscular/intravenosa).
- En caso de actividad física extenuante se deben valorar incrementos entre 3 y 6 mg/m².
- Estrés menor (catarro, otalgia, febrícula < 38 °C): no precisa cambio de dosis.

Cirugía

- Administrar 50 mg/m² inmediatamente antes de la cirugía.
- Administrar 100 mg/m²/día (3-4 tomas/día) en el postoperatorio hasta su estabilización.
- Reducción posterior del 20% de la dosis hasta la habitual, de forma paulatina durante 2-3 días, si la evolución es favorable.

Recomendaciones generales para pacientes con riesgo de crisis suprarrenal

- Llevar una identificación de alerta médica y una tarjeta indicativa de IS.

- Evitar la interrupción brusca de tratamiento corticoide prolongado.
- Entrenamiento sobre el uso de HC intramuscular (*kit* de autoinyección).
- Información a los pacientes sobre el manejo del tratamiento en caso de enfermedades intercurrentes, accidentes, situaciones de estrés o intervenciones quirúrgicas.

Pauta de retirada de corticoides

La retirada de los corticoides se suele plantear cuando se llega al efecto terapéutico deseado, cuando no se obtiene beneficio o cuando aparecen efectos adversos importantes. Una retirada brusca puede causar recurrencia de la enfermedad, síndrome de abstinencia o IS.

Indicadores predictivos de posible insuficiencia suprarrenal tras corticoterapia⁽⁴³⁾

- Fenotipo Cushing: se considera inhibición completa del eje, por lo que la retirada de la corticoterapia debe hacerse lentamente, con independencia de la dosis recibida y de la duración.
- Tratamiento corticoide concomitante con anti-retrovirales o antifúngicos (por inhibición de la enzima CYP3A4 aumenta la biodisponibilidad corticoide).
- Corticoterapia prolongada:

- Vía oral: dosis suprafisiológicas durante > 2 semanas consecutivas o múltiples ciclos durante > 3 semanas en los últimos seis meses.
- Vía inhalada durante > 3-6 meses con dosis > 400-500 µg/día de fluticasona o > 800-1.000 µg/día de budesonida o beclometasona.

Los distintos métodos de retirada del tratamiento corticoide dependen de la duración y de la potencia del corticoide utilizado. Requiere conversión de la dosis del corticoide utilizado a dosis equivalente de HC (mg/m²/día) o prednisona según la potencia glucocorticoide (Tabla V).

No existe una evidencia clara de cómo realizar una retirada pautada de la terapia glucocorticoide y las recomendaciones actuales se basan en opiniones de expertos.

Muchos protocolos optan por una reducción gradual de la dosis de glucocorticoides.

La corticoterapia de menos de 14 días de duración se puede suspender abruptamente si ya no se requiere efecto antiinflamatorio ni se cumplen ninguna de las condiciones expuestas en el apartado previo.

Retirada gradual

- **1.ª etapa: descenso progresivo hasta la dosis fisiológica** (hasta 10-12 mg/m²/día de HC o 2,5-3 mg/m²/día de prednisona): el 20% de la dosis (variable dependiendo de la situación clínica del paciente) cada 2-4 días.
- **2.ª etapa: descenso desde la dosis fisiológica:** disminuir la dosis hasta 2 mg/m²/día, a ra-

zón de 1 mg/m² de HC, pautada una vez al día (matutina) y según la duración previa de la terapia:

- *Cada día*, si la duración previa era ≤ 20 días.
- *Cada dos días*, si la duración previa era de 21-30 días.
- *Dos veces por semana*, si la duración previa era de 31-40 días.
- *Cada semana*, si la duración previa era ≥ 41 días.

- **3.ª etapa: la retirada** tendrá lugar cuando la dosis de HC alcance los 2 mg/m²/día, con estudio de la función del eje HHS (para la suspensión definitiva).

Durante la 1.ª y la 2.ª etapas deberán incrementarse las dosis en situaciones de estrés.

Retirada rápida

El descenso rápido sólo debe contemplarse en situaciones muy concretas, relacionadas con efectos secundarios graves o cuando exista contraindicación para la terapia corticoide en dosis altas (infección ocular o sistémica por herpes virus que pueden conllevar secuelas irreversibles).

- Reducción de la dosis a 10-15 mg/m²/día de HC (2,5-3,5 mg/m²/día de prednisona) en 1-2 días.
- Si es posible, reducción al 3.º o 4.º día a 8-10 mg/m²/día de HC.

Tabla V. Vida media plasmática, equivalencia y potencia de los principales corticoides⁽⁴⁴⁾.

Corticoide		Nombre comercial	Dosis (mg) equivalente	Potencia glucocorticoide	Potencia mineralocorticoide	Dosis (mg) reemplazo	Vida media (minutos)
Acción breve <12 horas	Hidrocortisona	Hidroaltesona	20	1	1	20	80
	Cortisona		25	0,8	0,8	25	30
Acción intermedia (12-36 horas)	Prednisona	Dacortin	5	3,5-4	0,8	5	60
	Metilprednisolona	Urbason	4	5	0,5	4	200
	Deflazacort	Zamene	7,5	4	0,5		
	Fludrocortisona	Astonin	2	10	125	2	240
Acción prolongada <48 horas	Triamcinolona	Trigón	4	5	<0,01	4	200
	Parametasona	Cortidene	2	10	<0,01		
	Betametasona	Celestone	0,6	25	<0,01	0,5	300
	Dexametasona	Fortecortín	0,5	25-40	<0,01	0,5	300

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Faisal Ahmed S, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocr Rev* 2022; 43: 91-159.
2. Stewart PM, Krone NP. The adrenal cortex. Chapter 15. In Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, Kronenberg H. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia, PA: Saunders; 2011. p. 479-544.
3. Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, van Vliet G, Deal C. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 324350.
4. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361: 1881-93.
5. Grau G, Vela A, Rodríguez Estévez A, Rica I. Insuficiencia suprarrenal. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 1: 205-15.
6. Pignatti E, Flück CE. Adrenal cortex development and related disorders leading to adrenal insufficiency. *Mol Cell Endocrinol* 2021; 527: 111206.
7. Bosch I, Ara L, Katugampola H, Dattani MT. Congenital hypopituitarism during the neonatal period: epidemiology, pathogenesis, therapeutic options, and outcome. *Front Pediatr* 2021; 8: 600962.
8. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245-91.
9. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *An Pediatr* 2017; 87: 116.e1-10.
10. Rodríguez A, Pérez-Nanclares G, Fernández-Toral J, Rivas-Crespo F, López-Siguero JP, et al. Clinical and molecular characterization of five Spanish kindreds with X-linked adrenal hypoplasia congenita: atypical findings and a novel mutation in NR0B1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 1129-37.
11. Weber A, Wienke TF, Jung M. Linkage of the gene for a triple A syndrome to chromosome 12q13 near the type keratin gene cluster. *Hum Mol Genet* 1999; 5: 2021-66.
12. Meimaridou E, Hughes CR, Kowalczyk J, Chan LF, Clark AJ, Metherell LA. ACTH resistance: genes and mechanisms. *Endocr Dev* 2013; 24: 57-66.
13. Husebye ES, Lovas K. Immunology of Addison's disease and premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009; 38: 389-405.
14. Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, et al. Clinical, immunological and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4882-90.
15. Kapadia CR, Nebesio TD, Myers SE, Willi S, Miller BS, Allen DB, et al. Endocrine effects of inhaled corticosteroids in children. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 163-70.
16. Schwartz RH, Neacsu O, Ascher DP, Alpan O. Moderate dose inhaled corticosteroid-induced symptomatic adrenal suppression: case report and review of the literature. *Clinical Pediatrics* 2012; 51: 1184-90.
17. Walsh P, Aeling JL, Huff L, Weston WL. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 501-3.
18. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci* 2010; 339: 525-31.
19. Shulman I, Palmert MR, Kemp SF. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics* 2007; 119: 484-94.
20. Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 925-8.

21. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Wauchope D, Hammer GD, et al. Guidelines on Primary Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 364-89.
22. De Miguel P, Torres E, Palacios N, Moreira M, Solache I, Martínez de Salinas M, et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en el adulto. *Endocrinol Nutr* 2014; 61(Supl 1): S1-35.
23. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TAM, Ambrose B, Atkinson AB, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4245-53.
24. Park J, Didi M, Blair J. The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 2016; 0: 1-6.
25. Hindmarsh PC, Honour JW. Would cortisol measurements be a better gauge of Hydrocortisone replacement therapy? Congenital adrenal hyperplasia as an exemplar. *Int J Endocrinol* 2020; 13: 2470956.
26. Sarafoglou K, Gonzalez-Bolanos MT, Zimmerman CL, Boonstra T, Ado OY, Brundage R. Comparison of cortisol exposures and pharmacodynamic adrenal steroid responses to hydrocortisone suspension VS. Commercial tablets. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 452-7.
27. Lakhani O, Tripathi S, Indu K, Desai M. Levothyroxine replacement before glucocorticoid replacement leading to adrenal crisis in a case of autoimmune polyendocrine syndrome type II (Schmidt syndrome). *Thy Res Pract* 2015; 12: 116-8.
28. Bonfig W, Roehl F, Riedl S, Brämswig J, Richter-Unruh A, Fricke-Otto S, et al. Sodium chloride supplementation is not routinely performed in the majority of German and Austrian infants with classic salt-wasting congenital adrenal hyperplasia and has no effect on linear growth and hydrocortisone or fludrocortisone dose. *Horm Res Paediatr* 2018; 89: 7-12.
29. Neumann U, Whitaker MJ, Wiegand S, Krude H, Porter J, Davies M, et al. Absorption and tolerability of taste-masked hydrocortisone granules in neonates, infants and children under 6 years of age with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88: 21-9.
30. Casterás A, Mogas E. Nuevas formulaciones de hidrocortisona en el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2019; 10: 14-8.
31. Johannsson G, Nilsson A.G, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 473-81.
32. Nilsson AG, Marelli C, Fitts D, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, et al. Prospective evaluation of long-term safety of dual-release hydrocortisone replacement administered once daily in patients with adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 369-77.
33. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, Brac de la Perrière A, Lindén Hirschberg A, Juul A, et al. Modified-release hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 2063-77.
34. Whitaker MJ, Huatan H, Ross RJ. Chronotherapy based on modified-release hydrocortisone to restore the physiological cortisol diurnal rhythm. *Drug Deliv Transl Res* 2023; 13: 1-8.
35. Oksnes M, Björnsdottir S, Isaksson M, Methlie P, Carlsen S, Nilsen RM, et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement of Addison's disease: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1665-74.
36. Sarafoglou K, Barnes CN, Huang M, Imel EA, Madu IJ, Merke DP. Tildacerfont in adults with classic congenital adrenal hyperplasia: results from two phase 2 studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e4666-79.
37. Schroder MAM, Claahsen-van der Grinten HL. Novel treatments for congenital adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord* 2022; 23: 631-45.
38. Bornstein SR, Malyukov M, Heller C, Ziegler CG, Ruiz-Babot G, Schedl A, et al. New horizons: novel adrenal regenerative therapies. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 3103-7.
39. Rushworth R, Torpy DJ, Stratakis CA, Falhammar H. Adrenal crises in children: perspectives and research directions. *Horm Res Paediatr* 2018; 89: 341-51.
40. Rushworth R, Miller BS, Spencer SP, Geffner ME, Gourgari E, Lahoti A, et al. Emergency management of adrenal insufficiency in children:

advocating for treatment options in outpatient and field settings. *J Investig Med* 2020; 68: 16-25.

41. Nowotny H, Ahmed SF, Bensing S, Beun JG, Brösamle M, Chifu I, et al. Endo ERN (MTG1). Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis. *Endocrine* 2021; 71: 586-94.
42. Mushtaq T, Ali SR, Boulos N, Boyle R, Cheetham T, Davies JH, Elder CJ, Gan HW, Hindmarsh PC, Katugampola H, Krone N, Salomon Estebanez M, Shenoy S, Tollerfield S, Wong SC, Regan F; Developed by the Paediatric Adrenal Insufficiency Group on behalf of the British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes (BS-PED). Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes consensus guidance. *Arch Dis Child*. 2023 Nov;108(11):871-878. doi: 10.1136/archdischild-2022-325156. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37045.
43. Ahmet A, Mokashi A, Goldbloom EB, Huot C, Jurenkak R, Krishnamoorthy P, et al. Adrenal suppression from glucocorticoids: preventing an iatrogenic cause of morbidity and mortality in children. *BMJ Paediatrics Open* 2019; 3: e000569.
44. Galofré J. Manejo de los corticoides en la práctica clínica. *Rev Med Univ Navarra* 2009; 53: 9-18.