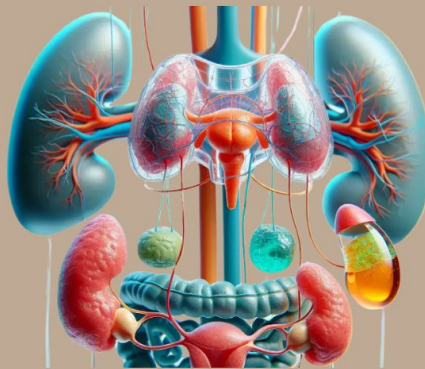


Octubre 2025

Endocrinología Clínica Esencial

Editorial velseris



Nancy Lizbeth Salazar Ramirez
Verónica Johana Morales Márquez



Endocrinología Clínica Esencial

Autores

Nancy Lizbeth Salazar Ramirez

Médico Universidad Técnica de Machala

Médico General

Verónica Johana Morales Márquez

Médico General Universidad Estatal de Guayaquil

Masterado en Calidad y Auditoría Médica Universidad
Tecnológica Particular de Loja

Médico General en Funciones Hospitalarias Hospital
General Guasmo Sur

Índice

Dislipidemias y Resistencia a la Insulina.....5

Nancy Lizbeth Salazar Ramirez

Insuficiencia Adrenal23

Verónica Johana Morales Márquez

Dislipidemias y Resistencia a la Insulina

Nancy Lizbeth Salazar Ramirez

Introducción

La interconexión entre las dislipidemias y la resistencia a la insulina representa una de las piedras angulares en la fisiopatología de las enfermedades cardiometabólicas, constituyendo un desafío creciente para la salud pública a nivel mundial. La resistencia a la insulina, definida como una respuesta subóptima de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, y la dislipidemia, una alteración en los niveles de lípidos y lipoproteínas en sangre, son dos condiciones intrínsecamente ligadas que potencian mutuamente sus efectos deletéreos. Esta sinergia acelera el desarrollo de la aterosclerosis, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y aumenta de forma significativa el riesgo de eventos cardiovasculares adversos.

En los últimos cinco años, la investigación en este campo ha experimentado avances notables, desentrañando con mayor profundidad los mecanismos moleculares que conectan el metabolismo de los lípidos y la glucosa. Se ha consolidado el concepto de la dislipidemia aterogénica, una tríada lipídica caracterizada por hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y un predominio de partículas de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) pequeñas y densas. Esta constelación lipídica es un sello distintivo de los estados de resistencia a la insulina.

El presente capítulo tiene como objetivo proporcionar una revisión exhaustiva y actualizada de la relación entre las dislipidemias y la resistencia a la insulina, abordando los avances más significativos de los últimos cinco años. Se explorarán en detalle los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, las implicaciones clínicas, las estrategias diagnósticas y las últimas tendencias en el manejo terapéutico, desde las modificaciones en el estilo de vida hasta las innovaciones farmacológicas que están

redefiniendo el abordaje de estos pacientes de alto riesgo cardiometabólico. La comprensión integral de esta compleja interacción es fundamental para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas más eficaces en la práctica clínica moderna.

Fisiopatología de la Interrelación entre Resistencia a la Insulina y Dislipidemia

La resistencia a la insulina es el epicentro de un desorden metabólico que reverbera a través de múltiples órganos y sistemas, siendo el metabolismo lipídico uno de los más profundamente afectados. La comunicación bidireccional entre la señalización de la insulina y el tráfico de lípidos crea un círculo vicioso que perpetúa y agrava ambas condiciones.

El Papel Central del Tejido Adiposo Disfuncional, particularmente el visceral

En condiciones fisiológicas, la insulina suprime eficazmente la lipólisis en el tejido adiposo, inhibiendo la enzima lipasa sensible a hormonas (LSH). Sin embargo, en un estado de resistencia a la insulina, esta acción inhibitoria se atenúa. Como resultado, se produce una liberación masiva y sostenida de ácidos grasos libres (AGL) desde los adipocitos. Este fenómeno, conocido como lipotoxicidad, no solo inunda la circulación portal y sistémica, sino que promueve el depósito ectópico de lípidos en órganos como el hígado y el músculo esquelético, perpetuando la resistencia a la insulina a nivel sistémico y convirtiéndose en un evento iniciador clave.

El exceso de AGL que llega al hígado tiene múltiples consecuencias pro-aterogénicas:

- 1. Sobreproducción de VLDL:** Los AGL sirven como sustrato principal para la síntesis de triglicéridos (TG) en el hepatocito. Esto, sumado a un aumento en la expresión de la apolipoproteína B-100 (apoB), conduce a un ensamblaje y secreción incrementada de

lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), ricas en triglicéridos.

2. **Competencia Metabólica:** Los AGL compiten con la glucosa como sustrato energético en el músculo esquelético y el miocardio, exacerbando la resistencia a la insulina a nivel muscular al disminuir la captación y utilización de glucosa.
3. **Gluconeogénesis Hepática:** Los AGL estimulan la gluconeogénesis hepática, contribuyendo a la hiperglucemia, otro factor que agrava la resistencia a la insulina.

La Tríada de la Dislipidemia Aterogénica

El aumento en la producción de VLDL ricas en TG es el evento que desencadena la característica tríada de la dislipidemia aterogénica:

- **Hipertrigliceridemia:** Es la consecuencia directa del aumento de la secreción de VLDL y de una disminución en su aclaramiento, ya que la lipoproteinlipasa (LPL), enzima clave en la hidrólisis de los TG de las VLDL, puede verse saturada o su actividad reducida en estados de resistencia a la insulina.
- **Bajos Niveles de c-HDL:** En un ambiente rico en TG, la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP, por sus siglas en inglés) juega un papel crucial. Esta proteína facilita el intercambio de TG desde las VLDL hacia las partículas de HDL y LDL, a cambio de ésteres de colesterol. Este proceso genera partículas de HDL enriquecidas en triglicéridos, que son un sustrato preferente para la lipasa hepática. La acción de esta enzima resulta en la formación de partículas de HDL más pequeñas y densas, que son rápidamente eliminadas de la circulación por el riñón, llevando a una disminución en la concentración de c-HDL.
- **Predominio de c-LDL Pequeñas y Densas (LDLpd):** De manera análoga a lo que ocurre con las HDL, el

intercambio mediado por la CETP también enriquece a las partículas de LDL con triglicéridos. Estas LDL ricas en TG son posteriormente hidrolizadas por la lipasa hepática, dando lugar a partículas de LDL más pequeñas, densas y altamente aterogénicas. Las LDLpd tienen una mayor capacidad para penetrar el endotelio vascular, una menor afinidad por el receptor de LDL hepático (lo que prolonga su vida media en circulación) y una mayor susceptibilidad a la oxidación, un paso crítico en la formación de la placa de ateroma.

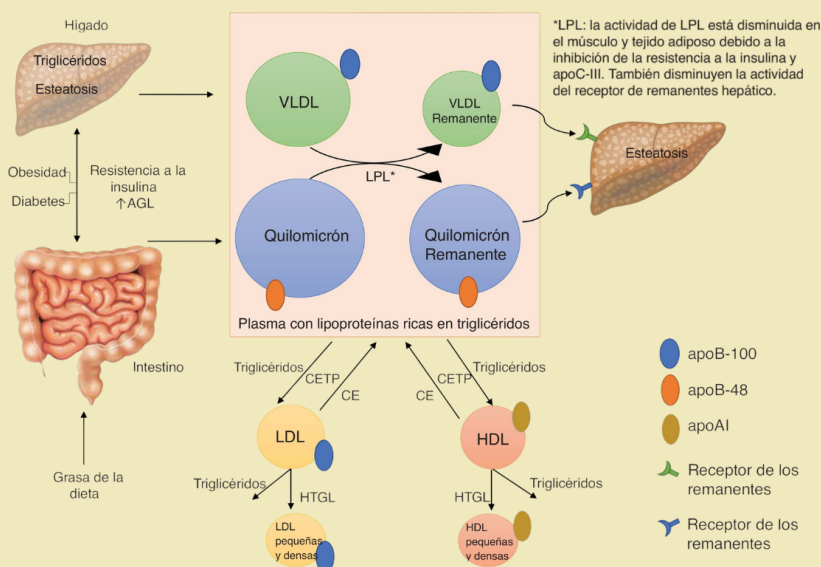


Figura 1. Fisiopatología de la dislipidemia aterogénica en la resistencia a la insulina. El esquema ilustra cómo la resistencia a la insulina conduce a un aumento de ácidos grasos libres (AGL) que estimulan la sobreproducción hepática de VLDL. En circulación, el intercambio de lípidos mediado por la CETP y la remodelación por lipasas dan lugar a la triada característica de hipertrigliceridemia, niveles bajos de c-HDL y un predominio de partículas de LDL pequeñas y densas, altamente aterogénicas. **Fuente:** Viñals et al. (2021). *Clín Investig Arterioscler*, 33(S2).

Nuevos Actores en la Fisiopatología: Inflamación, Microbiota y Genética

La visión de la fisiopatología se ha expandido en los últimos años, incorporando nuevos elementos:

- **Inflamación Crónica de Bajo Grado:** El tejido adiposo disfuncional en la obesidad y la resistencia a la insulina se caracteriza por la infiltración de macrófagos y la secreción de citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6). Estas citoquinas pueden inducir resistencia a la insulina directamente en el hígado y el músculo, y promover un perfil lipídico pro-aterogénico.
- **Microbiota Intestinal:** La evidencia reciente sugiere que la disbiosis intestinal puede contribuir a la resistencia a la insulina y la dislipidemia. Ciertos metabolitos derivados de la microbiota, como el trimetilamina N-óxido (TMAO), se han asociado con un mayor riesgo cardiovascular. Además, alteraciones en la permeabilidad intestinal pueden permitir el paso de lipopolisacáridos (LPS) a la circulación, desencadenando una respuesta inflamatoria sistémica que agrava la resistencia a la insulina.
- **Factores Genéticos y Epigenéticos:** La susceptibilidad a desarrollar dislipidemia aterogénica en el contexto de resistencia a la insulina tiene un componente genético. Polimorfismos en genes que codifican para proteínas clave en el metabolismo lipídico (como LPL, apoB, CETP) pueden modular el fenotipo lipídico. La epigenética, a través de mecanismos como la metilación del ADN y la modificación de histonas, también juega un rol en la regulación de la expresión de genes metabólicos en respuesta a factores ambientales.

Diagnóstico y Evaluación Clínica

El diagnóstico de la dislipidemia asociada a la resistencia a la insulina se basa en la evaluación del perfil lipídico en ayunas, junto con una valoración integral del estado metabólico del paciente. Las guías clínicas más recientes enfatizan la importancia de ir más allá del c-LDL para estratificar adecuadamente el riesgo cardiovascular en estos individuos.

Perfil Lipídico Característico

El diagnóstico se establece ante la presencia de la tríada lipídica, si bien no siempre se presentan todos los componentes simultáneamente:

- **Triglicéridos (TG) elevados:** Generalmente ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L).
- **Colesterol HDL (c-HDL) bajo:** < 40 mg/dL (1.0 mmol/L) en hombres y < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) en mujeres.
- **Colesterol LDL (c-LDL):** Los niveles pueden ser normales o solo ligeramente elevados. Sin embargo, lo crucial es el cambio cualitativo hacia partículas pequeñas y densas, que no se mide en un perfil lipídico estándar.

Debido a la dificultad para medir directamente las LDLpd en la práctica clínica, se han propuesto otros marcadores que reflejan mejor el riesgo asociado a las lipoproteínas aterogénicas:

- **Colesterol no-HDL:** Calculado como Colesterol Total - c-HDL. Es un buen subrogado del número total de partículas aterogénicas (incluye VLDL, remanentes de VLDL y LDL). Un objetivo secundario importante, especialmente cuando los TG están elevados.
- **Apolipoproteína B (apoB):** Cada partícula aterogénica (VLDL, IDL, LDL) contiene una molécula de apoB. Por lo tanto, la medición de apoB proporciona una estimación directa del número total de partículas aterogénicas circulantes y es considerado por muchos expertos como un predictor de riesgo cardiovascular superior al c-LDL, sobre todo en pacientes con resistencia a la insulina.

Evaluación de la Resistencia a la Insulina

Aunque la resistencia a la insulina es un diagnóstico fundamentalmente clínico, existen métodos para su cuantificación:

- **Métodos Clínicos y Antropométricos:** La presencia de obesidad abdominal (perímetro de cintura elevado), acantosis nigricans o hipertensión arterial son indicadores clínicos de una posible resistencia a la insulina.



Figura 2. Manifestaciones clínicas de la resistencia a la insulina: Acantosis Nigricans. El collage muestra la hiperpigmentación y el engrosamiento aterciopelado de la piel en áreas de pliegues (cuello y axilas), un signo cutáneo característico asociado a estados de hiperinsulinismo y resistencia a la insulina.
Fuente: Dr Zubaidi Hj Ahmad. Majalah Pa&Ma. 2023.

- **Índices Sustitutos:** El más utilizado en la práctica clínica es el HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), calculado a partir de la glucosa y la insulina en ayunas:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glucosa (mg/dL)} \times \text{Insulina } (\mu\text{U/mL})}{405}$$

Un valor de HOMA-IR > 2.5-3.0 generalmente se considera indicativo de resistencia a la insulina,

aunque los puntos de corte pueden variar según la población.

Es importante notar que la utilidad del HOMA-IR es limitada en pacientes con disfunción severa de la célula beta o en aquellos bajo tratamiento con insulina exógena, ya que los valores de insulina basal no reflejan de manera fidedigna la sensibilidad periférica a la misma.

- **Ratio Triglicéridos/c-HDL:** Este simple cociente se ha propuesto como un marcador subrogado de resistencia a la insulina y un predictor de riesgo cardiovascular. Un ratio > 3.0 es altamente sugestivo de insulinoresistencia y de un fenotipo de LDLpd.

Finalmente, cabe destacar que el perfil lipídico en ayunas no captura la totalidad del riesgo. El estado de resistencia a la insulina se caracteriza también por una hiperlipidemia postprandial exagerada y prolongada, un factor aterogénico relevante que a menudo se subestima en la práctica clínica habitual.

Estratificación del Riesgo Cardiovascular

La evaluación del paciente no debe limitarse al perfil lipídico. Es mandatorio realizar una estratificación del riesgo cardiovascular global utilizando calculadoras validadas como el SCORE2/SCORE2-OP (en Europa) o la ASCVD Risk Estimator Plus (en Estados Unidos). Estas herramientas integran múltiples factores de riesgo (edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y niveles de colesterol) para estimar el riesgo de un evento cardiovascular a 10 años. En pacientes con diabetes, el riesgo se considera inherentemente alto o muy alto.

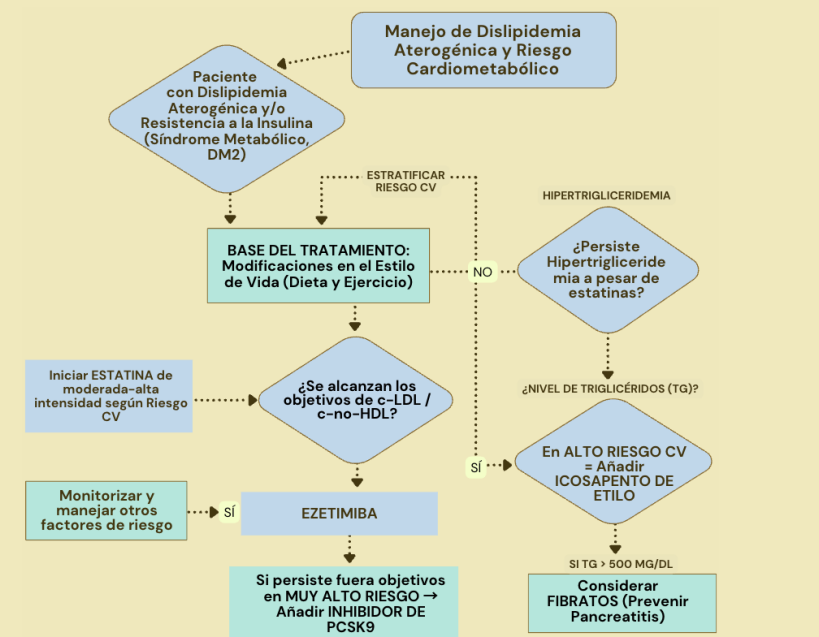
La presencia de potenciadores de riesgo como antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, enfermedad renal crónica, síndrome metabólico, o condiciones inflamatorias crónicas, debe ser considerada para reclasificar al alza el riesgo estimado.

Tabla 1: Prevalencia de Componentes de la Dislipidemia Aterogénica en Adultos con Síndrome Metabólico

Componente Lipídico	Prevalencia Estimada (%)	Rango Reportado (%)
Hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL)	60-80	55-85
c-HDL bajo (<40 mg/dL hombres, <50 mg/dL mujeres)	50-70	45-75
Colesterol no-HDL elevado (>130 mg/dL)	65-85	60-90
Presencia de al menos una alteración lipídica	> 90	88-96

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y estudios de prevalencia globales como el estudio PURE y análisis de la NHANES. Las cifras son estimaciones consolidadas para reflejar el panorama reciente.

Manejo Terapéutico: Un Enfoque Integral



Nota: En pacientes con DM2 y alto riesgo CV, se debe considerar añadir arGLP-1 o iSGLT2 por sus beneficios cardiovasculares y renales probados.

Figura 3. Algoritmo para el manejo de la dislipidemia aterogénica. El diagrama muestra el enfoque terapéutico escalonado. Es crucial considerar fármacos con beneficio cardiovascular probado (arGLP-1, iSGLT2) en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo. **Fuente:** Elaboración propia.

El tratamiento de la dislipidemia aterogénica en el contexto de la resistencia a la insulina debe ser multifactorial, abordando simultáneamente el perfil lipídico, la sensibilidad a la insulina, el peso corporal y otros factores de riesgo cardiovascular.

1. Modificaciones en el Estilo de Vida: La Piedra Angular

Las intervenciones en el estilo de vida son fundamentales y deben ser la primera línea de tratamiento.

• Terapia Nutricional Médica:

- **Restricción Calórica:** Para pacientes con sobrepeso u obesidad, una pérdida de peso sostenida del 5-10% del peso corporal inicial ha demostrado mejorar significativamente la sensibilidad a la insulina, reducir los triglicéridos y aumentar el c-HDL.
- **Calidad de los Carbohidratos:** Se debe priorizar el consumo de carbohidratos complejos, ricos en fibra (granos integrales, legumbres, verduras) y limitar drásticamente los azúcares simples y las bebidas azucaradas, que son potentes estimuladores de la lipogénesis hepática de novo.
- **Grasas Dietéticas:** Se recomienda sustituir las grasas saturadas y trans por grasas monoinsaturadas (aceite de oliva, aguacate, frutos secos) y poliinsaturadas (pescados grasos, semillas). Los ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) han demostrado ser eficaces en la reducción de los triglicéridos.
- **Patrones Dietéticos:** La dieta Mediterránea y la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) son dos patrones alimentarios con

sólida evidencia científica que respaldan sus beneficios en la salud cardiometabólica.

- **Actividad Física:**

- Se recomienda un mínimo de 150 minutos semanales de actividad aeróbica de intensidad moderada (ej. caminar a paso ligero, ciclismo) o 75 minutos de intensidad vigorosa, distribuidos a lo largo de la semana.
- Incorporar ejercicios de resistencia (pesas, bandas elásticas) al menos dos veces por semana ha demostrado mejorar la masa muscular y la sensibilidad a la insulina.
- Reducir el sedentarismo es un objetivo en sí mismo, promoviendo pausas activas durante largos periodos de tiempo sentado.

2. Terapia Farmacológica

Cuando las modificaciones en el estilo de vida no son suficientes para alcanzar los objetivos terapéuticos, se debe iniciar el tratamiento farmacológico.

- **Estatinas:**

- Son el tratamiento de primera línea para la reducción del c-LDL y del riesgo cardiovascular global, incluso si el c-LDL no está marcadamente elevado. Las estatinas han demostrado reducir de forma consistente los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes y síndrome metabólico.
- Tienen un efecto modesto en la reducción de los triglicéridos y en el aumento del c-HDL.
- Se debe iniciar con una estatina de moderada o alta intensidad (ej. atorvastatina, rosuvastatina) dependiendo de la categoría de riesgo cardiovascular del paciente.

- **Ezetimiba:**

- Inhibe la absorción de colesterol a nivel intestinal. Se utiliza en combinación con estatinas cuando no se alcanzan los objetivos de c-LDL, o en monoterapia en pacientes intolerantes a las estatinas.

- **Fibratos:**

- Son agonistas del receptor activado por proliferadores de peroxisomas alfa (PPAR α). Son los fármacos más potentes para reducir los triglicéridos (30-50%) y aumentar el c-HDL (10-20%).
- Su papel en la reducción de eventos cardiovasculares ha sido controvertido. El estudio PROMINENT, finalizado recientemente, evaluó el pemafibrato, un nuevo modulador selectivo de PPAR α (SPPARM α), en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia y c-HDL bajo a pesar del tratamiento con estatinas. Aunque redujo eficazmente los lípidos, no logró reducir los eventos cardiovasculares en la población estudiada, lo que cuestiona de forma significativa el uso de fibratos con el único fin de reducir el riesgo cardiovascular residual en pacientes diabéticos ya tratados con estatinas.
- Actualmente, su uso se considera principalmente en pacientes con hipertrigliceridemia severa (> 500 mg/dL) para prevenir el riesgo de pancreatitis, o en pacientes de muy alto riesgo que persisten con hipertrigliceridemia a pesar de un tratamiento óptimo con estatinas, aunque la evidencia para esta última indicación es menos robusta.

- **Ácidos Grasos Omega-3 de Prescripción:**

- Formulaciones de alta pureza de ácido eicosapentaenoico (EPA), como el icosapento de etilo, han demostrado reducir los eventos

cardiovasculares en pacientes con hipertrigliceridemia y enfermedad cardiovascular establecida o diabetes con otros factores de riesgo, como se demostró en el estudio REDUCE-IT.

- Se recomiendan como terapia adyuvante a las estatinas en pacientes de alto riesgo con triglicéridos entre 135-499 mg/dL.

3. Nuevas Terapias y Enfoques Emergentes

El arsenal terapéutico se ha expandido significativamente en los últimos años, con fármacos que ofrecen potentes reducciones lipídicas y beneficios cardiometabólicos adicionales.

- **Inhibidores de la PCSK9 (iPCSK9):**

- Anticuerpos monoclonales (alirocumab, evolocumab) que aumentan la expresión de los receptores de LDL en el hígado, produciendo reducciones muy potentes del c-LDL (50-60%).
- Se indican en pacientes de muy alto riesgo que no alcanzan los objetivos de c-LDL a pesar de la terapia máxima tolerada con estatinas y ezetimiba.
- **Inclisiran** es una terapia más reciente basada en ARN de interferencia pequeño (siRNA) que inhibe la síntesis de PCSK9 en el hígado. Su principal ventaja es su pauta de administración, con una inyección subcutánea cada 6 meses, lo que mejora la adherencia.

- **Ácido Bempedoico:**

- Es un inhibidor de la ATP-citrato liasa, una enzima que actúa en la vía de síntesis del colesterol en un paso previo al de las estatinas.
- Reduce el c-LDL en un 15-25% y se activa principalmente en el hígado, lo que se asocia con

un menor riesgo de efectos adversos musculares en comparación con las estatinas.

- Es una opción útil para pacientes con intolerancia a las estatinas o como terapia añadida a estas.
- **Terapias Antidiabéticas con Beneficios Lipídicos y Cardiovasculares:**
 - **Agonistas del Receptor de GLP-1 (arGLP-1):** Fármacos como liraglutida, semaglutida y dulaglutida, además de su potente efecto en el control glucémico y la pérdida de peso, han demostrado reducir consistentemente los eventos cardiovasculares. Mejoran el perfil lipídico principalmente a través de la reducción del peso y la mejora de la sensibilidad a la insulina, con efectos notables en la lipemia postprandial.
 - **Inhibidores del Co-transportador Sodio-Glucosa 2 (iSGLT2):** Fármacos como empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina han revolucionado el tratamiento de la DM2 por sus demostrados beneficios cardiovasculares y renales. Sus efectos sobre los lípidos son modestos (pueden aumentar ligeramente el c-LDL y el c-HDL), pero su impacto en la reducción de la adiposidad visceral y la mejora de la función metabólica general contribuye a la reducción del riesgo cardiovascular global.

Tabla 2: Fármacos con Objetivo Primario en Colesterol LDL

Clase de Fármaco	Efecto Lipídico Principal	Mecanismo de Acción	Rol Terapéutico y Consideraciones Clave
Estatinas	↓ c-LDL (20-55%) ↓ TG (10-30%)	Inhibición de la HMG-CoA reductasa	Primera línea indiscutible para la reducción del riesgo cardiovascular (CV).
Ezetimiba	↓ c-LDL (15-20%)	Inhibición de la absorción de colesterol	Terapia de adición a estatinas o alternativa principal en intolerancia.

iPCSK9 / Inclisiran (ej. Alirocumab)	↓↓ c-LDL (50-60%)	Aumentan la depuración de LDL hepática	Terapia de alta potencia para pacientes de muy alto riesgo no en objetivos.
Ácido Bempedoico	↓ c-LDL (15-25%)	Inhibición de la ATP-citrato liasa	Opción clave en intolerancia a estatinas por bajo riesgo de efectos musculares.

Fuente: Elaboración propia basada en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC/EAS, 2019-2023) y del Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC, 2018-2022), así como en los datos de los principales ensayos clínicos de la especialidad (ej. REDUCE-IT, PROMINENT).

Tabla 3: Terapias Adicionales y con Beneficios Cardiometabólicos

Clase de Fármaco	Efecto Lipídico Principal	Mecanismo de Acción	Rol Terapéutico y Consideraciones Clave
Omega-3 (Icosapento de Etilo)	↓TG (20-30%) ²	Reduce la síntesis de VLDL en el hígado ³	Beneficio CV demostrado en pacientes de alto riesgo con TG elevados (Estudio REDUCE-IT) ⁴ .
Fibratos (ej. Pemafibrato)	↓↓TG (30-50%) ⁵	Activación del receptor PPARα ⁶	Indicación: Hipertrigliceridemia severa. Sin beneficio CV añadido a estatinas (Estudio PROMINENT) ⁷ .
Agonistas de GLP-1	Efecto indirecto (↓TG) ⁸	Activación del receptor de GLP-1 ⁹	Beneficio CV y pérdida de peso probados. El efecto lipídico es secundario ¹⁰ .
Inhibidores de SGLT2	Efecto modesto ¹¹	Inhibición del cotransportador SGLT2 ¹²	Beneficio CV y renal robusto. Su indicación es independiente del perfil lipídico ¹³ .

Fuente: Elaboración propia basada en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC/EAS, 2019-2023) y del Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC, 2018-2022), así como en los datos de los principales ensayos clínicos de la especialidad (ej. REDUCE-IT, PROMINENT).

Conclusiones y Perspectivas Futuras

La relación simbiótica y perjudicial entre la dislipidemia y la resistencia a la insulina sigue siendo un área de intensa investigación y un objetivo terapéutico primordial. Los avances de los últimos cinco años han reforzado la necesidad de un enfoque holístico que vaya más allá del control aislado del c-LDL. La estratificación del riesgo

basada en marcadores como el colesterol no-HDL y la apoB, junto con la consideración de la resistencia a la insulina, permite una personalización más precisa del tratamiento.

Las modificaciones en el estilo de vida continúan siendo la base insustituible del manejo. Sin embargo, el panorama farmacológico se ha enriquecido con terapias innovadoras que no solo corrigen las alteraciones lipídicas, sino que también abordan componentes clave de la fisiopatología subyacente, como la obesidad y la disfunción metabólica. La integración de fármacos como los arGLP-1 y los iSGLT2 en el algoritmo de tratamiento de pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular ha marcado un cambio de paradigma.

El futuro se dirige hacia una medicina de precisión aún mayor. La investigación en genética, transcriptómica y metabolómica busca identificar nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas. Terapias dirigidas a la inflamación, la función del tejido adiposo y la modulación de la microbiota intestinal se encuentran en diversas fases de desarrollo. La comprensión continua de los mecanismos moleculares que conectan el metabolismo de los lípidos y la glucosa será clave para desarrollar estrategias que contrarresten esta interacción patológica y así reducir de forma efectiva la carga global de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Bibliografía

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e1143.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.

3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337.
4. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S158-S190.
5. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al; PROMINENT Investigators. Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1933-1945.
6. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.
7. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-1519.
8. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023;388(15):1353-1364.
9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. (Aunque es de 2016, su impacto sigue siendo fundamental en las guías actuales).
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. (Similar a LEADER, es una referencia clave para las guías posteriores a 2019).
11. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus

Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. Endocr Pract. 2023;29(5):305-340.

12. Toth PP, Patti AM, Giglio RV, et al. Management of statin-intolerant patients: a position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). Prog Cardiovasc Dis. 2020;63(2):170-185.
13. Fan J, Wang J, Zhang H, et al. The role of gut microbiota in dyslipidemia. Metabolism. 2022;137:155325.

Insuficiencia Adrenal

Verónica Johana Morales Márquez

Introducción y Clasificación

La insuficiencia adrenal (IA) es un trastorno endocrino que resulta de la producción insuficiente de glucocorticoides (principalmente cortisol) por la corteza suprarrenal, con o sin una deficiencia concomitante de mineralocorticoides (aldosterona) y andrógenos suprarrenales (1). Esta condición es potencialmente mortal, especialmente durante períodos de estrés fisiológico agudo, si no se diagnostica y trata adecuadamente (2).

La homeostasis del estrés en el organismo es mantenida por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS). En condiciones normales, el hipotálamo libera la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que estimula a la hipófisis anterior a secretar la hormona adrenocorticotropa (ACTH). La ACTH actúa sobre la corteza suprarrenal para inducir la síntesis y liberación de cortisol. El cortisol ejerce una retroalimentación negativa crucial a nivel hipotalámico e hipofisario, regulando así su propia producción (3).

La IA se clasifica según el nivel de la disfunción dentro de este eje:

1. **Insuficiencia Adrenal Primaria (IAP):** Conocida históricamente como enfermedad de Addison, se debe a la destrucción o disfunción de la propia corteza suprarrenal. Este proceso patológico afecta a las tres capas de la corteza (zona glomerulosa, fasciculada y reticular), resultando en una deficiencia combinada de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos suprarrenales (4).
2. **Insuficiencia Adrenal Central (IAC):** Este término agrupa la deficiencia de ACTH (IA secundaria, debida a patología hipofisaria) y la deficiencia de CRH (IA

terciaria, debida a patología hipotalámica). En la práctica clínica, la distinción entre secundaria y terciaria es a menudo académica, ya que el resultado funcional es una estimulación insuficiente de una corteza suprarrenal intrínsecamente sana (5).

- Una distinción fisiopatológica clave es que, en la IAC, la producción de aldosterona (regulada principalmente por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, SRAA) suele estar preservada. Sin embargo, la hiponatremia puede ocurrir debido a una alteración en la excreción de agua libre mediada por la deficiencia de cortisol (3).

La importancia clínica de la IA se ha intensificado en los últimos años, no solo por la necesidad de optimizar el reemplazo fisiológico para mejorar la calidad de vida, sino también por el reconocimiento de la Insuficiencia Adrenal Inducida por Glucocorticoides (IAG) como la causa más prevalente de IA en general (1).

Epidemiología

La prevalencia de la IA varía drásticamente según su etiología.

La Insuficiencia Adrenal Primaria (IAP) es una enfermedad rara. En países occidentales, la prevalencia de la enfermedad de Addison autoinmune se estima entre 9 y 14 casos por 100.000 habitantes (6,7). La incidencia anual se ha mantenido estable en aproximadamente 0.6 casos por 100.000 personas al año (7). Existe un claro predominio femenino y la edad de diagnóstico más frecuente es entre la tercera y quinta década de la vida (4). A nivel mundial, la tuberculosis sigue siendo una causa principal, lo que altera estas cifras en regiones endémicas (2).

La Insuficiencia Adrenal Central (IAC) es significativamente más común. Las causas estructurales (p.ej., tumores hipofisarios y su tratamiento) tienen una prevalencia estimada de 150-280 casos por millón de habitantes (5). Sin embargo, estas cifras son eclipsadas por la Insuficiencia

Adrenal Inducida por Glucocorticoides (IAG). Se estima que al menos el 1% de la población general en países como el Reino Unido utiliza glucocorticoides (GC) orales a largo plazo (1). La supresión del eje HHS es una complicación dependiente de la dosis, duración y potencia del GC, pero la evidencia reciente subraya que el riesgo es significativo incluso con GC inhalados, intraarticulares o tópicos de alta potencia (1,8). La IAG es, por tanto, la causa más frecuente de IA en la práctica clínica.

Etiología y Fisiopatología

Insuficiencia Adrenal Primaria (IAP)

La IAP resulta de la destrucción progresiva de la corteza suprarrenal. Para que la IA sea clínicamente manifiesta, más del 90% de la corteza debe estar destruida (4).

Adrenalitis Autoinmune

En el mundo desarrollado, la adrenalitis autoinmune es la causa predominante, representando entre el 80% y el 90% de los casos (7). Es un proceso órgano-específico mediado por células T y autoanticuerpos. El antígeno diana principal es la enzima 21-hidroxilasa (Ac-21OH), un marcador sérico clave para el diagnóstico etiológico (4).

La adrenalitis autoinmune puede presentarse de forma aislada o como parte de un Síndrome Poliglandular Autoinmune (SPA):

- **SPA tipo 1 (APS-1):** Una rara enfermedad monogénica autosómica recesiva (mutación del gen AIRE) de inicio en la infancia. Se caracteriza por la tríada de candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison.
- **SPA tipo 2 (APS-2 o Síndrome de Schmidt):** Más común, de inicio en la edad adulta. Se define por la presencia de IAP autoinmune junto con enfermedad tiroidea autoinmune (Enfermedad de Graves o Tiroiditis de Hashimoto) y/o diabetes mellitus tipo 1 (7).

Causas Infecciosas

A nivel mundial, la tuberculosis (TBC) sigue siendo la causa infecciosa más común de IAP (2). La TBC provoca una destrucción granulomatosa caseificante bilateral de las glándulas suprarrenales. En la tomografía computarizada (TC), esto puede manifestarse como agrandamiento suprarrenal en la fase aguda, seguido de atrofia y calcificaciones en la fase crónica (5).



Figura 2. Tomografía Computarizada (TC) abdominal que muestra agrandamiento suprarrenal bilateral con calcificaciones (círculos), un hallazgo característico de la adrenalitis tuberculosa crónica. **Fuente:** Balsach Solé, A., Oms Bernat, L. M., Garrido Romero, M., Mato Ruiz, R., & Sala-Pedros, J. (2011)

Otras infecciones, como las micosis profundas (histoplasmosis, paracoccidioidomicosis) y, en pacientes con SIDA, las infecciones por citomegalovirus (CMV) o *Mycobacterium avium*, también son causas reconocidas (5).

Causas Iatrogénicas y Farmacológicas

Una etiología emergente y de creciente importancia es la adrenalitis inducida por Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario (ICIs), como los anti-PD-1 (p.ej., nivolumab, pembrolizumab) y anti-CTLA-4 (p.ej., ipilimumab) (9).

Estos fármacos, al potenciar la respuesta inmunitaria contra tumores, pueden causar eventos adversos relacionados con el sistema inmune (irAEs). Una revisión sistemática de 2025 sobre esta toxicidad destacó que la IA inducida por ICI (que puede manifestarse como adrenalitis primaria o, más comúnmente, como hipofisitis causando IA secundaria) a menudo se presenta con síntomas inespecíficos (fatiga 67%, náuseas 28%), lo que conduce a retrasos diagnósticos (9). La recuperación de la función adrenal es infrecuente.

Otros fármacos pueden inhibir directamente la esteroidogénesis (p.ej., ketoconazol, etomidato, metirapona) o ser adrenolíticos (mitotano) (5).

Causas Genéticas

En la población pediátrica, las causas genéticas son la etiología más frecuente de IAP (10).

- **Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC):** Es el grupo más común de trastornos pediátricos de IAP. Son defectos autosómicos recesivos en las enzimas esteroidogénicas. El déficit de 21-hidroxilasa representa >90% de los casos. La enzima defectuosa impide la síntesis de cortisol y aldosterona, derivando los precursores hacia la vía androgénica, lo que causa virilización en mujeres y crisis de pérdida de sal en recién nacidos (11).
- **Adrenoleucodistrofia (ALD):** Un trastorno ligado al cromosoma X que afecta al metabolismo de los ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA), llevando a su acumulación en el sistema nervioso (desmielinización) y la corteza suprarrenal (IAP). La IAP puede preceder en años a la aparición de síntomas neurológicos (10).

Tabla 1. Etiologías Principales de la Insuficiencia Adrenal Primaria (IAP)

Categoría Etiológica	Causas Específicas	Notas Clínicas Relevantes (2020-2025)
Autoinmune	Adrenalitis autoinmune (Enf. de Addison)	Causa >80% en países desarrollados (7). Asociada a Ac-21OH. Buscar otras autoinmunidades (SPA-1, SPA-2).
	Síndromes Poliglandulares Autoinmunes	
Infecciosa	Tuberculosis (TBC)	Causa principal en países en desarrollo (2). Glándulas agrandadas o calcificadas en TC.
	Fúngicas (Histoplasmosis, Coccidioidomicosis)	Considerar en pacientes inmunocomprometidos o de zonas endémicas.
	VIH/SIDA (CMV, <i>M. avium</i>)	
Iatrogénica	Inhibidores de Puntos de Control (ICIs)	Etiología emergente y creciente (9). Requiere alta sospecha en pacientes oncológicos. Puede ser IAP o IAC (hipofisitis).
	Fármacos inhibidores de esteroidogénesis	Etomidato (infusión única puede suprimir), Ketoconazol, Mitotano.
Genética	Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC)	Causa más común de IAP en pediatría (10, 11). Tamizaje neonatal de 17-OHP.
	Adrenoleucodistrofia (ALD)	Ligada al X. IAP puede preceder a los síntomas neurológicos. Medir VLCFA.
Otras	Hemorragia / Infarto Adrenal Bilateral	(Sínd. de Waterhouse-Friderichsen, sepsis, anticoagulación, SAF).
	Metástasis / Infiltración	Cáncer de pulmón, mama, melanoma. Infiltración por amiloidosis, hemocromatosis.

Fuente: Sintetizado por el autor a partir de revisiones recientes (2, 4, 7, 9, 10).

Insuficiencia Adrenal Central (IAC)

La IAC es el resultado de una producción inadecuada de ACTH (secundaria) o CRH (terciaria).

Insuficiencia Adrenal Inducida por Glucocorticoides (IAG)

Como se mencionó, esta es la causa más común de IAC y de IA en general (1,8). La administración crónica de GCs exógenos suprime el eje HHS. La supresión depende de la dosis (p.ej., >5 mg/día de prednisona o equivalente), la duración (>4 semanas) y el momento de la administración (dosis nocturnas son más supresivas) (1). Sin embargo, la guía conjunta de la Sociedad Europea de Endocrinología (ESE) y la Endocrine Society de 2024 sobre IAG enfatiza que la supresión puede ocurrir con cualquier vía de administración, incluyendo altas dosis inhaladas, inyecciones epidurales o intraarticulares repetidas, y GCs tópicos de alta potencia (1,8). La recuperación del eje tras la retirada de los GCs es variable y puede durar meses o incluso años (12).

Patología Hipofisaria e Hipotalámica

Cualquier lesión que comprima, infiltre o destruya la hipófisis o el hipotálamo puede causar IAC. Las causas más comunes incluyen:

- **Tumores:** Adenomas hipofisarios (especialmente macroadenomas) y craneofaringiomas. son las causas más comunes.

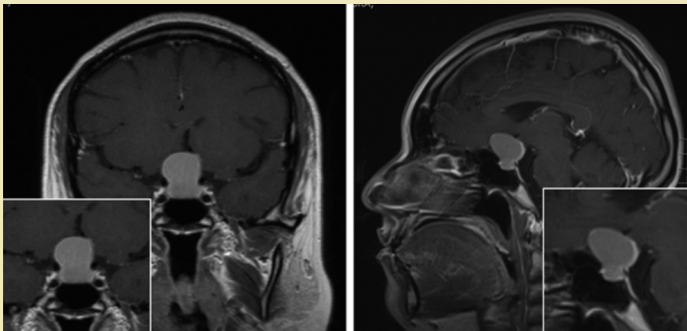


Figura 3. Resonancia Magnética (RM) en cortes coronal (izquierda) y sagital (derecha) que muestra un macroadenoma hipofisario (masa blanca) con extensión supraselar, una causa principal de Insuficiencia Adrenal Central (IAC). **Fuente:** García-Sáenz, M., Uribe-Cortés, D., González-Virla, B., Mendoza-Zubieta, V., & Vargas-Ortega, G. (2019)

- **Tratamiento de Tumores:** La cirugía transesfenoidal y la radioterapia craneal son causas iatrogénicas frecuentes de hipopituitarismo, incluyendo IAC.
- **Apoplejía Hipofisaria:** Infarto o hemorragia de la hipófisis.
- **Síndrome de Sheehan:** Necrosis hipofisaria posparto debida a hipotensión severa.
- **Condiciones Infiltrativas/Inflamatorias:** Hipofisitis (linfocítica, granulomatosa, o inducida por ICIs), sarcoidosis, hemocromatosis.

Manifestaciones Clínicas

Los síntomas de la IA suelen ser inespecíficos, insidiosos y crónicos, lo que a menudo retrasa el diagnóstico (5).

Síntomas Comunes (IAP e IAC):

- Fatiga crónica, debilidad, malestar general.
- Anorexia y pérdida de peso (más prominente en IAP).
- Síntomas gastrointestinales: Náuseas, vómitos, dolor abdominal crónico.
- Síntomas neuropsiquiátricos: Depresión, irritabilidad, confusión.
- Mialgias y artralgias.
- Hipotensión ortostática y mareos.

Mientras que los síntomas anteriores son compartidos, el sello distintivo de la Insuficiencia Adrenal Primaria es la hiperpigmentación (ver Figura 1). Esta es causada por los niveles marcadamente elevados de ACTH (y su precursor POMC), que estimulan los melanocitos. Afecta prominentemente áreas expuestas al sol, pliegues (como las

líneas palmares), cicatrices recientes y mucosas, como la bucal y labial. En contraste, los pacientes con IAC suelen presentar palidez debido a la deficiencia de ACTH.



Figura 1. Hiperpigmentación de la mucosa bucal y labial en un paciente con Insuficiencia Adrenal Primaria (Enfermedad de Addison). **Fuente:** Rivera, F., & Fajardo, A. (2024)

Las diferencias clínicas y bioquímicas cruciales entre IAP e IAC se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2. Comparación de Hallazgos Clínicos y Bioquímicos: IAP vs. IAC

Característica	Insuficiencia Adrenal Primaria (IAP)	Insuficiencia Adrenal Central (IAC)
Fisiopatología	Destrucción de la corteza suprarrenal	Deficiencia de ACTH / CRH
Producción de ACTH	Elevada (pérdida de retroalimentación)	Baja o inapropiadamente normal
Pigmentación (Piel/Mucosas)	Hiperpigmentación (Exceso de POMC/MSH)	Ausente (Puede haber palidez)
Deficiencia Mineralocorticoide	Presente (Destrucción zona glomerulosa)	Ausente (Eje SRAA intacto)
Sodio (Na+) Sérico	Hiponatremia (Pérdida renal de Na+)	Hiponatremia (SIADH-like por déficit de cortisol)
Potasio (K+) Sérico	Hiperkalemia	Normal

Renina Plasmática	Elevada (compensatoria)	Normal
Otros déficits hormonales	Puede asociarse a otras autoinmunidades (APS-2)	A menudo asociado a panhipopituitarismo (déficit TSH, LH/FSH)

Fuente: Sintetizado por el autor a partir de (3, 5, 7).

La Crisis Adrenal Aguda es la manifestación más grave. Se presenta como un shock distributivo (vasodilatación) e hipovolémico, refractario a fluidos y vasopresores, hasta que se administra hidrocortisona. Frecuentemente se acompaña de dolor abdominal agudo ("abdomen agudo"), fiebre, náuseas, vómitos, confusión, hipoglucemia y colapso cardiovascular (16).

Diagnóstico: Un Enfoque Contemporáneo

El diagnóstico de IA requiere demostrar una producción de cortisol inadecuadamente baja.

Pruebas de Cribado (Screening)

La primera prueba debe ser un cortisol sérico matutino (idealmente entre 8:00 y 9:00 AM).

- Un cortisol matutino $>18 \mu\text{g/dL}$ (500 nmol/L) generalmente excluye la IA (excepto en pacientes con aumento de CBG, como en el embarazo o uso de estrógenos) (2, 5).
- Un cortisol matutino $<3\text{--}5 \mu\text{g/dL}$ ($100\text{--}140 \text{ nmol/L}$) es altamente sugestivo de IA y, en el contexto clínico adecuado, justifica iniciar el tratamiento mientras se realizan pruebas etiológicas (5).
- La "zona gris" (entre 5 y $18 \mu\text{g/dL}$) carece de especificidad y sensibilidad, requiriendo pruebas de estimulación dinámicas (1).

Pruebas de Estimulación Dinámica

Prueba de Estimulación con ACTH (Cosintropina) (SST)

El SST es la prueba de elección para el diagnóstico de IAP y se usa ampliamente para la IAC (1).

- **Protocolo Estándar (250 µg):** Se administra una dosis suprafisiológica de 250 µg de cosintropina (ACTH sintética) IV o IM. Se miden los niveles de cortisol basal (tiempo 0) y a los 30 y/o 60 minutos.
- **Interpretación y Puntos de Corte (Actualización Crítica 2020-2025):**
 - El punto de corte tradicional para una respuesta normal (pico de cortisol) era ≥ 18 µg/dL (500 nmol/L) (5).
 - ¡Obsoleto! Este punto de corte se basó en ensayos de cortisol antiguos (policlonales). Los ensayos modernos (inmunoensayos de segunda generación y, el estándar de oro, LC-MS/MS) son mucho más específicos (13).
 - Estudios recientes (2021-2022) han demostrado que usar 18 µg/dL con ensayos modernos conduce a una alta tasa de falsos positivos (sobrediagnóstico de IA) (13, 14).
 - Los nuevos puntos de corte propuestos, aunque varían según el ensayo específico (p.ej., Abbott, Roche, Siemens), se sitúan más bajos. Por ejemplo, estudios sugieren que un pico de 14.5 µg/dL (400 nmol/L) o 15.5 µg/dL (430 nmol/L) puede ser más apropiado para los ensayos actuales (13, 14). Los clínicos deben conocer los puntos de corte validados para su laboratorio local.
- En la IAP establecida, la respuesta es plana (pico < 18 µg/dL e inferior a los nuevos cutoffs).
- En la IAC crónica, la corteza suprarrenal se atrofia por falta de estimulación de ACTH y tampoco responde. Sin embargo, en la IAC de inicio reciente, el SST de 250 µg puede dar un falso negativo (respuesta normal), ya que la glándula aún no está atrófica (2).

Pruebas para IAC (Eje Central)

- **Prueba de Hipoglucemia Insulínica (ITT):** Históricamente el "estándar de oro" para evaluar la integridad de todo el eje HHS (el estrés hipoglucémico induce la liberación de CRH y ACTH). Es riesgoso (requiere supervisión médica estrecha, contraindicado en enfermedad cardiovascular o epilepsia) y se usa raramente (5).
- **Prueba de Metirapona:** La metirapona bloquea la 11-beta-hidroxilasa (paso final de cortisol). En un eje sano, la caída de cortisol estimula la ACTH, acumulando el precursor 11-desoxicortisol. Es una prueba robusta pero engorrosa.

Diagnóstico Etiológico (Diferenciación)

Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico de IA, se debe determinar la etiología:

1. Medición de ACTH Plasmática (Matutina):

- **ACTH elevada (>2 veces el límite superior):** Confirma IAP.
- **ACTH baja o "inapropiadamente normal":** Confirma IAC. (Un cortisol de 3 µg/dL debería provocar una ACTH >100 pg/mL; si la ACTH es 10 pg/mL, es central).

2. Estudio de IAP:

- **Anticuerpos anti-21-hidroxilasa (Ac-21OH):** Si positivos, confirman etiología autoinmune (7).
- **Renina y Aldosterona:** En IAP, la Renina estará alta y la Aldosterona baja (debido al déficit de mineralocorticoides) (5).
- **TC Suprarrenal:** Para evaluar morfología (atrofia en autoinmune; agrandamiento/calcificación en TBC, hemorragia, metástasis).

- **VLCFA (Ácidos Grasos de Cadena Muy Larga):** Medir en todos los hombres con IAP sin Ac-21OH positivos, para descartar Adrenoleucodistrofia (10).

3. Estudio de IAC:

- **RM Hipofisaria/Hipotalámica (con gadolinio):** Esencial para buscar lesiones de masa (adenomas), infiltración (hipofisitis) o signos de apoplejía (5).
- **Panel hipofisario completo:** Evaluar TSH/T4L, LH/FSH y testosterona/estradiol, GH/IGF-1, y prolactina, para descartar panhipopituitarismo.

Manejo y Tratamiento

El tratamiento de la IA es un reemplazo hormonal de por vida. Los objetivos son:

- Replicar la secreción fisiológica de cortisol.
- Evitar los síntomas de insuficiencia y la crisis adrenal.
- Evitar los efectos secundarios del sobretratamiento (Cushing iatrogénico).
- Mantener una calidad de vida normal.

Reemplazo de Glucocorticoides (GC)

La Hidrocortisona (cortisol bioidéntico) es el fármaco de elección debido a su vida media corta, que permite imitar mejor el ritmo circadiano (5).

- **Dosis Estándar:** 15-25 mg/día en el adulto promedio, divididos en 2 o 3 dosis.
- **Pauta:** La dosis mayor debe administrarse al despertar (p.ej., 10-15 mg), y la(s) siguiente(s) dosis al mediodía y/o media tarde (p.ej., 5 mg y 2.5 mg) (2). Se debe evitar la administración nocturna para preservar el ciclo sueño-vigilia.
- **Monitorización:** Es clínica. No se recomiendan mediciones rutinarias de cortisol sérico (curvas de

cortisol). Se monitoriza el peso, la presión arterial, la energía y la aparición de signos cushingoides (rubor, estrías, aumento de peso central).

Alternativas:

- **Prednisona/Prednisolona:** 5-7.5 mg/día (dosis única matutina). Vida media más larga, más conveniente, pero menos fisiológica.
- **Dexametasona:** 0.5-0.75 mg/día. Vida media muy larga, alto riesgo de Cushing iatrogénico y supresión. No se recomienda de rutina (5).

Reemplazo de Mineralocorticoides (Solo en IAP)

Se requiere en la mayoría de los pacientes con IAP para prevenir la pérdida de sodio, la hiperkalemia y la hipotensión.

- **Fármaco: Fludrocortisona** (0.05-0.2 mg/día, dosis única matutina) (5).
- **Monitorización:** Clínica (presión arterial ortostática, edema, apetito por la sal) y bioquímica (Na^+ y K^+ séricos). El parámetro de monitorización más sensible es la actividad de renina plasmática (ARP). El objetivo es mantener la ARP en el rango normal-alto (2, 5). Una ARP suprimida indica sobretratamiento (riesgo de HTA, hipokalemia), mientras que una ARP muy elevada indica infratratamiento.

Reemplazo de Andrógenos (Opcional)

En mujeres con IAP (que pierden la fuente suprarrenal de DHEA), se puede considerar el reemplazo con DHEA (25-50 mg/día) si presentan baja libido, estado de ánimo deprimido o fatiga persistente a pesar de un reemplazo óptimo de GC y mineralocorticoides (2, 17).

Avances Recientes en Terapia

La terapia estándar con hidrocortisona (HC) convencional crea picos suprafisiológicos y valles de hipocortisolismo, lo

que se asocia con peor calidad de vida y comorbilidades metabólicas (17).

- **Hidrocortisona de Liberación Modificada (DR-HC / MR-HC):** Formulaciones (p.ej., Plenadren®, Chronocort®) diseñadas para una sola toma matutina. Liberan HC de forma bifásica, imitando el pico matutino de cortisol y manteniéndolo durante el día, con niveles bajos por la noche.
- **Evidencia Reciente:** Un estudio de 2025 (15) demostró que el cambio de HC convencional a DR-HC en pacientes con IAP mejoró significativamente los perfiles inflamatorios e inmunes séricos. Aunque los datos sobre mejoría metabólica (peso, glucosa) son mixtos, muchos pacientes reportan mejoría en la calidad de vida (15, 17).
- **Bombas de Infusión Subcutánea de HC:** En investigación, representan el intento más fisiológico de reemplazo, similar a las bombas de insulina.

Crisis Adrenal: Prevención y Manejo

La crisis adrenal es una emergencia endocrinológica con alta mortalidad si no se trata (16).

Prevención: La Clave del Manejo

La prevención se basa en la educación del paciente y la implementación de "Reglas de Días de Enfermedad" (Sick Day Rules).

Puntos Clave de Educación (16):

1. **Identificación:** El paciente debe llevar siempre una tarjeta de alerta médica o un brazalete.
2. **Kit de Emergencia:** El paciente debe poseer (y saber usar) un kit que contenga 100 mg de hidrocortisona inyectable (IM/SC), jeringas y solución salina.
3. **Cuándo Inyectar:** El kit se usa si el paciente tiene vómitos persistentes, diarrea severa, un trauma mayor,

o si se encuentra demasiado enfermo para tomar la medicación oral. Tras la inyección, debe acudir a emergencias (16).

Tabla 3. Guía de Dosis de Estrés (Reglas de Enfermedad) para Adultos con IA

Nivel de Estrés / Condición	Ajuste de Dosis de Glucocorticoide Oral	Acción Adicional
Estrés Menor (Resfriado leve, sin fiebre)	Dosis habitual.	Monitorizar.
Estrés Moderado (Fiebre 38-39°C, infección leve, procedimiento dental)	Doblar (2x) la dosis oral habitual hasta la recuperación (1-2 días).	(16)
Estrés Alto (Fiebre >39°C, gastroenteritis leve, antibióticos)	Triplicar (3x) la dosis oral habitual.	(16)
Estrés Severo / Vía Oral Comprometida (Vómitos persistentes, diarrea severa, cirugía menor programada)	Inyectar 100 mg de Hidrocortisona IM.	Acudir a emergencias inmediatamente (16).
Cirugía Programada		
Menor (Endoscopia)	25 mg IV/IM al inicio.	(5)
Moderada (Colecistectomía)	50-75 mg/24h por 1-2 días.	(5)
Mayor (Cardíaca, Abdominal)	100 mg IV bolo, seguido de 200 mg/24h (infusión o 50 mg c/6h) por 2-3 días.	(5, 16)

Fuente: Adaptado de las guías de la Endocrine Society (5) y revisiones de manejo de crisis (16).

Manejo de la Crisis Adrenal Aguda

En un paciente con sospecha de crisis adrenal (hipotensión/shock refractario, náuseas, dolor abdominal, hiponatremia/hiperkalemia):

1. **¡NO RETRASAR EL TRATAMIENTO!** Tomar muestras de sangre para cortisol, ACTH y electrolitos, pero no esperar los resultados.
2. **Bolo de GC:** Administrar 100 mg de Hidrocortisona IV o IM en bolo inmediatamente (16).

3. **Fluidoterapia Agresiva:** Iniciar 1-2 Litros de Suero Salino 0.9% en la primera hora (los pacientes tienen depleción de volumen severa).
4. **Soporte:** Corregir hipoglucemia (Dextrosa IV) y anomalías electrolíticas.
5. **Mantenimiento:** Continuar con 200 mg de Hidrocortisona cada 24 horas, administrados como infusión continua o 50 mg IV/IM cada 6 horas (16).
6. **Buscar y Tratar el Desencadenante:** Iniciar antibióticos empíricos si se sospecha infección.

Una vez que el paciente está estable y el desencadenante está controlado (usualmente 24-48h), la dosis de hidrocortisona se reduce gradualmente hasta la dosis de mantenimiento oral.

Manejo de la Insuficiencia Adrenal Inducida por Glucocorticoides (IAG)

Esta es la forma más común y, paradójicamente, a menudo la peor manejada de IA (1).

Diagnóstico: El diagnóstico es complejo. Los síntomas de IA (fatiga, mialgias) se solapan con los síntomas de la enfermedad subyacente (p.ej., artritis reumatoide) y con el "síndrome de abstinencia de glucocorticoides" (que ocurre incluso con un eje HHS recuperado) (1).

Guía ESE/ES 2024 (1):

- **Evaluación del Riesgo:** La guía de 2024 recomienda evaluar la función del eje HHS en pacientes con alto riesgo de supresión (p.ej., dosis >5mg prednisona por >4 semanas, pacientes cushingoides).
- **Prueba de Elección:** Se recomienda el SST (Prueba de ACTH). Un cortisol matutino basal es una alternativa de cribado (1).

Manejo del Destete (Tapering):

El desafío es retirar el GC exógeno permitiendo que el eje HHS se recupere (8).

1. **Reducción Rápida a Dosis Fisiológica:** Reducir la dosis de GC (p.ej., prednisona) relativamente rápido hasta alcanzar una dosis fisiológica (p.ej., 5 mg/día de prednisona o 20 mg/día de hidrocortisona).
2. **Reducción Lenta:** Una vez en dosis fisiológica, el destete debe ser *extremadamente* lento, ya que el eje tarda meses en despertar (p.ej., reducir 1 mg de prednisona por mes) (8).
3. **Educación:** Durante *todo* el proceso de destete (y hasta 12 meses después de la suspensión), el paciente debe ser considerado en riesgo de IA. Debe seguir las "Reglas de Días de Enfermedad" y recibir dosis de estrés para procedimientos (1).

Pronóstico y Calidad de Vida

A pesar de la terapia de reemplazo, la IA sigue asociada con una morbilidad y mortalidad significativas.

- **Mortalidad:** Múltiples estudios de cohorte confirman que los pacientes con IAP (Enfermedad de Addison) tienen un exceso de mortalidad, con un riesgo 2-3 veces mayor que la población general (17).
- **Causas de Muerte:** Las principales causas de exceso de mortalidad son las crisis adrenales agudas, las infecciones (los pacientes tienen una inmunidad sutilmente alterada) y las enfermedades cardiovasculares (posiblemente por el reemplazo no fisiológico de GC) (17).
- **Calidad de Vida (QoL):** La QoL en pacientes con IA está frecuentemente reducida, incluso en aquellos con tratamiento estándar (17). La fatiga crónica, la depresión y la disfunción sexual (en mujeres) son comunes. Esta brecha en la QoL es el principal

impulsor de la investigación de nuevas terapias, como la DR-HC y las bombas de cortisol (15, 17).

Conclusiones y Direcciones Futuras

La Insuficiencia Adrenal es una condición endocrina grave cuya prevalencia está aumentando, impulsada por el uso generalizado de glucocorticoides exógenos y nuevas terapias iatrogénicas como los ICIs. El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha y una interpretación moderna de las pruebas de estimulación, reconociendo la obsolescencia de los puntos de corte históricos del cortisol.

El pilar del manejo sigue siendo el reemplazo hormonal, pero el enfoque contemporáneo se ha desplazado más allá de la simple supervivencia. La prevención de la crisis adrenal, mediante la educación rigurosa del paciente y la provisión de kits de emergencia, es la intervención más crítica para reducir la mortalidad. Las direcciones futuras, como las formulaciones de liberación modificada y las bombas de infusión, buscan cerrar la brecha en la calidad de vida al replicar más fielmente la fisiología circadiana del cortisol.

Referencias

1. Fleseriu M, Auchus RJ, Bancos I, Ben-Shlomo A, Feelders RA, Findling JW, et al. Diagnosis and Therapy of Glucocorticoid-Induced Adrenal Insufficiency: A Joint Clinical Practice Guideline of the European Society of Endocrinology and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 May 13;109(6):1773-95.
2. Hahner S, Ross RJ, Arlt W, Bancos I, Burger-Stritt S, Fassnacht M, et al. Adrenal insufficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Mar 18;7(1):19.
3. Lee S, Lee ST, Kim SY, Kim SW. A Contemporary Approach to the Diagnosis and Management of Adrenal Insufficiency. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024 Feb;39(1):60-72.

4. Husebye ES, Pearce SH, Nilsen RM, Kämpe O, Perheentupa J, Undlien DE, et al. Characteristics of patients with primary adrenal insufficiency: A Norwegian prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):e1373–85.
5. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):364–89.
6. Chabre O, Goichot B, Zenaty D, Bensefa-Colas L. Epidemiology of primary adrenal insufficiency: new aspects. *Ann Endocrinol (Paris).* 2022 Dec;83(6):395–400.
7. Usala M, Fadl AM, Johnson GN. Addison Disease. [Actualizado 2023 Jul 4]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441994/>
8. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency: new guidelines, new challenges. *RMD Open.* 2024;10(1):e005251.
9. Riccetti S, Sgaroto N, Zini E, Simoni M, Pofi R, Leonardi L, et al. Initial symptoms and diagnostic delay in immune checkpoint inhibitor-related adrenal insufficiency: a systematic review and meta-ethnography of case reports. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025 Jan 13 [Epub ahead of print];15:1636452.
10. Zhou X, Zhang W, Jiang L. A narrative review: an update on primary adrenal insufficiency (PAI) in pediatric population. *Pediatr Med.* 2023;6:21.
11. Yau M, Haider A, Khattab A, Guran T, New M. Congenital Adrenal Hyperplasia. [Actualizado 2024 Jan 26]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL):

- StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448098/>
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Adrenal insufficiency: identification and management (NG243). London: NICE; 2024. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng243>
 13. Javorsky BR, Raff H, Carroll TB, Algeciras-Schimmich A, Singh RJ, Colon-Franco JM, et al. New Cutoffs for the Biochemical Diagnosis of Adrenal Insufficiency after ACTH Stimulation using Specific Cortisol Assays. J Endocr Soc. 2021 Feb 8;5(4):bvab022.
 14. Tromp J, O'Connell M, O'Kelly P, Kenny D, Tormey W. New diagnostic cutoffs for adrenal insufficiency after cosyntropin stimulation using the Abbott Architect cortisol immunoassay. J Clin Pathol. 2022;75(8):546-50.
 15. Valli E, Zeli E, Cannavale G, Fava M, Sottotetti F, Orsi E, et al. Dual-release hydrocortisone treatment improves serum and peripheral blood mononuclear cell inflammatory and immune profiles in patients with autoimmune primary adrenal insufficiency. Front Immunol. 2025 Jan 21 [Epub ahead of print];15:1489254.
 16. Amrein K, Kache PA, Johnson GN. Adrenal Crisis. [Actualizado 2024 Feb 14]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499968/>
 17. Quinkler M, Miodini Nilsen R, Zopf K, Ventz M, Oksnes M. Quality of life in adrenal insufficiency: A review of the literature. Ann Endocrinol (Paris). 2021 Jul;82(3-4):195-9.

Descargo de Responsabilidad y Términos de Publicación

La presente publicación ha sido concebida como una fuente de consulta y referencia académica. La información contenida en sus capítulos no reemplaza, bajo ninguna circunstancia, la evaluación y el manejo clínico por parte de un profesional médico certificado. La aplicación de cualquier conocimiento aquí expuesto es responsabilidad última del lector.

Velseris Editores actúa únicamente como casa editorial; por tanto, el rigor científico, las posturas y las conclusiones vertidas en cada artículo son de exclusiva incumbencia de los autores firmantes.

ISBN: 978-9907-801-00-2

Una producción de Velseris Editores

Octubre 2025

Quito, Ecuador

Esta obra está protegida por la legislación ecuatoriana sobre derechos de autor y propiedad intelectual, así como por los tratados internacionales aplicables. No se permite su reproducción, almacenamiento en sistemas recuperables de información, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otro sin el permiso previo y por escrito de los titulares de los derechos.