



**Universidad Nacional Autónoma De
México**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado

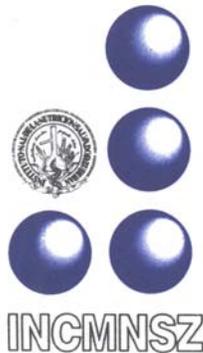
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

**INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN
(ESTUDIO RETROSPECTIVO 1990-2005)**

T E S I S

Para obtener el Diploma de la Especialidad en
ENDOCRINOLOGIA

Presenta



LUIS MIGUEL MIRANDA GARDUÑO

TUTOR DE TESIS: DR. FRANCISCO J. GÓMEZ PÉREZ

OCTUBRE DEL 2006. MÉXICO, D.F.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

F I R M A S

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez
Asesor de tesis
Jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Juan A. Rull
Profesor titular del Curso de Especialidad en Endocrinología y Metabolismo.
Universidad Nacional Autónoma de México.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Dr. Luis F Uscanga Domínguez
Dirección de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Mi agradecimiento al Dr. Francisco Javier Gómez Pérez por la oportunidad que me brindo

A mi amigo el Dr. Aniceto “Tito” Charro Salgado

gracias

Entonces le dijeron: “señor, tenéis aquí dos espadas”. Y él respondió: “basta”

INDICE

	Página
Introducción	1
Concepto	1
Causas generales de insuficiencia suprarrenal	1
Insuficiencia suprarrenal primaria	3
Causas de insuficiencia suprarrenal primaria en México	3
Insuficiencia suprarrenal autoinmune	3
Infecciones	3
SIDA	4
Neoplasias	5
Infiltrativa	5
Adrenoleucodistrofia	5
Manifestaciones clínicas	6
Insuficiencia suprarrenal crónica	6
Insuficiencia suprarrenal aguda	7
Evaluación de la función suprarrenal	8
Tratamiento	10
Objetivos	12
Metodología	13
Resultados	14
Discusión	20
Conclusiones	24
Anexo 1	25
Bibliografía	27

**INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN
(ESTUDIO RETROSPECTIVO 1990-2005)**

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia suprarrenal no tratada conduce a colapso circulatorio y muerte. Aunque poco común, representa una verdadera emergencia endocrina tanto en casos de nuevo diagnóstico como en la exacerbación de una condición crónica conocida; contrariamente, el sobre tratamiento con glucocorticoides conduce a síndrome de Cushing iatrogénico. Por tanto la insuficiencia de glucocorticoides representa dos retos clínicos: diagnóstico oportuno y tratamiento apropiado.

CONCEPTO

La insuficiencia suprarrenal (IS) constituye una entidad nosológica caracterizada por incapacidad de las glándulas suprarrenales para mantener en todo momento una secreción hormonal adecuada a las necesidades del organismo. Esta situación puede estar originada por una lesión de la glándula suprarrenal (IS primaria) o también se puede presentar estando la suprarrenal íntegra (IS secundaria). Además, este trastorno puede resultar de una ausencia total de secreción hormonal, o puede cursar de forma parcial manifestándose en este último caso, solo cuando la glándula haya de responder a estímulos importantes (estrés).

La primera descripción científica de este cuadro fue hecha por Thomas Addison en 1855 relacionando un síndrome de palidez, anemia y debilidad con el hallazgo en la autopsia de glándulas suprarrenales patológicas. Posteriormente Armand Trousseau designó este proceso como enfermedad de Addison. El término ha persistido hasta la actualidad como sinónimo de IS, si bien la primera descripción se circunscribía a la IS primaria.

La incidencia y prevalencia reales son difíciles de establecer dado el frecuente carácter larvado en la presentación del padecimiento (1).

CAUSAS GENERALES DE INSUFICIENCIA ADRENAL

Las causas de insuficiencia adrenocortical pueden ser subdivididas de acuerdo al sitio anatómico del defecto; la insuficiencia suprarrenal primaria refleja una incapacidad de la glándula adrenal para sintetizar esteroides, mientras que una insuficiencia suprarrenal secundaria refleja la incapacidad del eje hipotálamo-hipófisis de liberar CRH y/o ACTH. Esta diferencia anatómica resulta en una importante variación clínica; los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria tienen destrucción de todas las capas de la corteza adrenal, la función tanto mineralocorticoide como glucocorticoide está perdida; en contraste, el nivel disminuido de ACTH en pacientes con falla suprarrenal secundaria produce una reducción marcada de la producción de cortisol, sin afectar la producción de

mineralcorticoides (fundamentalmente bajo el control del eje renina-angiotensina-aldosterona), manteniéndose esta función prácticamente intacta (2).

Causas de disfunción suprarrenal

La alteración de la función suprarrenal puede presentarse como consecuencia de diversas causas. Un aspecto inicial a tener en cuenta es la diferenciación entre trastornos que afectan directamente a las suprarrenales, alterando su funcionamiento normal (IS primaria), y los procesos que, respetando la integridad anatómica de esta glándula, comprometen la actividad hipotálamo-hipofisaria que regula su secreción (IS secundaria).

De todas las etiologías, las más frecuentes son la tuberculosis y la de naturaleza autoinmune. La destrucción autoinmune de la glándula es la principal etiología en EEUU (más del 80%) y puede ocurrir sola o en asociación con otras endocrinopatías (2).

Cuando la tuberculosis era una enfermedad con alta prevalencia, la causa más frecuente de IS era, sin duda, la tuberculosa, alcanzando el 79% de los casos de algunas series. A medida que esta infección ha ido disminuyendo la etiología autoinmune ha pasado a encabezar la principal causa de IS.

Tabla 1 Causas de insuficiencia suprarrenal primaria

PRESENTACION LENTA

Adrenalitis autoinmune (sola o como componente de poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 o 2 (PEA 1,2)

Tuberculosis

Adrenoleucodistrofia

Infecciones fúngicas

(histoplasmosis, criptococosis, blastomicosis)

SIDA (infecciones oportunistas, citomegalovirus, sarcoma de Kaposi)

Carcinoma metastático (pulmón, mama, riñón), linfoma

Deficiencia aislada de glucocorticoides (a menudo familiar)

PRESENTACION ABRUPTA

Hemorragia adrenal, necrosis o trombosis en sepsis por meningococos, en desordenes de coagulación o como resultado de la terapia con warfarina o en el síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA

Causas de insuficiencia suprarrenal primaria en México

En un estudio realizado en nuestro Instituto (1) en 1988, la causa mas frecuente aun era la tuberculosis. La tuberculosis como causa de IS depende de la prevalencia de la infección en la población estudiada.

A continuación se describen las diversas causas de ISP

Insuficiencia suprarrenal autoinmune

Como se ha comentado previamente, constituye hoy en día una de las causas más frecuentes de IS. Su incidencia depende de la población estudiada, pero puede oscilar del 65% hasta el 93% de todos los casos de enfermedad de Addison. Puede presentarse en niños en asociación con hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea (poliendocrinopatía autoinmune tipo 1, PEA-1), o en adultos asociada a diabetes mellitus insulino dependiente, enfermedad tiroidea autoinmune y vitiligo (Poliendocrinopatía autoinmune tipo 2, PEA-2).

El carácter autoinmune de esta entidad se demuestra a distintos niveles. Histológicamente existe una infiltración, de células mononucleares en ambas suprarrenales con evolución posterior a atrofia glandular de las tres capas, sin afectar a la médula. Desde el punto de vista inmunológico, es frecuente encontrar anticuerpos circulantes contra antígenos adrenales en un 82% de los enfermos; además casi la mitad de los casos presenta asociación con otras enfermedades autoinmunes, incluyendo hipotiroidismo primario, vitiligo, bocio no tóxico, falla ovárica precoz, enfermedad de Graves-Basedow, anemia perniciosa, enfermedad de Sjögren, hipoparatiroidismo, diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celíaca, entre las más frecuentes

Los antígenos hacia los que va dirigida la respuesta inmune son variables. En los casos de IS en adultos, existen auto-anticuerpos contra la enzima 21-hidroxilasa, mientras que en las IS familiares son las enzimas 17- α -hidroxilasa y colesterol desmolasa las que sufren preferentemente la agresión autoinmune. La zona glomerular es la más precozmente afectada en las IS de origen autoinmune (2,3,4,5).

Infecciones

Como ya se ha comentado el 15% de las causas de IS son de origen infeccioso, la tuberculosis, como causa de IS, ha perdido relevancia en los últimos años, aunque en México se mantiene una mayor frecuencia que la publicada en series anglosajonas, debido a la todavía importante prevalencia de TB en nuestro medio.

La infección de la suprarrenal por el bacilo tuberculoso siempre está precedida por la presencia de infección tuberculosa en otro órgano, fundamentalmente pulmón, riñón o intestino. En los casos de TB pulmonar, la

afectación adrenal se produce en casos de larga evolución independientemente de la extensión o tipo de lesión.

La necrosis caseosa destruye completamente la adrenal, con aumento inicial de volumen de la misma y posterior atrofia y calcificación.

Se pueden también encontrar infecciones micóticas de la suprarrenal. Estas infecciones pueden ser fundamentalmente por histoplasmosis, blastomicosis o criptococosis (4). Estas infecciones deben sospecharse en zonas endémicas o en pacientes con exposición profesional. La histoplasmosis diseminada puede ocasionar IS hasta en el 50% de los afectados, por lo que está indicado descartar esta posibilidad en todos los casos de histoplasmosis generalizada.

SIDA

Una nueva etiología que ha aparecido en los últimos años como causante de IS es el SIDA. Aunque no es frecuente la aparición de IS clínica en enfermos diagnosticados de SIDA, son habituales los hallazgos necróticos con afectación suprarrenal de algún tipo y alteraciones en las pruebas de función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

En los distintos trabajos realizados se han encontrado una gran variedad de anomalías, se han descrito falta de respuesta de cortisol a ACTH. Los niveles basales de cortisol pueden encontrarse tanto normales como elevados, e igualmente variables han sido los hallazgos de los niveles de ACTH basal. Incluso se han descrito casos de resistencia al cortisol, por anomalías del receptor, con signos clínicos de IS y valores elevados de cortisol. Similares anomalías se pueden encontrar en VIH positivos que todavía no han desarrollado la enfermedad.

Estos enfermos pueden tanto desarrollar una IS primaria como secundaria. Los mecanismos patogénicos que dan lugar a estos trastornos funcionales, así como a una IS franca, pueden ser muy diversos. Como potenciales etiologías pueden citarse causas infecciosas por otros gérmenes, o bien directa del virus *per se*; los procesos proliferativos (linfomas) que aparecen en la evolución del SIDA, posibles hemorragias adrenales o procesos auto inmunes.

También hay que considerar los fármacos que este tipo de pacientes reciben. El ketoconazol puede alterar la dinámica de la esteroidogénesis, la rifampicina y la hidantoína pueden acelerar el metabolismo del cortisol. Incluso la hipocolesterolemia severa de algunos casos puede condicionar una deficiencia de sustrato para la síntesis de esteroides suprarrenales (4).

Los enfermos con SIDA son considerados, por tanto de alto riesgo de padecer IS; y habrá que sospechar ésta en pacientes con hipotensión postural, síntomas gastrointestinales, hiperpigmentación hiponatremia o hiperkalemia.

Neoplasias

El tejido adrenal puede ser remplazado por metástasis bilaterales, mas común de carcinoma primario de pulmón, mama, riñón o linfoma. No obstante, a pesar de la frecuencia de metastatización de estos tumores a la adrenal, no suelen producir IS. Habitualmente persiste parénquima suficiente para que no quede comprometida la función glandular. Es por este motivo que gran parte de estas metástasis pasan inadvertidas y se descubren en autopsia.

Clínicamente lo habitual es que se presenten como una IS de instauración indolente, difícil de valorar en el contexto de un paciente oncológico, aunque también se han publicado IS agudas de origen metastático (4).

Infiltrativa

Diferentes enfermedades sistémicas infiltrativas, como amiloidosis, la hemocromatosis o la sarcoidosis, pueden afectar el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y llegar a producir una IS. La lesión puede situarse tanto en la propia suprarrenal como en la hipófisis.

En la amiloidosis es frecuente algún tipo de alteración funcional adrenal, mientras que en el caso de la hemocromatosis, que también puede causar hipogonadismo, es infrecuente que llegue a producirse una IS clínica (4).

Adrenoleucodistrofias

La adrenoleucodistrofia (ADL) es una enfermedad peroxisomal que se hereda de forma recesiva ligada al X, es un trastorno raro (1/25,000) cuyo sustrato molecular es un gen localizado en Xq28 que codifica a una proteína transportadora de membrana. Esta alteración genética condiciona un trastorno en la beta-oxidación peroxisomal de los ácidos grasos saturados de cadena muy larga, que se acumulan en los tejidos, este deposito excesivo de ácidos grasos lesiona a ambos el parénquima suprarrenal y el tejido nervioso.

Clínicamente la expresión es muy variable. Podemos encontrar una forma de ADL en la infancia con síntomas neurológicos corticales, de comienzo antes de los 10 años de edad y rápida evolución, asociado o no a datos clínicos o bioquímicas de IS. La presentación en adolescentes determina una progresión más lenta. Cuando debuta en adultos se designa adrenomieloneuropatía (AMN) y afecta fundamentalmente la médula y los nervios periféricos, pudiendo asociar afectación testicular a la IS. Se debe, por tanto, tener en cuenta esta posibilidad, fundamentalmente en varones y en IS que aparecen antes de los 15 años (6).

MANIFESTACIONES CLINICAS

Muchos de los síntomas y signos de insuficiencia adrenal primaria y secundaria son similares, pero hay algunos signos y síntomas que pueden ayudar a distinguir la deficiencia de la corteza adrenal, hipofisiaria o hipotalámica (4).

Tabla 2 Manifestaciones clínicas de insuficiencia adrenal (4)

Insuficiencia primaria y secundaria

Cansancio, debilidad, anorexia, depresión

Anorexia, pérdida de peso

Mareo, hipotensión ortostática

Nausea, vomitar, diarrea

Hiponatremia, hipoglucemia, anemia normocítica moderada

linfocitosis, eosinofilia

Insuficiencia primaria y enfermedades asociadas

Hiperpigmentación

Hipercalemia

Vitiligo

Enfermedad tiroidea autoinmune

Síntomas neurológicos por adrenomieloneuropatía

Insuficiencia secundaria y enfermedades asociadas

Piel pálida en ausencia de anemia

Amenorrea y disminución de la libido y potencia

Escaso vello púbico y axilar

Testículos pequeños

Hipotiroidismo secundario

Retraso del crecimiento y pubertad retrasada

Cefalea, síntomas visuales

Diabetes insípida central

Insuficiencia suprarrenal crónica

La mayoría de los síntomas de deficiencia de cortisol: fatiga, debilidad, apatía, vértigo postural, pérdida de peso y anorexia son poco específicos y usualmente ocurren de manera insidiosa. Algunos pacientes suelen empezar con síntomas gastrointestinales tales como malestar abdominal, náusea, vómito y diarrea. En otros pacientes la enfermedad puede no ser diagnosticada al confundirse con depresión o anorexia nerviosa. Disminución de la libido o amenorrea pueden ocurrir tanto en insuficiencia suprarrenal primaria como en secundaria. La hipotensión ortostática es más marcada en la insuficiencia primaria que en la secundaria ello es debido por un lado a deficiencia de aldosterona que conduce a contracción de volumen y por la disminución del efecto permisivo presor del cortisol

El signo específico de insuficiencia suprarrenal primaria es la hiperpigmentación de la piel y de la mucosa oral, ello es debido a las altas concentraciones de ACTH que ocurren como resultado de la pérdida de la

retroalimentación negativa por el cortisol. Por otro lado la palidez es característica de la deficiencia de corticotropina y MSH. Otro síntoma específico es el deseo por la sal. Puede ocurrir adelgazamiento del vello púbico y axilar en los pacientes con enfermedad hipotálamo-hipofisiaria, pero es menos común en pacientes con deficiencia aislada de corticotropina. En mujeres posmenopáusicas puede también ocurrir pérdida del cabello en áreas dependientes de andrógenos. En personas jóvenes el retraso del crecimiento y de la pubertad puede hacer sospechar insuficiencia suprarrenal, si la deficiencia se encuentra a nivel hipotálamo-hipofisiario se puede acompañar de cefalea, anomalías en los campos visuales o diabetes insípida (4).

En pacientes con fatiga u otros síntomas inespecíficos, los estudios de laboratorio en busca de deficiencia de cortisol son a menudo solicitados. El seguimiento de anormalidades encontradas en un porcentaje variable de pacientes puede conducir al diagnóstico de insuficiencia, entre estos se incluyen: hiponatremia (frecuente), hiperkalemia, acidosis, leves elevaciones de creatinina, hipoglucemia, hipercalcemia (raro), anemia normocítica (debido a deficiencia de cortisol y andrógenos), linfocitosis y moderada eosinofilia. Aunque la hiponatremia puede ocurrir en insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria, la fisiopatología difiere, en la insuficiencia suprarrenal primaria se debe principalmente a la deficiencia de aldosterona y pérdida renal de sodio mientras que en la falla secundaria es debido fundamentalmente al incremento en la secreción de vasopresina y retención de agua (4).

Insuficiencia suprarrenal aguda

Considerar la posibilidad de insuficiencia suprarrenal es de vital importancia en pacientes críticamente enfermos si el diagnóstico no es tomado en cuenta es probable que el enfermo muera. La insuficiencia suprarrenal puede ser sospechada en la presencia de hipotensión arterial inexplicable resistente a catecolaminas, especialmente si el paciente tiene hiperpigmentación, pérdida de vello axilar y púbico, vitiligo, hiponatremia o hipercalemia. Además la posibilidad de insuficiencia suprarrenal espontánea debido a hemorragia o trombosis venosa de las suprarrenales debe ser considerada en pacientes con dolor abdominal alto o en región lumbar, rigidez abdominal, vómito, confusión e hipotensión arterial. En estos pacientes, debe obtenerse una muestra de sangre para medición de cortisol y corticotropina e iniciar inmediatamente dosis altas de hidrocortisona. Un valor de cortisol normal en plasma no excluye insuficiencia suprarrenal en pacientes con enfermedad aguda grave. En base a un reciente estudio de las concentraciones de cortisol en plasma en pacientes con sepsis o trauma un valor de cortisol mayor de 25 µg/dl en pacientes que requerían cuidados intensivos probablemente excluye insuficiencia suprarrenal, pero se desconoce un punto seguro de corte.

La hiponatremia que ocurre en pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria, puede también ser una amenaza para la vida, la hiponatremia (<120mmol/l) puede llevar a delirium, coma y convulsiones. Estos pacientes tienen pobre respuesta a la infusión salina pero tienen una pronta respuesta – excreción de la carga de agua- a hidrocortisona (1,4).

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN SUPRARRENAL

El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal se basa en las pruebas bioquímicas.. En pacientes con insuficiencia suprarrenal el valor de cortisol generalmente estará normal o subnormal (<18µg/dl), tal valor será inapropiadamente bajo para una condición clínica o enfermedad grave.

La administración de 250µg de ACTH es la prueba estándar para determinar la capacidad esteroideogénica de la suprarrenal. En un paciente sin conocimiento de insuficiencia suprarrenal, el cortisol debe medirse después de haber instaurado un línea endovenosa; otras pruebas como la estimulación con metirapona o la hipoglucemia inducida por insulina y dosis bajas de ACTH pueden tener merito en ciertas circunstancias, pero no pueden ser tomadas como pruebas en el estudio inicial. Tanto la prueba de hipoglucemia como la prueba de metirapona pueden tener cierto riesgo en individuos con ausencia de una apropiada respuesta contrarreguladora (7).

El reciente monopolio por una sola instancia del comercio de la ACTH sintética ha dificultado el estudio de estos pacientes por el enorme costo que significa su adquisición, cuando anteriormente esta hormona sintética costaba casi 15 veces menos. Este es un ejemplo de la poca vigilancia de este aspecto en el mundo comercial, en este caso de los EUA.

Tabla 3 pruebas dinámicas que evalúan el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal HHA

<p>Prueba estándar o con dosis alta de ACTH (7)</p> <ul style="list-style-type: none"> • La habilidad de la glándula suprarrenal para producir cortisol en respuesta a ACTH es evaluada. • 250 µg de ACTH se administran por vía intravenosa o intramuscular en cualquier momento del día, el pico de cortisol (normal) es a los 30-60 minutos • Un valor de mayor de 18µg/dl es considerado como normal, aunque un valor de 20µg/dl aumenta la sensibilidad • Esta prueba detectara a todos los sujetos con IS primaria y a la mayoría de los sujetos con IS secundaria.
<p>Prueba con dosis bajas de ACTH (7,8)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esta prueba no suele ser optima • Se administra 1µg de cosyntropin i.v. otros protocolos sugieren la inyección de 0.5 µg/m² de superficie corporal • Un valor normal es considerado arriba de 18µg/dl • No hay consenso general en cuanto al valor de esta prueba
<p>Prueba de Insulina (7)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esta prueba representa el “gold estándar” para evaluar la insuficiencia adrenal. Ocasionalmente el diagnostico puede pasar desapercibido. • Se desarrolla en la mañana tras una noche de ayuno, la prueba es considerada adecuada cuando la concentración sérica de glucosa es menor a < 40 mg/dl tras la administración de 0.1 a 0.5 unidades de insulina regular por kilogramo de peso. • Un valor normal es considerado arriba de 18µg/dl. • Esta prueba esta contraindicada en pacientes con historia de crisis convulsiva, sospecha de enfermedad coronaria.
<p>Prueba de metirapona (7)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esta prueba requiere de hospitalización del paciente, puede inducirse insuficiencia suprarrenal, es considerada tan sensible y especifica como la prueba de insulina. La metirapona bloque la producción de cortisol al inhibir a la enzima 11-hidroxilasa el último paso en la síntesis de cortisol y activa el eje HHA • La metirapona se administra a una dosis de 30mg/kg de peso a la media noche, el cortisol sérico y 11-deoxicortisol son medidos a las 8am, la prueba es considerada adecuada si el cortisol es menor de 5µg/dl, la prueba es considerada normal si la concentración de 11-deoxicortisol se incrementa por lo menos en 7µg/dl.

TRATAMIENTO

Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal crónica

El tratamiento está diseñado para que se proporcione una cantidad de glucocorticoides, fisiológica o semejante a lo que se observa en situaciones de estrés dependiendo de la situación clínica. Para la sustitución basal se obtienen mejores resultados al administrar entre 12 y 15 mg/m² de hidrocortisona al día, ya sea en una sola toma o repartida en dos. Idealmente la dosis en la mañana debe ser administrada tan pronto como el individuo se pone de pie; para aquellos individuos que manifiestan fatiga por la tarde/noche una pauta recomendada que puede resultar de gran ayuda es dividir la dosis total a administrar, dos tercios por la mañana y un tercio a las 4 pm. Otros glucocorticoides pueden ser usados diariamente como terapia de reemplazo de acuerdo a su potencia relativa con respecto a la hidrocortisona. La prednisona y dexametasona ofrecen la ventaja de una vida media larga, lo cual puede ser ventajoso para individuos con síntomas pronunciados en la tarde o al anochecer y en pacientes con IS secundaria (9).

A menudo, cuando no se administra sustitución con mineralocorticoides, la dosis de hidrocortisona u otro esteroide con actividad mineralocorticoide puede aminorar el nivel de hipercalemia y el deseo por sal, sin embargo puede llegar a ser un problema cuando se alcanza un nivel más allá del fisiológico y que potencialmente puede conducir a un síndrome de Cushing (9).

En sospecha de insuficiencia suprarrenal, la hidrocortisona es el tratamiento de elección, tiene ambos efectos glucocorticoide y mineralocorticoide. Los pacientes con insuficiencia recobran la presión arterial y sus síntomas se normalizan rápido, usualmente dentro de la hora siguiente. La persistencia obliga a reevaluar y la búsqueda de otros desordenes.

La terapia de reemplazo requiere de ajustes en condiciones en las que el metabolismo del glucocorticoide puede estar alterado. En particular, el hipertiroidismo incrementa y el hipotiroidismo disminuye el metabolismo de los glucocorticoides por lo que la dosis debe de ser ajustada. Algunos fármacos como rifampicina, fenobarbital y fenitoína inducen el sistema microsomal hepático que cataboliza a los esteroides reduciendo la biodisponibilidad de estos agentes.

La mejor manera de evaluar si la dosis de glucocorticoide es la correcta es la exploración clínica, los síntomas como náuseas, anorexia, diarrea, mejoran rápidamente con el inicio de la terapia y el paciente gana peso, el dolor articular y la cefalea remiten más lentamente, con un apropiado reemplazo mineralocorticoide el deseo por la sal desaparece.

Aunque las anomalías bioquímicas también desaparecen, esto puede ser utilizado solo como un índice de una terapia apropiada. Cuando el reemplazo con glucocorticoides y mineralocorticoides es el adecuado, los niveles de ACTH en plasma disminuyen pero aun permanecen elevados en un rango de 100 a 200 pg/mL. Los valores de renina se normalizan completamente y aunque rara vez es necesaria su medición, pueden ser de ayuda en evaluar el adecuado reemplazo con mineralocorticoides, niveles de ACTH por arriba de 200 pg/mL sugieren un inadecuado reemplazo con glucocorticoide; si tanto la ACTH como renina están elevados antes de ajustar la dosis de glucocorticoide se debe de ajustar la dosis

del mineralocorticoide esto para prevenir la aparición de síndrome de Cushing iatrogénico (9).

Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en situaciones de estrés

El paciente necesita saber que debe de duplicar la dosis de mantenimiento durante situaciones de estrés menor (por ejemplo durante una enfermedad febril leve) y una vez resuelto el proceso debe de regresar a su dosis habitual. En caso de presentar vómito que no le permite tolerar la vía oral o una situación de estrés grave, debe de aplicarse 100 mg de hidrocortisona (el paciente debe contar con este medicamento y se le debe instruir acerca de su uso al momento de iniciar su tratamiento) por vía intramuscular y ser trasladado a un hospital, para recibir tratamiento apropiado con hidrocortisona a dosis de estrés. En los casos de estrés catalogado como moderado, por ejemplo una gastroenteritis severa, se recomienda tratamiento con 75 a 100mg de hidrocortisona al día (25mg cada 6 a 8 hrs.) por vía parenteral, dosis que debe reducirse en uno o dos días a la cantidad habitual, siempre que la condición del enfermo lo permita. En casos de estrés intenso, como por ejemplo cirugía mayor programada, se recomiendan 300 mg de hidrocortisona al día en adultos, en dosis divididas, vía IV; con reducción de la dosis, a la cantidad habitual en 48 hrs, si la condición del paciente lo permite. Los pacientes en estado crítico deben de recibir 100 mg de hidrocortisona cada 6 a 8 hrs. por el tiempo en que se requiera, reduciendo la dosis gradualmente una vez que el paciente se ha estabilizado (9,10).

OBJETIVOS

La prevalencia e incidencia de la IS primaria es difícil de establecer, la prevalencia puede oscilar según distintos estudios epidemiológicos desde los 39 a 60 casos por millón de habitantes (4,12) con una incidencia de 0.5 a 0.6 casos/año/100 000 habitantes.

La principal causa de IS primaria desde la segunda mitad del siglo XX en países desarrollados es de etiología autoinmune; en México la tuberculosis permanece como un problema de salud pública con una tasa estimada de 50 por 100 mil habitantes y en un estudio previo realizado en nuestro instituto en la década de los 80s la principal causa de IS primaria era la tuberculosis.

Más aún en México tuberculosis y diabetes son los principales problemas de salud pública, la diabetes tiene una tendencia de crecimiento de 6.7% entre adultos en 1993 a 8.18 en 2000 (11).

Los objetivos de este estudio son describir:

A. Características generales

1. número de casos de insuficiencia suprarrenal entre 1990 y 2005
2. Años de evolución
3. Edad promedio al diagnóstico
4. Sexo predominante
5. Método diagnóstico utilizado

B. Etiología

C. Hospitalización

1. Numero de hospitalizaciones
2. hospitalizaciones por crisis suprarrenal
3. principal causa de crisis suprarrenal

D. Mortalidad

1. causas
2. años de evolución previos a la defunción
3. edad de defunción

E. Análisis de los principales exámenes de laboratorio de acuerdo a la etiología de la IS. (glucosa, creatinina; sodio, potasio; hemoglobina, leucocitos, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL).

F. Tratamiento utilizado expresado en mg de hidrocortisona por m² de superficie corporal.

G. IMC en la última visita

METODOLOGIA

Se llevo a cabo una búsqueda en los registros del archivo clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, “cruzando” los diagnósticos de insuficiencia suprarrenal primaria, enfermedad de Addison y enfermedad poliglandular endocrina autoinmune establecidos desde 1990 hasta 2005; el diagnóstico debía haber sido realizado por historia clínica y por medición de cortisol en suero o sus metabolitos urinarios como 17- hidroxisteroides, y ACTH.

Se excluyeron los casos en los que se tenía como causa secundaria de falla suprarrenal, la adrenalectomía y a quienes habían recibido tratamiento con glucocorticoides por alguna otra causa como lupus eritematoso generalizado, etc.

Se registraron en cada caso las variables consignadas en la hoja de recolección de datos. Anexo 1

RESULTADOS

Distribución por edad al momento de diagnóstico, género y status actual

Se revisaron 155 casos, 96 mujeres 62% y 59 hombres 38%.

100 pacientes continúan en seguimiento (65%), 14 pacientes fallecieron (9%) y 41 pacientes han abandonado el seguimiento (26%).

El promedio de seguimiento, es de 16 años y el promedio general de edad al momento del diagnóstico fue de 39 años con un rango de 6-74 años figura 1.

Sin embargo, ajustando para etiología, la edad promedio al momento del diagnóstico de IS fue para tuberculosis 44 años y para causa autoinmune 35 años.

El principal método empleado para el diagnóstico de IS fue la historia clínica en 98 casos (63%), en solo 39 (25%) de los casos el diagnóstico de IS se basó en la determinación de cortisol sérico o sus metabolitos urinarios, determinación de primera vez en nuestro instituto; en 15 casos (9.6%), el diagnóstico fue durante crisis suprarrenal pero tan solo se determinó el cortisol sérico en 2 casos.

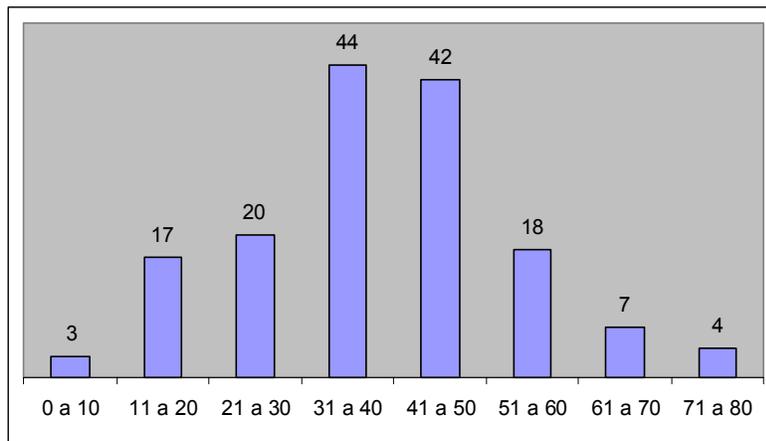


Figura 1. Distribución general por edad al diagnóstico

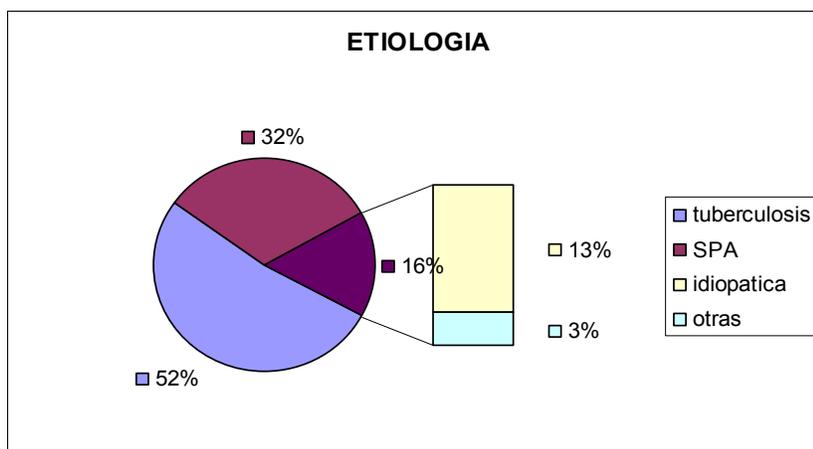


Figura 2. Porcentaje de distribución de acuerdo a etiología

ETIOLOGÍA

La principal etiología fue tuberculosis con 80 casos (52%). En 52 casos (32%) se atribuyó la causa a adrenalitis autoinmune y en 20 casos la causa no pudo determinarse (idiopática). Como otras causas menos frecuentes de IS primaria se encontraron: infiltración por cáncer de mamá (1), adrenoleucodistrofia (1), histoplasmosis diseminada (1) y un caso de SIDA/HIV. (Figura 2).

Con respecto a la principal causa, (tuberculosis n = 80) en todos ellos estaba documentado con certeza y habían recibido tratamiento antifímico, la principal forma fue la pulmonar 76 (95%), 2 casos documentados de tuberculosis renal y dos mas en sistema nervioso central.

Síndrome Poliglandular Autoinmune

Se documentaron 52 casos con adrenalitis autoinmune, 50 (31.25%) tipo 2 y 2 casos tipo 1 (1.75%).

Tabla 4. Anticuerpos detectados en el síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (50 casos)

	n	Positivos %
Anticuerpos anti-tiroideos	39	86
Anticuerpos anti suprarrenal	25	53
Anticuerpos anti célula parietal	1	1.9
Anticuerpos anti factor intrínseco	1	1.9
Anticuerpos anti endomisio	1	1.9
Anticuerpos anti GAD	1	1.9
Anticuerpos anti insulina	1	1.9

Tabla 5. Componentes del Síndrome poliglandular autoinmune tipo 2

	n	%
Hipotiroidismo	29	64
Hipertiroidismo	10	22
Vitiligo	9	20
Falla ovárica prematura	7	15
Anemia perniciosa	1	0.65
Diabetes mellitus 1	1	0.65

Los principales componentes del síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 fueron en los dos casos con candidiasis oral e hipoparatiroidismo, de los que solo uno tenía vitiligo. En 20 casos de causa idiopática, no se demostraron anticuerpos positivos contra algún componente del síndrome poliglandular autoinmune y el PPD fue negativo, 3 (15%) desarrollaron diabetes mellitus tipo 2.

Enfermedades asociadas

La principal enfermedad asociada a IS primaria fue diabetes mellitus tipo 2; Los 42 casos identificados representan 27.09% de la población con enfermedad de Addison, solo un caso se encontró con diabetes mellitus tipo 1 y este estuvo asociado a enfermedad poliendocrina autoinmune tipo 2.

Tabla 6 Principales enfermedades asociadas

	n	%
Diabetes mellitus tipo 2	42	27.1
Obesidad	23	14.8
Hipertensión arterial sistémica	18	11.6
Dislipidemia	16	10.3
Enfermedad cardiovascular	9	5.8
Intolerancia a CHO's	8	5.1

De los 80 pacientes en los que la causa fue tuberculosis, 27 tenían diabetes mellitus tipo 2 (33.75%) mientras que en 50 pacientes en quienes la etiología de IS fue síndrome poliglandular autoinmune tipo 2, 12 tenían diabetes mellitus tipo 2 (24%). 1 solo caso fue reportado con diabetes mellitus tipo 1.

En los casos cuya etiología fue tuberculosis la edad promedio al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 fue de 52 años, para los casos de origen autoinmune la edad promedio al diagnóstico fue de 42 años.

Hospitalización

Se registraron 108 episodios totales de hospitalización entre 1990 y 2005. 76 episodios fueron por crisis suprarrenal (70.37%). Las principales causas de crisis suprarrenal aparecen en la tabla 4.

Tabla 7 Principales causas de hospitalización

	n	%
Causa infecciosa	33	43.4
Falta de apego al tratamiento	24	31.5
Enfermedad cardiovascular	6	7.8
Otras	14	18.4

Mortalidad

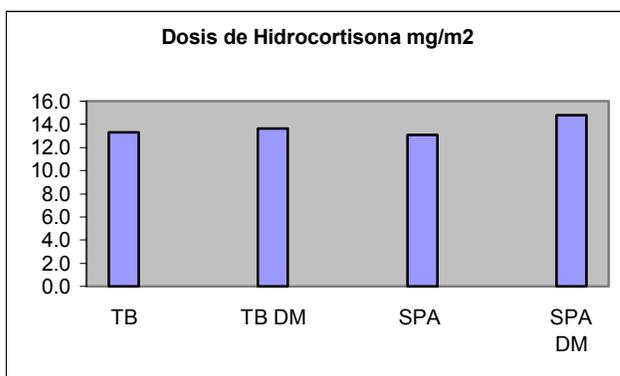
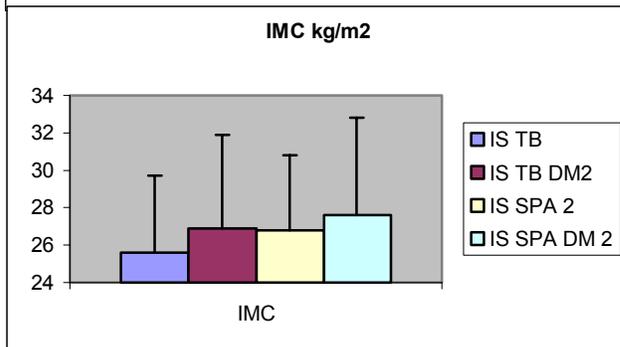
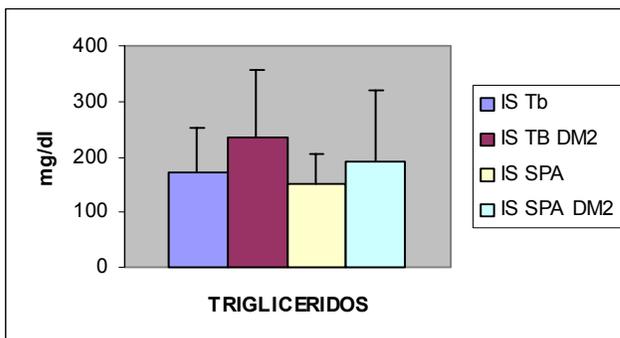
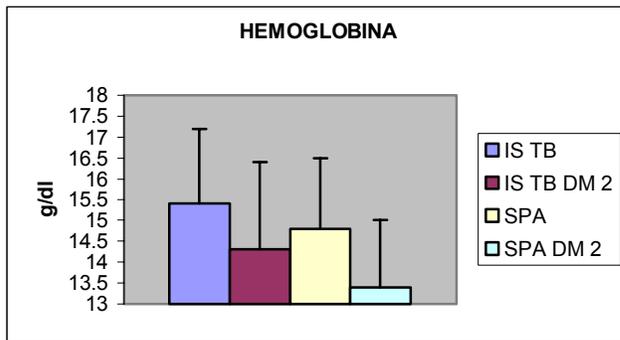
Entre 1990 y 2005 ocurrieron 14 defunciones, lo que representa el 9% de la población, el promedio de edad a la defunción fue de 64 años con un rango de 28-85 años, el tiempo de evolución promedio desde el diagnóstico a momento de la defunción fue de 173 meses lo cual contrasta con el tiempo promedio de evolución general de 198 meses. Del total de las defunciones, las principales causas fueron: neumonía 57% (8 casos), crisis suprarrenal 29% (4 casos) y de origen cardiovascular 14% (IAM y tamponade cardiaco). 8 eran mujeres y 6 hombres. Debe de hacerse notar que aquellos pacientes con mayor mortalidad fueron los que pertenecían al subgrupo de IS por tuberculosis; 10 casos de mortalidad de los cuales 4 tenían diabetes mellitus, los otros 4 casos corresponden a un paciente con VIH/SIDA, una paciente con SPA y diabetes mellitus tipo 1 y dos casos en el grupo cuya etiología de la IS era idiopática.

Principales hallazgos de laboratorio al momento de la última consulta

Tabla 8 Principales hallazgos de laboratorio, distribución de acuerdo a etiología y presencia o ausencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM).

	TB		TB DM		SPA		SPA DM	
	n=53	± SD	n=27	± SD	n=38	±SD	n=12	±SD
Sodio	137	3.6	137	3.7	137	3	136	5
Potasio	4.2	0.4	4.3	0.7	4.24	0.36	4.2	0.7
Glucosa	89	16	127	42.8	85	12	101	15.7
Creatinina	0.97	0.3	1.2	0.6	0.81	0.3	0.95	0.4
Hemoglobina	15.04	1.8	14.4	2.3	14.8	1.8	13.5	1.4
Leucocitos	7.68	2	8	2	7.44	1.6	7.3	1.6
TG	170	81	222	122	151	53	190	128
Col T	204	64	204	50	189	46	207	55
c-HDL	46	12	46	12	48	16	45	10
c-LDL	120	57	109	25	107	34	115	38
IMC	25.6	4.3	26.9	5	26.8	4	27.6	5.3
SC	1.68	0.2	1.71	0.2	1.72	0.18	1.67	0.15
Cortril® mg	22.4	6.6	22.4	6.4	23.5	6.6	26.4	7.5
Florinef® mg	0.09	0.04	0.08	0.02	0.07	0.03	0.08	0.03
mg/m ² de cortril	13.3		13.09		13.6		14.3	

SPA 2: síndrome poliglandular autoinmune



El nivel de hemoglobina en el grupo con tuberculosis fue mayor en comparación con los otros tres subgrupos; destaca que cuando no se tiene una co-morbilidad como DM el nivel de hemoglobina es considerablemente mayor IS TB: 15.04 vs SPA DM 2: 13.5 g/dL.

El nivel de triglicéridos (Tg) es considerablemente mayor cuando se tiene DM2, en casos de IS por TB y SPA el nivel de (Tg) es significativamente menor cuando no coexiste DM2, IS TB 170 vs IS TB DM 222 mg/dL, en el resto de los elementos del perfil de lípidos no hay diferencias significativas en los 4 grupos.

Los enfermos con IS por TB tienen un IMC de 25.6, el IMC se incrementa cuando se agrega DM2, en SPA y DM2 el IMC es de 27.6.

En IS por TB la dosis de hidrocortisona en mg/m² de superficie corporal (SC) no mostró diferencias significativas: TB 13.3 vs TB-DM2 13.09; pero ello contrasta con lo que ocurre en SPA 13.6 vs SPA DM2 14.3. En ninguno de los 4 grupos se rebaso el rango terapéutico de 13 a 15 mg/m². Solo el 52% de los pacientes recibía tratamiento con Florinef, la dosis promedio fue de 0.085mg.

figura 3. IS TB: insuficiencia suprarrenal por tuberculosis; IS TB DM: insuficiencia suprarrenal por tuberculosis y diabetes mellitus tipo 2; SPA: síndrome poliglandular autoinmune; SPA DM2: síndrome poliglandular autoinmune y diabetes mellitus tipo 2

DISCUSION

Las estimaciones previas de la prevalencia de la enfermedad de Addison han variado considerablemente; mientras que a principios de siglo, existía una alta proporción de tuberculosis causante de enfermedad de Addison, esta proporción ha sido menor en estudios recientes. Guttman (13) en 1930 encontró adrenalitis tuberculosa en 70% de 566 autopsias de pacientes con enfermedad de Addison. Dunlop (14) en 1963 encontró a la tuberculosis como causa de Addison en 79% de 86 casos revisados. Subsecuentemente el número de casos por tuberculosis fue menor. En Londres, Mason (15) et al. En 1968 encontraron que la prevalencia de enfermedad de Addison era de 39 casos por millón de habitantes y de estos casos 31% estaba asociada a tuberculosis. En Dinamarca, Nerup (16) en 1974 reportó una prevalencia de 60 por millón de habitantes; en 17% de estos casos la etiología fue tuberculosis, en 66% fue idiopática. En Nottingham, Reino Unido, Kong y Jeffcoate en 1994 (17) calcularon una prevalencia de 110 por millón y en Coventry, Reino Unido, Willis and Vince en 1997 (18) encontraron una prevalencia de 93 por millón de habitantes. En Italia, Laureti et al., 1999, publicaron la que era la más alta prevalencia reportada al final del siglo, 110 por millón, sin embargo en el reporte de prevalencia de Noruega (2002) la prevalencia estimada fue de 140 por millón, en este estudio no se reportó algún caso por tuberculosis (19).

Datos de otras partes del mundo son escasos, pero en un estudio epidemiológico reciente en Japón solo 660 casos fueron encontrados en todo el país, dando una prevalencia aproximada de 5 por un millón, de estos, 37% fueron causados por tuberculosis, (Takayanagi et al., 2000) (20). En países subdesarrollados la tuberculosis permanece como una causa común de insuficiencia suprarrenal, (Regina do Carmo Silva) 2004 (21).

En base a la experiencia clínica y observaciones sistemáticas, Laureti et al (1999) proponen que la incidencia de insuficiencia suprarrenal autoinmune esta en aumento, se estima que la incidencia es de 0.5 a 0.6 por 100 000 habitantes por año (Kong y Jeffcoate 1994) una cifra muy similar a la reportada en el estudio de Noruega de 0.62 por 100 000 por año.

Obviamente, la prevalencia de la falla suprarrenal primaria puede variar considerablemente, dependiendo de factores genéticos y ambientales. Además, existen problemas metodológicos considerables para identificar a todos pacientes con la enfermedad en una población. Laureti et al. (1999) basó su estimación en los expedientes de la unidad endocrina y de la prescripción de acetato de cortisona. Es probable que la prevalencia sea infraestimada ya que algunos casos no son diagnosticados o son perdidos durante el seguimiento. Betterle et al. (1997) encontró que en un periodo de observación de 3 años, 50% de las adultos con anticuerpos contra la suprarrenal desarrollan insuficiencia parcial o total. Los anticuerpos anti adrenal fueron detectables en 53% de los pacientes con etiología autoinmune. Generalmente es aceptado que la condición de autoinmunidad está presente aun en aquellos con anticuerpos negativos (Kong y

Jeffcoate 1994). Se puede especular que algunos pacientes con adrenalitis, pueden tener una baja reserva adrenal, pero no lo bastante para manifestarse clínicamente; es concebible que algunos pacientes sin progresión de la enfermedad permanezcan sin diagnóstico por años.

Las cifras de prevalencia indican que la enfermedad de Addison comienza a ser más común. Antes de 1950 la enfermedad estaba relacionada de manera estrecha con la tuberculosis, la falla suprarrenal idiopática era considerada rara (Guttman, 1930). Al disminuir la proporción de adrenalitis por tuberculosis, el incremento de la falla autoinmune comenzó a ser más evidente.

En nuestro instituto, en 1988 se reportaba como primera causa de IS a la tuberculosis, seguida del origen autoinmune y la causa idiopática. La tendencia observada en países desarrollados no es la misma en nuestro país, en el que aun predomina la tuberculosis, aunque quizás pronto la tendencia cambie al mejorar las condiciones de vida y la prevalencia de TB y por el aumento de la identificación de casos de naturaleza autoinmune gracias a las modernas técnicas de diagnóstico, sin embargo debemos de considerar otras etiologías al alza como el VIH /SIDA que conforme aumenta la expectativa de vida también incrementa la posibilidad de aparición de complicaciones metabólicas y quizás también de IS, sobre todo si consideramos que algunos medicamentos empleados en la profilaxis pueden conducir a falla suprarrenal.

En un reporte brasileño (2004) el porcentaje de casos de origen infeccioso y de origen autoinmune fue similar, 39%. La tendencia mundial parece estar encaminada a acortar la distancia entre tuberculosis y autoinmunidad. En nuestro estudio 52% tenía un origen infeccioso. En Dinamarca, Nerup en 1974 reportó 17% de casos en los que la etiología fue tuberculosis y en 66% fue idiopática. Conforme transcurre el tiempo parece ocurrir una situación en la que más casos son diagnosticados como adrenalitis autoinmune y una menor proporción de casos son catalogados como idiopáticos o por tuberculosis.

Consideramos que la prevalencia de la enfermedad de Addison en nuestro país como ocurre en otros va en aumento, en el reporte de 1988 de nuestro instituto se reportaban 50 casos, en este estudio reportamos 155 casos de 1990 a 2005.

La principal causa de IS en nuestro país sigue siendo la tuberculosis, mientras que la principal enfermedad asociada a IS es la diabetes mellitus tipo 2, esta coincidencia comúnmente pasa desapercibida.

En Estados Unidos la tuberculosis es predominantemente una enfermedad de minorías, la incidencia de tuberculosis es tres veces más que en blancos no Hispánicos, la incidencia aumentada en estos grupos es atribuida a la alta prevalencia de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, participan en esta exposición la pobreza y el nacimiento en áreas con alta prevalencia de tuberculosis (22).

La asociación entre diabetes mellitus y tuberculosis había sido notada desde siglos pasados, a principios del siglo 20, los pacientes con diabetes que no fallecían por coma, tenían mayor probabilidad de morir por tuberculosis. Aun después de la introducción de la terapia con insulina, la tuberculosis pulmonar fue reportada tres veces más en pacientes diabéticos que en no diabéticos. Sin embargo, la proporción de muertes atribuidas a tuberculosis entre pacientes diabéticos disminuyó dramáticamente de los 1920s a los 1970s. En nuestro estudio de 10 casos de muerte en individuos con tuberculosis 4 tenían diabetes.

Puesto que la asociación entre tuberculosis y diabetes comenzó a ser rara, la publicación de datos de pacientes virtualmente escaseó. En EEUU el sistema de información de sobrevida de tuberculosis no incluye a la diabetes y los expertos encuentran una evidencia pasada de la coexistencia de tuberculosis y diabetes.

Los hispanos, especialmente los mexicano-americanos, tienen una alta tasa de ambas, tuberculosis y diabetes mellitus comparado con blancos no hispanos, sin embargo la interrelación epidemiológica entre tuberculosis y diabetes mellitus en hispanos no ha sido estudiada.

Un análisis retrospectivo no pudo establecer una relación causa-efecto o el orden de tiempo requerido para estimar la aparición de tuberculosis y diabetes. En los 1930s la tuberculosis ocurría en 8% de los diabéticos 3 años después de que se recuperaban del coma (20% de ellos a los 5 años). Sin embargo, la diabetes mellitus es un importante factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis aún en los 1990s, el riesgo de tuberculosis atribuido a diabetes mellitus entre hispanos de edad promedio (25.2%) fue similar al que se atribuye al riesgo de infección por VIH (25.2%) (22).

La mayoría de los autores establecen que la introducción de la terapia de reemplazo en la enfermedad de Addison lleva a una expectativa de vida normal; no existe evidencia de que la terapia con glucocorticoides conduzca a osteoporosis o alteraciones metabólicas. Sin embargo existen datos que apoyan la idea de que los pacientes con enfermedad de Addison pueden no tener una vida tan larga como la población general, la expectativa de vida en estos enfermos probablemente sea reducida como resultado de el riesgo de crisis adrenal, pero también asociado a otras causas.

Nuestro estudio sugiere que los enfermos con Addison pudieran tener una expectativa de vida menor, el promedio de edad al momento de la defunción fue de 64 años; no encontramos, en nuestro medio, reportes en la literatura que hablen de la edad promedio a la defunción y tampoco sobre las causas de mortalidad.

En un estudio de prevalencia de Noruega se estima que parece haber una expectativa de vida reducida, aunque no fue estadísticamente significativa. Este

mismo estudio revela que los enfermos cuya causa de IS es tuberculosis tienen menor expectativa de vida, en nuestra población la mayoría de la mortalidad ocurrió en este grupo. En nuestro estudio solo el 50% superó la edad de 75 años, en el estudio de Noruega (19) solo el 31% llegó a más de 80 años vs 14% en nuestro país para esa edad.

En nuestro estudio la dosis de hidrocortisona resultó estar en el rango terapéutico: 13 a 15 mg/m²-, por lo que se puede afirmar que no hubo sobretatamiento y por tanto que los hallazgos en IMC, glucosa, triglicéridos y hemoglobina no pueden ser atribuidos al efecto glucocorticoide.

El menor IMC observado fue en el subgrupo de IS por TB con 25.6 y 26.8 en IS por SPA, cuando a estos grupos se añade DM2 el IMC aumenta a 26.8 y 27.6 respectivamente.

De nueva cuenta no hay un consenso sobre el IMC ya no se diga ideal para estos pacientes sino en general para la población de nuestro país. La posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología considera óptimo un IMC entre 20 y 25 kg/m², el sobrepeso es definido como valores entre 25 y 29.9, la obesidad se define como valores iguales o mayores de 30. Se requieren de estudios prospectivos en población mexicana que permitan identificar los puntos de corte adecuados. Por arriba de 25 de IMC se incrementa la prevalencia de dislipidemia, en nuestro estudio solo encontró en 10% de la población dislipidemia, el perfil de lípidos que predomina es el perfil característico de la población mexicana, triglicéridos de >150 mg/dl y c-HDL <45, es de resaltar que no se observó hipercolesterolemia y que los individuos con IS de origen tuberculoso tenían un IMC de 25 y eran el grupo con menor nivel de triglicéridos, ello concuerda con el biotipo, sujetos delgados tienen menor nivel de triglicéridos. Es evidente que la DM 2, modifica este perfil de lípidos incrementando el nivel de triglicéridos tanto en tuberculosis como en el síndrome poliglandular autoinmune.

Un hallazgo característico de este estudio es la concentración de hemoglobina, en pacientes sin diabetes mellitus, el nivel fue mayor que cuando se agrega el factor DM. Esto contrasta con lo reportado en la literatura, en donde se estima que los enfermos con Addison desarrollan anemia normocítica, atribuyéndolo a la deficiencia de cortisol y andrógenos, sin embargo dada la dosis de hidrocortisona por mg/m² de superficie corporal de nuestro estudio y que la mayoría de los pacientes se encontraba tratado no tuvimos la oportunidad de identificar esta alteración en nuestra población

CONCLUSIONES

Nuestro estudio encontró un aumento en la prevalencia en nuestro hospital de la enfermedad de Addison esto pudiera explicarse porque se trata de una institución de referencia de casos endocrinológicos y que el género mas afectado es el femenino, la causa autoinmune va ganado terreno, de acuerdo con el estudio realizado en el INCMNSZ en 1988 aunque es evidente que aun, la tuberculosis se mantiene como causa principal de IS.

Existe una fuerte asociación entre los casos con IS por tuberculosis y diabetes mellitus.

La expectativa de vida en los enfermos con Addison está reducida probablemente como resultado del riesgo de crisis suprarrenal, pero también puede ser atribuido a otras causas y a la asociación con diabetes mellitus.

Los efectos del tratamiento sustitutivo con glucocorticoides en el metabolismo no son evidentes en nuestro estudio y si reflejan más la asociación con diabetes mellitus. Las dosis de hidrocortisona utilizadas en nuestra población se encuentran en el rango terapéutico reportado en la literatura, además se puede considerar en base a las dosis halladas tanto de Cortril como de Florinef, que la primera medida en el ajuste del tratamiento debe ser con Florinef antes de Cortril.

ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

CASO NUMERO		
Registro		
Originario	Codificación del exp.	
Edad al diagnóstico		
Sexo		H =1 M = 2
Años de evolución, años de Dx, tiempo de evolución		
Método utilizado para realizar o confirmar el Dx.	1. Historia o Dx. previo 2. Cortisol bajo 3. Crisis suprarrenal	
En caso de que el Dx fue realizado con determinación de cortisol o ACTH anotar		
MORBILIDAD ASOCIADA		Edad al momento del Dx
1. Hipertensión arterial		
2. Diabetes mellitus tipo 2		
3. Obesidad		
AUTOINMUNIDAD		
ANOTAR LA TEMPORALIDAD A LA PRESENTACION	TIEMPO EN QUE SE PRESENTO	ANTES O DESPUÉS DE IR
1. Anticuerpos AS		
2. Anticuerpos Anti GAD		
3. Anticuerpos anti-insulina		
4. Anticuerpos Anti TPO/TG		
5. Anticuerpos vs hepatitis		
6. vitiligo		
7. Diabetes mellitus tipo 1		
8. Hipotiroidismo autoinmune		
9. Hipertiroidismo autoinmune		
10. Hipoparatiroidismo		
11. Enfermedad celiaca		
12. LES		
13. Enfermedad celiaca		
14. Artritis reumatoide		
DIAGNOSTICO ETIOLOGICO		
1. Tuberculosis	EN CASO DE OTRA INFECCIÓN ANOTAR	
2. S.P.A.		
3. SIDA		

4. Neoplasias		
5. adrenoleucodistrofia		
6. Hemorragia suprarrenal		
7. IS idiopática		
Rayos X de tórax Parénquima pulmonar		1= TB Pulmonar 2= sin TBP 3= no disponible
Rayos X abdomen Ver en adrenales		1. Calcificación 2. Sin calcificación 3. No disponible
TRATAMIENTO ACTUAL	Tipo Dosis	1= Prednisona 2= Cortril 3= Otros 4= con florinef 5= sin florinef
TALLA y PESO EN ÚLTIMA CONSULTA La talla puede utilizarse de la H.C.		
No de episodios de Crisis suprarrenal ANOTAR CAUSA		
Mortalidad diagnóstico principal, edad al fallecimiento		

EVOLUCION

Meses → consultas																				
sodio																				
potasio																				
glucosa																				
creatinina																				
leucocitos																				
HGB																				
TG																				
CT																				
HDL																				
LDL																				
(status)																				

BIBLIOGRAFIA

1. Gómez Pérez FJ, García García E, Silos García J. Insuficiencia Suprarrenal. En tratado de Medicina Interna, Primera edición. El Manual Moderno, México 1988 pp163-171
2. K. Løvås and ES. Husebye. Addison's disease. *Lancet* 2005; 365: 2058–61.
3. Tem S, New Maclaren N. Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2909-22.
- 4 Oelkers W. Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:1206-212.
5. Eisenbarth GS. and Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2068–79.
6. Sadeghi-Nejad A and Senior B. Adrenomyeloneuropathy presenting as Addison's disease in childhood. *N Engl J Med* 1990; 322: 13–16.
7. Grinspoon SK and Biller BM. Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:923-931.
8. Streeten DH. Shortcomings in the low dose (1 μ g) ACTH test for the diagnosis of ACTH deficiency states. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:835-837.
9. Meikle AW. Endocrine Replacement Therapy in Clinical Practice. Humana Press, pp 285-295.
10. Malchoff CD and Carey RM. Adrenal insufficiency. In Bardin CW (ed) Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, edit 6. Mosby Year Book, Inc St Louis, 1997 pp 142-146.
11. Ponce de León A., Garcia Garcia ML, García Sancho MC, Gómez Pérez FJ, Valdespino Gómez JL. et al. Tuberculosis and Diabetes in Southern Mexico. *Diabetes Care* 2004;27:1584-1590.
12. Laureti S, Vecchi L, Santeusanio F and Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1762.
13. Guttman, P.H. Addison's disease. A statistical analysis of five hundred and sixty-six cases and a study of the pathology. *Arch Pathol*1930, 10, 742–785.
14. Dunlop, D. Eighty-six cases of Addison's disease. *BMJ* 1963, 3, 887–891.
15. Stuart-Mason A, Meade TW, Lee JAH and Morris JN. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet* 1968;2:744-7.
16. Nerup, J. Addison's disease—clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinologica* 1974, 76, 127–141.
17. Kong MF. and Jeffcoat W. Eighty-six cases of Addison's disease. *Clin Endocrinol* 1994;41:757-61.
18. Willis AC. and Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J* 1997;73:286-8.
19. Løvås K and Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 787–791.
20. Takayanagi R, Miura K, Nakagawa H and Nawata H. Epidemiologic study of adrenal gland disorders in Japan. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2000 54 (Suppl. 1), 164–168.
21. Regina do Carmo Silva, Margaret de Castro, Kater CE, Andréa Aparecida Cunha, Andréia M. de Moraes, et al et al. Insuficiência Adrenal Primária no Adulto: 150 Anos Depois de Addison. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48: 724-38.
22. Pablos-Méndez A, Blustein J and Kinirsch A. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among hispanics. *A J Public Health* 1997; 87:574-579.

