



El Papel de las Pruebas de Estimulación de Cortisol en el Diagnóstico de la Insuficiencia Suprarrenal.

Cesar Bolívar Vaca Salazar ¹, Genaro Christian Domínguez Arboleda ², Cesar Sebastián Quera San Miguel ³, Eleany Maritza Quevedo Rodríguez ⁴, Nayarit Maria Reyes Diaz ⁵, Fernando Gabriel Guzmán Farfán ⁶, Valeria del Rocío León Espinoza ⁷, Edwin Stalin Lucas Baño ⁸, Sandra Marianela Encalada Ortiz ⁹, John Israel Galarza Mendoza ¹⁰, Darling Lizbeth Dávila Burgos ¹¹, María Gabriela Moreira Velez ¹².

ARTICULO DE REVISIÓN

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia suprarrenal (IS) es un trastorno endocrino caracterizado por una producción insuficiente de hormonas corticoadrenales, como el cortisol. El diagnóstico preciso es crucial para el tratamiento efectivo y la mejora de la calidad de vida. Las pruebas de estimulación de cortisol (PEC) son fundamentales en la evaluación de la función suprarrenal.

Objetivo: Analizar el papel de las pruebas de estimulación de cortisol en el diagnóstico de la IS, incluyendo su utilidad, indicaciones, interpretación de resultados y limitaciones **Metodología:** La metodología incluyó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science, limitada a artículos en inglés y español publicados desde 2018. Se seleccionaron estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis relevantes para la revisión narrativa.

Resultados: Las PEC son fundamentales en el diagnóstico de la IS. La prueba de estimulación con ACTH sintético es la más comúnmente utilizada, con diferentes protocolos y dosis. Otras pruebas, como la de insulina y metirapona, también son útiles en el diagnóstico de IS secundaria. Estas pruebas evalúan la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal a estímulos específicos.

Conclusiones: Las PEC son herramientas importantes en el diagnóstico de la IS, permitiendo un tratamiento adecuado y mejorando la calidad de vida de los pacientes. La revisión destaca la necesidad de un enfoque riguroso en la investigación y la práctica clínica para garantizar la precisión y eficacia en el diagnóstico de esta enfermedad.

Palabras clave: Insuficiencia suprarrenal, cortisol, pruebas de estimulación de cortisol, diagnóstico, insulina, metirapona. Adenocorticotroina, corticoides.

The Role of Cortisol Stimulation Tests in the Diagnosis of Adrenal Insufficiency

ABSTRACT

Introduction: Adrenal insufficiency (IS) is an endocrine disorder characterized by insufficient production of adrenal corticosteroid hormones, such as cortisol. Accurate diagnosis is crucial for effective treatment and improved quality of life. Cortisol stimulation tests (PEC) are essential in the evaluation of adrenal function. **Objective:** To analyze the role of cortisol stimulation tests in the diagnosis of IS, including their usefulness, indications, interpretation of results and limitations. **Methodology:** The methodology included an exhaustive search in databases such as PubMed, Scopus and Web of Science, limited to articles in English and Spanish published since 2018. Relevant original studies, systematic reviews and meta-analyses were selected for the narrative review. **Results:** PEC are essential in the diagnosis of IS. The synthetic ACTH stimulation test is the most commonly used, with different protocols and doses. Other tests, such as insulin and metyrapone, are also useful in the diagnosis of secondary IS. These tests evaluate the response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to specific stimuli. **Conclusions:** PECs are important tools in the diagnosis of IS, allowing adequate treatment and improving the quality of life of patients. The review highlights the need for a rigorous approach in research and clinical practice to ensure accuracy and effectiveness in the diagnosis of this disease.

Keywords: Adrenal insufficiency, cortisol, cortisol stimulation tests, diagnosis, insulin, metyrapone. Adenocorticotroin, corticosteroids.

Instituição afiliada: Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0001-6242-2976>¹, Universidad de Especialidades Espíritu Santo <https://orcid.org/0009-0005-6891-5084>², Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0000-0002-4582-4359>³, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0005-6548-3116>⁴, Universidad Nacional Experimental Rómulo Gallegos <https://orcid.org/0009-0003-9075-5553>⁵, Escuela Superior Politécnica del Litoral <https://orcid.org/0009-0008-0405-8185>⁶, Universidad Tecnológica Ecotec <http://orcid.org/0009-0004-4573-5032>⁷, Universidad de Guayaquil⁸, Universidad Católica Santiago de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0003-6659-9773>⁹, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0005-1598-4027>¹⁰, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0001-4718-1924>¹¹, Universidad de Guayaquil <http://orcid.org/0009-0002-7350-996X>¹²

Dados da publicação: Artigo recebido em 19 de Fevereiro e publicado em 09 de Abril de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n4p952-963>

Autor correspondente: Cesar Bolívar Vaca Salazar dr.cesarvaca.90@mail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUCCIÓN.

La insuficiencia suprarrenal (IS) es un trastorno endocrino que se caracteriza por una producción insuficiente de hormonas corticosuprarrenales, como el cortisol, que puede resultar en una variedad de síntomas y complicaciones graves si no se diagnostica y trata adecuadamente(1,2). El diagnóstico preciso de la IS es crucial para garantizar un tratamiento efectivo y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

Las pruebas de estimulación de cortisol (PEC) son herramientas importantes en la evaluación de la función suprarrenal(3). Estas pruebas implican la administración de un estímulo, como la ACTH sintética o la insulina, que induce la liberación de cortisol de las glándulas suprarrenales(4). Posteriormente, se miden los niveles de cortisol en sangre u orina para evaluar la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Una de las PEC más comúnmente utilizadas es la prueba de estimulación con ACTH sintético(4). En esta prueba, se administra una dosis de ACTH sintético y luego se miden los niveles de cortisol en intervalos específicos. Esta prueba es útil para diagnosticar la IS primaria, también conocida como enfermedad de Addison(5).

Otra prueba de PEC es la prueba de estimulación con insulina. En esta prueba, se administra insulina para inducir hipoglucemia, lo que estimula la liberación de cortisol(3). Esta prueba es útil en el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria, que puede ser causada por una disfunción del eje hipotálamo-hipófisis.

Además de estas pruebas, existen otras PEC menos comunes, como la prueba de estimulación con metirapona, que bloquea la síntesis de cortisol, y la prueba de estimulación con hormona liberadora de corticotropina (CRH), que evalúa la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en casos de sospecha de insuficiencia suprarrenal central(6).

El propósito de este artículo de revisión, se analiza el papel de las PEC en el diagnóstico de la IS, incluyendo su utilidad, indicaciones, interpretación de resultados y limitaciones.

METODOLOGIA.

Para llevar a cabo este estudio se siguió una metodología rigurosa, estableciendo criterios de búsqueda que consideraron bases de datos científicas como PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando términos como "insuficiencia suprarrenal", "pruebas de estimulación de

cortisol", "diagnóstico" y sus combinaciones. La búsqueda se limitó a artículos en inglés y español publicados en desde el 2018 para asegurar la actualidad y relevancia de la información recopilada. Se incluyeron estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis que abordaran específicamente el tema, excluyendo trabajos duplicados, de baja calidad metodológica o que no se centraran en el tema principal. Para sintetizar los resultados, se empleó un enfoque de revisión narrativa, e extrajeron datos relevantes, se compararon y contrastaron los hallazgos clave.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Definición.

La IS, conocida también como enfermedad de Addison, es una condición endocrina poco común pero potencialmente grave que se caracteriza por la disminución o ausencia de producción de hormonas corticosuprarrenales, principalmente cortisol y, en algunos casos, aldosterona(7). Esta enfermedad se clasifica en diversos tipos según su origen y ubicación:

Insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison): Se desarrolla cuando la disfunción de la glándula suprarrenal es el resultado de daños directos en la corteza suprarrenal, generalmente causados por procesos autoinmunes, infecciones, neoplasias o hemorragias(8).

Insuficiencia suprarrenal secundaria: Ocurre debido a una reducción en la estimulación de la glándula suprarrenal, causada por una insuficiente secreción de la ACTH por parte de la glándula pituitaria. Esta condición puede ser provocada por el uso prolongado de glucocorticoides exógenos, tumores hipofisarios o la interrupción abrupta de la administración de glucocorticoides(9).

Insuficiencia suprarrenal terciaria: Se origina por una disfunción en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, generalmente debido al uso crónico de glucocorticoides exógenos que suprimen la secreción de la hormona liberadora de CRH por parte del hipotálamo(10).

Los síntomas de la IS son diversos e inespecíficos, como fatiga, debilidad, pérdida de peso, hipotensión, hipoglucemia, trastornos gastrointestinales y cambios en la pigmentación de la piel(11). Estas manifestaciones clínicas pueden ser sutiles y poco específicas, lo que puede dificultar el diagnóstico temprano de la enfermedad.

Fisiopatología:

En la fisiopatología de la IS, es importante considerar dos formas principales de la

enfermedad: la IS primaria, también conocida como enfermedad de Addison, y la IS secundaria o terciaria(12).

En la IS primaria, la disfunción de las glándulas suprarrenales se debe generalmente a una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmunitario ataca y daña las glándulas suprarrenales. Esto lleva a una reducción en la producción de hormonas como el cortisol y, en algunos casos, también de aldosterona y hormonas sexuales(13).

Por otro lado, en la IS secundaria o terciaria, la disfunción se debe a una disminución en la producción de la ACTH por parte de la glándula pituitaria o de la CRH por parte del hipotálamo(9). Esto puede ocurrir debido a diferentes causas, como tumores hipofisarios, tratamientos con corticosteroides exógenos que suprimen la producción de ACTH, o trastornos hipotalámicos que afectan la secreción de CRH(12).

En ambos tipos de IS, la disminución en la producción de cortisol y otras hormonas corticosteroides conlleva a una serie de manifestaciones clínicas, como fatiga, debilidad muscular, pérdida de peso, hipotensión arterial, hipoglucemia, y en casos graves, puede presentarse un cuadro conocido como crisis suprarrenal, que puede ser potencialmente mortal si no se trata adecuadamente(11).

Pruebas de Estimulación de Cortisol

Prueba de estimulación con ACTH sintético

La prueba de estimulación con cortisol es fundamental en el diagnóstico de la IS y es la prueba usada con mas frecuencia en la actualidad. Según la Guía de práctica clínica de la Endocrine Society, niveles de cortisol matinal $< 3 \mu\text{g/dL}$ indican insuficiencia adrenal (IA), mientras que $> 15 \mu\text{g/dL}$ probablemente excluye IA(3). Se recomienda realizarla 6 semanas después de cirugía hipofisaria y al menos 18 h después de la última dosis de HC(14). La variabilidad en el momento de las pruebas posoperatorias es de 24 h a 6 semanas, siendo 6 semanas el más común. Un estudio reciente demostró que un cortisol basal $\leq 4,49 \mu\text{g/dL}$ predice una respuesta insuficiente en la prueba de ACTH, mientras que $\geq 11,38 \mu\text{g/dL}$ predice una respuesta exitosa(14).

En cuanto a cómo realizar la prueba, se informan varios protocolos diferentes sin consenso sobre el más confiable. La dosis baja de $1 \mu\text{g}$ parece tener una precisión diagnóstica similar o superior a la estándar de $250 \mu\text{g}$ en la evaluación de la EFS(4). Se utilizan análogos sintéticos de corticotropina, y la vía intramuscular parece ser segura y efectiva. La prueba se

realiza principalmente por la mañana, pero no está claro cómo afecta el momento del día a los resultados.

La interpretación de los resultados de la prueba de ACTH se basa en los niveles de cortisol sérico, con valores $> 18,1 \mu\text{g/dL}$ a los 30 o 60 minutos indicando una respuesta normal. Sin embargo, estos valores se basaban en métodos inmunológicos antiguos, y ahora se utilizan ensayos más específicos, como los inmunoensayos con anticuerpos monoclonales y la LC-MS/MS, que requieren nuevos valores umbral para diagnosticar IA con precisión(3,4).

En cuanto a la frecuencia de repetición de las pruebas, se necesitan más estudios para determinar la probabilidad de recuperación del eje HPA en pacientes sometidos a cirugía hipofisaria o expuestos a dosis supra fisiológicas de GC(3,14). Es importante tener en cuenta los efectos adversos del uso crónico de glucocorticoides, como enfermedades cardiovasculares, hiperglucemia, infecciones y osteoporosis, y evitar la administración a largo plazo de terapia con esteroides cuando no es necesario.

Prueba de estimulación con insulina

Si los resultados de la prueba de estimulación de la ACTH no son concluyentes o si se sospecha un problema en la hipófisis, es posible que se realice una prueba de tolerancia a la insulina (PTI) al paciente(15). Durante esta prueba, un profesional de la salud administrará una inyección intravenosa de insulina, lo que provocará una disminución en los niveles de glucosa en la sangre, causando hipoglucemia(16).

La hipoglucemia estimula físicamente a la hipófisis para que produzca más ACTH. Durante la prueba, se extraerá sangre al paciente al inicio y cada media hora durante las siguientes 2 horas. Si los niveles de cortisol son bajos, significa que la hipófisis no está produciendo suficiente ACTH, lo que resulta en una producción insuficiente de cortisol por parte de las glándulas suprarrenales. La PTI es considerada la más confiable para diagnosticar la IS secundaria (15,16)

Debido al riesgo de hipoglucemia severa, es crucial que un profesional de la salud esté presente en todo momento durante la prueba para garantizar que los niveles de glucosa en sangre no disminuyan demasiado. Esta prueba no es segura para personas con enfermedades cardíacas, antecedentes de convulsiones u otras enfermedades graves.

La PTI de acuerdo Carmichael en el 2017, se considera el estándar de oro para el diagnóstico de IS, validada frente a la respuesta del cortisol al estrés quirúrgico(17). Sin embargo, al compararla con la prueba de estimulación con ACTH en la insuficiencia secundaria, se han

encontrado discrepancias, con resultados a menudo concordantes pero algunos sujetos mostrando respuestas normales estimuladas por ACTH que no superan la PTI.

Un metanálisis exploró la utilidad de la prueba de estimulación con 250 µg de ACTH para el diagnóstico de IS primaria y secundaria, así como la prueba con 1 µg de ACTH para la IS secundaria. La prueba estándar con ACTH mostró una sensibilidad del 97% y una especificidad del 95% en el diagnóstico de IS primaria(17).

En el diagnóstico de IS secundaria, las sensibilidades para las pruebas de 250 µg y 1 µg de ACTH fueron del 57% y 61%, respectivamente, con una especificidad del 95%(17). La prueba de CRH también se ha comparado con otras pruebas para evaluar la función suprarrenal en pacientes con sospecha de insuficiencia del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA). Aunque los resultados de cortisol después de la estimulación con CRH en sujetos normales han sido variables, la prueba parece concordar con los resultados de la ITT en pacientes con IS grave(15,16).

Prueba de estimulación con metirapona

La PEC con metirapona, también conocida como prueba de metirapona, es un procedimiento utilizado para evaluar la función suprarrenal y diagnosticar trastornos como la IS. La metirapona es un inhibidor de la enzima 11 β-hidroxilasa, que desempeña un papel clave en la síntesis de cortisol en las glándulas suprarrenales(18).

En la prueba de metirapona, se administra metirapona a medianoche para inhibir la síntesis de cortisol durante la noche y la mañana siguiente. Posteriormente, se miden los niveles de ACTH, cortisol sérico y 11-desoxicortisol sérico para evaluar la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS)(19).

Una respuesta normal al estímulo de metirapona se caracteriza por una disminución de los niveles de cortisol sérico a menos de 5 µg/dl. Sin embargo, se deben considerar otros factores como el peso corporal y la dosis de metirapona utilizada para interpretar los resultados correctamente(19,20).

Un estudio realizado en el 2022 observó que un grupo de pacientes con IS confirmada tenía concentraciones más bajas de 11-desoxicortisol. Se encontró una correlación moderada entre las concentraciones de ACTH y 11-desoxicortisol, y una correlación negativa moderada entre ACTH y el nivel de cortisol en la prueba de metirapona(18).

El análisis mediante curvas ROC mostró que un nivel de corte de ACTH post-metirapona inferior a 147 ng/l tenía una sensibilidad del 73,2% y una especificidad del 83,9% para predecir la IS secundaria(18).

Además, en algunos casos se realiza una prueba corta de Synacthen (SST) para evaluar la respuesta de las glándulas suprarrenales a la estimulación con ACTH sintético. Se administra Synacthen por vía intravenosa en dosis baja o alta, y se miden los niveles de cortisol sérico después de 30 minutos y 60 minutos para determinar la respuesta de las glándulas suprarrenales(20).

La SST también mostró resultados útiles en el estudio antes mencionado, con un mejor rendimiento diagnóstico para el cortisol después de 30 minutos en comparación con 60 minutos después de la administración de Synacthen(18).

La interpretación de los resultados de estas pruebas debe hacerse con precaución, ya que diversos factores pueden influir en los resultados, como la edad, el sexo, la condición clínica del paciente y el uso de medicamentos.

Prueba de estimulación con CRH (hormona liberadora de corticotropina)

La PEC con CRH es un examen utilizado para evaluar la función de la glándula pituitaria y las glándulas suprarrenales en la producción de cortisol(21). La CRH es una hormona producida en el hipotálamo que estimula la liberación de ACTH por parte de la glándula pituitaria, lo que a su vez estimula la producción de cortisol por las glándulas suprarrenales(6).

En la prueba, se administra CRH por vía intravenosa y se miden los niveles de cortisol en sangre antes y después de la administración. Se espera que los niveles de cortisol aumenten después de la administración de CRH en individuos sanos. Los valores normales de cortisol después de la estimulación con CRH suelen ser mayores a 18 µg/dl a los 30 y 60 minutos(6).

CONCLUSIÓN.

La IS es una condición endocrina poco común pero grave, caracterizada por la disminución o ausencia de producción de hormonas corticosuprarrenales, principalmente cortisol. La IS se clasifica en primaria, secundaria y terciaria, dependiendo de su origen y ubicación. Los síntomas son diversos e inespecíficos, lo que puede dificultar el diagnóstico temprano.

Las PDC son fundamentales en el diagnóstico de la IS. La prueba de estimulación con ACTH

El sintético es la más comúnmente utilizada, con diferentes protocolos y dosis. La interpretación de los resultados se basa en los niveles de cortisol sérico, y se han establecido nuevos valores umbral con ensayos más específicos.

Otras pruebas de estimulación, como la prueba de tolerancia a la insulina y la prueba de metirapona, también son útiles en el diagnóstico de la IS secundaria. Estas pruebas evalúan la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal a estímulos específicos

REFERENCIAS.

1. Blanco MC, Vidal-Suárez A, Martín-Portugués AB. Insuficiencia suprarrenal. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* [Internet]. 1 de octubre de 2020;13(19):1049-60. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541220302535>
2. 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. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* [Internet]. 1 de enero de 2020;67(1):53-60. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2530016419300345>
3. Birtolo MF, Antonini S, Saladino A, Zampetti B, Lavezzi E, Chiodini I, et al. ACTH Stimulation Test for the Diagnosis of Secondary Adrenal Insufficiency: Light and Shadow. *Biomedicines* [Internet]. 15 de marzo de 2023;11(3):904. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10045406/>
4. Khare S, Anjum F. Adrenocorticotropic Hormone (Cosyntropin) Stimulation Test. En: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555940/>
5. Munir S, Rodriguez BSQ, Waseem M. Addison Disease. En: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441994/>
6. Detomas M, Ritzel K, Nasi-Kordhishti I, Wolfsberger S, Quinkler M, Losa M, et al. Outcome of CRH stimulation test and overnight 8 mg dexamethasone suppression test in 469 patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Front Endocrinol* [Internet]. 6 de octubre de 2022;13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.955945/full>
7. Rayo AC, Reyes CLP. Temas de infectología: Puesta al día en medicina interna. Editorial Alfil; 2024. 504 p.
8. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *The Lancet* [Internet]. 13 de febrero de 2021;397(10274):613-29. Disponible en: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(21\)00136-7/abstract](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(21)00136-7/abstract)

9. Huecker MR, Bhutta BS, Dominique E. Adrenal Insufficiency. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441832/>
10. Davies K. Understanding tertiary adrenal insufficiency. *J Pediatr Nurs*. 2023;69:121-2.
11. Lewis A, Thant AA, Aslam A, Aung PPM, Azmi S. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Clin Med (Lond)*. marzo de 2023;23(2):115-8.
12. Alexandraki KI, Sanpawithayakul K, Grossman A. Adrenal Insufficiency. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279083/>
13. Kumar R, Wassif WS. Adrenal insufficiency. *Journal of Clinical Pathology* [Internet]. 1 de julio de 2022;75(7):435-42. Disponible en: <https://jcp.bmj.com/content/75/7/435>
14. Musurakis C, Chitrakar S, Shrestha E, Eldin RS, Charkviani M, Pethe G, et al. A Case of Adrenal Insufficiency Diagnosed Using Optimal Dosing of Cosyntropin During Stimulation Testing. *Am J Case Rep* [Internet]. 23 de enero de 2021;22:e927533-1-e927533-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7842842/>
15. Ach T, Yosra H, Jihen M, Abdelkarim Asma B, Maha K, Molka C, et al. Cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of hypothalamic pituitary adrenal axis. *Endocr J*. 27 de septiembre de 2018;65(9):935-42.
16. Hamrahian AH, Yuen KCJ, Gordon MB, Pulaski-Liebert KJ, Bena J, Biller BMK. Revised GH and cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of GH and hypothalamic–pituitary–adrenal axes in adults: results from a prospective randomized multicenter study. *Pituitary* [Internet]. 1 de junio de 2016;19(3):332-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0712-7>
17. Carmichael JD. Chapter 10 - Anterior Pituitary Failure. En: Melmed S, editor. *The Pituitary* (Fourth Edition) [Internet]. Academic Press; 2017. p. 329-64. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128041697000106>
18. Papierska L, Rabijewski M, Migda B, Leszczyńska D, Nowak K, Łebek-Szatańska A, et al. Evaluation of plasma ACTH in the metyrapone test is insufficient for the diagnosis of secondary adrenal insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 10 de noviembre de 2022;13:1004129. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9684459/>
19. Berneis K, Staub JJ, Gessler A, Meier C, Girard J, Müller B. Combined Stimulation of Adrenocorticotropin and Compound-S by Single Dose Metyrapone Test as an Outpatient Procedure to Assess Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 de diciembre de 2002;87(12):5470-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2001-011959>
20. Butt MI, Alzuhayri N, Amer L, Riazuddin M, Aljamei H, Khan MS, et al. Comparing the



utility of 30- and 60-minute cortisol levels after the standard short synacthen test to determine adrenal insufficiency. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 23 de octubre de 2020;99(43):e22621. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7581130/>

21. Allen MJ, Sharma S. Physiology, Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH). En: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500031/>