



Insuficiencia suprarrenal crónica primaria: enfermedad de Addison. Insuficiencia suprarrenal aguda. Hipoaldosteronismos hiporreninémicos e hiperreninémicos. Pseudohipoaldosteronismos

J.J. Corrales Hernández

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Salamanca.

Insuficiencia suprarrenal crónica primaria

Concepto y epidemiología

La insuficiencia suprarrenal es un síndrome causado por un defecto en la secreción esteroidea de la corteza adrenal, que da lugar a un cuadro clínico en el que predomina el déficit de glucocorticoides. La insuficiencia suprarrenal puede tener su origen en una lesión de la corteza adrenal (insuficiencia suprarrenal primaria) o ser debida a un defecto en la secreción de las hormonas reguladoras corticotropina (ACTH) o de la hormona hipotalámica estimulante de la secreción de ACTH (CRH) (insuficiencia suprarrenal secundaria). Ambas formas pueden ser agudas o crónicas. A la insuficiencia suprarrenal primaria crónica también se la denomina enfermedad de Addison. La prevalencia de la en-

PUNTOS CLAVE

Insuficiencia suprarrenal primaria. Es un trastorno originado por un defecto en la secreción de cortisol, aldosterona y andrógenos adrenales

- El origen más frecuente en nuestro medio es la adrenalitis autoinmune
- La manifestación clínica más característica es la hiperpigmentación.
- El diagnóstico se basa en la documentación de un defecto secretor del cortisol
- El tratamiento de elección es la hidrocortisona por su actividad glucocorticoidea y mineralocorticoidea.

Insuficiencia adrenal aguda. Las principales manifestaciones clínicas son debilidad, apatía, anorexia, náuseas, vómitos e hipotensión arterial, que pueden preceder a una situación de insuficiencia circulatoria aguda

- El diagnóstico es simplemente de sospecha en función de las manifestaciones clínicas, sin posibilidad de verificarlo bioquímicamente hasta pasados unos días, mediante la tasación de las concentraciones de cortisol en fase aguda o tras estímulo con ACTH, pasada dicha fase
- La insuficiencia adrenal aguda es una emergencia médica.

Hipoaldosteronismos. El hipoaldosteronismo es un síndrome debido a un defecto en la secreción de aldosterona, sin que exista asociadamente un defecto en la secreción de cortisol

- Las formas congénitas suelen tener una base genética por defecto en la actividad de alguna/s de las enzimas que intervienen en la síntesis de aldosterona, mientras que las formas adquiridas pueden tener su origen en un defecto en la secreción de renina en el contexto de una nefropatía diabética de carácter leve o moderado
- El diagnóstico de hipoaldosteronismo se basa en la documentación de bajas concentraciones de aldosterona en sangre basalmente y tras estímulo, si bien en las formas hiporreninémicas el hallazgo de una hiperpotasemia basta para sospecharlo
- El tratamiento consiste en la reposición hidroelectrolítica y con fludrocortisona en las formas congénitas, y en el control de la hiperpotasemia en las formas hiporreninémicas del adulto.

Pseudohipoaldosteronismos. Son raros cuadros debidos a defectos en la sensibilidad a la aldosterona.

TABLA 1

Principales causas de insuficiencia suprarrenal crónica primaria

Adrenalitis autoinmune
Esporádica
Síndrome pluriglandular autoinmune de tipo 1
Síndrome pluriglandular autoinmune de tipo 2
Tuberculosis
Adrenalectomía bilateral
Hemorragia adrenal bilateral
Lesiones adrenales infiltrantes
Infección por virus del sida
Trastornos de base genética



Fig. 1. Micosis ungueal en un paciente con síndrome pluriglandular autoinmune de tipo 1.

Enfermedad de Addison en la actualidad es de 9,3-14 casos por 100.000 habitantes, y la incidencia es de 4,7-6,2 casos por millón de habitantes y año¹. La incidencia ha aumentado en las últimas 5 décadas, puesto que en los años sesenta era de 35 a 60 casos por millón de habitantes en países occidentales². La enfermedad presenta una proporción varón: mujer de 1:1,5-3, y puede acaecer a cualquier edad, pero es más común en personas de 30 a 50 años.

Etiopatogenia

Las principales causas de la enfermedad de Addison se presentan en la tabla 1. De todas ellas, en nuestro medio y en la actualidad, la causa más común es la adrenalitis autoinmune, que puede presentarse de forma aislada en un 40% de los casos y con ligero predominio masculino, o formando parte de un síndrome pluriglandular autoinmune (SPA), en un 60% de los casos, con mayor frecuencia en la mujer¹. Hay varios tipos de SPA. El SPA de tipo 1 comienza en la infancia o adolescencia e incluye el desarrollo secuencial de candidiasis mucoso-cutánea (fig. 1), hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison, aunque pueden asociarse, adicionalmente, otras enfermedades autoinmunes, tales como alopecia infantil, hepatitis crónica activa, dermatitis crónica atópica, queratoconjuntivitis, vitíligo, malabsorción y diabetes mellitus tipo 1.

El SPA de tipo 1 está causado por mutaciones del gen AIRE³. El SPA de tipo 2, también llamado síndrome de Schmidt, es el más común de los síndromes pluriglandulares autoinmunes, e incluye insuficiencia adrenal y enfermedad tiroidea autoinmune, aunque también puede asociarse a diabetes mellitus tipo 1 y otros trastornos autoinmunes, tales como vitíligo, gastritis atrófica o enfermedad celíaca. El SPA de tipo 2 tiene una herencia autosómica dominante y está asociado con los haplotipos HLA-DR3 y CTLA-4. El SPA de tipo 3 incluye enfermedad tiroidea autoinmune sin insuficiencia adrenal y el de tipo 4 combina insuficiencia adrenal con otros trastornos autoinmunes, pero sin enfermedad tiroidea.

La tuberculosis, que hace décadas era la causa más común en nuestro medio, ahora apenas representa el 5-20% del total de las etiologías. La infección por virus del sida es la causa infecciosa más común en los Estados Unidos de América. Dentro de las lesiones infiltrantes cabe mencionar las metástasis, la sarcoidosis, la amiloidosis y la hemocromatosis. Numerosos trastornos genéticos pueden dar lugar a insuficiencia adrenal, entre ellos la hiperplasia adrenal congénita por déficit de la 21-hidroxilasa (mutación del gen CYP21), o de la 11 β -hidroxilasa (mutación del gen CYP11B1), o de la 3 β -hidroxiesteroidehidrogenasa (mutación del gen HSD3B2). La adrenoleucodistrofia y adrenoleucomieloneuropatía son enfermedades desmielinizantes del cerebro y médula espinal/nervios periféricos, respectivamente. Están causadas por mutación del gen ABCD1 o ALD. La principal anomalía bioquímica es el cúmulo de ácidos grasos de cadena muy larga (con más de 24 átomos de carbono) en la sangre y en tejidos debido a una disminución de la β -oxidación peroxisomal. La mutación da lugar a un fallo en el transporte peroxisomal y el cúmulo de dichos ácidos grasos. El exceso de ácidos grasos de cadena muy larga puede ser particularmente marcado en células con función esteroidogénica y en las productoras de mielina, induciendo un almacenamiento de ésteres de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)⁴.

Fisiopatología

La corteza adrenal consta de tres capas: glomerular, la más externa, productora de mineralocorticoides, la fascicular y la reticular, productoras de glucocorticoides y de andrógenos, respectivamente. Los principales representantes de cada uno de estos esteroides son, respectivamente, la aldosterona, el cortisol y la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) (fig. 2). Es preciso que se destruya un 90% de la corteza para que aparezca una insuficiencia adrenal primaria. En ésta, el defecto en la secreción de cortisol, por un mecanismo de retrocontrol negativo, estimula la secreción de CRH en el hipotálamo y, ésta, a su vez, aumenta la secreción de ACTH. Este incremento, en caso de que se preserve parcialmente la función corticoadrenal, puede mantener una secreción normal de cortisol, aunque la glándula sea hiperplásica. En la insuficiencia suprarrenal secundaria el defecto se localiza en la hipófisis o en el hipotálamo con defecto en la secreción de ACTH en el primero, y de CRH y ACTH en el segundo caso. La glándula, al faltar su principal factor trófico, se atrofia.

ma fase el paciente está sintomático, incluso en ausencia de circunstancias estresantes. El proceso evolutivo dura años³.

Clínica

El cuadro clínico en los pacientes con enfermedad de Addison es variable y asocia un conjunto de síntomas y signos, ninguno de los cuales es patognomónico, lo que dificulta su diagnóstico. Los síntomas más frecuentes, ordenados por orden de prevalencia, son la fatiga, cansancio, debilidad, anorexia, náuseas, dolor abdominal, mialgias y artralgias. Los signos principales, también ordenados por orden decreciente de prevalencia, son la hiperpigmentación, la pérdida de peso, la hipotensión arterial, los vómitos, las diarreas y el vitíligo⁶.

Una de las manifestaciones más características es la hiperpigmentación cutáneo-mucosa (fig. 3). Tiene su origen en una hipersecreción de péptidos derivados de la proopiomelanocortina, tales como la

ACTH y la hormona melanocito-estimulante (MSH), que producen un estímulo de los melanocitos. Afecta principalmente a partes expuestas al sol como la cabeza, el cuello y las manos, así como a pliegues articulares, areolas mamarias, escroto y líneas de flexión palmar. Tienden a pigmentarse aquellas cicatrices cutáneas aparecidas después de la instauración de la enfermedad. En la mucosa oral, gingival u ocular pueden aparecer pequeñas lesiones de color parduzco de bordes irregulares.

Los síntomas más comunes son inespecíficos, debidos directamente al déficit de cortisol, y su ausencia no excluye la existencia de enfermedad de Addison. Otra manifestación común es la hipotensión arterial sistólica y diastólica, con un valor de aquella inferior a 110 mmHg. Su base fisiopatológica es plurifactorial, involucrando una disminución del volumen circulante por déficit de aldosterona y cortisol, hormonas retenedoras de sodio y agua, y por una disminución de la acción vasopresora de las catecolaminas por déficit de cortisol. Los síntomas gastrointestinales son comunes e incluyen anorexia, náuseas, vómitos y dolores abdominales, debidos directamente al déficit de cortisol. Las diarreas son menos frecuentes que estos síntomas, y acaecen en alrededor de un 20% de pacientes⁵. En mujeres la disminución de la libido y la pérdida del vello axilar y pubiano son atribuibles al déficit de andrógenos adrenales. Es posible la existencia añadida de una insuficiencia ovárica primaria autoinmune, en cuyo caso se asociarían manifestaciones tales como la oligomenorrea o amenorrea, regresión de los caracteres sexuales secundarios, anovulación e infertilidad.

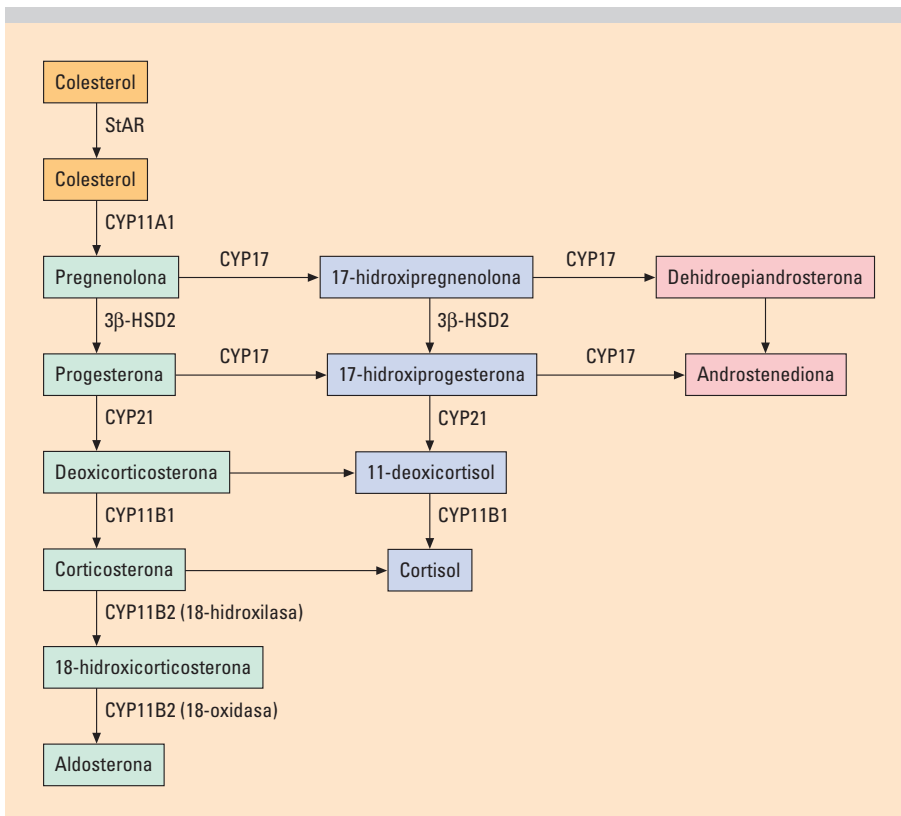


Fig. 2. Esteroidogénesis adrenal.

La base fisiopatológica de las manifestaciones clínicas es el déficit de cortisol, si bien algunas manifestaciones son potenciadas o atribuibles al déficit de aldosterona y de andrógenos adrenales.

Historia natural

Al igual que en la diabetes tipo 1, mucho antes de que se inicie clínicamente la enfermedad de Addison de base autoinmune, hay una serie de anomalías inmunológicas y bioquímicas que reflejan un deterioro gradual de la masa y de la función corticosuprarrenal, aun cuando el paciente esté asintomático. Sobre la base de una predisposición genética a padecer la enfermedad y unos eventos precipitantes, de naturaleza mal conocida, el futuro paciente presenta positividad de anticuerpos frente a la 21-hidroxilasa. La positividad de anticuerpos antiadrenales en pacientes sin síntomas de enfermedad de Addison constituye un riesgo significativo de progresión hacia la insuficiencia adrenal, con un mayor riesgo en niños que en adultos; en éstos, la expresión de anticuerpos representa un riesgo de un 30% de progresión hacia la enfermedad de Addison⁵. En un estadio posterior ya hay anomalías hormonales, consistentes en un aumento de la renina, que constituye una de las primeras anomalías que aparecen, seguida por el desarrollo secuencial de otras, como un descenso del cortisol y un aumento de las concentraciones de ACTH y disminución en la respuesta del cortisol al estímulo con ACTH, e incluso el paciente puede presentar síntomas en fases de estrés³. En la últi-

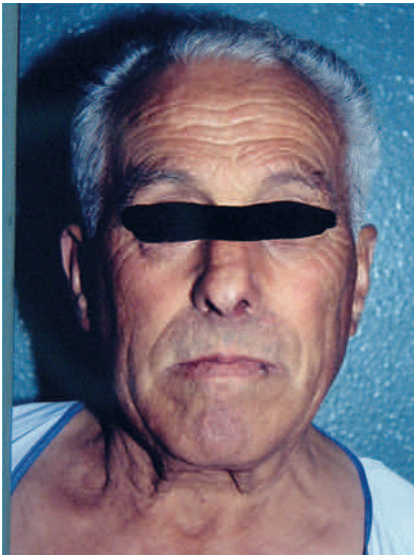


Fig. 3. Hiperpigmentación cutánea en un paciente con enfermedad de Addison.

Entre las anomalías bioquímicas es posible observar un aumento de los niveles sanguíneos de creatinina, uremia, hiponatremia, hiperpotasemia, eosinofilia, linfocitosis e hipercalcemia. La hiponatremia es el hallazgo más frecuente y aparece en un 90% de pacientes; la hiperpotasemia en un 60-70% y la hipercalcemia en sólo un 5-10%⁵.

La adrenoleucodistrofia es un trastorno raro ligado al cromosoma X, en el que además de la insuficiencia adrenal primaria hay desmielinización del sistema nervioso central y periférico y, a veces, insuficiencia testicular. La insuficiencia adrenal se manifiesta por lo común antes de los 15 años. La presentación neurológica infantil del cuadro cursa con deterioro cognitivo, pobre rendimiento escolar, discapacidad, demencia progresiva y severa, deterioro de la visión, audición, habla y marcha y, finalmente, mueren al cabo de pocos años. La adrenomieloneuropatía es una forma leve de adrenoleucodistrofia, de progresión más lenta y de inicio más tardío. El síndrome incluye paraparesia espástica, polineuropatía e hipogonadismo⁶.

Diagnóstico

Sindrómico

Establecida la sospecha de una insuficiencia adrenal, la tarea diagnóstica inicial es confirmarla o descartarla, mediante la medición de los niveles séricos de cortisol, que habitualmente se solicitan junto a los de ACTH. Los valores normales de cortisol en sangre varían dependiendo de la técnica de medición y del laboratorio, pero suelen oscilar entre 5 y 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ a las 8-9 horas de la mañana. Un número elevado de pacientes con insuficiencia adrenal tienen valores de cortisol basal infranormales ($< 5 \mu\text{g}/\text{dl}$), lo que virtualmente establece el diagnóstico. Concentraciones de cortisol basal inferiores a 8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ no permiten excluir la insuficiencia. Valores de 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ o superiores excluyen el diagnóstico¹. La determinación asociada de ACTH no sólo permite afianzar el diagnóstico, sino que también ayuda a facilitar la distinción entre una insuficiencia adrenal primaria y secundaria. Por los mecanismos fisiopatológicos anteriormente señalados, la con-

centración de ACTH basal se encuentra elevada en la forma primaria ($>100 \text{ pg}/\text{ml}$; valores normales de 10 a 100 pg/ml), mientras que en la insuficiencia suprarrenal secundaria los valores de ACTH son inapropiadamente normales o bajos, teniendo en consideración la reducida concentración de cortisol en sangre. No obstante, en pacientes con insuficiencia adrenal secundaria los valores de cortisol y ACTH se superponen con los encontrados en personas normales, por lo que se precisa recurrir a otras pruebas diagnósticas hormonales. Cuando se sospeche la existencia de una insuficiencia adrenal y las determinaciones hormonales no definan claramente el trastorno, dado que concentraciones basales normales de cortisol también son compatibles con la existencia de una insuficiencia adrenal, procede realizar pruebas de estímulo. La más utilizada es la prueba de estímulo corto con 250 μg de ACTH 1-24 administrada por vía intravenosa o intramuscular con determinación del nivel sérico de cortisol basal y a la hora del estímulo. Una persona normal responde al estímulo, apreciándose valores de cortisol a la hora superiores a 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Existe una insuficiencia adrenal primaria cuando los valores son inferiores a dicho umbral, si bien el estímulo adrenal mantenido que supone la elevación de los niveles de ACTH hace que en muchos pacientes con insuficiencia adrenal no aumenten los niveles de cortisol tras el estímulo.

El estímulo con 250 μg de ACTH 1-24 es considerado por muchos un estímulo suprafiológico, que puede impedir reconocer formas más leves o sutiles de insuficiencia adrenal que, ante un estímulo masivo, aún preservan la capacidad para responder normalmente, dando lugar así a resultados falsos negativos. Tal es el caso, por ejemplo, de formas de insuficiencia adrenal denominadas subclínicas en las que la respuesta es normal pero los niveles basales de ACTH están elevados, formas en las que los pacientes se pueden beneficiar del tratamiento y en los que la historia natural puede abocar a una forma clínica⁷. Por ello se ha propuesto usar un tipo de estímulo más fisiológico, con 1 μg de ACTH 1-24. Los tiempos de muestreo para la determinación del cortisol y los umbrales diagnósticos son los mismos que usando la dosis más alta. El rendimiento diagnóstico de ambas pruebas en la insuficiencia adrenal primaria es similar⁷.

Una vez establecido el diagnóstico sindrómico es importante discernir si se trata de una insuficiencia adrenal primaria o secundaria. Existen varias diferencias entre ellas. Puesto que la secreción de aldosterona depende fundamentalmente del eje renina-angiotensina y poco de la ACTH, en la forma secundaria hay una menor afectación del equilibrio hidroelectrolítico. En segundo lugar, en la forma secundaria los pacientes no presentan uno de los pocos datos más característicos, la hiperpigmentación, puesto que ni la ACTH ni los péptidos precursores están elevados. Además, en la insuficiencia adrenal secundaria puede haber concomitantemente otros síntomas y/o signos derivados de lesiones ocupantes de espacio en la región hipotálamo-hipofisaria.

En la insuficiencia adrenal secundaria las pruebas de estímulo con ACTH no producen una respuesta adecuada del cortisol, es decir, el nivel postestímulo del cortisol es inferior a 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$. No obstante, dado que algunos pacientes pueden responder normalmente al estímulo, especialmente cuando la insuficiencia adrenal secundaria es de reciente instaura-

ción (por ejemplo tras cirugía hipofisaria), se ha recomendado subir el umbral diagnóstico hasta 22 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ⁹. La prueba más útil para el diagnóstico de una insuficiencia adrenal secundaria es la hipoglucemia insulínica. Se administra una dosis de insulina de 0,05-0,2 U/kg por vía endovenosa. La hipoglucemia inducida, un potente factor de estrés, eleva la secreción de cortisol. Para que la prueba tenga valor la glucemia debe bajar por debajo de 40 mg/dl. Existe una insuficiencia adrenal secundaria cuando el valor sérico de cortisol es inferior a 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Otra posible prueba es la de la metirapona, escasamente usada en la actualidad.

En la práctica clínica no es infrecuente plantearse el diagnóstico de enfermedad de Addison en pacientes con hiperpigmentación familiar, delgados y con hipotensión arterial asociada a alguno de los síntomas inespecíficos propios de la enfermedad. La simple historia, que descubre el rasgo genético de hiperpigmentación en varios miembros de la familia, junto con la ausencia de antecedentes de enfermedades autoinmunes, basta para aclarar la duda. Si ésta persiste es recomendable realizar pruebas de estímulo con ACTH.

El diagnóstico en el embarazo puede verse dificultado, dado que síntomas de insuficiencia suprarrenal como náuseas, vómitos e hiperpigmentación pueden falsamente ser atribuidos al embarazo. Además, un aumento de los niveles de transcortina (cortisol binding globulin [CBG]) originan un aumento de las concentraciones de cortisol. Los niveles séricos de ACTH son, en cambio, normales.

Etiológico

El establecimiento de la etiología de la insuficiencia adrenal primaria es importante, dado que puede permitir identificar enfermedades tratables, como la tuberculosis o el sida y evaluar posibles afecciones asociadas, autoinmunes o no. Como señalamos anteriormente, en nuestro medio la causa más común de insuficiencia adrenal crónica primaria es la adrenolitis autoinmune. El diagnóstico de esta etiología es bastante probable si el paciente ya presenta otras enfermedades autoinmunes asociadas, particularmente diabetes mellitus de tipo 1, o de tipo LADA (latent autoimmune diabetes in adults) o enfermedad tiroidea autoinmune. En casos de comienzo reciente están presentes los anticuerpos anti 21-hidroxilasa en alrededor de un 80% de pacientes. Mucho menos frecuente es la tuberculosis, que puede ser diagnosticada mediante la prueba de la tuberculina y estudios microbiológicos. En estadios iniciales de las formas tuberculosas es posible observar en la tomografía axial computarizada (TAC) un agrandamiento bilateral de las glándulas adrenales, con desarrollo ulterior de calcificaciones. Por el contrario, en causas autoinmunes la TAC y la resonancia magnética (RM) muestran una disminución del tamaño adrenal. Tanto una prueba de imagen como otra pueden revelar la existencia de hemorragias adrenales.

Para el diagnóstico de adrenoleucodistrofia y adrenomieloneuropatía es necesario medir la concentración plasmática de ácidos grasos de cadena muy larga, cuya elevación permite identificar a un 100% de varones afectados y a un 80-95% de mujeres portadoras. La investigación de la mutación del gen ABCD1 no tiene utilidad diagnóstica, salvo para identificar con certeza a las mujeres portadoras⁸.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Addison en la mayoría de casos es simplemente sustitutivo. Como sucede con todas las enfermedades endocrinas de base autoinmune, que generan un déficit secretorio hormonal, no hay tratamientos en la actualidad orientados hacia la etiopatogenia. El tratamiento de elección es la hidrocortisona por su actividad glucocorticoidea y mineralocorticoidea, si bien no está claro cuál es la posología óptima. Clásicamente se administraban, por vía oral, 20 mg por la mañana y 10 mg por la noche, al objeto de mantener el ritmo circadiano fisiológico del cortisol. No obstante, también es posible administrar dosis de 10 mg por la mañana, 5 mg al mediodía y 5 mg por la noche. Es aconsejable administrar las dosis mínimas imprescindibles, para lo que puede ser orientativo considerar que las tasas de producción diaria de cortisol son de 5-10 mg/m², lo que equivale a dosis comprendidas entre 15 y 25 mg/día. La infradosificación de glucocorticoides tiene como consecuencia la persistencia de las manifestaciones de insuficiencia suprarrenal. Mientras, la sobredosificación produce síntomas y signos propios de síndrome de Cushing, como ganancia de peso, hipertensión arterial, debilidad muscular y osteopenia u osteoporosis. La resolución de los síntomas y la normalización del ionograma son datos que informan sobre la adecuación del tratamiento. Es necesario valorar posibles cambios en la dosis cuando el paciente esté sometido a interacción con fármacos como barbitúricos, rifampicina o fenitoína, que aceleran el metabolismo hepático de la hidrocortisona induciendo valores subterapéuticos.

Hay otras alternativas al tratamiento con hidrocortisona, como la prednisona o dexametasona, que pueden ser útiles en situaciones y pacientes concretos. Por ejemplo, la prednisona, debido a la duración de acción más prolongada que la hidrocortisona, puede ser útil en pacientes cuya hiperpigmentación persiste a pesar de dosis óptimas de hidrocortisona, puesto que la cobertura glucocorticoidea proporcionada por la hidrocortisona puede ser insuficiente a lo largo de la noche. Además la prednisona puede mejorar notablemente el aspecto de los pacientes. La bioequivalencia entre hidrocortisona y prednisona es de 1:0,2. La dosis habitual diaria de prednisona es de 5 a 7,5 mg/día, administrando 5 mg por la mañana y 2,5 mg por la noche.

Cuando el paciente siga presentando síntomas tales como hipotensión u ortostatismo, a pesar de utilizar una dosis correcta de hidrocortisona, es preciso añadir tratamiento mineralocorticoideo. Se emplea fludrocortisona (9 α -flurohidrocortisona), un potente mineralocorticoide sintético, a dosis de 0,1 a 0,2 mg/día por vía oral.

El tratamiento sustitutivo con andrógenos adrenales orales (dehidroepiandrosterona [DHEA]) teóricamente podría ser útil, especialmente en la mujer, para mejorar algunos síntomas de disfunción sexual asociados con la enfermedad. Sin embargo, estudios recientes no muestran que el tratamiento suponga beneficio alguno en otros modelos de déficit androgénico en la mujer anciana¹⁰.

Cuando el paciente con una insuficiencia adrenal primaria presente concomitantemente un hipotiroidismo, como parte del síndrome pluriglandular autoinmune de tipo 2 o de

otro origen, es muy importante recordar que antes del tratamiento sustitutivo con levotiroxina es preciso iniciar la terapia con hidrocortisona, puesto que, de otra manera, se corre el riesgo de desencadenar una insuficiencia adrenal aguda. Del mismo modo el comienzo de un síndrome pluriglandular autoinmune de tipo 2 con un hipertiroidismo puede tener el mismo efecto que ha sido atribuido a un incremento en el aclaramiento del cortisol¹.

El tratamiento sustitutivo de la enfermedad de Addison debe ser monitorizado periódicamente. En lo referente al tratamiento sustitutivo con glucocorticoides el principal instrumento de control de la idoneidad del tratamiento es la clínica, es decir, se trata de evitar la presencia de síntomas y de constatar la solución de manifestaciones tales como la hipotensión, ausencia de apetito, anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso y ortostatismo. El apetito y el ionograma deben ser normales. La utilidad de la determinación de los niveles de cortisol y de ACTH es nula. La mayoría de los pacientes con una insuficiencia suprarrenal primaria tienen niveles basales de cortisol bajo tratamiento inferiores a 5 µg/dl. El intento de normalizar las elevadas concentraciones de ACTH puede suponer la administración de dosis inaceptablemente altas, que pueden abocar al desarrollo de un síndrome de Cushing iatrogénico.

La infradosificación de fludrocortisona cursa con persistencia de los síntomas de depleción volumétrica, debilidad, hipotensión arterial e hiponatremia y la actividad plasmática de renina está elevada. Por el contrario, la sobredosificación, aunque puede ser difícil de determinar, da lugar a cefaleas, hipertensión arterial, ganancia de peso e hipopotasemia. Para la monitorización de la dosis de fludrocortisona se utilizan los datos clínicos, buscando la ausencia de hipotensión y ortostatismo junto a datos bioquímicos, como la normalización del ionograma, y datos hormonales, como la normalización de la actividad renínica plasmática.

Puesto que la insuficiencia suprarrenal crónica es un factor de riesgo para el desarrollo de una insuficiencia adrenal aguda, una afección potencialmente letal, los pacientes deben ser educados para llevar elementos de identificación de la enfermedad, por ejemplo una pulsera o collar, y deben recibir instrucción para el tratamiento de situaciones de emergencia con hidrocortisona, según pautas que se indican posteriormente.

Tratamiento en enfermedades médico-quirúrgicas

En personas normales las situaciones de estrés, bien sean debidas a circunstancias de la vida, a enfermedades médicas o a tratamientos quirúrgicos, promueven un incremento en la secreción adrenal de cortisol que no puede ser alcanzado en pacientes con insuficiencia adrenal. Por consiguiente, es preciso que el paciente o facultativo sepa modificar los tratamientos sustitutivos y adaptarlos al tipo de estrés presente. Procedimientos quirúrgicos superficiales, de menos de una hora de duración y bajo anestesia local, como procedimientos odontológicos o biopsia de piel, no requieren suplementación extra¹. En circunstancias estresantes leves como exámenes o la realización de ejercicio físico extenuante se recomienda aumentar la dosis de hidrocortisona en 5 a 10 mg/día. En enfermedades potencialmente deshidratantes

como vómitos o diarreas mantenidas, los glucocorticoides deben ser administrados por vía endovenosa. En casos de estrés quirúrgico leve, como la reparación de una hernia inguinal, colonoscopia o enfermedades como gastroenteritis se recomiendan dosis de 25 mg por vía endovenosa en el día del procedimiento. Un estrés médico o quirúrgico moderado, como una colecistectomía no endoscópica, hemicolectomía, neumonía, enteritis severa o enfermedad febril significativa requiere de 50 a 75 mg al día de hidrocortisona por vía endovenosa en el día del procedimiento, y luego un descenso rápido a la dosis habitual en 1-2 días¹¹. En caso de cirugía mayor, como cirugía endotorácica o enfermedades tales como pancreatitis, politraumatizados o ingresos en unidades de cuidados intensivos, los pacientes deben recibir infusiones endovenosas de 100 a 150 mg durante 24 horas, con reducción de las dosis en 1-2 días¹¹.

Hoy día ante situaciones de estrés por enfermedades críticas en pacientes con insuficiencia adrenal se recomienda usar la dosis más baja posible de hidrocortisona durante el tiempo más corto posible. Se cuestiona el uso de dosis de 50 mg cada 6 horas por vía endovenosa, antes catalogadas como bajas en situaciones críticas, por producir elevaciones inaceptables del cortisol¹².

Tratamiento en el embarazo

En éste hay un aumento gradual y progresivo de la CBG, por lo que en el tercer trimestre es preciso aumentar las dosis sustitutivas en un 50%. Las dosis en los días periparto son de 100 mg al día, vía endovenosa, comenzando con el inicio del parto y continuando 48 horas después, seguido de una reducción progresiva rápida¹. Puede ser necesario reducir la dosis de fludrocortisona si se desarrolla preeclampsia.

Pronóstico

Las tasas de supervivencia de los pacientes con insuficiencia adrenal crónica primaria antes de la introducción del tratamiento con glucocorticoides, en los años cincuenta, eran inferiores al 20% al año del diagnóstico. Aunque se ha señalado que con un control adecuado el pronóstico a largo plazo es bueno⁵, en realidad las tasas de supervivencia de los pacientes con enfermedad de Addison tratados de forma adecuada eran desconocidas. Un estudio reciente ha mostrado que el riesgo de mortalidad es más del doble respecto al observado en la población de referencia. Las responsables de la tasa de mortalidad más elevada son enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas y el cáncer¹³.

Insuficiencia suprarrenal aguda

Concepto

La insuficiencia suprarrenal aguda, también llamada crisis adrenal o crisis addisoniana, es un síndrome debido a un defecto en la secreción de cortisol de carácter agudo. Constituye

TABLA 2

Causas de insuficiencia suprarrenal aguda**Pacientes con insuficiencia adrenal previa**

Enfermedades médicas graves

Cirugía mayor

Traumatismos severos

Enfermedades intestinales deshidratantes

Pacientes sin insuficiencia adrenal previa

Tratamiento quirúrgico del síndrome de Cushing

Retirada brusca de un tratamiento crónico con glucocorticoides

Tratamiento del carcinoma adrenal con mitotane

Hemorragia adrenal

Necrosis o hemorragia de un adenoma hipofisario de células corticotropas

Coagulopatías espontáneas o inducidas

Traumatismo craneal (sección del tallo hipofisario)

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

Sepsis meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen)

Necrosis hipofisaria postparto (síndrome de Sheehan)

ye una emergencia endocrinológica, puesto que conlleva un riesgo potencial de mortalidad. Puede aparecer como complicación de una insuficiencia suprarrenal crónica primaria, o por abandono de la medicación hormonal sustitutiva, o secundaria a situaciones de estrés médico o quirúrgico, o aparecer en pacientes previamente no afectados de insuficiencia adrenal.

Etiología

En la tabla 2 se enumeran las causas de insuficiencia suprarrenal aguda. Diversas afecciones médicas graves, como shock séptico, procesos deshidratantes (vómitos y diarreas intensas), pancreatitis aguda grave, inflamación aguda extensa, endotoxemias y grandes quemaduras, la extubación, pueden desencadenar una insuficiencia suprarrenal aguda en pacientes con insuficiencia adrenal previa. Así mismo, procedimientos de cirugía mayor, como cirugía abdominal, cirugía de revascularización coronaria en el tratamiento de la cardiopatía isquémica o cirugía a corazón abierto también pueden desencadenarla.

Cualquier tipo de tratamiento del síndrome de Cushing como, por ejemplo, la adrenalectomía o hipofisectomía parcial o completa en la enfermedad de Cushing, o la adrenalectomía bilateral en el tratamiento de casos refractarios a otros tipos de tratamiento, pueden desencadenar una crisis adrenal si no se realiza una correcta cobertura glucocorticoidea. La adrenalectomía unilateral para el tratamiento de un adenoma adrenal causante de un síndrome de Cushing también puede generar una crisis adrenal si el paciente no es tratado temporalmente con glucocorticoides tras el acto quirúrgico. Causas comunes productoras de insuficiencia adrenal aguda son las hemorragias adrenales que pueden tener una base infecciosa, por ejemplo en la sepsis meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen), o la debida a coagulopatías inducidas por tratamientos anticoagulantes como la heparina. Otra causa es el síndrome de Sheehan, debido a una necrosis hipofisaria acaecida tras un parto com-

plicado con hemorragias graves. Aunque es menos frecuente que hace unos años, debido a la mejoría del cuidado obstétrico, aún sigue siendo diagnosticada. El o,p-DDD (orto-para-DDD) o mitotano es un fármaco adrenolítico utilizado en casos inoperables de carcinoma adrenal productor de un exceso de cortisol que inhibe profundamente la esteroidogénesis adrenal. Paradójicamente, hace que un paciente con un síndrome de Cushing previo pase a sufrir una insuficiencia suprarrenal aguda. Por último, otra causa común es la retirada brusca del tratamiento glucocorticoideo en pacientes previamente tratados con ellos durante un tiempo.

Fisiopatología

De los tres esteroides segregados en la corteza adrenal, los más importantes, puesto que son necesarios para la supervivencia, son los glucocorticoides, cuyo principal representante es el cortisol. Su papel fisiológico fundamental es la adaptación del cuerpo al estrés, que supone cambios neurológicos, respiratorios, circulatorios, cardiacos, inmunológicos y metabólicos, en los que además de los glucocorticoides desempeñan un importante papel las citocinas, capaces de activar por sí mismas el eje adrenal¹². Así, por ejemplo, ante un proceso febril significativo o un traumatismo, en condiciones normales la glándula suprarrenal aumenta la secreción de cortisol, lo que ayuda a adaptar al organismo a una nueva situación. Este aumento en la secreción de cortisol ante el estrés no es posible en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria previas, lo que supone un riesgo para el desarrollo de una insuficiencia adrenal aguda.

Desde un punto de vista fisiopatológico es instructivo el mecanismo de desarrollo de la insuficiencia aguda en pacientes diagnosticados previamente de síndrome de Cushing. En el caso de pacientes con adenomas corticotropos hipofisarios, la extirpación de la lesión supone la privación aguda de ACTH y, aunque las adrenales estén hiperplasiadas por el estímulo mantenido previo, el paciente puede desarrollar una crisis adrenal. De hecho, la presencia de una insuficiencia adrenal secundaria a los pocos días de la intervención constituye un signo de buen pronóstico para la curación definitiva de la enfermedad de Cushing. En el síndrome de Cushing de origen adrenal la causa más común es el adenoma unilateral. Su extirpación cursa con una insuficiencia adrenal aguda si el enfermo no es tratado transitoriamente con glucocorticoides, debido a que la excesiva secreción de cortisol, de carácter mantenido, abate la secreción de ACTH y por ello elimina el estímulo trófico natural adrenal, con la subsiguiente atrofia adrenal unilateral. En esa situación las necesidades corporales de cortisol, ya de por sí aumentadas por el estrés de la cirugía, no pueden ser cubiertas por una glándula atrófica.

Clínica

Los síntomas generales de insuficiencia suprarrenal aguda incluyen debilidad, apatía y confusión mental. Las manifestaciones gastrointestinales tales como anorexia, náuseas y vómitos representan factores adicionales que agravan la depleción

volumétrica y la deshidratación. Entre los signos predomina la hipotensión arterial que puede preceder a una insuficiencia circulatoria o shock hipovolémico y una insuficiencia renal prerrenal. También puede aparecer fiebre, que puede tener su origen en una infección o ser debida a la propia insuficiencia adrenal, e hipoglucemia. La ausencia de tratamiento hace que la insuficiencia circulatoria y el coma progresen en intensidad conduciendo, eventualmente, al fallecimiento. La sospecha clínica de una insuficiencia adrenal aguda puede verse facilitada si el paciente tiene hiperpigmentación o si se conoce el diagnóstico de insuficiencia adrenal crónica previamente. No obstante, en otros casos el cuadro comienza de forma brusca. En la analítica destacan la hiponatremia e hiperpotasemia.

La hemorragia adrenal bilateral es un trastorno infra-diagnosticado cuya detección puede estar facilitada por el conocimiento de la clínica. Junto a los síntomas generales de insuficiencia adrenal aguda, antes descritos, hay manifestaciones locales como dolor abdominal o en los flancos o en la espalda, distensión y rigidez abdominal, seguidos, en frecuencia decreciente, de fiebre e hipotensión. Estos a su vez preceden inmediatamente a un estado de insuficiencia circulatoria, anorexia, náuseas, vómitos y trastornos psiquiátricos. Las claves del laboratorio incluyen una caída brusca de la hemoglobina, hiponatremia, hiperpotasemia, leucocitosis, aumento de los niveles de uremia y acidosis. El diagnóstico de hemorragia adrenal aguda debe ser considerado en pacientes que presentan un deterioro progresivo del estado general de salud con dolor inexplicado en abdomen o flancos, insuficiencia circulatoria, fiebre e hipoglucemia.

Diagnóstico

Para establecer un diagnóstico de insuficiencia adrenal el primer paso es sospechar la posibilidad de que exista, especialmente en pacientes susceptibles, incluyendo aquellos con insuficiencia circulatoria inexplicada, con enfermedades autoinmunes, tratados previamente con glucocorticoides o sometidos a tratamiento anticoagulante, hiperpigmentados o diagnosticados de sida¹⁴.

Ante la sospecha de una insuficiencia adrenal aguda debe predominar una actitud terapéutica dado el riesgo vital, la ausencia de síntomas o signos patognomónicos y el hecho de que no va a disponerse de forma lo suficientemente rápida de valores séricos de cortisol. Así, se recomienda recoger una muestra de sangre para la ulterior medición de valor del cortisol, como paso previo al inicio inmediato de un tratamiento urgente.

Bajo condiciones de estrés intenso o insuficiencia circulatoria en personas cuya función adrenal esté preservada, las concentraciones séricas de cortisol oscilan entre 20 y 120 $\mu\text{g/dl}$ ¹². Por consiguiente, cuando el análisis esté disponible, al cabo de días tras la extracción, si la concentración de cortisol es inferior a 20 $\mu\text{g/dl}$ se debe considerar la existencia de una insuficiencia adrenal aguda. Valores superiores hacen poco probable su existencia. Cuando los valores de cortisol obtenidos al principio sean dudosos, una vez resuelta la emergencia endocrina y estando estable el paciente, debe realizarse una prueba de estímulo con ACTH (250 μg por

vía endovenosa), considerándose normal si los valores de cortisol a los 60 minutos son superiores a 20 $\mu\text{g/dl}$ ¹⁴.

En pacientes con enfermedades críticas, en situación aguda, sometidos a pruebas de estímulo con ACTH, se ha considerado la existencia de una insuficiencia adrenal relativa si los niveles de cortisol postestímulo son inferiores a 20 $\mu\text{g/dl}$ ¹². No obstante, tanto la realización de la prueba de estímulo como los umbrales diagnósticos en esta situación concreta son objeto de controversia, tanto más cuanto no está claramente indicado que de la maniobra diagnóstica vaya a seguirse un tratamiento concreto, desde el momento en que en pacientes con enfermedades críticas no está indicado el tratamiento glucocorticoideo, salvo que exista una insuficiencia adrenal adecuadamente identificada¹².

Tratamiento

Ante la sospecha de una insuficiencia adrenal aguda se debe actuar con rapidez, comenzando con una infusión de suero fisiológico (inicialmente 1 litro por hora), bajo monitorización cardiaca continua, y administrando 100 mg de hidrocortisona por vía endovenosa, seguida de 25-50 mg cada 6 horas, es decir 100-200 mg en 24 horas, preferiblemente bajo la forma de infusión¹. La dosis no debe ser superior a 200 mg al día, dado que con ésta los niveles alcanzados de cortisol son muy superiores a los necesarios y a los que se alcanzan en personas normales en situación de estrés o, incluso, en pacientes con síndrome de Cushing severo¹². Dada la acción mineralocorticoidea de la hidrocortisona, estos pacientes no requieren continuar el tratamiento sustitutivo con fludrocortisona, si lo estaban recibiendo.

Hipoaldosteronismos hipo e hiperreninémicos

Concepto

El hipoaldosteronismo es un síndrome causado por un déficit aislado en la secreción de aldosterona por la corteza adrenal, estando preservada la secreción de cortisol, que es la característica que diferencia a este trastorno de la insuficiencia suprarrenal, en la cual también hay un hipoaldosteronismo.

Tipos y etiología

El hipoaldosteronismo puede tener un origen congénito o adquirido y sus causas se presentan en la tabla 3. El hipoaldosteronismo primario se caracteriza por un déficit en la síntesis de aldosterona, cuyo origen está en las propias glándulas adrenales o en los genes que regulan la biosíntesis de aldosterona. Los trastornos congénitos afectan preferentemente a niños. La causa más común de hipoaldosteronismo congénito es la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de la 21-hidroxilasa¹⁵, que puede involucrar defectos en la secreción de otras hormonas adrenales. En cambio, la causa

TABLA 3

Causas de hipoaldosteronismo**Congénitas (hipoaldosteronismo primario)**

Hipoplasia adrenal

Algunas formas de hiperplasia adrenal congénita

Por déficit de 21-hidroxilasa

Por déficit de 3β-hidroxiesteroidehidrogenasa

Adrenoleucodistrofia

Defectos hereditarios en la síntesis de aldosterona

Déficit de aldosterona-sintetasa (incluye déficits de corticosterona-metiloxidasas 1 y 2)

Otros

Adquiridas

Diabetes mellitus

Medicamentos

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina 1

Antagonistas del receptor de la angiotensina 2

Heparina

Ketoconazol

Diuréticos ahorradores de potasio

Espironolactona

Ciclosporina

Tacrolimus

Antiinflamatorios no esteroideos

Bloqueadores beta

Trimetoprin

más habitual de hipoaldosteronismo congénito aislado son las mutaciones del gen CYP11B2 (fig. 2), que codifica la aldosterona sintetasa. Hay dos formas de déficit de aldosterona sintetasa: de tipo I y de tipo II, que difieren en la excreción de 18-hidrocortisona, disminuida en el tipo I y con valores séricos elevados en el tipo II. A estas formas se las denomina globalmente hipoaldosteronismo familiar hiperreninémico de tipo I. Hay otras formas hereditarias, no ligadas a trastornos del gen CYP11B2, denominadas hipoaldosteronismo familiar hiperreninémico de tipo II, cuya base genética aún está pendiente de definir y que podrían incluso ser más frecuentes que los hipoaldosteronismos familiares de tipo I¹⁵. En las formas de base genética se requiere que la actividad enzimática esté reducida a menos de un 1 por 100 para que se expresen clínicamente¹⁶. Otras formas de hipoaldosteronismo congénito descritas en la tabla 3 asocian, además, déficit de otros esteroides adrenales, por ejemplo, en la adrenoleucodistrofia.

En el adulto, un 80% de pacientes con hipoaldosteronismo hiperreninémico tiene una insuficiencia renal leve, con deficiencia en la producción de renina, y alrededor de la mitad son diabéticos. Otras causas son el tratamiento con una serie de fármacos que inhiben la síntesis de aldosterona o interfieren con su acción a nivel del receptor, o por otros mecanismos, especialmente cuando se emplean en pacientes de riesgo, como los diabéticos, o en aquellos con disminución de la función renal, pacientes de edad avanzada, depleción volumétrica o el empleo de medicamentos que inhiben el eje renina-angiotensina (tabla 3).

Aunque mucho más rara que otras causas de hipoaldosteronismo hiperreninémico en el adulto, la adrenalectomía unilateral para el tratamiento de los adenomas secretores de

aldosterona también puede producir un hipoaldosteronismo. La repleción o sobrecarga volumétrica consecutiva a la hipersecreción de aldosterona deprime la secreción de renina y de aldosterona por la adrenal sana que, una vez practicada la adrenalectomía contralateral, es insuficiente para mantener la homeostasis hidroelectrolítica. Raramente el hipoaldosteronismo congénito aislado por déficit de aldosterona sintetasa se presenta en adultos, aunque hay casos descritos¹⁵.

Fisiopatología

La aldosterona regula la secreción de electrolitos y el volumen intravascular. Actúa en la porción distal de la nefrona promoviendo una reabsorción de sodio a través de la membrana luminal por un mecanismo en el que está involucrado el canal del sodio. A medida que se reabsorbe este ión, aumenta la electronegatividad en la luz de los túbulos colectores, una situación favorable para la excreción de potasio a través de los canales del mismo. En el hipoaldosteronismo primario hay, por consiguiente, una hiponatremia, una depleción de volumen y un incremento de la secreción renal de renina, que a pesar de ello no consigue normalizar la secreción adrenal de aldosterona. En el hipoaldosteronismo hiperreninémico el defecto inicial es una deficiencia en la secreción de renina, con la subsiguiente reducción en la secreción de aldosterona que de alguna manera limita la repleción volumétrica que existe frecuentemente. En el hipoaldosteronismo primario o congénito el defecto principal y primario no es el déficit de renina, sino el de secreción de aldosterona, que origina una hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica y depleción volumétrica capaz de originar secundariamente una hipersecreción de renina, por lo que es un hipoaldosteronismo hiperreninémico. Mientras, en el secundario, a pesar del déficit de aldosterona, no hay deficiencia de volumen dado que la patología causal suele cursar más bien con repleción volumétrica.

Clínica

En las formas congénitas predominan aquellas manifestaciones derivadas de la depleción volumétrica, cuya intensidad puede suponer una emergencia con riesgo vital, como en el caso de las formas más comunes de hipoaldosteronismo congénito aislado y en las formas clásicas de hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. La depleción volumétrica asocia el cortejo semiológico correspondiente, incluyendo manifestaciones tales como vómitos, deterioro del estado general, pérdida de peso, diarreas, debilidad, ortostatismo, signos de deshidratación, taquicardia, síncope, azotemia prerrenal, hipotensión arterial y, en casos graves, insuficiencia circulatoria y muerte. En la exploración analítica presentan hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica. En niños no tratados con hipoaldosteronismo primario por déficit de aldosterona-sintetasa los niveles de sodio en plasma oscilan entre 120-130 mEq/l y los de potasio entre 6 y 8,5 mEq/l. Los niños de más de 3 ó 4 años de edad no suelen tener anomalías en el ionograma, incluso en ausencia de

tratamiento¹⁶. Los pacientes con déficit congénito en la síntesis de aldosterona tienden a mejorar con la edad en términos de la tendencia a la pérdida de sal. En las raras formas de déficit congénito de aldosterona-sintetasa de presentación en adultos, los pacientes están asintomáticos y la hiperpotasemia, así como los antecedentes de trastornos en el desarrollo infantil, pueden ser claves para reconocerlos¹⁵. Además, las pacientes con déficit grave de 21-hidroxilasa pueden presentar masculinización de los genitales externos, dando lugar a un pseudohermafroditismo femenino.

Mientras que el hipoaldosteronismo congénito es un síndrome raro, el déficit selectivo de aldosterona es mucho más frecuente en adultos, en los que no hay hiponatremia ni tampoco síntomas derivados de la pérdida de sal y de agua, sino más bien manifestaciones asociadas con la enfermedad de base, habitualmente una insuficiencia renal leve o moderada, nefropatía diabética o ambas, que tienden más bien a la sobrecarga volumétrica. A consecuencia de la hiperpotasemia, siempre que sea intensa, puede haber manifestaciones directamente relacionadas con este trastorno electrolítico, como debilidad o parálisis muscular y riesgo de arritmias cardíacas. Si la hiperpotasemia es leve (inferior a 6 mEq/l), que es lo habitual en la práctica clínica, los pacientes suelen estar asintomáticos. Otras manifestaciones presentes son la acidosis metabólica y los aumentos de los niveles de urea.

Diagnóstico

La clave diagnóstica del hipoaldosteronismo es la hiperpotasemia. En las formas congénitas los niveles plasmáticos de aldosterona son inapropiadamente normales o reducidos y la actividad renínica plasmática se encuentra elevada. En los adultos frecuentemente la actividad renínica plasmática basal y estimulada es baja, al igual que la concentración de aldosterona en plasma.

Es posible distinguir dos formas del déficit de aldosterona-sintetasa. En el tipo I, por defecto de la 18-hidroxilasa, las concentraciones séricas de 18-hidroxycorticosterona están moderadamente reducidas. Mientras, en el tipo II, por defecto de 18-oxidasa (fig. 2) los niveles séricos y urinarios de 18-hidroxycorticosterona están marcadamente elevados¹⁶. A pesar del diferente perfil bioquímico de ambas, el cuadro clínico es idéntico.

Tratamiento

Los pacientes con hipoaldosteronismo congénito con síntomas graves de depleción volumétrica requieren fluidoterapia endovenosa, aunque la mayoría de niños pueden ser tratados por vía oral con cloruro sódico (2 g al día) y fludrocortisona (0,1 a 0,3 mg/día). Las anomalías electrolíticas se recuperan rápidamente, pero la actividad renínica plasmática y los niveles de esteroides precursores de la aldosterona tardan meses en normalizarse. Los suplementos orales de cloruro sódico pueden suspenderse una vez normalizada la actividad renínica plasmática, pero la terapia con fludrocortisona suele mantenerse a lo largo de la infancia.

En adultos con hipoaldosteronismo hiporreninémico no es preciso hacer tratamiento medicamentoso en la mayoría de los casos. No obstante, es necesario evitar alimentos ricos en potasio (plátanos, zumos de naranja, melones, etc.), así como el uso de fármacos que potencian la hiperpotasemia, tanto más cuanto más baja sea la tasa de filtración glomerular. Incluso, en presencia de una hiperpotasemia leve (< 5,5 mEq/l) tampoco se considera necesario en principio retirar algunas clases de fármacos, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina 1 en angiotensina 2 (IECA) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA II), cuyos beneficios, por ejemplo, para lentificar el desarrollo de una nefropatía diabética o para la prevención secundaria en la insuficiencia cardíaca, superan los riesgos. En tal caso se hace imprescindible una monitorización estrecha.

En adultos el tratamiento con fludrocortisona no está recomendado en la mayoría de los casos porque produce retención de agua, y así potencia la retención volumétrica en pacientes que, o ya la tienen, o están predispuestos a ella por su enfermedad de base, una diabetes asociada o no a insuficiencia renal o hipertensión arterial. Si a pesar de todo se considera su uso es aconsejable acompañar un tratamiento con diuréticos de asa, que también es una opción en casos de hipertensión arterial asociada o no a una insuficiencia renal.

Pseudohipoaldosteronismos

Concepto

Es un trastorno congénito debido a una resistencia tisular a la aldosterona ocasionada por anomalías de su receptor (hMR). Hay dos formas: el pseudohipoaldosteronismo de tipo 1 y el de tipo 2, también llamado síndrome de Gordon, que cursan respectivamente con hipotensión e hipertensión arterial.

Etiopatogenia

El pseudohipoaldosteronismo de tipo 1 es un trastorno genético muy heterogéneo. Puede ser esporádico o heredado con carácter autosómico dominante o recesivo, y es debido a mutaciones inactivadoras del receptor de aldosterona o del canal epitelial del sodio. El pseudohipoaldosteronismo de tipo 2 se transmite con carácter autosómico dominante, y se debe a mutaciones de los genes de las cinasas WNK 1 y 4, que codifican una familia de proteincinasas presentes en la parte distal de la nefrona y que están involucradas en la reabsorción de la sal e hidrogeniones¹⁷.

Fisiopatología

El defecto en la acción de la aldosterona origina una pérdida de sodio y una retención de potasio en la porción distal de la nefrona, dando lugar a una hiponatremia e hiperpotasemia,

de manera similar a lo que ocurre en el hipoadosteronismo. A diferencia de éste, las concentraciones de aldosterona en sangre y en orina están elevadas, puesto que la depleción volumétrica que se asocia aumenta la producción renal de renina, y ésta activa la cascada renina-angiotensina y la subsiguiente secreción de aldosterona, cuyo mecanismo esteroideogénico está preservado, a diferencia de los hipoadosteronismos congénitos.

Clínica

Los pacientes con pseudohipoadosteronismo de tipo 1 presentan poco tiempo después del nacimiento vómitos, diarreas, deshidratación, retraso del crecimiento y otros síntomas y signos de pérdida de sal, similares a los descritos antes en niños con hipoadosteronismo congénito. En la forma heredada con carácter autosómico recesivo hay resistencia a la acción de la aldosterona en otros órganos, como el colon y las glándulas salivares y sudoríparas, y habitualmente persiste hasta la edad adulta¹⁸. En la forma heredada con carácter dominante predomina la resistencia a nivel renal y cursa con pérdida de sal, hiperpotasemia, acidosis metabólica y retraso del crecimiento¹⁸. Con el paso del tiempo los síntomas y signos de resistencia a la aldosterona mejoran en muchos pacientes.

El pseudohipoadosteronismo de tipo 2, también conocido como hipertensión familiar hiperpotasémica, es una forma de hipertensión con renina baja, aunque no todos los pacientes son hipertensos¹⁹. También cursa con hiperpotasemia y acidosis tubular. Otras manifestaciones incluyen talla baja, descenso del coeficiente intelectual, hipercalciuria y decremento de la densidad mineral ósea.

Diagnóstico

La sospecha se establece sobre la base de la depleción volumétrica asociada a la hiperpotasemia. La actividad renínica en plasma y los niveles de aldosterona en plasma y en orina están frecuentemente elevados.

Tratamiento

Consiste en la reposición hidroelectrolítica y en el empleo de fludrocortisona, siguiendo pautas similares a las descritas anteriormente en el hipoadosteronismo congénito. En casos agudos se precisa tratamiento hidroelectrolítico endovenoso. Algunos pacientes con pseudohipoadosteronismo de tipo 1 son resistentes a la terapia con mineralocorticoides y deben

ser tratados con 2-8 g al día de cloruro sódico; dicho tratamiento puede ser retirado en algunos pacientes al cabo de pocos años, y algunos son resistentes a esta terapia y a otros fármacos hipopotásémicos pudiendo fallecer en la infancia. En el pseudohipoadosteronismo de tipo 2 el tratamiento de elección son los diuréticos tiazídicos.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
 ✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
 ✓ Epidemiología

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003;361:1881-3.
2. Mason AS, Meade TW, Lee JAH, Morris JN. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet*. 1968;2:744-7.
3. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune pluriglandular syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:2068-79.
4. Vaidya B, Pearce S, Kendall-Taylor P. Recent advances in the molecular genetics of congenital and acquired primary adrenocortical failure. *Clin Endocrinol*. 2000;53:403-18.
5. Liotta EA. Addison disease. Disponible en: www.emedicine.com/derm/topic761.htm (acceso el 2 de enero de 2008).
6. Werbel SS, Ober KP. Acute adrenal insufficiency. *Endocrin Metab Clin North Am*. 1993;22:303-28.
7. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Int Med*. 2003;139:194-204.
8. Aubourg P. Adrénoleucodystrophie liée à l'X. *Ann Endocrinol*. 2007;68:403-11.
9. Aken MOV, Lamberts SWJ. Diagnosis and treatment of hypopituitarism: an update. *Pituitary*. 2005;8:183-91.
10. Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, Dhatariya K, Short KR, Nehra A, et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med*. 2006;355:1647-59.
11. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA*. 2002;287:236-40.
12. Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3725-45.
13. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease. A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4849-53.
14. Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2006;35:767-75.
15. Kayes-Wandover K, Tannin GM, Shulman D, Peled D, Jones KL, Karaviti L, et al. Congenital hyperreninemic hypoadosteronism unlinked to aldosterone synthase (CYP11B2) gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5379-82.
16. White PC. Aldosterone synthase deficiency and related disorders. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;217:81-7.
17. Vantyghem MC, Perimenis P, Wemeau JL. Pseudo-hypoadostéronismes. *Presse Med*. 2004;333:123-9.
18. Viemann M, Peter M, López-Siguero, Smic-Schleicher G, Sippell WG. Evidence for genetic heterogeneity of pseudohypoadosteronism type 1: Identification of a novel mutation in the human mineralocorticoid receptor in one sporadic case and no mutations in two autosomal dominant kindreds. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2056-9.
19. Mayan H, Vered I, Moullem M, Tzadok-Witkon M, Puzner R, Farfel Z. Pseudohypoadosteronism type II: Marked sensitivity to thiazides, hypercalciuria, normomagnesemia, and low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3248-54.

Páginas web

www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed