



## ESTUDIO ORIGINAL: ESTUDIO DE REVISIÓN

Crisis suprarrenal: prevención, corticoterapia y elección del fármaco, revisión de la evidencia actual y recomendaciones.

Adrenal crisis: prevention, corticotherapy and choice of the drug, review of current evidence and recommendations.

Eric Alejandro Álvarez Sarauz<sup>1</sup>, Hugo Enrique Miranda Maldonado<sup>2</sup>

CAMBios. 2022, v.21 (1): e766

<sup>1</sup>Universidad Central Del Ecuador, Posgrado de Medicina Interna. Quito-Ecuador.

eaalvarez@uce.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-6815-6103>

<sup>2</sup>Universidad Central del Ecuador, Posgrado de Medicina Interna. Quito-Ecuador.

hemiranda@uce.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0003-0693-9011>

### Correspondencia autor:

Dr. Eric Alejandro Álvarez Sarauz

Calle Mariscal Sucre y General Mendoza. Condominios Patria. Quito-Ecuador.

Código Postal: 170111

Teléfono (593) 98 4848573

Copyright: ©HECAM

Recibido: 2022-02-16 Aprobado: 2022-06-08 Publicado: 2022-06-30

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** La crisis suprarrenal se refiere a la insuficiencia suprarrenal aguda; la cual es un trastorno en el que la corteza adrenal no produce suficientes hormonas esteroides (en especial cortisol) para satisfacer las demandas del cuerpo, de acuerdo al mecanismo fisiopatológico se la puede clasificar como primaria, secundaria y terciaria, siendo más común en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria. Es una emergencia potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato. **OBJETIVO.** Establecer una estrategia de prevención y tratamiento de la crisis suprarrenal, así como la farmacoterapia ideal y sus alternativas válidas. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se realizó una revisión bibliográfica en varias revistas virtuales de alto carácter científico como Cochrane Library, Cochrane Systematic Reviews Database, MEDLINE a través de PubMed y ClinicalTrial.gov. Se seleccionaron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, ensayos clínicos y recomendaciones de expertos relacionados con prevención y tratamiento de crisis suprarrenal en general. **RESULTADOS.** Se obtuvieron 1819 resultados, de los cuales se seleccionaron 20 artículos con mayor validez y replicabilidad en el medio para establecer un protocolo unificado de actuación. **CONCLUSIÓN.** El objetivo de la terapia es el tratamiento de la hipotensión y reversión de las anomalías electrolíticas y de la deficiencia de cortisol. Se deben infundir por vía intravenosa grandes volúmenes (1 a 3 litros) de solución salina al 0,9% o dextrosa al 5% en solución salina al 0,9% y la administración de hidrocortisona (bolo de 100 mg), seguido de 50 mg cada 6 horas (o 200 mg / 24 horas como infusión continua durante las primeras 24 horas). Si no se dispone de hidrocortisona, las alternativas incluyen prednisolona, prednisona y dexametasona.

**Palabras clave:** Insuficiencia Suprarrenal/tratamiento farmacológico; Hipotensión; Fluidoterapia; Hidrocortisona/uso terapéutico; Corticoesteroides; Desequilibrio Hidroelectrolítico.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Adrenal crisis refers to acute adrenal insufficiency; which is a disorder in which the adrenal cortex does not produce enough steroid hormones (especially cortisol) to meet the body's demands, according to the pathophysiological mechanism it can be classified as primary, secondary and tertiary, being more common in patients with primary adrenal insufficiency. It is a life-threatening emergency that requires immediate treatment. **OBJECTIVE.** To establish a strategy for the prevention and treatment of adrenal crisis, as well as the ideal pharmacotherapy and its valid alternatives. **MATERIAL AND METHODS.** A literature review was performed in several highly scientific virtual journals such as Cochrane Library, Cochrane Systematic Reviews Database, MEDLINE through PubMed and ClinicalTrial.gov. Systematic reviews with or without meta-analysis, clinical trials and expert recommendations related to prevention and treatment of adrenal crisis in general were selected. **RESULTS.** A total of 1819 results were obtained, from which 20 articles with greater validity and replicability in the setting were selected to establish a unified protocol for action. **CONCLUSIONS.** The aim of therapy is the treatment of hypotension and reversal of electrolyte abnormalities and cortisol deficiency. Large volumes (1 to 3 liters) of 0.9% saline or 5% dextrose in 0.9% saline and administration of hydrocortisone (100 mg bolus), followed by 50 mg every 6 hours (or 200 mg / 24 hours as a continuous infusion for the first 24 hours) should be infused intravenously. If hydrocortisone is not available, alternatives include prednisolone, prednisone, and dexamethasone.

**Keywords:** Adrenal insufficiency/pharmacological treatment; Hypotension; Fluid therapy; Hydrocortisone/therapeutic use; Corticosteroids; Hydroelectrolyte imbalance.

### CAMBios

<https://revistahcam.iesg.gob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

e-ISSN: 2661-6947

Periodicidad semestral: flujo continuo

Vol. 21 (1) Ene-Jun 2022

revista.hcam@iesg.gob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v21.n1.2022.766>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial

## INTRODUCCIÓN

La crisis suprarrenal es una emergencia potencialmente mortal que resulta en un desenlace fatal desproporcionadamente alto en pacientes con insuficiencia suprarrenal (IA). Aunque la crisis suprarrenal sucede cuando la corteza suprarrenal no produce suficientes hormonas para satisfacer las demandas requeridas, las definiciones varían entre los expertos y la investigación. Las pautas de la Endocrine Society para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal definen la crisis suprarrenal como una emergencia médica con hipotensión, síntomas abdominales y anomalías de laboratorio que requieren tratamiento urgente. Alolio et al., describen la crisis suprarrenal como un deterioro marcado de la salud general y evidencia de mejoría clínica después de la administración de glucocorticoides parenterales. Puar et al. Definen la crisis suprarrenal como una exacerbación aguda en pacientes con IA, mientras que Smans et al., puntualizaron la crisis suprarrenal como un deterioro agudo de la salud general que requiere hospitalización y administración de solución salina intravenosa y glucocorticoides en pacientes con IA<sup>1,2</sup>.

La IA es una enfermedad rara que ocurre en hasta 144 personas por cada millón. La adrenalitis autoinmune representa del 70% al 90% y el resto se debe a otras enfermedades infecciosas, reemplazo de cáncer o linfoma metastásico, hemorragia o infarto suprarrenal o fármacos. Cuando Thomas Addison describió la enfermedad que ahora lleva su nombre, la destrucción suprarrenal bilateral por tuberculosis era la causa más frecuente, y hoy representa sólo del 7% al 20% de los casos. La tuberculosis diseminada o las infecciones fúngicas siguen siendo la principal causa de insuficiencia suprarrenal en poblaciones con alto riesgo de padecer estas enfermedades<sup>3,4</sup>.

La fisiopatología de la formación de crisis suprarrenales no se comprende por completo. En la crisis suprarrenal, hay un desajuste entre la necesidad y la disponibilidad de cortisol. Durante la fase aguda de la enfermedad, las concentraciones séricas de cortisol se correlacionan con la gravedad de la enfermedad en pacientes con un eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA) supuestamente normal. Asimismo, en pacientes perioperatorios, los niveles de cortisol sérico tienden a reflejar el grado de estrés quirúrgico. La exposición a factores estresantes conduce a la liberación de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa ( $\alpha$ TNF) y las interleucinas 1 y 6, que activan el eje HPA. El aumento de la secreción de cortisol ejerce posteriormente efectos antiinflamatorios al reducir las respuestas de los leucocitos y bloquear la producción de citoquinas. Por lo tanto, esta inmunidad mediada por células se atenúa en ausencia de cortisol.

Otra patogénesis es que el cortisol está involucrado en la conversión de noradrenalina en adrenalina por la feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT). En pacientes con IA, la disminución de las concentraciones de cortisol intraadrenal conduce a una disminución de la síntesis de catecolaminas (debido a la disminución de la actividad de la PNMT). No hay estrategias alternativas disponibles para la insuficiencia suprarrenal, por lo que para los pacientes con IA puede ser útil combinar la hidro-

cortisona con una comida pequeña rica en carbohidratos antes del ejercicio prolongado<sup>1,5,6</sup>.

La crisis suprarrenal rara vez ocurre en pacientes que reciben glucocorticoides, aunque la interrupción abrupta de los glucocorticoides puede provocar un empeoramiento de la medicación utilizada, síntomas de deficiencia de glucocorticoides o hipotensión. Enfermedad crítica: la producción subsiguiente de corticosteroides durante una enfermedad crítica y sin defectos estructurales en el eje HPA se denomina “insuficiencia suprarrenal funcional” o “insuficiencia suprarrenal relativa”. Insuficiencia suprarrenal crónica o aguda: El diagnóstico clínico de insuficiencia suprarrenal crónica tiende a ser más difícil que el de insuficiencia suprarrenal aguda. Aunque el diagnóstico puede ser obvio cuando los síntomas y signos típicos están presentes, los primeros síntomas como la fatiga y el agotamiento son inespecíficos<sup>2,3,6</sup>.

Asimismo, se debe considerar la deficiencia aislada de hormona adrenocorticotropa (ACTH) en cualquier paciente con hipoglucemia severa o hiponatremia inexplicada, aunque es raro. La evaluación de pacientes con sospecha de IA debe incluir: medición de cortisol sérico y ACTH plasmática a las 8 am. m., si se sospecha una deficiencia de ACTH nueva o de aparición reciente (p. ej., cirugía hipofisaria en las últimas dos semanas), recomendamos una prueba de estimulación con ACTH a una dosis baja de 1 mcg si se confirma la insuficiencia suprarrenal y los niveles de ACTH son normales o elevados (es decir, un diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria), la deficiencia de mineralocorticoides (actividad de renina plasmática o concentraciones de renina y aldosterona) debe evaluarse más a fondo<sup>2,7-9</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS

En este estudio de revisión teórica, se realizó una búsqueda bibliográfica en varias revistas virtuales de alto carácter científico: Cochrane Library, Cochrane Systematic Reviews Database, MEDLINE a través de PubMed y ClinicalTrial.gov. Se buscaron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, ensayos clínicos y recomendaciones de expertos con la estrategia de búsqueda: (“adrenal insufficiency”[All Fields] OR “adrenal crisis”[All Fields] OR “primary adrenal insufficiency”[All Fields] OR “secondary adrenal insufficiency”[All Fields] OR “tertiary adrenal insufficiency”[All Fields]). Se excluyeron los artículos de casos clínicos. Se obtuvieron 1819 resultados, de los cuales se seleccionaron 20 artículos con mayor validez y replicabilidad en el medio para establecer un protocolo unificado de actuación.

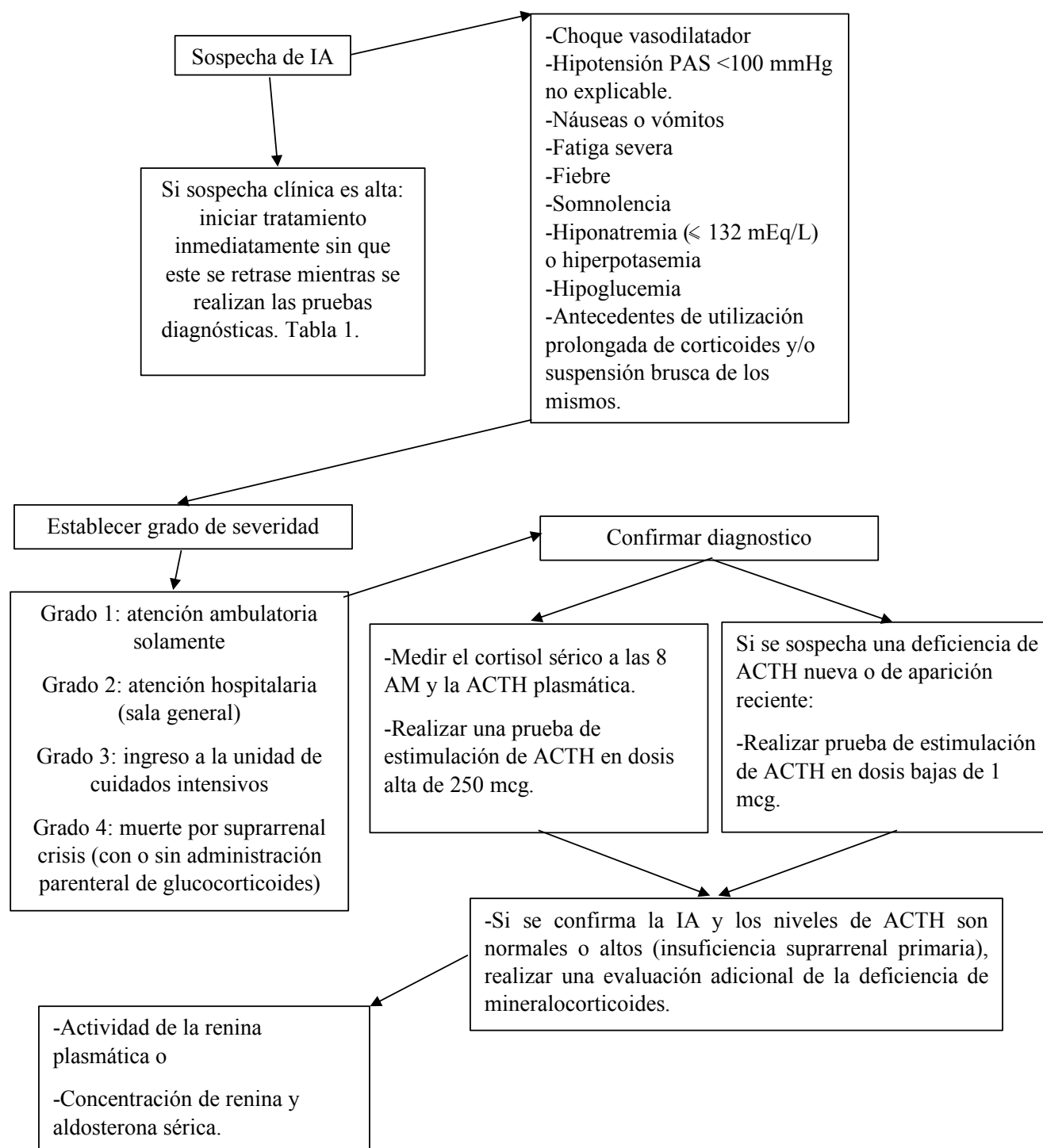
## RESULTADOS

El presente artículo tiene la finalidad de mostrar un modelo de actuación preventiva y terapéutica que sea capaz de replicarse en el medio para lograr establecer unanimidad en el manejo así como un inicio precoz del mismo.

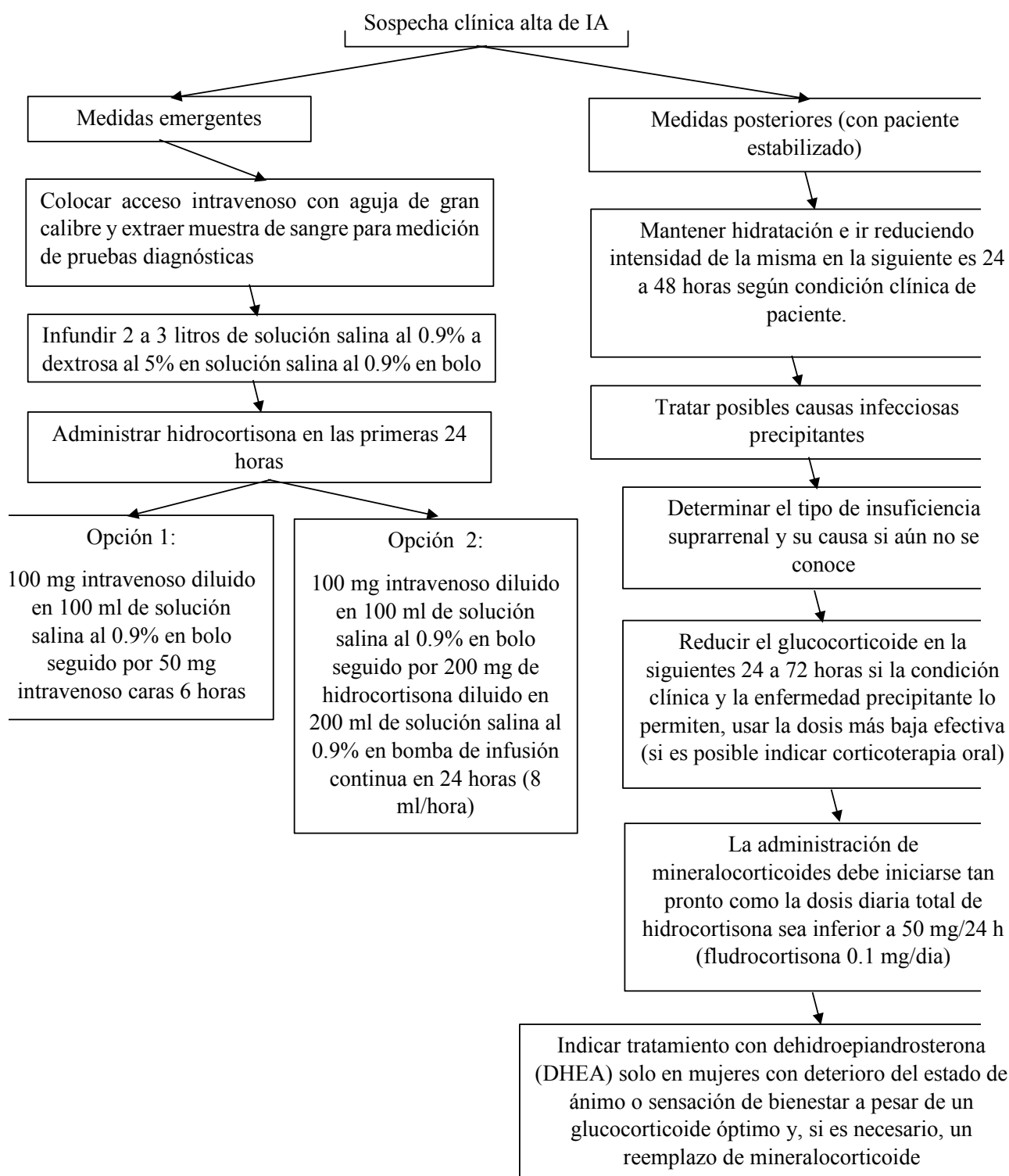
## DISCUSIÓN

La crisis suprarrenal se refiere a la insuficiencia suprarrenal aguda; es más común en pacientes con insuficiencia suprarrenal

## Cuadro 1. Protocolo de diagnóstico



Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

**Cuadro 2. Protocolo de tratamiento.**

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por Autores.

**Tabla 1. Dosis equivalentes de corticoides en caso de no disponer de hidrocortisona**

| Corticoide        | Dosis de bolo inicial | Dosis mantenimiento en las 24 horas | Acción glucocorticoidea |
|-------------------|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| Hidrocortisona    | 100 mg intravenoso    | 50 mg intravenoso cada 6 horas      | Corta                   |
| Prednisona        | 25 mg vía oral        | 15 mg vía oral cada 6 horas         | Intermedia              |
| Metilprednisolona | 20 mg intravenoso     | 10 mg intravenoso cada 6 horas      | Intermedia              |
| Dexametasona      | 4 mg intravenoso      | 2 mg intravenoso cada 6 horas       | Larga                   |

**Fuente.** Base de datos de la investigación. Elaborado por Autores.

primaria, pero también puede ocurrir en pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria o terciaria. Esta es una emergencia potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato.

Entre las etiologías más frecuentes cabe mencionar la adrenitis autoinmune (Síndrome autoinmune poliglandular tipo 1 y 2), la adrenalitis infecciosa (tuberculosis, infecciones fúngicas diseminadas e infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)), afecciones vasculares de la glándula suprarrenal (trombosis de la vena suprarrenal o hemorragia suprarrenal), enfermedad metastásica (principalmente asociada a cáncer de mama y pulmón), uso de drogas que inhiben la síntesis de cortisol (etomidato, ketoconazol, fluconazol, metirapona y suramina) y la enfermedad inflamatoria severa (pacientes en estado crítico o con procesos sépticos graves) como causantes de insuficiencia suprarrenal primaria, sin embargo, es importante mencionar en relación a la actual pandemia causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS COV2) en la cual se ha observado, sobre todo al inicio de la pandemia (y en ciertos lugares hasta el día de hoy), el uso indiscriminado de corticoides (utilización de dosis exageradamente altas e incluso combinación de más de dos tipos de corticoides en un mismo tiempo y en un mismo paciente y la utilización crónica de los mismos) y la suspensión abrupta de la corticoterapia podría inducir una reducción en la secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) y también de la ACTH produciendo insuficiencias suprarrenales secundarias y terciarias. No existen datos aún, pero el estado hiperinflamatorio inducido por la enfermedad grave por COVID-19 podría estar relacionada a insuficiencia suprarrenal<sup>10,11</sup>.

En pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria, las principales características clínicas de la crisis suprarrenal son hipovolemia e hipotensión, principalmente causadas por deficiencia de mineralocorticoides. Aunque la insuficiencia suprarrenal secundaria o terciaria (deficiencia aislada de glucocorticoides) no causa depleción de volumen, reduce el tono vascular, lo que lleva a la hipotensión. Por lo tanto, la crisis suprarrenal es menos común en pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria o terciaria. Las características bioquímicas de la crisis suprarrenal en la insuficiencia suprarrenal primaria incluyen hiperpotasemia

e hiponatremia. La hiponatremia es causada por la secreción inadecuada de vasopresina debido a la deficiencia de mineralocorticoides y la deficiencia de cortisol (no de aldosterona). En estos pacientes, la deficiencia combinada de mineralocorticoides y glucocorticoides produce una pérdida de sodio urinario, una disminución del volumen plasmático y un aumento de la urea sérica<sup>8,12,13</sup>.

Ahora está claramente establecido que el tratamiento de una posible crisis suprarrenal no debe retrasarse mientras se realizan las pruebas de diagnóstico. Aunque en el momento de la introducción del catéter venoso se debe extraer sangre para determinar los estudios pertinentes (cortisol sérico, hormona adrenocorticotrópica, aldosterona, renina y bioquímica sérica) y se debe iniciar el tratamiento de inmediato. Según la evaluación del estado del volumen y la diuresis, se deben administrar de 1 a 3 litros de solución salina al 0,9 % o dextrosa al 5 % en solución salina al 0,9 % mediante infusión intravenosa (IV) inmediata durante las primeras 12 a 24 horas (en caso de hipoglucemia). No se debe usar solución salina hipotónica porque puede exacerbar la hiponatremia<sup>14-16</sup>.

En cuanto a la elección de la terapia con corticosteroides, se prefieren los corticosteroides de acción corta, como la hidrocortisona de primera línea (100 mg en bolo IV), luego 50 mg IV cada 6 horas (o 200 mg/24 horas en infusión IV continua durante las primeras 24 horas). Si no se dispone de hidrocortisona, las alternativas incluyen dosis equivalentes de metilprednisolona, prednisona y dexametasona (cuadros 1-3).

En contraste con el reemplazo de glucocorticoides, el reemplazo de mineralocorticoides (fludrocortisona) no requiere emergencia porque sus efectos de retención de sodio tardan varios días en aparecer y el reemplazo adecuado de sodio puede lograrse con solución salina intravenosa sola. Además, se ha demostrado que la hidrocortisona tiene actividad mineralocorticoide en dosis altas. Después del bolo inicial, se administraron bolos intravenosos de 50 mg de hidrocortisona cada 6 horas hasta estabilizar los signos vitales y la capacidad para comer y tomar el medicamento. La terapia con glucocorticoides parenterales puede reducirse gradualmente durante 1 a 3 días y cambiarse a dosis orales de mantenimiento o de estrés, a menos que haya complicaciones graves de la enfermedad<sup>2</sup>.

El régimen ideal de glucocorticoides debe tener las siguientes características: imita el ritmo del cortisol endógeno, nadir antes de acostarse, picos antes de despertarse por la mañana, pequeñas diferencias individuales en el metabolismo, de modo que se pueda predecir la dosis correcta, fácil de ajustar la dosis, fácil para monitorear, para minimizar el riesgo de síndrome de Cushing iatrogénico por sobretratamiento. Desafortunadamente, no existe una comparación directa de varios regímenes de reemplazo de glucocorticoides<sup>17</sup>.

Con respecto a la necesidad de reemplazo de mineralocorticoides, los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria finalmente requieren reemplazo de mineralocorticoides para prevenir la hiponatremia, la disminución del volumen intravascular y la hiperpotasemia. La fludrocortisona es un potente mineralo-



corticoide sintético comúnmente administrado por vía oral en una dosis de 0,1 mg/día, aunque se ha encontrado que dosis más bajas (p. ej., 0,05 mg/día) son suficientes en pacientes que reciben hidrocortisona. En la mayoría de los pacientes, la hidrocortisona es suficiente porque tiene algún efecto mineralocorticoide, sin embargo, cuando la dosis diaria total de hidrocortisona es inferior a 50 mg/24 horas, se deben iniciar las sales de inmediato con corticoides<sup>18</sup>.

El reemplazo de andrógenos (DHEA) tiene implicaciones, ya que muchas mujeres con insuficiencia suprarrenal describen una calidad de vida reducida a pesar del reemplazo adecuado de glucocorticoides y mineralocorticoides. Esto ha despertado el interés por encontrar otros tratamientos, especialmente andrógenos, para mejorar la salud. Este hecho puede explicarse por el hecho de que la corteza suprarrenal es la principal fuente de andrógenos en forma de dehidroepiandrosterona (DHEA) y sulfato de DHEA (DHEAS). Las concentraciones séricas de DHEA son extremadamente bajas en mujeres con insuficiencia suprarrenal. Por lo tanto, la DHEA se ha estudiado como terapia para mejorar el estado de ánimo y la calidad de vida. Un metanálisis informó efectos secundarios androgénicos comunes, que incluyen piel grasa, hirsutismo, acné y aumento de la sudoración y el mal olor. No hay evidencia suficiente para recomendar el tratamiento para todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal, especialmente los hombres. En mujeres con insuficiencia suprarrenal (primaria o secundaria), la terapia con DHEA se recomienda solo cuando hay evidencia de un estado de ánimo notablemente alterado a pesar de la terapia de reemplazo óptima con glucocorticoides y mineralocorticoides. Se recomienda comenzar con 25 a 50 mg por día durante 3 a 6 meses y ajustar la dosis según la respuesta clínica (mejora de la libido, bienestar y efectos secundarios androgénicos)<sup>15,19,20</sup>.

En conclusión, la IA es una patología con alta mortalidad y debe ser detectada oportunamente y tratada con la misma, en cuanto a la duración óptima de la terapia después de las primeras 24 horas del inicio de la terapia de reemplazo de glucocorticoides. Contróvertido, pero existen pautas farmacológicas para el manejo de las crisis emergentes que tienen un gran impacto en la mortalidad, por lo que este artículo destaca la necesidad de establecer un protocolo que sea socializado y replicado en cada unidad de salud.

## RECOMENDACIONES

Socializar y estandarizar un protocolo de actuación frente a la crisis suprarrenal, que es infradiagnosticada y tiene una alta mortalidad.

Realizar estudios epidemiológicos para determinar cifras de morbimortalidad relacionadas a esta patología.

## ABREVIATURAS

IA: insuficiencia adrenal, HPA: eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal,  $\alpha$ TNF: factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , PNMT: feniletanolamina N-metiltransferasa, ACTH: corticotropina, IV: intravenosa

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

EA: Concepción y diseño del trabajo, recolección y obtención de resultados, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del manuscrito, redacción del manuscrito, aprobación de su versión final. HM: Análisis e interpretación de datos, revisión crítica del manuscrito, aprobación de su versión final.

## DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitados. La información utilizada está disponible bajo requisición al autor principal.

## APROBACIÓN DE COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN

El artículo científico no requiere aprobación por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos – CEISH/HECAM

## CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial HECAM en Acta #001 de 08 de junio de 2022.

## FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios de los autores.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

## AGRADECIMIENTO:

A mi familia y amigos por ser el motor e inspiración de este trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grossman AB. The Diagnosis and Management of Central Hypoadrenalism. 10 Nov. 2010. J Clin Endocrinol & Metab: 4855-4863. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/11/4855/2835169>
2. Crown A, Lightman Stanford. Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature. Clin Endocrinol (Oxf). Nov 2005; 63(5): 483-492. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16268798/>
3. Bliesener N, Steckelbroeck L, Dlingmuller D. Dose distribution in hydrocortisone replacement therapy has a significant influence on urine free cortisol excretion. Oct 2003. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 44292. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14614652/>
4. Choudhury S, Lightman S, Meeran K. Improving glucocorticoid replacement profiles in adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf), 2019; 367-371. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cen.13999>
5. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2016. 101: 364-389. Available from: <https://mayoclinic.pure.el-sevier.com/en/publications/diagnosis-and-treatment-of-primary-adrenal-insufficiency-an-endoc>
6. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, et al. (2007). Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy base on cross-sectional analysis. J Clin Endocrinol Metab, Oct 2007; 92(10): 3912-22 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17684047/>

7. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, et al. (2012). Mejor perfil de exposición al cortisol-tiempo y resultado en pacientes con insuficiencia suprarrenal: un ensayo aleatorizado prospectivo de una nueva formulación de hidrocortisona de liberación dual. *J Clin Endocrinol Metab*, Feb 2012; 97 (2): 473-481. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22112807/>
8. Løvås K, Gjesdal CG, Christensen M, et al. Terapia de reemplazo de glucocorticoides y farmacogenética en la enfermedad de Addison: efectos sobre el hueso. *Eur J Endocrinol*, Jun 2009; 160 (6): 993-1002. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19282465/>
9. Whitaker MJ, Debono M, Huatan H, Merke D, Wiebke A, Ross RJ. An oral multiparticulate, modified-release, hydrocortisone replacement therapy that provides physiological cortisol exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 80(4): 554-561. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23980724/>
10. Puar THK, Stikkelbroeck NMML, Smans LCCJ, Zelissen PMJ, et al. Adrenal crisis: still a deadly event in the 21st Century. *Am J Med* 2016; 129 (3): 339e1-9. Available from: doi. 10.1016/j.amjmed.2015.08.021.
11. Hashim, Maram; Athar, Syed; Gaba, Waqar Haider. *BMJ Case Rep* ; 14(1)2021 Jan 18. New onset adrenal insufficiency in a patient with COVID-19. MEDLINE | ID: covidwho-1066835. Available from: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/es/covidwho-1066835>
12. Ho W, D. M. (2018). Quality of life in patients with adrenal diseases: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 89: 119. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29672878/>
13. Wiebke, A. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94(4): 1059-67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19349469/>
14. Hussain S, Hussain S, Mohammed R, Karim M, Nazim G. Fasting with adrenal insufficiency: Practical guidance for healthcare professionals managing patients on steroids during Ramadan. *Clin Endocrinol (Oxf)*, Aug 2020; 93(2):87-96. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cen.14250>
15. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Mar;3(3):216-26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25098712/>
16. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991;72: 39-45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1986026/>
17. Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, et al. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 76: 1505-1510. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8501158/>
18. Rice SP, Agarwal N, Bolusani H, et al. (2009). Effects of dehydroepiandrosterone replacement on vascular function in primary and secondary adrenal insufficiency: a randomized crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*. Jun 2009; 94(6): 1966-72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19318448>
19. Srinivasan M, Irving BA, Dhatariya K, et al. Effect of Dehydroepiandrosterone Replacement on Lipoprotein Profile in Hypoadrenal Women. 2009. *J Clin Endocrinol Metab*, 94: 761. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2681274/>
20. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, et al. (2015). High Incidence of Adrenal Crisis in Educated Patients with chronic adrenal insufficiency: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. Feb 2015. Vol. 100 (2): 407-416. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/2/407/2813314>