



Artículo de revisión

Adrenalitis tuberculosa: a propósito de una actualización

Tuberculous adrenalitis: in regard to a recent update

David Felipe Eslava MD^a
Henry Tovar Cortés MD^b
Rubén Fuentes Trespalcios MD^c

^a Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia

^b Endocrinología, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá D.C. Colombia.

^c Endocrinología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la insuficiencia suprarrenal primaria (IA) descrita por Thomas Addison en 1855 atribuía como principal causa a la infección por tuberculosis (TBC) diseminada, pero con el paso del tiempo ha disminuido en los países desarrollados. En aquellos en vías de desarrollo se mantiene alta esta etiología infecciosa, en especial en pacientes con VIH. **Objetivo:** realizar una revisión narrativa de la literatura reciente sobre la adrenalitis por TBC, incluyendo el enfoque, manejo y seguimiento en los casos de insuficiencia suprarrenal primaria (IA). **Materiales y métodos:** búsqueda y análisis de los artículos disponibles en los últimos 5 años bajo los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) enfermedad de Addison, tuberculosis, insuficiencia suprarrenal primaria y adrenalitis en español en las bases de Google scholar y LILACS, y en inglés en PubMed y ClinicalKey. **Conclusiones:** la insuficiencia adrenal o adrenalitis por TBC ha descendido como causa de IA primaria, pero en el contexto de reemergencia de infección por VIH, continúa siendo una causa importante de IA en países en desarrollo. En estos casos además de la suplenencia con corticosteroides el tratamiento de la causa específica es de importancia para impactar en la respuesta clínica, la supervivencia y la calidad de vida.

Palabras clave: enfermedad de Addison, insuficiencia suprarrenal, tuberculosis.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: marzo 10 de 2021
Fecha aceptado: junio 9 de 2021

Autor para correspondencia.
Dr. David Felipe Eslava
dfeslava@fucsalud.edu.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1133

ABSTRACT

Introduction: primary adrenal insufficiency (AI) was described by Thomas Addison in 1855, and the vast majority of cases were attributable to disseminated tuberculosis (TB), but TB has decreased in developed countries over time. Conversely, in developing countries, this infectious etiology remains high, especially in patients with HIV infection. **Objective:** to perform a narrative review of the recent literature on tuberculous adrenalitis, including the approach, management and follow-up in cases of primary adrenal insufficiency (AI). **Materials and methods:** search and analysis of articles available over the past 5 years, using Health Sciences Descriptors (DeCS), Addison's disease, tuberculosis, primary adrenal insufficiency and adrenalitis, in Spanish in the Google scholar and LILACS databases, and in English in the PubMed and ClinicalKey databases. **Conclusions:** adrenal insufficiency or adrenalitis due to TB has decreased as a cause of primary AI, but in the context of the resurgence of HIV infection, TB remains an important cause of AI in developing countries. In these cases, in addition to corticosteroid replacement therapy, treatment of the specific cause is important to impact clinical response, survival and quality of life.

Key words: Addison's disease, adrenal insufficiency, tuberculosis.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia suprarrenal primaria (IA) fue descrita por Thomas Addison en 1855, conocida después como Enfermedad de Addison^{1,2}, caracterizada por un cuadro de "debilidad y languidez generalizada, irritabilidad del estómago y un cambio peculiar en el color de la piel."³ Para esa época la principal causa se atribuía a infección por tuberculosis (TBC) diseminada¹, sin embargo con el paso del tiempo en los países desarrollados es cada vez menos una causa de dicha afección siendo superada por la etiología autoinmune. Reportes de incidencia en países del tercer mundo¹ llevan a mantener la alta sospecha en nuestro medio del origen infeccioso, en especial en pacientes con VIH, para de esta manera lograr un diagnóstico temprano y evitar la alta mortalidad.

OBJETIVO

El objetivo de nuestro artículo es realizar una revisión narrativa de la literatura más reciente en lo que respecta a el tema de adrenalitis tuberculosa, incluyendo el enfoque, manejo y seguimiento en el caso de insuficiencia suprarrenal primaria (IA) por TBC.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de todos los artículos disponibles en los últimos 5 años bajo los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) enfermedad de Addison, tuberculosis, insuficiencia suprarrenal primaria y adrenalitis en español en las bases de Google scholar y LILACS, y en inglés en PubMed y ClinicalKey para los descriptores Addison's

disease, tuberculosis y Adrenal Insufficiency. Se incluyeron tanto artículos de revisión, como reportes de caso y guías de manejo de los últimos 5 años y las publicaciones anteriores a 2015 en los casos en que no se contó con disponibilidad de literatura más reciente.

Definición

La IA se considera como la manifestación clínica de la pérdida de la función endocrina de la glándula suprarrenal por disminución del volumen de tejido glandular, asociándose con una deficiencia de los niveles de cortisol y mineralocorticoides endógeno⁴. Por otra parte, la crisis adrenal se refiere al cuadro clínico de hipotensión y/o choque hipovolémico, secundario al déficit de mineralocorticoides por una insuficiencia adrenal primaria aguda⁵ que condiciona una emergencia endocrinológica. Se considera que al menos el 90% de la corteza adrenal se debe haber destruido para evidenciar dichas manifestaciones, sumada a la velocidad de destrucción del tejido.⁶ Al referirnos a adrenalitis, se habla del proceso inflamatorio de las glándulas suprarrenales que pueden asociarse o no con destrucción de estas y que en la actualidad se considera secundaria a autoinmunidad; mientras que el término de adrenalitis por TBC hace referencia al proceso inflamatorio secundario a la diseminación hematológica.⁷

Epidemiología

La principal causa de IA se atribuye a patologías autoinmunes, de acuerdo con la literatura revisada reportan una prevalencia entre 93 y 140 casos por millón y una incidencia estimada de 4.7-6.2 por millón la cual varía según la región.^{3,8} En países desarrollados la destrucción autoinmune mediada por autoanticuerpos se evidencia entre

44.4 a 91.2% y hasta en 47% puede presentarse como parte de un síndrome poliglandular autoinmune.³ Por otra parte, en los países en vía de desarrollo y tal como sucedió en la primera mitad del siglo XX, la principal causa se atribuye a las patologías infecciosas, de las cuales la más frecuente es por *M. tuberculosis* con una incidencia variable entre 4.7 y 8.3 por millón, en algunas series hasta 110 casos por millón³ y se cuenta además con reportes de Sudáfrica con 34%⁵ y de India 47%.^{3,9} Es de mencionar que hasta un tercio de los pacientes con enfermedad de Addison no llegan a tener diagnóstico etiológico.^{9,10}

La IA es la endocrinopatía más frecuente en población de pacientes con infección VIH/SIDA, con reportes en hospitalizados hasta 17% y 4% en ambulatorios. Por otra parte, se han encontrado prevalencias variables de 14% hasta 76%.¹¹ En cuanto a etiología infecciosa de carácter oportunista, la infección por citomegalovirus en pacientes que no han iniciado terapia antirretroviral se ha reportado en 93% de muestras de patología.¹¹ La infección por TBC continua siendo una de las etiologías más comunes, ya sea como infección primaria o como diseminación del proceso infeccioso a glándula suprarrenal; con algunos autores comentando su tasa de detección hasta en 6% de los casos de los cuales entre 0.3-0.5% desarrollarán el cuadro de adrenalitis.⁷ Además, se ha reportado la asociación de IA en pacientes críticos con diagnóstico de VIH/SIDA hasta en 19%.¹¹

En lo que respecta a la crisis adrenal, ante la variedad de definiciones usadas en los distintos estudios, es difícil determinar una incidencia. Sin embargo, puede ser la primera manifestación de IA hasta en 50% de los pacientes. Se ha determinado el riesgo de crisis adrenal en pacientes con IA en 6-10 crisis por 100 pacientes/año de acuerdo con estudios retrospectivos, con alta posibilidad de sesgos.⁵ En un estudio prospectivo en 423 pacientes con un total de 64 episodios de crisis adrenal (incluyó pacientes con insuficiencia adrenal primaria y secundaria) se determinó un promedio de 8.3 crisis/100 pacientes año y una mortalidad a 2 años de seguimiento de 0.5 muertes/crisis por 100 pacientes/año.¹²

Fisiopatología

La disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal está en relación con el grado de inmunodeficiencia en pacientes con infección por VIH, siendo más severa en aquellos que no han comenzado la terapia antirretroviral. Inicialmente se da una elevación de los niveles de cortisol por el estado inflamatorio crónico en esta afección, que conlleva a una producción de mediadores inflamatorios como IL-1, IL-6 y TNF-alfa (**figura 1**), sumada a la hiperestimulación mediada por la proteína de envoltura gp120 propia del VIH. Al estado de hipercortisolismo se asocia un aumento de liberación de hormona adrenocorticotropa (ACTH) con niveles elevados de IL-2 e IL-4 que actúan disminuyendo la afinidad de los glucocorticoides por sus ligandos, llevando a un estado de resistencia a los mismos.¹¹

Ante el aumento de ACTH se desarrolla una respuesta alterada a la aldosterona pudiendo generar cambios en el balance electrolítico, así como un estado de hiperaldosteronismo. En estos pacientes se genera un aumento de síntesis de cortisol derivado de andrógenos, por disminución de la actividad de la enzima 17,20-hidroxilasa con la consecuente reducción en los niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA).^{9,11} De esta manera, en la medida en que progresa la enfermedad por VIH, en especial en estadios con conteo de células CD4 menores de 100 cel/mm³, se favorece la posibilidad de diseminación de la infección por el bacilo de TBC desde un foco activo, por lo regular en pulmón, intestino o riñón, ya sea por vía hematogena o linfática.^{11,13} Al principio habrá un aumento del tamaño de la glándula como compensación inicial para la producción hormonal a pesar del efecto destructivo directo del bacilo sobre el tejido adrenal, pero si el proceso inflamatorio persiste progresa a necrosis y destrucción del tejido cortical^{9,11} lo cual explica el diagnóstico de la enfermedad en estadios avanzados, incluso en episodios de estrés severo por enfermedades graves, y los estadios subclínicos leves iniciales con síntomas inespecíficos que se atribuyen de manera frecuente a la falta de tratamiento o a efectos secundarios de la terapia iniciada. Aunque la evidencia es limitada, se ha visto que en pacientes que presentan coinfección de VIH y TBC activa los niveles de cortisol tienden a estar levemente elevados, aunque la relación cortisol/DHEA está alterada hasta 4 veces más que en pacientes con VIH, sumado a que los niveles de cortisol se correlacionan en forma negativa con respecto al conteo de linfocitos T-CD4+.¹⁴

Factores de riesgo

En la adrenalitis o IA secundaria a TBC se considera como principal factor de riesgo la infección por VIH, en especial con conteos de linfocitos CD4+ por debajo de 100 cel/mm³.¹⁵ En lo que respecta a la crisis adrenal, se deben tener en mente ciertos factores de riesgo para mantener una alta sospecha y realizar intervenciones de manera temprana y no hasta contarse con el cuadro característico y severo con choque refractario y alteración del estado de conciencia. Los pacientes con IA conocida son la principal población en riesgo.^{5,12} Por otra parte el retiro de corticoides exógenos no solo cuenta como factor de riesgo sino además un precipitante de las crisis adrenales y en el caso de quienes no tienen un diagnóstico previo de IA primaria se debe siempre recordar que el uso de glucocorticoides ya sea inhalados, tópicos, nasales, inyectables, intraarticulares o intradérmicos pueden llegar a generar algún grado de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), lo cual puede aumentar en los casos de manejo concomitante con medicamentos que intervengan en el metabolismo de los mismos como itraconazol y en pacientes con VIH la terapia con ritonavir o (aunque menos frecuente) en casos de suplencia con levotiroxina dado que esta aumenta el metabolismo periférico de cortisol.⁵

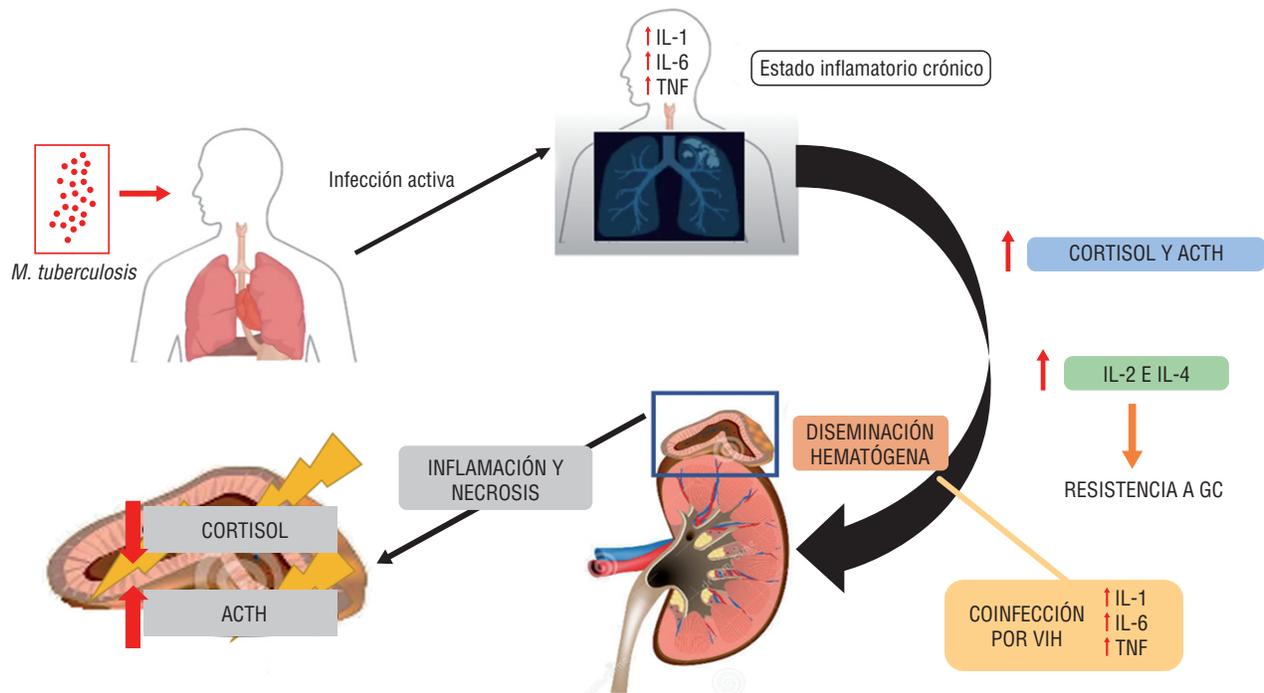


Figura 1. Fisiopatología de la insuficiencia suprarrenal primaria por infección por tuberculosis. TNF: factor de necrosis tumoral; GC: glucocorticoides; ACTH: hormona adrenocorticotropa. Fuente: los autores.

En pacientes con diagnóstico y tratamiento de TBC principalmente pulmonar, no se debe olvidar que el estado proinflamatorio crónico de esta afección y ante la asociación de infecciones concomitantes como VIH (ver fisiopatología) puede conllevar al establecimiento de una IA o incluso una crisis adrenal, por una parte debido a la terapia con rifampicina, la cual al ser un inductor de CYP450 puede acelerar el metabolismo de cortisol mediante la actividad de 6B-hidroxilasa del mismo⁹, pero además se cuenta con descripciones de casos de TBC pulmonar sin evidencia de compromiso infiltrativo evidente a nivel de glándulas suprarrenales como el de Bogiovanni y col¹⁶, así como en la serie de 45 pacientes de Laway y col.¹⁷ en los cuales se evidenciaba clínica y paraclínica para IA^{9,16,17} (figura 2).

Manifestaciones clínicas

Considerando que la gravedad de los síntomas depende de la velocidad de destrucción del tejido glandular y que requiere un compromiso de 90%¹¹, no se tendrá una clínica sugestiva en los estadios iniciales y hasta en 50% de los casos el diagnóstico se realiza en el escenario de una enfermedad grave concomitante con una crisis adrenal (tabla 4).⁵ Inicialmente, los síntomas son inespecíficos pudiendo referir por parte del paciente fatiga, pérdida de peso (entre 2-15 kg por anorexia y deshidratación) y alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómito y dolor abdominal).^{1,5} Por otra parte, entre los síntomas clásicos, la hiperpigmentación cutánea (piel bronceada) se describe entre 41-74% debido al aumento de producción de proopiomelanocortina, y la hipotensión

postural hasta en 55-68% de acuerdo con la serie que se revise.^{1,5} Adicionalmente se han descrito síntomas menos específicos entre los que destacan mialgias y artralgias, que responden a la administración de glucocorticoides¹ y con menos frecuencia paraplejia espástica, parálisis simétrica ascendente, calcificaciones del cartílago auricular y el signo de Rogoff (dolor en el ángulo costovertebral sin causa aparente).¹ El compromiso del eje HHA puede cursar con alteraciones neuropsiquiátricas dentro de las cuales se destaca la depresión.³ Como se había mencionado antes, lo inespecífico de la clínica lleva a que sea necesario mantener una alta sospecha y búsqueda de IA en pacientes con factores de riesgo, destacándose aquellos con VIH en quienes los síntomas más reportados son fatiga (84-95%), pérdida de peso (66-76%), síntomas gastrointestinales (náuseas, vómito y dolor abdominal, 49-62%) y mialgias y artralgias (35-40%).¹

A nivel mundial se calcula que cerca de 14 millones de individuos presentan coinfección de VIH y TBC sobretodo en África, con un riesgo 20 veces mayor de reactivación de TBC latente¹⁴, por lo cual los síntomas antes enumerados en muchas ocasiones se atribuyen al estado inflamatorio crónico o agudo del proceso infeccioso o en ocasiones a efectos secundarios de la terapia antirretroviral (zidovudina puede causar hiperpigmentación y simular características de IA).¹¹ Hasta 50% de los pacientes con IA se diagnostican en una crisis adrenal.¹¹ En este caso, los pacientes cursan con una clínica previa poco específica de anorexia, fatiga, fiebre, letargo e hipotensión ortostática que en muchas ocasiones

no genera búsqueda de atención médica o incluso en el personal de salud no sugieren estudios adicionales hasta que se asocia el estado de hipotensión refractoria y choque

con alteración del estado de conciencia, que por lo general no responde a manejo con líquidos e inotrópicos.^{4,11}

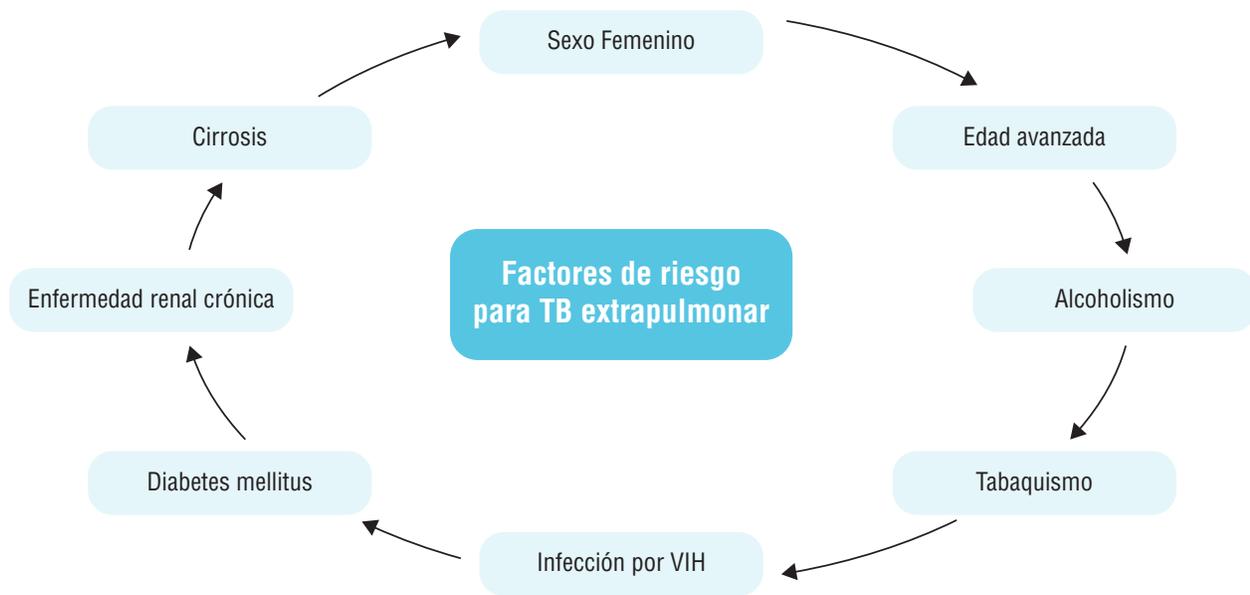


Figura 2. Factores de riesgo para tuberculosis extrapulmonar. Fuente: los autores.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y de laboratorio en la insuficiencia suprarrenal

Manifestación	Frecuencia
Fatiga	84-95%
Pérdida de peso (2-15 kg)	66-76%
Síntomas gastrointestinales: náuseas, vómito, dolor abdominal.	49-62%
Hiperpigmentación cutánea	41-74%
Hipotensión postural	55-68%
Osteopenia y osteoporosis	28%
Anemia, linfocitosis y eosinofilia	11-15%
Hipoglucemia	18%
Hipercalemia	21%
Hiponatremia	90%
Hipercalemia	65%
Bloqueo AV de 1er grado	20%

Fuente: los autores.

En lo que respecta a hallazgos paraclínicos puede haber hiponatremia (70-80%) que suscita estudios adicionales, además de hipercalemia (30-40%), anemia e hipoglucemia en menor proporción e incluso se han descrito hallazgos de linfocitosis, eosinofilia y en cuadros más crónicos evidencia de osteopenia y osteoporosis.^{1,3,5}

Diagnóstico

Dada la variabilidad clínica del cuadro de IA y ante la similitud de los síntomas con los de infección por TBC, el diagnóstico se configura con una alta sospecha, la demostración de niveles bajos de cortisol y falta de respuesta a estímulos de liberación de este (**figura 3**). Como se tiende a medir los niveles de cortisol total, estados como el embarazo, la administración de estrógenos orales y el hipertiroidismo pueden aumentar la presencia de la globulina fijadora de cortisol (CBG) o albúmina, lo que conlleva a un aumento facticio del valor registrado, y estados como cirrosis, síndrome nefrótico, hipotiroidismo o sepsis pueden disminuirlo incurriendo en errores de interpretación y diagnóstico.¹ En general, valores >20 mcg/dL (550 nmol/L) excluyen el diagnóstico y <5 mcg/dL (138 nmol/L) confirman la IA con una sensibilidad de 36% pero especificidad de 100%¹¹, en muestras por la mañana o estados de estrés^{6,11}, mientras que para los valores intermedios o zona gris se realizarán pruebas confirmatorias. Además la medición de niveles de ACTH con valores dos veces sobre el límite superior sugieren también el diagnóstico.¹⁶ Si bien se ha descrito que la excreción de cortisol libre en orina es baja en pacientes con IA grave, hasta en 20% puede ser normal por lo cual no se usa de manera rutinaria.¹

Cuando hay nivel bajo de cortisol y alto de ACTH (esta última determina la característica de afección primaria a nivel adrenal), a menos que se encuentre el paciente con inestabilidad hemodinámica o alta sospecha clínica, se debe hacer confirmación diagnóstica, como ocurre en los

casos con valores de cortisol entre 5-19 mcg/dL.¹⁸ Para esto se realiza una prueba de estimulación con corticotropina intravenosa (250 mcg), mediante toma de niveles de cortisol a los 30 o 60 minutos de la infusión y si se obtienen reportes con valores menores de 18 mcg/dL (500 nmol/L) se confirma el diagnóstico.^{9,11}

Sin embargo, en los pacientes críticos no hay un consenso sobre el nivel de cortisol para determinar el diagnóstico, pues el estado de estrés agudo lo eleva y cuando se asocia con hipoalbuminemia limita la fiabilidad de los reportes.⁹ De manera general se recomienda el valor de 10 mcg/dL en presencia de hipoproteïnemia significativa, asegurando una sensibilidad de 62% y especificidad de 77%.¹¹ Valores inferiores en este tipo de pacientes, al menos que se esté en el escenario de inestabilidad hemodinámica o alta sospecha clínica, requieren confirmación con la prueba de estimulación con corticotropina, para lo cual si el valor de albumina es >2.5 gr/dL se espera uno de cortisol >22 mcg/dL y en hipoalbuminemia el valor límite de cortisol de 15 mcg/dL configura el diagnóstico.⁹

En lo que respecta al estudio histopatológico, la biopsia adrenal demuestra el compromiso a nivel del tejido glandular con las lesiones características de tipo granuloma. Sin embargo, considerando las dificultades técnicas para su realización y las posibles complicaciones, no es indispensable en el contexto de compromiso adrenal bilateral con TBC extra adrenal comprobada, ya que 12% de casos con TBC adrenal no presentarán clínica o hallazgos de TBC activa en otros órganos.^{1,7}

Estudio imagenológico

Con el diagnóstico por laboratorios de IA, el abordaje radiológico es de utilidad para determinar una posible etiología que requiera terapias distintas a la suplencia hormonal.^{3,19} La tomografía computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) son las principales técnicas imagenológicas usadas.

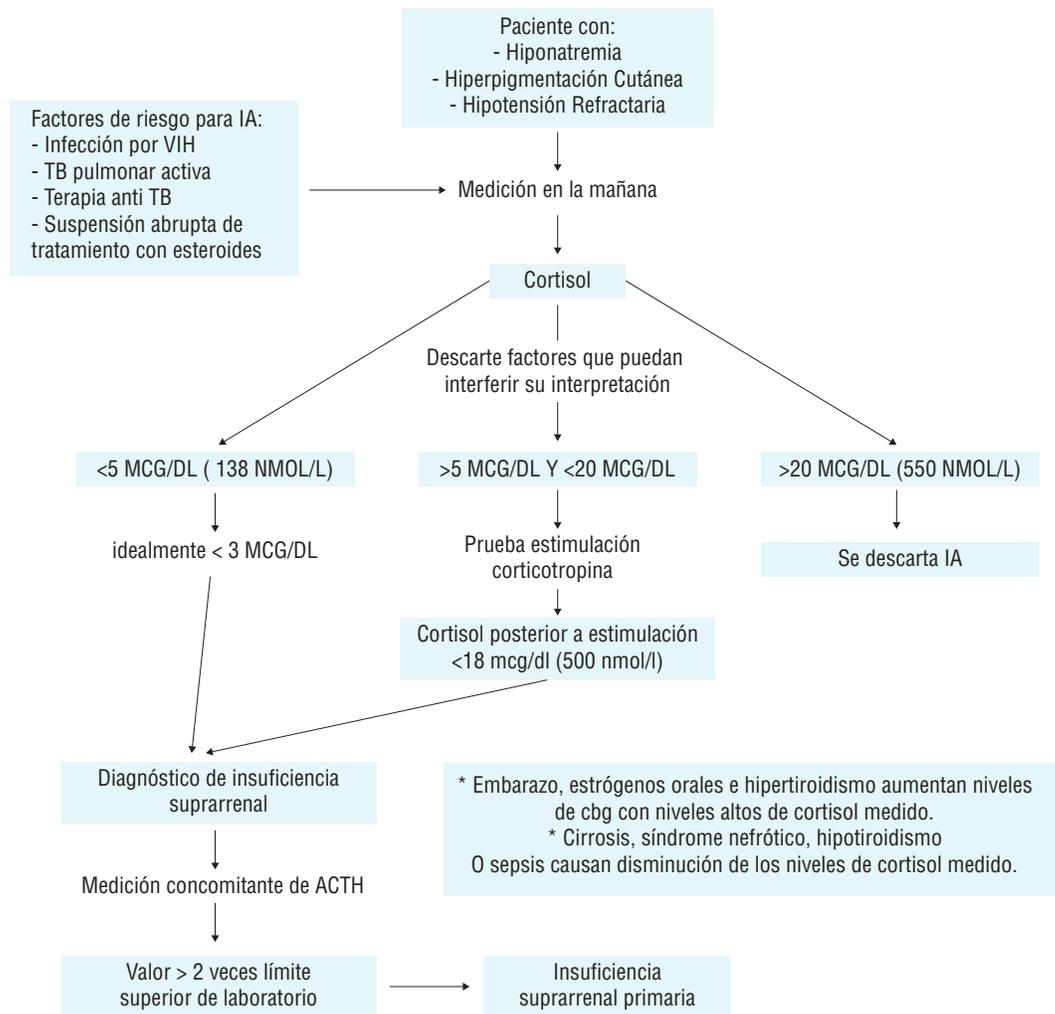


Figura 3. Algoritmo diagnóstico para insuficiencia suprarrenal primaria. CBG: globulina fijadora de cortisol o transcortina. IA: insuficiencia suprarrenal. ACTH: hormona adrenocorticotropa. Fuente: los autores.

En lo que respecta a la TAC, es la técnica preferida para el abordaje de adrenalitis por TBC con cortes de 3 mm a nivel de las glándulas suprarrenales; se puede realizar con o sin contraste, esta última permite la determinación de calcificaciones, pero ante la sospecha de TBC se debe realizar el estudio contrastado complementario. Por otra parte, la RM aporta ventajas en el estudio de las lesiones adrenales ya que permite una resolución superior, así como caracterización de los tejidos. Se deben siempre obtener imágenes en T1 para valorar la anatomía adrenal y en T2 para valorar las lesiones con cortes de 5-8 mm de grosor.¹⁸

Con las distintas técnicas, hasta 80% de los casos el compromiso adrenal por TBC es bilateral.^{18,20} En estadios tempranos se observa un aumento difuso del tamaño de la glándula, mientras en etapas avanzadas tiende a disminuir o “normalizarse” como consecuencia de fibrosis, cicatrización y calcificación del tejido que lleva a desarrollo de atrofia glandular²⁰ y a considerar una TBC latente a este nivel. Las calcificaciones se ven en etapas tardías de la enfermedad y se caracterizan mejor mediante TAC, y con la terapia antituberculosa se puede evidenciar un cambio de los bordes de las glándulas, pasando de lisos y bien delimitados a pequeños e irregulares. La necrosis por caseificación y el granuloma tuberculoso son los hallazgos patológicos característicos.¹⁸

En etapas tempranas hay una densidad baja central u homogénea en los estudios no contrastados que con el contraste presentan realce a nivel periférico, por otra parte las áreas de necrosis caseosa central se observan con el realce periférico en la TAC simple.^{18,20,21} En la RM el compromiso adrenal se valora como áreas hipointensas o isointensas en T1 e hiperintensas en T2, que con el tiempo por sustitución de tejido fibroso y calcificación se tornarán como hipointensas.^{18,21}

Por último, se han intentado métodos menos invasivos para llegar al diagnóstico etiológico en especial de carácter infeccioso, sin olvidar que la biopsia de glándula adrenal con aguja fina guiada por TAC era la prueba de oro^{1,22}, por ello se han planteado técnicas imagenológicas adicionales, entre ellas el PET-TAC en la cual los granulomas se evidenciarían como lesiones con alta captación de fluorodesoxiglucosa (FDG); sin embargo, estos hallazgos pueden simular lesiones malignas y considerando la amplia distribución y facilidad de la TAC, su utilidad en la práctica y abordaje no son claros.²³

Tratamiento

La piedra angular del tratamiento de la IA es la terapia de sustitución con glucocorticoides, con la cual se busca reproducir el ritmo de secreción endógeno de cortisol.¹ Este principio se aplica tanto para IA crónica como en la crisis adrenal. Además del reemplazo con esteroides se debe asegurar una restitución con fluidos buscando corregir no solo la hipovolemia sino la hiponatremia, que se puede asociar en estos casos con soluciones isotónicas de preferencia

cloruro de sodio a 0.9%.^{5,8} Al mismo tiempo se debe iniciar la terapia sustitutiva teniendo en cuenta que al aumentar los niveles de cortisol se puede inducir diuresis acuosa con elevación rápida de niveles de sodio plasmático, elevando el riesgo del síndrome de desmielinización osmótica.⁵ Por su disponibilidad endovenosa y su efecto tanto glucocorticoide como mineralocorticoide, la hidrocortisona es el esteroide de elección para la terapia de sustitución.^{8,9} La dosis de inicio son 100 mg como bolo inicial continuando con dosis entre 100-300 mg/24 h por 2 a 3 días más, pudiéndose administrar como bolos cada 6 horas o en infusión continua; el manejo con dosis de más de 50 mg/día de hidrocortisona asegura que se estimule de manera adecuada el receptor de mineralocorticoides.^{5,8,24}

En el caso de IA sin crisis adrenal, la dosis se ha estipulado entre 15 a 30 mg día, que se suministran en 2 o 3 dosis administrando 2/3 en horas de la mañana.^{1,9} Luego se continúa con la terapia de sustitución por vía oral, para lo cual si no se dispone de hidrocortisona oral una opción es la prednisolona de 3-5 mg/día^{8,9}, aunque se han descrito dosis de mantenimiento de hasta 7.5 mg/día o con dexametasona a dosis de 0.25-0.75 mg/día (**tabla 2**).

Tabla 2. Dosis equivalentes de corticoides con respecto a hidrocortisona

Glucocorticoide	Dosis equivalente	Vida media (horas)
Hidrocortisona	20 mg	8-12
Prednisona/prednisolona	5 mg	12-36
Metilprednisolona	4 mg	12-36
Triamcinolona	4 mg	24-48
Dexametasona	0,75 mg	36-72
Betametasona	0,6 mg	36-72
Fludrocortisona	0,02 mg	18-36

Fuente: los autores.

Además, siempre que se logre confirmar ya sea por imágenes o clínica, se deberá iniciar terapia específica contra *M. tuberculosis*. En nuestro medio de acuerdo con los lineamientos nacionales del Instituto Nacional de Salud (INS) en conjunto con el Ministerio de Salud y Protección Social, consideran en el contexto de TBC extrapulmonar diferente a ósea o meníngea, el tratamiento con terapia antituberculosa combinada con una fase inicial denominada intensiva de 2 meses con mínimo 4 fármacos para un total de 56 dosis (de lunes a sábado), siendo los más disponibles en presentación de tableta única a dosis combinada isoniácida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E), para posteriormente llevar a fase de continuación por 4 meses en un total de 112 dosis (lunes a sábado) con terapia conjugada con RH (**tabla 3**).²⁵

Siempre que se realice el diagnóstico de TBC en pacientes con factores de riesgo se debe descartar la coinfección por

VIH, en cuyo caso la terapia tetraconjugada se realizará en los tiempos y dosis antes descritos en personas sin dicha coinfección, teniendo en cuenta que se debe procurar el inicio temprano de terapia antirretroviral. Cuando el paciente presenta conteo de linfocitos CD4+ por debajo de 50 células/mm³ se deberá iniciar la terapia de acuerdo con los lineamientos nacionales en las primeras 2 semanas; de lo contrario si el conteo de linfocitos CD4+ es igual o mayor a 50 células/mm³ se podrá comenzar dicha terapia entre 2 a 8 semanas posteriores al inicio de tratamiento contra la TBC. En caso de presentar el estado de infección por VIH previo al diagnóstico de TB adrenal, se continuará el tratamiento antirretroviral recibido con vigilancia estricta de interacciones y reacciones adversas que se puedan generar por las terapias.²⁵ Es de anotar que si bien la rifampicina puede complicar la respuesta a la terapia de sustitución, dado que como se describió esta puede desencadenar IA⁹, por su alta efectividad se debe contar con apoyo de un especialista en infecciones.

Tabla 3. Esquema acortado supervisado para TB extrapulmonar

Peso (Kg)	Número de tabletas	
	Fase intensiva (56 dosis)	Fase de continuación (112 dosis)
	RHZE (150/75/400/275 MG)	RH (150/75 MG)
25 - 39	2	2
40 - 54	3	3
55 o más	4	4

Dosis de lunes a sábado; isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E). Fuente: los autores.

Seguimiento

Se recomienda realizarlo por lo menos una vez al año por especialista en endocrinología, prestando atención a síntomas de sobredosificación o deficiencia. El monitoreo de la terapia de reemplazo es en esencia clínico, vigilando la mejoría de la hiperpigmentación, así como el control de las cifras de tensión arterial y estabilidad de peso. La presencia de hipotensión ortostática orienta a terapia farmacológica insuficiente o baja ingesta de sal. En cuanto al seguimiento paraclínico se deben evaluar los valores séricos de sodio y potasio; si bien el seguimiento con cortisol no se recomienda, puede orientar a un adecuado reemplazo, así como los niveles de renina. Se sugiere realizar tamizaje para enfermedades autoinmunes con mayor prevalencia en IA cuando no se ha excluido dicha etiología, aunque no se ha determinado el tiempo óptimo para el mismo se considera que podría ser anual y debe incluir: enfermedad tiroidea, diabetes mellitus tipo 2, falla ovárica prematura, enfermedad celiaca, gastritis autoinmune con deficiencia de vitamina B12.^{26,27}

En cuanto al seguimiento radiológico, en la literatura revisada no se determina la necesidad ni sobre la posibilidad

de reversión de las alteraciones anatómicas generadas como respuesta al tratamiento etiológico específico, así mismo no se relata cómo se debe realizar el seguimiento a la respuesta al tratamiento para definir el estado de curación en el contexto de TBC extrapulmonar a nivel adrenal.

Finalmente, si bien se considera que el inicio de la terapia específica contra TBC de manera temprana podría conllevar un beneficio para el control de los síntomas como respuesta al manejo con glucocorticoides, no es claro si esto permitirá una recuperación del tejido adrenal ni tampoco la función previa del eje adrenal tal como describió Bhatia y col.²⁸ en su serie de casos de pacientes con TBC adrenal, en quienes en un seguimiento de hasta 5 años luego de completar el esquema de manejo antituberculoso no lograron evidenciar recuperación de la función adrenal. Sin embargo, Penrice y Nussey²⁹ en 1992 reportaron 2 casos de TBC adrenal en los cuales, el primero después de 2 años de seguimiento y el segundo a los 15 años evidenciaron una recuperación de la disfunción glandular logrando suspender el suplemento con corticoides. Ante estos hallazgos contradictorios y la baja frecuencia de la afección, hasta el momento no se cuenta con ensayos clínicos que permitan emitir una indicación del seguimiento en este grupo específico de pacientes. El seguimiento y manejo se extrapolan a las indicaciones para la población general con IA.

CONCLUSIONES

La insuficiencia adrenal o adrenalitis por TBC es una afección que ha venido en constante descenso como causa de IA primaria. Sin embargo, en el contexto de reemergencia de infección por VIH, sumada a factores sociales que condicionan las limitaciones de acceso al sistema de salud, la IA por TBC continúa siendo una causa importante en países en desarrollo. Es por esto que se debe considerar y mantener siempre como uno de los diagnósticos diferenciales al momento de abordar un paciente con clínica o sospecha de IA, ya que en estos casos además de la suplencia con corticosteroides como previamente se ha mencionado, el tratamiento de la causa específica es de importancia para impactar en la respuesta clínica de los pacientes, la supervivencia y la calidad de vida.

Por el momento, no existe claridad sobre el pronóstico de recuperación de la actividad adrenal y hasta que no se logren realizar estudios con adecuada metodología para emitir recomendaciones específicas en este escenario, parece que lo más acertado es ofrecer las terapias y medidas de seguimiento y control recomendadas en las guías generales para IA.

REFERENCIAS

1. Marca Chuquimia GA, Copari-Vargas E, Yahuita Quisbert JJ. Enfermedad de Addison secundario a Tuberculosis: Reporte de un caso. Rev SCientífica. 2020;18(1):54-59.

2. Fernández-Rodríguez E, Bernabeu I, Guillín C, Casanueva F. Enfermedades de las glándulas adrenales. Insuficiencia suprarrenal primaria. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2016;12(14):775-80. doi: 10.1016/j.med.2016.06.010
3. Romero MTG, Arenas R, Bernal RHA, Rodrigo JAR. Enfermedad de Addison secundaria a tuberculosis suprarrenal. Un caso con hiperpigmentación cutánea, ungueal y de mucosas. *Med Int Mex*. 2010;26(3):281-285.
4. Kemp WL, Koponen MA, Meyers, SE. Addison Disease: the first presentation of the condition may be at autopsy. *Acad Forensic Pathol*. 2016;6(2):249-257. doi: 10.23907/2016.026.
5. Puar TH, Stikkelbroeck NM, Smans LC, Zelissen PM, Hermus AR. Adrenal crisis: still a deadly event in the 21st century. *Am J Med*. 2016;129(3):339.e1-e9. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.08.021
6. Fofi C, Maresca B, Altieri S, Menè P, Festuccia F. Renal involvement in adrenal insufficiency (Addison disease): can we always recognize it?. *Intern Emerg Med*. 2020;15(1):23-31. doi: 10.1007/s11739-019-02209-x.
7. Morais MR, Raposo F, Pinheiro M, Martins S, Figueiredo S, Bernardo T. Insuficiencia suprarrenal primária de etiologia tuberculosa. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2016;11(2):228-232. doi: 10.1016/j.rpedm.2016.04.002
8. Cayón Blanco M, Vidal-Suárez A, Martín-Portugués AB. Insuficiencia suprarrenal. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2020;13(19):1049-1060. doi: 10.1016/j.med.2020.10.010
9. Pérez MA, Naranjo Millán J, Millán HA, Luna Vela FA, Flórez A. Tuberculosis adrenal en un paciente inmunocompetente: reporte de un caso. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*. 2018;5(3):45-8.
10. Bensing S, Hulting A-L, Husebye ES, Kämpe O, Lovås K. Management of endocrine disease: epidemiology, quality of life and complications of primary adrenal insufficiency: a review. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):R107-R116. doi: 10.1530/EJE-15-1242
11. Nassoro DD, Mkhoy ML, Sabi I, Meremo AJ, Lawala PS, Mwakylua IH. Adrenal insufficiency: a forgotten diagnosis in HIV/AIDS patients in developing countries. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:2342857. doi: 10.1155/2019/2342857
12. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):407-16. doi: 10.1210/jc.2014-3191
13. Álvarez TM, De Paz IP, Roldán JO, Talavera DP, Bolaños PI. Dificultades diagnósticas en un caso de enfermedad de Addison de origen tuberculoso. *Endocrinología y Nutrición*. 2007;54(5):279-82. doi: 10.1016/S1575-0922(07)71449-3
14. Suarez GV, Vecchione MB, Angerami MT, Sued O, Bruttomesso AC, Bottasso OA, et al. Immunoendocrine interactions during HIV-TB coinfection: implications for the design of new adjuvant therapies. *BioMed Res Int*. 2015;2015:461093. doi: 10.1155/2015/461093
15. García-Rodríguez JF, Álvarez-Díaz H, Lorenzo-García MV, Mariño-Callejo A, Fernández-Rial Á, Sesma-Sánchez P. Extrapulmonary tuberculosis: epidemiology and risk factors. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(7):502-9. doi: 10.1016/j.eimc.2011.03.005
16. Bongiovanni B, Díaz A, D'Attilio L, Santucci N, Didoli G, Lioi S, et al. Changes in the immune and endocrine responses of patients with pulmonary tuberculosis undergoing specific treatment. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1262(1):10-5. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06643.x
17. Laway BA, Khan I, Shah BA, Choh NA, Bhat MA, Shah ZA. Pattern of adrenal morphology and function in pulmonary tuberculosis: response to treatment with antitubercular therapy. *Clin Endocrinol*. 2013;79(3):321-5. doi: 10.1111/cen.12170
18. Huang Y-C, Tang Y-L, Zhang X-M, Zeng N-L, Li R, Chen T-W. Evaluation of primary adrenal insufficiency secondary to tuberculous adrenalitis with computed tomography and magnetic resonance imaging: Current status. *World J Radiol*. 2015;7(10):336-42. doi: 10.4329/wjr.v7.i10.336
19. Tinoco-Solórzano A, Córdova- alenzuela V, Carrillo-Sanabria C, Meza-Legua F, Dávila-Aranda B. Diagnostico tomografico de tuberculosis adrenal primaria en enfermedad de Addison en la altitud. *Reporte de caso. Rev. Fac. Med. Hum*. 2020;20(4):727-730. doi: 10.25176/rfmh.v20i4.2953
20. Alshahrani MA, Saedan MB, Alkhunaizan T, Aljohani IM, Azzumee FM. Bilateral adrenal abnormalities: imaging review of different entities. *Abdom Radiol*. 2019;44(1):154-79. doi: 10.1007/s00261-018-1670-5
21. Yalniz C, Morani AC, Waguespack SG, Elsayes KM. Imaging of Adrenal-Related Endocrine Disorders. *Radiologic Clinics*, 2020;58(6):1099-1113. doi.org/10.1016/j.rcl.2020.07.010
22. Coras N, Somocurcio J, Aguilar C, editors. Tuberculosis primaria de la glándula suprarrenal: comunicación de dos casos. *An Fac Med*. 2013;74(3):221-226.
23. Dong A, Cui Y, Wang Y, Zuo C, Bai Y. 18F-FDG PET/CT of adrenal lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(2):245-52. doi: 10.2214/AJR.13.11793
24. Araujo Castro M, Currás Freixes M, de Miguel Novoa P, Gracia Gimeno P, Álvarez Escolá C, Hanzu FA. Guía para el manejo y la prevención de la insuficiencia suprarrenal aguda. *Endocrinol. diabetes nutr. (Ed. impr.)* 2020;67(1):53-60. doi: 10.1016/j.endinu.2019.01.004
25. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamiento técnico operativo del Programa Nacional de Tuberculosis. Dirección de Promoción y Prevención. Subdirección de Enfermedades Transmisibles. Bogotá. 2020.
26. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, et al., editors. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: introduction and handbook. *Annales d'endocrinologie. Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(1):1-22. doi: 10.1016/j.ando.2017.12.001
27. 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;101(2):364-89. doi: 10.1210/jc.2015-1710
28. Bhatia E, Jain SK, Gupta RK, Pandey R. Tuberculous Addison's disease: lack of normalization of adrenocortical function after anti tuberculous chemotherapy. *Clinical endocrinology*. 1998;48(3):355-9. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00409.x
29. Penrice J, Nussey S. Recovery of adrenocortical function following treatment of tuberculous Addison's disease. *Postgrad Med J*. 1992;68(797):204-5. doi: 10.1136/pgmj.68.797.204