

## 6.- HIPOCORTISOLISMO (ENFERMEDAD DE ADDISON)

### 6.1 Introducción

Es un estado de insuficiencia corticoadrenal de origen primario, y es debida a la destrucción paulatina de ambas cortezas adrenales en más del 90%. Esta enfermedad lleva el nombre de la persona que la describió por primera vez, Thomas Addison y fue en el año de 1855.

### Etiología

La tuberculosis es considerada como la primera causa de Enfermedad de Addison (EA), en los países en desarrollo; en nuestro país si bien se ha incrementado el número de casos de tipo autoinmune la tuberculosis sigue ocupando un lugar importante. En el momento actual el SIDA secundario a mycobacterias, es una de las causas de EA que va en aumento, otros padecimientos como la hemocromatosis, amiloidosis, hemorragia, metástasis, adrenoleucodistrofia, la hipoplasia adrenal congénita y las mutaciones del factor 1 de la esteroidogénesis, son menos frecuentes. Las causas se agrupan en 1) Genéticas: ausencia de receptores para ACTH, hipoplasia congénita, déficit enzimáticos adrenales, adrenoleucodistrofia, 2) Tuberculosis, 3) Autoinmune, y 4) Otras causas: infecciosas.

### Epidemiología

La relevancia clínica de la EA es hoy en día más significativa que hace 20 o 30 años, porque su prevalencia en la población general es ahora 3 veces más alta. No está claro si este incremento es consecuencia de que se tienen mayores recursos para su diagnóstico o es debido a un incremento en la presentación de la misma.

La frecuencia de EA es de 2.5/100 000 habitantes y la prevalencia en países industrializados se ha estimado en 120 por millón de personas. En estos países entre el 80 y 90% de los casos son atribuibles a una etiología autoinmune y solo un 10 a 20% a padecimientos como la Tuberculosis, SIDA; amiloidosis. La frecuencia varía según la edad, nivel socioeconómico, hábitos, costumbres y el sexo de las personas. La afección es igual sin distinción de razas, se presenta en ambos sexos con ligero predominio en el femenino, es más frecuente en la edad adulta entre los 30 y 50 años de edad, es sumamente rara antes de los 20 años, y cuando se presenta puede atribuirse a causas congénitas o de tipo autoinmune.

### 6.2 Codificación del Diagnóstico CIE-10

#### Clasificación

Los casos de insuficiencia adrenal se pueden clasificar según el nivel de afección en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. De origen primario cuando la causa se encuentra a nivel de glándulas adrenales (E27.1), secundario si es en hipófisis (E27.4) y terciario si es a nivel de hipotálamo (E27.4) o bien puede clasificarse según la forma de presentación: a) aguda o b) crónica, y finalmente se puede clasificar según el tipo de etiología, sobre éste último punto, se ha agrupado en tres categorías: 1) Disgenesia adrenal, 2) Destrucción adrenal y 3) Alteración de la esteroidogénesis.

#### Prevención

No es posible en estos momentos, la prevención de la EA de origen autoinmune, pero si lo es la de origen infeccioso. Para ello se requiere de brindar a los pacientes una terapéutica oportuna y

adecuada de padecimientos como la tuberculosis, o bien proporcionar la información y medidas necesarias para la prevención del SIDA, entre otras.

### 6.3 Elementos Diagnósticos

#### Cuadro Clínico

El cuadro clínico va a estar dado por la deficiencia de cortisol, aldosterona y andrógenos adrenales. El comienzo suele ser de tipo insidioso, con un cuadro clínico inespecífico y de instalación paulatina. Las manifestaciones que se reportan hasta en el 100% de los casos no son exclusivas de este padecimiento: debilidad muscular, fatiga fácil y pérdida de peso, por lo que resulta difícil al inicio de la enfermedad establecer el diagnóstico. Las manifestaciones más importantes son la hiperpigmentación cutánea (94%), la hipotensión arterial (87%) y la hipoglucemia de ayuno (50%), la pigmentación se da en áreas expuestas al sol, pliegues, cicatrices y en forma de máculas hiperpigmentadas en las mucosas. También puede presentarse náusea, vómito, anorexia y constipación, así como disminución del vello axilar y púbico.

Es de importancia tener en cuenta que la EA particularmente la de etiología autoinmune está frecuentemente asociada con otros desórdenes autoinmunes, por lo que debe estudiarse al paciente con anemia perniciosa, disfunción tiroidea y evaluar si forma parte de un padecimiento denominado Síndrome poliglandular autoinmune de tipo II. Aproximadamente 15 a 20% de las pacientes de sexo femenino desarrollan hipogonadismo.

#### 6.4 Datos de Laboratorio y Gabinete

La existencia de neutropenia, linfocitosis, eosinofilia, hiponatremia, hipoglucemia, puede sugerir la existencia de una EA. En la evaluación diagnóstica de la EA, el primer paso es confirmar la existencia de insuficiencia corticoadrenal; después determinar si es primaria, secundaria o terciaria y finalmente establecer la etiología.

En los casos de EA el cortisol sérico se encuentra por debajo de los parámetros normales, lo mismo que la aldosterona y los andrógenos adrenales (DHEA y DHEA-S), mientras la Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) sérica está aumentada, a diferencia de los padecimientos secundarios y terciarios en donde ésta última se encuentran disminuida. El diagnóstico de EA en ocasiones resulta difícil y puede crear confusión, por lo anterior es conveniente realizar en esos casos una prueba de estimulación con ACTH, en esta prueba se toman muestras a los 0, 30, 60 y 90 minutos para medición de cortisol sérico, la respuesta normal (aumento =>35%) excluye el diagnóstico de EA. Mientras que la prueba con Hormona Liberadora de ACTH (CRH) es de utilidad para hacer una diferenciación entre una causa secundaria y la terciaria, para esta prueba se utilizan 100 mcg de CRH administrados en bolo por vía intravenosa y se toman muestras en el tiempo 0, 5, 15 y 30 minutos en la etiología hipotalámica existe respuesta al aumentar la concentración de ACTH posterior a la administración de CRH, situación que no ocurre en la etiología hipofisaria.

Los estudios de gabinete y de imagenología, pueden ofrecer información sobre la posible etiología de la EA, en los casos atribuibles a tuberculosis radiográficamente se pueden evidenciar las alteraciones pulmonares y en placas de abdomen, calcificaciones en las glándulas adrenales. En la etiología autoinmune las adrenales generalmente se aprecian pequeñas y atróficas aunque en algunos casos se han reportado agrandadas. De igual forma en estos casos pueden reportarse los anticuerpos antiadrenales positivos, especialmente contra la CYP 21 y/o CYP 17. Para diferenciar los casos de origen secundario y del terciario, la resonancia magnética de hipófisis con gadolínico y la campimetría pueden ser de suma utilidad.

## 6.5 Indicaciones Terapéuticas

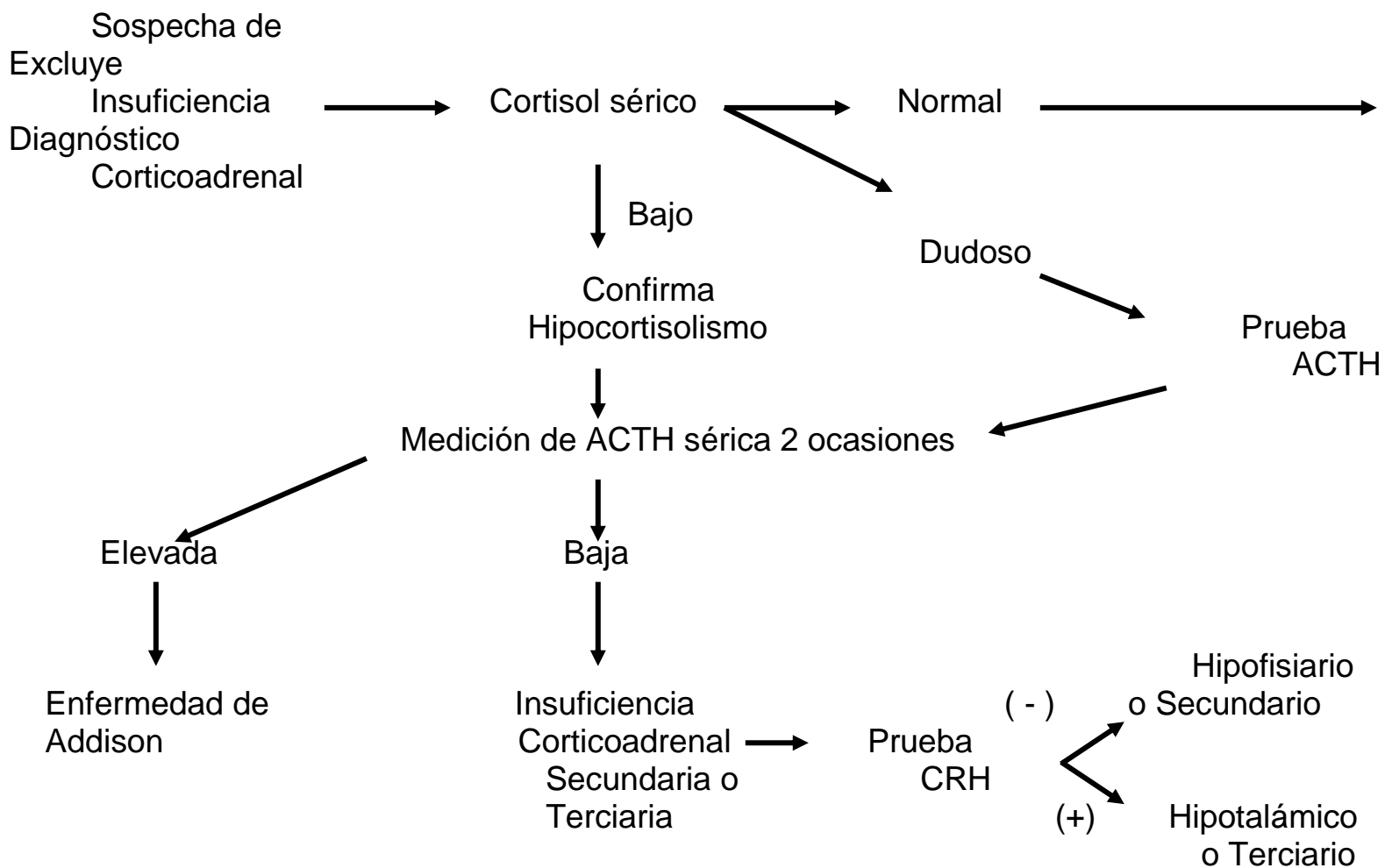
Deben reemplazarse las dos hormonas más importantes. El déficit de cortisol en adultos se corrige con prednisona vía oral 5 a 7.5 mg diarios, que se administran 2/3 partes por la mañana y 1/3 por la tarde tratando de simular el ritmo circadiano que tiene el cortisol. En niños la dosis se calcula en base al área de superficie corporal. El déficit de aldosterona en los casos en que se requiere, es corregido con fluorhidrocortisona, se administran 0.05 a 0.1 mg diarios por vía oral, en algunos casos es suficiente con la administración de prednisona y aporte alto de sal (cloruro de sodio).

Es muy importante informar al paciente sobre la conveniencia de no suspender la terapéutica y brindarle educación para que ajuste la dosis al alza en los casos que lo ameriten como son las enfermedades infecciosas graves o la deshidratación. En los casos de insuficiencia adrenal secundaria o terciaria generalmente no se requiere reemplazo de aldosterona solo de cortisol, sin embargo, se debe tener en consideración la posibilidad de que exista un hipopituitarismo o panhipopituitarismo y por tanto el reemplazo de otras hormonas.

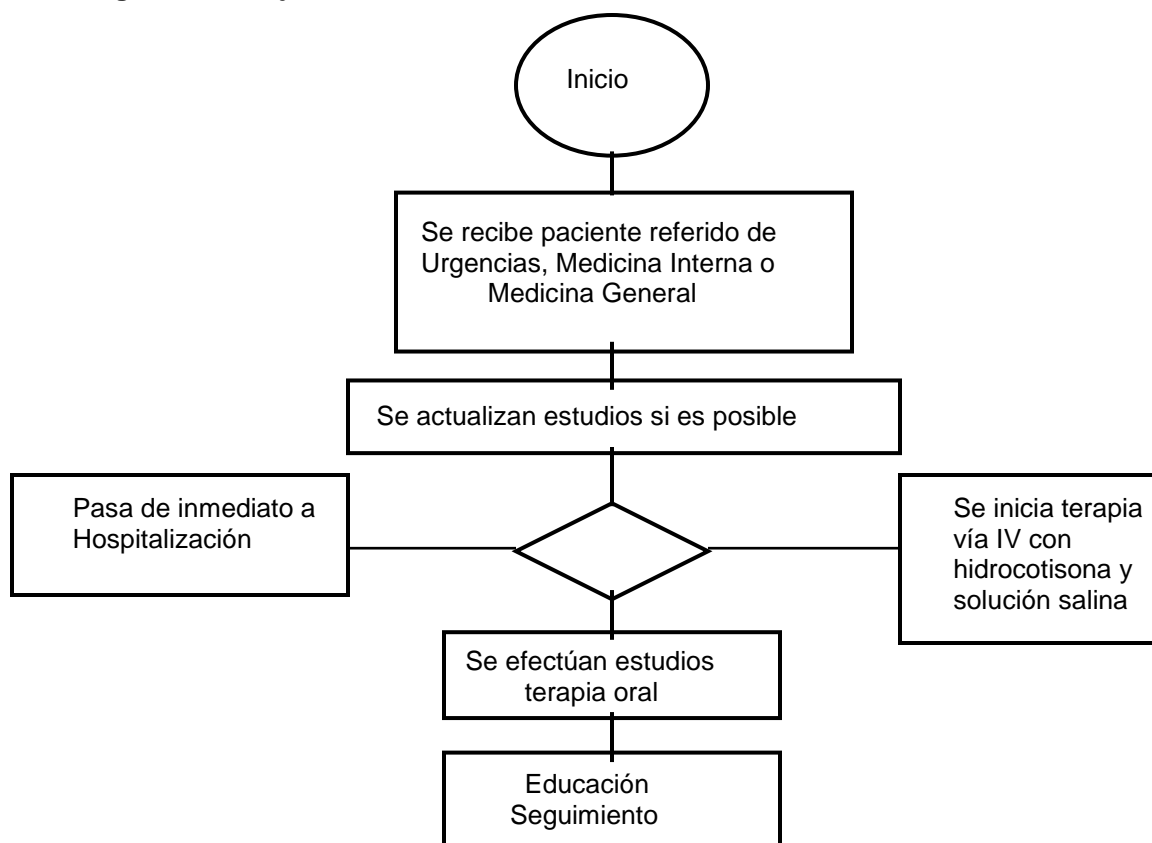
### Pronóstico

La EA es causa de muerte, si no es detectada y tratada en un lapso no mayor de 12 a 18 meses. Con el tratamiento oportuno y adecuado los pacientes llevan una vida normal. Es muy importante la educación que deben recibir los pacientes en cuanto a su medicación, de lo contrario están expuestos a sufrir cuadros de insuficiencia corticoadrenal aguda y poner en riesgo su vida. Los pacientes en quienes se ha diagnosticado una EA de etiología autoinmune, deben tener un seguimiento adecuado, pues existirá el riesgo de que a futuro se desarrollen otras alteraciones inmunológicas.

### Algoritmo Diagnóstico de la Enfermedad de Addison



### Diagrama de Flujo



### Bibliografía

1. Svetlana T. Addison's disease 2001. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2909-292.
2. Laureti S. Is the prevalence of Addison's disease underestimated. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1762.
3. Orth DN. Adrenal Insufficiency. Curr Ther Endocrinol Metab 1994;5:1124-130.
4. Alevritis EM. Infectious causes of Adrenal Insufficiency. South Med J 2003, 96(9):888-890.
5. Adis International Limited. Addison's Disease: Diagnosis can be difficult than treatment. Drug Ther Perspect 2001;17(8):12-15.
6. Betterle C. Autoimmunity in isolated Addison's disease and in polyglandular autoimmune diseases type 1, 2 and 4. Ann Endocrinol 2001;62:193-201.
7. Falorni A. Italian Addison Network Study: Update of diagnostic criteria for etiological classification of primary adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1598-1604.
8. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. Enfermedad de Addison. C? González FJ, et al: An Med Interna (Madrid) 2001;18:492-498