



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: SISTEMAS DE LIBERACIÓN
MODIFICADA DE GLUCOCORTICOIDES EN
LA ENFERMEDAD DE ADDISON**

Autor: Marta Gamero Largo

Fecha: Septiembre 2020

Tutor: Cristina Martín Sabroso

ÍNDICE

I.	Resumen	3
II.	Introducción y antecedentes	3
III.	Objetivos.....	7
IV.	Material y métodos.....	7
V.	Resultados y discusión.....	8
VI.	Discusión final	13
VII.	Bibliografía... ..	14

I. RESUMEN

Este trabajo se centra en la ventaja y diferencias de los sistemas de liberación modificada frente a la terapia convencional por vía oral de glucocorticoides tradicionalmente utilizada en la enfermedad de Addison. La enfermedad de Addison requiere de una terapia sustitutiva hormonal de cortisol, principalmente que requiere de varias tomas al día, y con distintas dosis en cada toma para intentar emular los efectos fisiológicos del cortisol siguiendo el ritmo circadiano. Este tipo de terapia convencional no consigue emular el ritmo del cortisol, produciendo picos suprafisiológicos e infra fisiológicos y produciendo así unos efectos secundarios no deseados.

Las formas farmacéuticas de liberación modificada suponen una gran ventaja para el tratamiento de esta enfermedad, sin embargo hay pocas formulaciones comercializadas ya que no se trata de una enfermedad con alta incidencia en la población. Las últimas investigaciones nos indican que sería claramente la forma farmacéutica de elección frente a aquellas formas farmacéuticas de liberación inmediata, ya que nos permiten no solo reducir las tomas del paciente sino además mejora el perfil sérico de cortisol, emulando mucho mejor su comportamiento fisiológico y reduciendo así esos efectos no deseados de las formas de liberación inmediata.

II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La enfermedad de Addison es un trastorno autoinmune de la corteza suprarrenal cuya clínica se basa en una insuficiencia suprarrenal primaria, en la cual la glándula suprarrenal no produce suficientes hormonas esteroides como cortisol y por tanto los niveles séricos de cortisol y aldosterona son demasiado bajos. Este déficit en la glándula suprarrenal se debe a una respuesta autoinmunológica frente a la corteza adrenal, cuya respuesta inmune debilita su capacidad para sintetizar hormonas esteroides tanto glucocorticoides como mineralocorticoides. Por tanto la enfermedad de Addison se considera una enfermedad autoinmune en la que se produce una afuncionalidad de la glándula suprarrenal que desencadena en una insuficiencia suprarrenal primaria. (1),(2)

CAUSAS

La enfermedad de Adisson supone entre el 70 y el 90 por ciento de insuficiencia suprarrenal primaria. A pesar de ser una patología poco común su etiología ha cambiado drásticamente en el último siglo, siendo anteriormente de origen casi exclusivamente tuberculoso y sin embargo en la actualidad su origen es una mayoría predominantemente autoinmune, sobre todo en países desarrollados donde existe un control de la tuberculosis y una baja incidencia de esta (3).

Su etiología es de carácter multifactorial, basándose en factores genéticos y ambientales como infecciones virales, factores dietéticos. (4)

En cuanto a los factores genéticos, para entenderla hay que contextualizarla dentro de los síndromes poliglandulares autoinmunes, dada su frecuente asociación con diferentes endocrinopatías. (5)

En los síndromes poliglandulares de naturaleza autoinmune SPA tipo I, entre los que se encuentra la enfermedad de Addison, la variación genética es un factor importante. Tanto en las asociaciones de síndromes poliglandulares de tipo I como de tipo II existe entre un 30 a un 50% de pacientes que tienen antecedentes familiares afectados. Todo indica que en la mayoría de enfermedades autoinmunes órgano específicas, la mayor asociación genética se da con ciertos alelos HLA de clase II, y que la susceptibilidad a padecer procesos autoinmunes por trastornos en la inmunoregulación localizada cerca del locus HLA del cromosoma es de carácter hereditario. (6), (7)

SÍNTOMAS

La enfermedad de Addison es un proceso degenerativo de evolución lenta y de carácter progresivo, causado por esa secreción insuficiente de las hormonas corticoadrenales por la destrucción bilateral de la corteza debido a ese proceso autoinmunitario. Sin embargo la corteza suprarrenal posee una reserva funcional de modo que la sintomatología específica no comienza a aparecer hasta la destrucción de alrededor a un 90% del tejido adrenal. Es a partir de entonces cuando comienzan a surgir episodios de crisis addisonianas expresando la incapacidad de la glándula para poder satisfacer las necesidades periféricas dada la situación de estrés.(8),(9)

Los síntomas que primero se dan son pues muy inespecíficos como es la astenia, debilidad, somnolencia, fatiga, náuseas, mareos o vértigos, pérdida de peso que puede desencadenar en

síncope, dolor de cabeza o falta de concentración. Los pacientes suelen presentar anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. También puede informarse una disminución de la tolerancia al frío, con hipometabolismo. El paciente puede presentar vértigo y síncope. El establecimiento gradual y la naturaleza inespecífica de los síntomas tempranos suelen confundir el diagnóstico inicial con la neurosis. Sin embargo, más avanzada la enfermedad se presentan otros síntomas más específicos como hiperpigmentación de piel y mucosa oral o una necesidad de sal.

La hiperpigmentación es causada en un estado ya avanzado de la enfermedad, cuando las glándulas suprarrenales se encuentran en muy malas condiciones por un incremento en la estimulación de los receptores de melanocortina en la piel por los ACTH y sus precursores que se acumulan debido a la falta de control mediado por el cortisol. (10)(11)

Esto junto con la necesidad de sal son síntomas bastante claros de la patología, sin embargo se producen también otras alteraciones como son niveles de azúcar bajos o episodios de hipoglucemia, alteraciones en el ritmo cardíaco que se acelera debido a una tensión arterial baja. (5),(6)

TRATAMIENTO CONVENCIONAL CON GLUCOCORTICOIDES

El tratamiento de elección en esta patología es la terapia de sustitución hormonal de corticosteroides basada en la administración de hidrocortisona como sustitutivo del cortisol.

En la terapia convencional de sustitución de corticosteroides para la insuficiencia suprarrenal primaria autoinmune o enfermedad de Addison el tratamiento recomendado consiste en la terapia de sustitución hormonal con hidrocortisona como reemplazamiento glucocorticoide y fludrocortisona como reemplazamiento mineralocorticoide y se basa en la vía oral. El uso prolongado de corticosteroides orales está relacionado con efectos secundarios como el aumento de peso y un deterioro del sistema metabólico.

La falta de cortisol se suple con hidrocortisona, pero ha de emular el ritmo circadiano del cortisol, en el que la dosis más alta es por la mañana y la más baja por la noche.

Por ello la hidrocortisona se administra por la terapia convencional en dos o tres dosis divididas en el día con dosis totales diarias de 15 a 30 mg. Existen dos pautas posológicas más utilizadas, una de ellas indica que la mitad de la dosis se administra por la mañana y la otra mitad se divide entre el almuerzo y la tarde siendo frecuente la pauta posológica de 10-5-5 mg. Otro régimen

Posológico utilizado es la administración de dos terceras partes por la mañana y una tercera por la tarde. En ambos regímenes posológicos se evita la dosis justo antes de acostarse ya que podría causar insomnio. Una forma alternativa de tratamiento es la administración de 5 mg de prednisona durante la mañana y 2,5 mg por la noche. Además se recomienda la administración de fludrocortisona para reemplazar el déficit en aldosterona. Sin embargo en algunos pacientes la fludrocortisona puede causar hipertensión arterial que ha de tratarse con una reducción de dosis o con la administración de antihipertensivos no diuréticos. Por ello algunos médicos tienden a usar dosis muy bajas de fludrocortisona para evitar tener que administrar otro tratamiento adicional para compensar la hipertensión.

Las dosis de hidrocortisona se deben ir ajustando para llegar al mínimo necesario para suplir al cortisol pero evitar dentro de lo posible los efectos no deseados que conlleva la administración continua de corticosteroides orales.(12)

Esta terapia era la de elección en caso de una situación crónica del paciente, sin embargo los pacientes deben ser educados en su enfermedad y por ende estar equipados con una ampolla de emergencia en caso de sufrir una crisis.

Las crisis, y en su conjunto el descontrol de dosis administradas con respecto al ritmo circadiano fisiológico y demandante del organismo es en su mayoría lo que causa un deterioro de la calidad de vida del paciente, favoreciendo sobre todo las infecciones y el riesgo cardiovascular.

La sustitución esteroídica es efectiva pero la terapia convencional de sustitución de glucocorticoides mediante la vía de administración oral varias veces al día tienen evidentes limitaciones farmacológicas que no permiten que se llegue a conseguir el ritmo circadiano del cortisol produciéndose así múltiples efectos no deseados debido a los excesos de cortisol.(12)

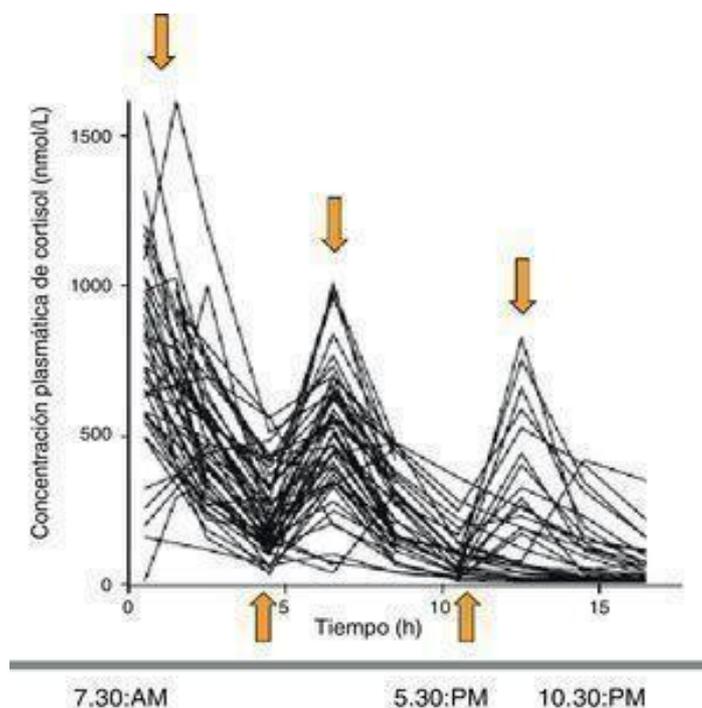


Figura 1: Perfiles séricos de cortisol a lo largo del día en pacientes tratados con hidrocortisona de vida media corta tres veces al día. Se obtienen picos suprafisiológicos e infra fisiológicos.(12)

Las formas farmacéuticas de liberación modificada suponen múltiples ventajas frente a las formas de administración de liberación directa, ya que mejoran la calidad de vida del paciente haciendo no solo que su tratamiento sea más sencillo para ellos, sino también porque logran optimizar el tratamiento asemejándolo más a la situación fisiológica. (2)

La Real Farmacopea Española describe las formas farmacéuticas de liberación modificada como aquellas en las que la velocidad y el lugar de liberación del principio activo es diferente del de la forma de liberación convencional administrada por la misma vía. (3)

Los sistemas de liberación modificada surgieron así de la necesidad de mantener unos niveles terapéuticos continuados y evitar así los picos de fluctuaciones y es precisamente de esta característica en la que se basan los estudios comparativos en los que se basa esta revisión bibliográfica.

III. OBJETIVOS

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo analizar las ventajas de las formas farmacéuticas de liberación modificada frente a las terapias convencionales de glucocorticoides

en la enfermedad de Addison, centrándonos sobre todo en la hidrocortisona como terapia hormonal sustitutiva del cortisol y en la vía de administración oral.

En la revisión nos basaremos en parámetros que mejoran los efectos secundarios propios de la terapia convencional, aquellos que no logran emular la respuesta fisiológica y la mejora de la calidad de vida del paciente.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica basada en distintos artículos y revistas científicas encontradas en las bases de datos de Elsevier, PubMed, Science Direct o Google Scholar mediante la búsqueda de palabras claves como ‘Addison’s disease?’, ‘cortisol profile’, ‘modified-release hydrocortisone’, ‘hydrocortisone dual-release formulation’ y ‘cortisol exposure-time profile’.. Además se han utilizado libros de Tecnología farmacéutica y Fisiología con acceso a través de la biblioteca Cisne de la Universidad Complutense. Se han considerado todos aquellos estudios que son más destacados y relevantes según criterios científicos.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los sistemas de liberación modificada surgen de la necesidad de controlar la velocidad y el lugar de absorción del fármaco buscando a su vez una mayor eficacia, seguridad y estabilidad. Según la Farmacopea Española se describe a las formas farmacéuticas de liberación modificada como aquellas preparaciones en las que la velocidad y el lugar de liberación de la sustancia o sustancias activas, es diferente del de la forma farmacéutica de liberación convencional administrada por la misma vía. (2).

Las formas farmacéuticas de liberación modificada presentan múltiples ventajas frente a las formas farmacéuticas convencionales, entre las que se destacan las siguientes que vemos en la tabla (**Figura 2**).

Ventajas Sistemas de liberación modificada frente a formas farmacéuticas convencionales
Prolongar la duración de los efectos
Modificar la pauta posológica disminuyendo la dosis
Mejorar la comodidad del paciente, y su cumplimiento
Mantener los niveles plasmáticos constantes evitando fluctuaciones no deseadas
Disminuir los efectos secundarios asociados a picos máximos y mínimos
Proteger al fármaco de su degradación en el organismo
Mejorar la relación eficacia dosis

Figura 2. Ventajas de los sistemas de liberación modificada frente a las formas farmacéuticas convencionales.

A lo largo de varios estudios realizados en base a la comparativa del método de administración convencional con respecto a la liberación modificada de hidrocortisona, podemos ver los beneficios en cuanto a la mayor similitud con perfil del ritmo circadiano fisiológico del cortisol, y por ende, una mejora tanto en los síntomas de la propia insuficiencia como en la disminución de las crisis y a su vez sus consecuencias en la calidad de vida de los pacientes.

Los sistemas de liberación modificada de corticosteroides si permiten imitar el ritmo circadiano del cortisol, algo que no se ha conseguido con la terapia convencional mencionada. (13)

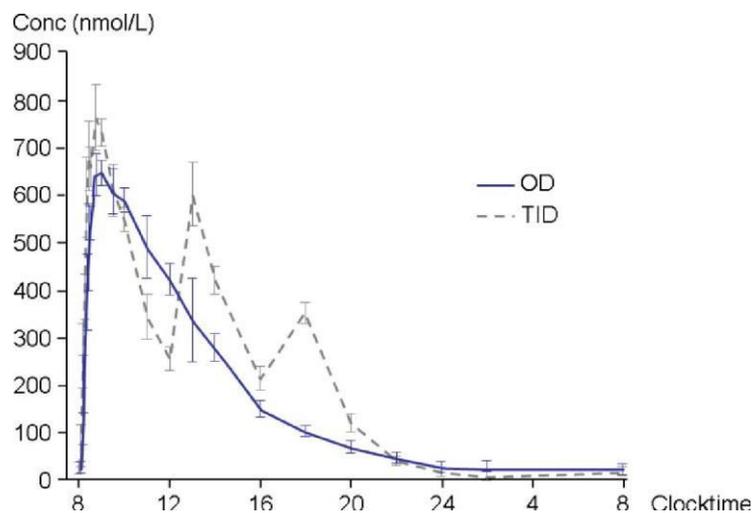


Figura 3: Concentración del cortisol tras una sola dosis de liberación modificada OD frente a la terapia convencional con tres dosis TID. (14)

Como se puede apreciar en la Figura 3 que mide la concentración de cortisol sérico con respecto al tiempo, en la curva que corresponde con la terapia convencional con tres dosis, encontramos picos de fluctuaciones y sin embargo en el sistema de liberación modificada se aprecia un perfil sérico de cortisol que se asemeja mucho más al perfil fisiológico con esa mayor concentración por las mañanas durante 4 horas que desciende progresivamente a lo largo del día hasta llegar a un intervalo “sin cortisol” por las noche y por tanto una mejora en la terapia de sustitución hormonal.

La forma farmacéutica de liberación modificada de hidrocortisona mejora por lo tanto las propiedades farmacocinéticas con tan solo una dosis por la mañana. Al dar tan solo una dosis por la mañana los pacientes tienen además una mejor adherencia al tratamiento y se producen efectos favorables que como una mejor regulación del peso, presión arterial y control control glucémico.

Además de comparar el perfil sérico de cortisol, viendo su mejora farmacocinética se analizan otros parámetros de gran importancia en esta enfermedad. Como se ha mencionado en la revisión acerca de los síntomas de la enfermedad, hay varios parámetros medibles que varían entre ambas terapias. (13),(14)

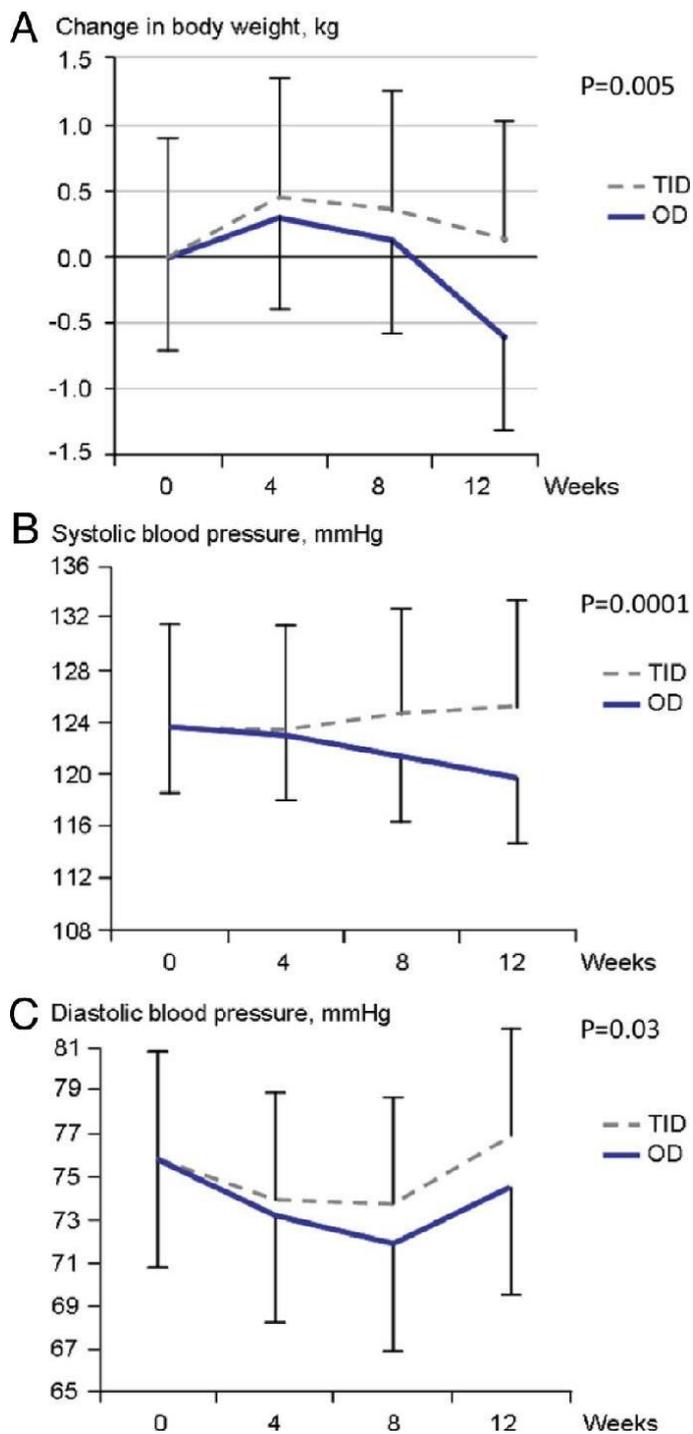


Figura 4: Gráficas comparativas de la terapia con forma farmacéutica de liberación modificada OD frente a la terapia convencional con tres dosis TID. Todas las gráficas muestran los resultados obtenidos en función del tiempo de 12 semanas. (14)

En la terapia con forma farmacéutica de liberación modificada se reduce además la dosis total de hidrocortisona, consiguiendo así alrededor de un 20% menos de exposición al cortisol. Estas

diferencias podrían explicar la mejora en el control de reducción de peso y presión arterial y la mejora en el metabolismo de la glucosa que se observa en las terapias de liberación modificada.

Además, el perfil metabólico mejora no sólo en cuanto a la reducción de peso. Se consigue una disminución de HbA1c que por ende disminuye el riesgo de desarrollar diabetes. Aunque no se consigue demostrar una mejoría significativa en el perfil lipídico del paciente, algunos estudios han demostrado que esos picos de sobreexposición al cortisol pasada la mañana llevan a un aumento del peso y resistencia a la insulina.

Por otra parte, se mejora la calidad del sueño ya que se consigue un intervalo de noche donde no hay exposición al cortisol y por tanto el paciente tiene una mejor calidad de sueño.

Por último, una de las grandes mejoras no logradas hasta ahora es la mejoría en los marcadores de la formación de hueso. (15),(16)

FORMAS FARMACÉUTICAS COMERCIALIZADAS

Una de las formas farmacéutica de liberación modificada de hidrocortisona disponible en el mercado tiene el nombre comercial de Plenadren, y está disponible en comprimidos de 5 mg y de 20 mg. Son unos comprimidos redondos de unos 8 mm de diámetro y está indicado para el tratamiento de insuficiencia suprarrenal en adultos. Se trata de un fármaco desarrollado por johansen que consiste en una forma farmacéutica de liberación modificada dual, dándose una primera fase inmediata y una segunda retardada. Para ello tiene una capa de recubrimiento de liberación inmediata y un núcleo de liberación prolongada y gradual. Con ello se consigue el pico deseado por la mañana y una concentración sin fluctuaciones que desciende de forma gradual hasta por la noche, reproduciendo el perfil fisiológico del cortisol con tan solo una toma diaria. (17)

Dada su elevada biodisponibilidad y su buena absorción intestinal incluso con comida, algo que no permiten las formas de liberación no modificada de hidrocortisona se buscó la similitud en el perfil farmacocinético del cortisol sérico fisiológico obteniéndose muy buenos resultados. Con este fármaco se ha conseguido mejorar el perfil metabólico.(18)

Además de esto, la pauta posológica habitual en caso de crisis de estrés es doblar la dosis de hidrocortisona, lo cual ya hemos visto que supone en un desequilibrio metabólico entre otros síntomas. En este caso, este tratamiento se puede utilizar en caso de crisis de estrés y el estudio demuestra que existe una relación más lineal entre la exposición al cortisol y la dosis administrada de hidrocortisona al aumentar el número de dosis de hidrocortisona de liberación modificada, algo que no ocurre en el caso de la hidrocortisona de liberación no modificada.

El segundo medicamento autorizado para su comercialización en España es Alkindi, y que lo diferencia del anterior los dos anteriores en que puede usarse en pediatría, es. Se trata también de otro sistema de liberación modificada de hidrocortisona cuya forma farmacéutica se basa en un núcleo microcristalino cubierto por una capa de hidrocortisona que a su vez está cubierta por unas capas de unión conformando unos gránulos multi particulares que se encuentran contenidos dentro de una cápsula de hipromelosa. La cápsula se debe abrir justo antes de la administración y se toman secos o mezclados con la comida. Los estudios de bioequivalencia dieron muy buenos resultados y supone una gran ventaja frente a los otros dos anteriores ya que está autorizado su uso pediátrico. (19)(20)

FORMAS FARMACÉUTICAS EN ENSAYOS CLÍNICOS O EN INVESTIGACIÓN

Además de estos fármacos comercializados nos encontramos con otras posibles alternativas terapéuticas en estudio.

Uno de los fármacos desarrollados con esta forma farmacéutica es Chronocort. Aún no está comercializado pero se han presentado los resultados de la fase III del ensayo y la solicitud de autorización de comercialización. Es también una formulación de liberación modificada de hidrocortisona que pretende emular el ritmo circadiano del cortisol pero además su desarrollo se ha centrado en la supresión del pico de cortisol nocturno por el exceso de andrógenos. Su estructura se basa en una tecnología de multiparticulados, son pellets donde hay un núcleo inerte microcristalino rodeado por una capa de fármaco que a su vez está recubierta por capas poliméricas que modifican la liberación del fármaco. Además tiene un recubrimiento entérico con un umbral de ph de 6,8, dificultando así la disolución intestinal. Gracias a esto supondría una gran ventaja frente a Plenadren ya que se puede tomar por la noche pues produce un perfil de absorción retardado y sostenido, reproduciendo con mayor certeza el perfil fisiológico del cortisol por la noche con su pico por la mañana. (18)

Su desarrollo se basó en la farmacocinética y farmacodinámica del sistema de liberación modificada en el tratamiento de hiperplasia suprarrenal congénita, sin embargo, destaca el posible uso y eficacia en la enfermedad de Addison. (19)

Table 7. Comparison of pharmacological characteristics of Plenadren® and Chronocort®.

	Plenadren®	Multiparticulate Chronocort®
Composition	Immediate-release hydrocortisone outer-layer coating Extended-release core	Inert core coated with a hydrocortisone layer, coated with polymeric layers Outer enteric layer
	<ul style="list-style-type: none"> • Dual release 	<ul style="list-style-type: none"> • Delayed and sustained release
Dose regimen	<ul style="list-style-type: none"> • Once daily, morning 	<ul style="list-style-type: none"> • Twice daily (evening and morning)
Distribution profile	Higher morning cortisol concentrations Lower evening cortisol concentrations No overnight cortisol rise	Early peak of cortisol in the morning Early peak of cortisol in the afternoon Overnight cortisol rise

Figura 5: tabla comparativa de las características farmacológicas entre Plenadren y Chronocort. Composición, régimen de dosis y perfil de distribución. (19)

Uno de los estudios más novedosos demuestra el uso de la base de pectina que tiene la cáscara del cacao como cubierta de cápsulas de transporte de liberación modificada en cronoterapia de hidrocortisona. Se consiguió demostrar la biodisponibilidad y se calculó que la vida media del fármaco era tres veces más que en terapias convencionales de hidrocortisona. (21)(22)

Además se consiguió una mayor versatilidad del fármaco ya que se conseguía un perfil serológico de cortisol con pico por la mañana y residual por la noche, siendo esta forma farmacéutica una opción muy buena para controlar la insuficiencia suprarrenal mediante la cronoterapia imitando el ritmo circadiano del cortisol.

Además en la búsqueda de nuevos polímeros naturales como excipientes que permitan una mejora en el tratamiento se habían descubierto efectos nocivos en el perfil hematológico. Por ello se realizó un estudio sobre la pectina de cáscara de cacao cuyo resultado indica su seguridad ya que no induce a ningún efecto tóxico que afecte al perfil hematológico. (23)

Por último está en estudio una forma farmacéutica que difiere de las demás en que es por vía subcutánea. Se trata de una perfusión continua de hidrocortisona por vía subcutánea mediante el uso de bombas de insulina, lo cual sirve también para tener un acceso más rápido ante una

Situación de crisis de estrés. Su función principal es imitar el ritmo ultradiano. Los resultados muestran que después de tres meses se normalizan los niveles de cortisol sérico matutinos, se restauran los niveles nocturnos y además se normaliza la ACTH.(19)

VI. DISCUSIÓN FINAL Y CONCLUSIONES

El tratamiento de elección ha sido durante muchos años el mismo y a pesar de haber muy pocas formulaciones de liberación modificada en el mercado para tratar la insuficiencia suprarrenal primaria autoinmune o enfermedad de Addison, los estudios realizados demuestran grandes ventajas frente a las terapias convencionales. Los perfiles de hidrocortisona, el fármaco de elección en esta patología se asemejan mucho más en su totalidad al ritmo circadiano fisiológico del cortisol.

El desarrollo de los distintos fármacos de liberación modificada de la hidrocortisona aporta además sistemas lo suficientemente novedosos como para controlar parámetros como evitar los picos nocturnos de cortisol, o permitir su utilización en la población pediátrica.

El control del peso, el perfil metabólico, la tensión arterial y la regeneración ósea son factores que se han visto afectados positivamente en los estudios y que demuestran suficiente evidencia como para buscar nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada que lleguen al mercado y facilitan así el tratamiento de una enfermedad de carácter crónico y progresivo, que aunque no tiene una alta incidencia en la población, cada vez es mayor y es a día de hoy, la primera causa de insuficiencia suprarrenal en los países desarrollados, buscando siempre la mejora en la calidad de vida del paciente.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Hellesen A, Bratland E, Husebye E. Autoimmune Addison's disease – An update on pathogenesis. *Annales d'Endocrinologie*. 2018;79(3):157-163.
2. Debono M, Price J, Ross R. Novel strategies for hydrocortisone replacement. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;23(2):221-232.
3. España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real farmacopea española. [Madrid]: Ministerio de Sanidad y Consumo, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2005.

4. Müller L, Quinkler M. Imitating the cortisol profile improves the immune system. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(3):137-139.
5. Pérez Arellano J, Castro del Pozo S. Sisinio de Castro, *Manual de patología general*. 8th ed. Barcelona: Elsevier; 2020.
6. Guzman F. *Introducción a la medicina clínica*. 4th ed. Elsevier; 2020.
7. Perricone C, Valesini G. Role of environmental factors in autoimmunity: pearls from the 10th international Congress on autoimmunity, Leipzig, Germany 2016. *Immunologic Research*. 2016;65(1):1-4.
8. Rueda B, Orozco G, Sánchez E, Oliver J, Martín J. Factores genéticos comunes en autoinmunidad. *Reumatología Clínica*. 2008;4:1-4.
9. Fernández Serrano F, Collado Sáiz I, del Cañizo Gómez F. Insuficiencia suprarrenal primaria como primera manifestación de un síndrome pluriglandular autoinmune. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2005;31(1):31-34.
10. Candel González F, Matesanz David M, Candel Monserrate I. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria: Enfermedad de Addison. *Anales de Medicina Interna*. 2001;18(9).
11. Kyriazopoulou V. Glucocorticoid replacement therapy in patients with Addison's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2007;8(6):725-729.
12. Choudhury S, Meeran K. Glucocorticoid replacement in Addison disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(9):562-562.
13. Khoo B. Once-daily, modified-release hydrocortisone in patients with adrenal insufficiency. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(4):269.
14. Venneri M, Hasenmajer V, Fiore D, Sbardella E, Pofi R, Graziadio C et al. Circadian Rhythm of Glucocorticoid Administration Entrain Clock Genes in Immune Cells: A DREAM Trial Ancillary Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]*. 2018;103(8):2998-3009.
15. Giordano R, Guaraldi F, Marinazzo E, Fumarola F, Rampino A, Berardelli R et al. Improvement of anthropometric and metabolic parameters, and quality of life following treatment with dual-release hydrocortisone in patients with Addison's disease. *Endocrine*. 2015;51(2):360-368.
16. Quinkler M, Miodini Nilsen R, Zopf K, Ventz M, Øksnes M. Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. *European Journal of Endocrinology*. 2015;172(5):619-626.

17. Aulinas A, Casanueva F, Goñi F, Monereo S, Moreno B, Picó A et al. Insuficiencia suprarrenal y su tratamiento sustitutivo. Su realidad en España. *Endocrinología y Nutrición*. 2013;60(3):136-143.
18. Pilli T, Forleo R, Cardinale S, Cenci V, Pacini F. Treatment of patients with primary and secondary adrenal insufficiency with hydrocortisone modified-release (Plenadren®). *Endocrine Abstracts*. 2017;
19. Oprea A, Bonnet N, Pollé O, Lysy P. Novel insights into glucocorticoid replacement therapy for pediatric and adult adrenal insufficiency. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2019;10:204201881882129.
20. Porter J, Withe M, Ross R. Immediate-release granule formulation of hydrocortisone, Alkindi®, for treatment of paediatric adrenal insufficiency (Infacort development programme). *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2018;13(3):119-124.
21. Adi-Dako O, Ofori-Kwakye K, Amponsah S, Boamah I, Kuntworbe N, Oppong E. Potential of Cocoa Pod Husk Pectin-Based Modified Release Capsules as a Carrier for Chronodelivery of Hydrocortisone in Sprague-Dawley Rats. *Journal of Drug Delivery*. 2018;2018:1-8.
22. Adi-Dako O, Ofori-Kwakye K, Boakye-Gyasi M, Oppong Bekoe S, Okyem S. In Vitro Evaluation of Cocoa Pod Husk Pectin as a Carrier for Chronodelivery of Hydrocortisone Intended for Adrenal Insufficiency. *Journal of Drug Delivery*. 2017;2017:1-10.
23. Adi-Dako O, Ofori-Kwakye K, Kukuia K, Asiedu-Larbi J, Nyarko A, Kumadoh D et al. Cocoa Pod Husk Pectin Intended as a Pharmaceutical Excipient Has No Adverse Effects on Haematological Parameters in Sprague Dawley Rats. *Journal of Pharmaceutics*. 2018;2018:1-10.
24. Langenheim J, Ventz M, Hinz A, Quinkler M. Modified-Release Prednisone Decreases Complaints and Fatigue Compared to Standard Prednisolone in Patients with Adrenal Insufficiency. *Hormone and Metabolic Research*. 2012;45(02):96-101.
25. Isidori A, Venneri M, Graziadio C, Simeoli C, Fiore D, Hasenmajer V et al. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(3):173-185.
26. Napier C, Pearce S. Current and emerging therapies for Addison's disease. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2014;21(3):147-153.
27. Johannsson G, Nilsson A, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B et al. Improved Cortisol Exposure-Time Profile and Outcome in Patients with Adrenal Insufficiency:

A Prospective Randomized Trial of a Novel Hydrocortisone Dual-Release Formulation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(2):473-481.

28. Nilsson A, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, Engström B et al. Long-term safety of once-daily, dual-release hydrocortisone in patients with adrenal insufficiency: a phase 3b, open-label, extension study. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(6):715-725.

29. Nilsson A, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, Eden E et al. A Phase 3b, open-label, extension study to evaluate the long-term safety of once-daily, dual-release hydrocortisone (DR-HC) in patients with adrenal insufficiency (AI). *Endocrine Abstracts*. 2016;.