

7. Insuficiencia suprarrenal en urgencias y en cuidado crítico

*Dr. Juan Manuel Arteaga Díaz
Médico Internista. Endocrinólogo. Profesor Asociado del Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina y Coordinador del Programa de Postgrado de Endocrinología de la Universidad Nacional de Colombia. Miembro de Número de la Asociación Colombiana de Endocrinología. Bogotá.*

Introducción

El presente capítulo está dedicado a la revisión de la fisiología de la corteza suprarrenal, los mecanismos de adaptación ante el estrés, el diagnóstico de la insuficiencia corticoesteroides relacionada con enfermedad crítica —ICREC— y sus modalidades de tratamiento.

La corteza de la glándula suprarrenal humana sintetiza y secreta tres grandes tipos de hormonas esteroideas: los glucocorticoides, de los cuales el más importante es el cortisol, los mineralocorticoides (aldosterona) y algunos esteroides sexuales como dehidroepiandrosterona (DHEA) y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAs).

Las respuestas adaptativas ante el estrés producido por el dolor o la enfermedad aguda, la hipotensión, la hipovolemia o el ayuno son provistas en buena medida por el cortisol y la aldosterona^(80,81).

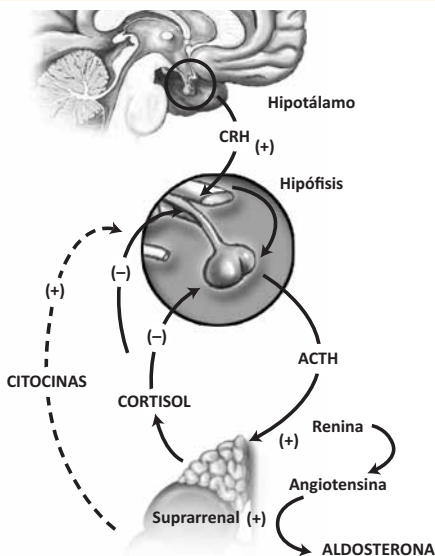
Durante el estrés originado por el ayuno, el cortisol estimula la glucogenólisis y promueve la ruptura de proteínas en el músculo, con la consecuente liberación de aminoácidos, brindando el sustrato necesario para la gluconeogénesis en el hígado y en el músculo.

Así mismo, el cortisol favorece la lipólisis suscitando liberación de ácidos grasos libres y glicerol, efectos que también pueden registrarse en circunstancias como el choque séptico y otros estados inflamatorios sistémicos, en los cuales la producción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) puede verse incrementada al parecer por mediación de interleucina 1 (IL-1).

La aldosterona, por su parte, particularmente a través del efecto de retención renal de sodio, contribuye a la homeostasis del agua y a la adaptación frente a los estados de hipovolemia o hipoperfusión.

El cortisol y los esteroides sexuales de la corteza suprarrenal se sintetizan por virtud de la acción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) proveniente de la hipófisis anterior.

FIGURA 5. EJE HIPOTÁLAMO HIPÓFISIS SUPRARRENAL. LA PRODUCCIÓN DE CORTISOL ES DEPENDIENTE DEL ESTÍMULO DE LA ACTH SOBRE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL, EN TANTO QUE LA PRODUCCIÓN DE ALDOSTERONA DEPENDE PRINCIPALMENTE DE LA ACTIVACIÓN DEL EJE RENINA-ANGIOTENSINA.



La síntesis de aldosterona, en cambio, ocurre mayormente de manera independiente de la ACTH y se regula por el estímulo del eje renina-angiotensina. Así, frente a una insuficiencia suprarrenal primaria —por daño directo de la corteza suprarrenal— se presentan manifestaciones clínicas relacionadas tanto con la deficiencia de glucocorticoides como de mineralocorticoides, mientras que en el caso de insuficiencia suprarrenal secundaria

(debida a daño hipofisario) no se suelen presentar manifestaciones relacionadas con déficit salino (**figura 5**).

La insuficiencia suprarrenal primaria ocasionada por el daño directo de las glándulas suprarrenales corresponde a lo que genéricamente se ha conocido como “enfermedad de Addison”.

La insuficiencia suprarrenal secundaria es, con mucha frecuencia, el resultado de la suspensión de la administración de glucocorticoides exógenos. Los esteroides, al inhibir la producción endógena de corticotropina pueden conducir a atrofia suprarrenal que puede prolongarse hasta varias semanas después de suspendida su administración exógena. En la mayoría de los casos, esta atrofia no involucra la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal, la cual mantiene intacta su producción de aldosterona que depende del estímulo del eje renina-angiotensina.

Las causas más comunes de insuficiencia suprarrenal se listan en la **tabla 14**.

TABLA 14. CAUSAS DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL.

Infeciosas	Tuberculosis, histoplasmosis, criptococosis, citomegalovirus, infección por <i>neisseria meningitidis</i> (meningococemia)
Autoinmunes	Adrenalitis sola o asociada a síndromes poliglandulares autoinmunes (APECED)
Hemorragia - trombosis	Anticoagulación, coagulopatías relacionadas con sepsis, lupus, síndrome antifosfolípido
Enfermedad neoplásica	Metástasis de carcinomas pulmonar, gastrointestinal, renal, mamario, melanoma o infiltración directa por linfoma
Defectos metabólicos	Hiperplasia suprarrenal congénita, adrenoleucodistrofia, deficiencia familiar de cortisol
Enfermedades infiltrativas	Hemocromatosis, amiloidosis
Medicamentos	Ketoconazol, rifampicina*, difenilhidantoína*

*Medicamentos que NO inhiben la síntesis de esteroides suprarrenales, pero aceleran su depuración hepática.

Otras causas de insuficiencia suprarrenal secundaria incluyen tumores de la glándula hipófisis o de la base del cráneo, enfermedades granulomatosas como sarcoidosis o histiocitosis X que afectan el tejido hipofisiario, síndrome de Sheehan o hemorragia hipofisiaria, trauma de la base del cráneo o cirugía hipofisiaria.

En el contexto ambulatorio, el déficit de cortisol se asocia con anorexia, debilidad, náusea, pérdida de peso y síntomas relacionados con hipoglucemia o neuroglucopenia. El déficit de aldosterona, por otra parte, puede conducir a deshidratación grave, mayor hipotensión y acidosis (**tabla 15**).

TABLA 15. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL.

Primaria	Secundaria
Debilidad, fatiga, anorexia, pérdida de peso Náusea, vómito, diarrea Depresión, confusión, mareo Anemia leve, linfocitosis, eosinofilia.	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hipotensión ortostática ➤ Hiponatremia ➤ Hipercalemia ➤ Acidosis ➤ Hiperpigmentación 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Amenorrea* ➤ Hipogonadismo* ➤ Hipotiroidismo secundario* ➤ Cefalea ➤ Síntomas visuales ➤ Diabetes insípida **

*Asociada a daño de adenohipófisis.

**Asociada a daño de neurohipófisis y déficit de ADH

Insuficiencia suprarrenal en el paciente crítico

En circunstancias clínicas como infección grave, trauma severo, quemaduras, o en casos de cirugía mayor, el incremento en las necesidades metabólicas puede llevar a elevación de los niveles de cortisol plasmático, los cuales pueden alcanzar hasta seis veces el nivel habitual. En sujetos que no posean una “reserva funcional” suficiente, la enfermedad crítica puede precipitar ICREC, cuyas manifestaciones clínicas no serán tan evidentes.

En este contexto, la sospecha de insuficiencia suprarrenal se suscita por la presencia de inestabilidad hemodinámica aun con un adecuado aporte de líquidos, o bien ante la evidencia de

estado inflamatorio persistente sin un foco definido y que no responde al tratamiento establecido.

Así, es posible que en los enfermos críticos no sea posible reconocer un daño estructural adrenal o hipofisiario, aunque sí exista una insuficiencia funcional clínicamente apreciable.

El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se activa durante las fases agudas de la enfermedad, aumentando la liberación de cortisol, incrementando el porcentaje de cortisol libre con relación al total y favoreciendo la translocación del complejo GC-receptor hacia el núcleo.

La insuficiencia suprarrenal se ha descrito asociada con trauma abdominal cerrado, con cirugía mayor, con episodios de coagulación intravascular diseminada asociados a sepsis, en quemaduras extensas, en trombocitopenia inducida por heparina, en los síndromes antifosfolípido, en infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), en infecciones fúngicas diseminadas y en tuberculosis. En aquellos pacientes que han sido tratados crónicamente con esteroides y hacen suspensión abrupta del tratamiento se puede desarrollar insuficiencia suprarrenal secundaria. En los pacientes con sepsis, choque séptico y especialmente en aquellos con hemocultivos positivos para gramnegativos, es común observar una disminución en la producción de cortisol y de ACTH⁽⁸²⁾.

En los últimos años se ha acuñado el término ICREC⁽⁸³⁾ (insuficiencia corticosteroidea relacionada con la enfermedad crítica) que se define como la actividad corticosteroidea celular insuficiente o inadecuada para la severidad de la enfermedad del paciente. Estos cambios se han descrito en situaciones como SDRA y sepsis, pero hipotéticamente se podría esperar una respuesta similar en cualquier estado de enfermedad crítica.

Diagnóstico

Puesto que se trata de una condición potencialmente mortal, la sospecha de insuficiencia suprarrenal en urgencias o en cuidado intensivo debe generar por parte del médico una respuesta terapéutica precoz, inclusive con un grado razonable de incertidumbre, más allá de la absoluta certeza diagnóstica, debido a que el desenlace final se correlaciona con la prontitud del inicio del tratamiento.

En el contexto de urgencias o del cuidado intensivo, el diagnóstico está basado en los hallazgos clínicos y en unos pocos paraclínicos. Así, la presencia de hipotensión asociada a hiponatremia, hipercaliemia, acidosis y excreción urinaria de sodio normal o elevada, deben hacer sospechar insuficiencia suprarrenal primaria. Manifestaciones similares, sin hipercaliemia ni acidosis, pero asociadas a rasgos de hipopituitarismo como hipotiroidismo, hipogonadismo, o diabetes insípida, suscitan la sospecha de insuficiencia suprarrenal secundaria. A las manifestaciones anteriores pueden sumarse dolor abdominal, fiebre, linfocitosis o eosinofilia.

Para confirmar la insuficiencia suprarrenal se han usado diversas pruebas entre las cuales se cuentan la determinación de cortisol plasmático (urinario o en saliva), la determinación de 17-hidroxiesteroides urinarios, la medición directa de ACTH, las pruebas de estímulo con ACTH o las pruebas de hipoglucemia inducida por infusión de insulina.

En condiciones normales, el cortisol presenta variaciones circadianas que dificultan su interpretación; así, en la mañana los valores normales oscilan entre 3 y 20 mg/mL, mientras que en la noche pueden encontrarse por debajo de 3 mg/mL.

En los casos de ICREC, la evidencia actual recomienda como prueba más sensible y específica la prueba de cortisol basal y cortisol a los 60 minutos después de estímulo con 250 mcg de ACTH. El diagnóstico de ICREC se hace cuando se detecta un cortisol basal menor de 10 mg/dL o bien cuando el estímulo con ACTH provoca un delta (Δ) de cortisol menor a 9 mg/dL.

Se debe aclarar que las determinaciones de cortisol plasmático aquí señaladas se refieren a cortisol total (que incluye el libre y el unido a proteínas) y no a cortisol libre. La misma prueba se ha descrito con 1 mcg de cosyntropín, aunque su sensibilidad diagnóstica no ha sido definitivamente establecida.

Se debe tener en cuenta que la insuficiencia suprarrenal puede establecerse en el curso de varios días en el paciente inestable, de manera que haber descartado su presencia en un momento dado, no significa que no pueda presentarse luego en el curso de la enfermedad.

Debido a que la prevalencia reportada de ICREC en pacientes con choque séptico en algunos estudios alcanza el 60%⁽⁸²⁾, y en otros hasta el 75%⁽⁸⁴⁾, el consenso del Colegio Americano de Cuidado Crítico no recomienda la realización sistemática de pruebas diagnósticas en estos pacientes. En estos casos, la pobre respuesta al tratamiento con líquidos y vasopresores justificaría la instauración de tratamiento.

Tratamiento

La restitución de sodio y líquidos, así como el uso de soluciones dextrosadas cuando haya hipoglucemia asociada, constituyen la base del tratamiento.

Cuando se establece el diagnóstico de ICREC, el manejo involucra la administración de glucocorticoides.

En las fases iniciales del tratamiento no se recomienda el uso de mineralocorticoides como fludrocortisona puesto que las dosis elevadas de glucocorticoides ejercen un buen efecto retenedor de sal.

En algunos ensayos clínicos, en los que se evaluó el uso de hidrocortisona en pacientes con choque séptico, se demostró que al utilizar hidrocortisona de 200 a 300 mg/día se obtenía una mayor reversibilidad del choque a los siete días, comparado con los pacientes que no recibieron hidrocortisona^(85,86).

La recomendación derivada de estos hallazgos y adoptada por la mayoría de los consensos es que a los pacientes con choque séptico y en especial los que han tenido pobre respuesta al remplazo de volumen o requieren dosis elevadas o prolongadas de vasopresores, se debe emplear tratamiento con hidrocortisona.

La dosis de hidrocortisona en pacientes con choque séptico debe ser de 200 mg/día divididos en cuatro dosis (50 mg cada seis horas) o como bolo de 100 mg, seguidos de una infusión continua de 4 mg/h.

El tratamiento debe retirarse de manera gradual y no abruptamente, disminuyendo gradualmente cada dos a tres días, evaluando la respuesta clínica del paciente. No se recomienda tratar a los pacientes con choque séptico e ICREC con dosis altas de hidrocortisona.

Resulta importante reconocer la posible coexistencia de hipotiroidismo asociado a insuficiencia suprarrenal, como suele ocurrir típicamente en el síndrome de Sheehan. En estos casos, es necesario iniciar el tratamiento del déficit suprarrenal con anterioridad al establecimiento de la terapia de suplementación con levotiroxina, ya que el incremento en la demanda metabólica ocasionado por la hormona tiroidea puede precipitar o agravar una crisis adrenal.

Manejo a largo plazo

Si se trata de una enfermedad de Addison establecida, se requerirá suplementación con glucocorticoides y mineralocorticoides orales por tiempo indefinido. Esta terapia se iniciará tan pronto como el paciente se encuentre en condiciones de recibir alimento. La dosis de hidrocortisona oral es de 30 mg al día dividida en dos dosis así: 20 mg en la mañana y 10 mg en la tarde, de modo que semeje los picos de secreción diarios de cortisol. En Colombia, la hidrocortisona oral no es de fácil consecución, así que puede remplazarse por prednisona en dosis de 5 mg en la mañana y 2,5 mg en la tarde.

Ya que no existe un método objetivo de evaluación de la terapia de suplementación, el control periódico de la presión arterial, la verificación de ganancia de peso, la corrección de los síntomas y la sensación de bienestar son los mejores parámetros de tratamiento.

El paciente con enfermedad de Addison debe ingerir entre 3 y 5 gramos diarios de sal, así como efectuar control periódico de la presión arterial y el nivel de electrolitos.

En el caso de que los glucocorticoides solos no provean un control aceptable, se puede adjuntar al tratamiento fludrocortisona, en dosis que oscilan entre 0,05 y 0,2 mg por día.

Si se trata de una insuficiencia suprarrenal secundaria será necesario adicionar a la suplementación con estrógenos o testosterona —según el caso— suplementación con hormona tiroidea y, en ocasiones, suplementación con hormona de crecimiento.

El paciente debe estar advertido acerca del riesgo de crisis adrenal; así que en caso de presentar enfermedad intercurrente

que ocasione vómito, diarrea o pérdida hidroelectrolítica, será necesario instaurar tratamiento institucional.

Conclusiones

- Se debe sospechar la presencia de insuficiencia corticoesteroides (ICREC) en todo paciente en estado crítico.
- Además de las manifestaciones clínicas, el diagnóstico está basado en la determinación de los niveles de cortisol plasmático basal y 60 minutos después de estímulo con 250 microgramos de ACTH.
- Un nivel de cortisol basal inferior a 10 mg/dL o un incremento (delta) de cortisol inferior a 9 mg/dL después de estímulo con ACTH se consideran diagnósticos de insuficiencia suprarrenal (ICREC).
- En pacientes con choque séptico que no responden adecuadamente al manejo con líquidos e inotrópicos, está justificado iniciar tratamiento, aun sin haber efectuado la determinación de niveles de cortisol.
- El tratamiento se lleva a cabo con hidrocortisona endovenosa en dosis de 200 mg al día, ya sea distribuida en dosis de 50 mg cada seis horas o como bolo de 100 mg seguido de infusión continua de 4 mg/hora.
- En el paciente con ICREC debe evaluarse la presencia concomitante de otros déficits endocrinos como hipotiroidismo o diabetes insípida.