

Trastornos suprarrenales

Rodolfo Danilo Suazo Barahona, Luis José Ramírez Osorto, Kelin Janeth Ávila Godoy, Fernando Javier Caceres Carranza, German Humberto Ramos Baca, Anna Carolina Velásquez Mejía, Diana Gissell Carías Velásquez, Angeles Denisse Robles Ochoa, Linda Celeste Padilla Triminio, Jose Andres Giron Galindo

Resumen

Las glándulas adrenales son órganos cuya principal función es secretar hormonas, que serán controladas por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, estas hormonas producidas son los andrógenos, mineralocorticoides y glucocorticoides. Existen diversos trastornos que pueden afectar las glándulas suprarrenales; uno de estos es la hiperplasia suprarrenal congénita, caracterizado por un aumento de hormona adrenocorticotropa (ACTH) con la consecuente virilización de los genitales en infantes; otro trastorno es la insuficiencia suprarrenal, donde la corteza es incapaz de secretar glucocorticoides y mineralocorticoides, ocasionando hipoglucemia, hipotensión, alteraciones electrolíticas y deseo por la sal. En el Síndrome de Cushing hay sobreproducción de hormonas esteroideas, generando características clínicas clásicas como ganancia de peso, hipertensión, hematomas y estrías purpúreas. Otras patologías que afecta las glándulas son el feocromocitoma, un tumor que suele originarse en la médula de una o ambas glándulas, y el síndrome de Conn, que se presenta por un adenoma productor de aldosterona.

Palabras clave:

Enfermedades de la corteza suprarrenal; Endocrinología.

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO:

- Describir la anatomía y fisiología de la glándula suprarrenal.
- Explicar el proceso de biosíntesis, metabolismo y acción de las diferentes hormonas suprarrenales.
- Identificar las diferentes patologías de la glándula adrenal asociadas con la producción excesiva o deficiente de las hormonas.
- Relacionar la semiología del Síndrome de Cushing y la Enfermedad de Addison con sus mecanismos fisiopatológicos.

CÓMO CITAR

Suazo Barahona, R. D., Ramírez Osorto, L. J., Ávila Godoy, K. J., Caceres Carranza, F. J., Ramos Baca, G. H., Velásquez Mejía, A. C., Carías Velásquez, D. G., Robles Ochoa, A. D., Padilla Triminio, L. C., y Giron Galindo, J. A. (2024). Trastornos suprarrenales. En L. J. Ramírez Osorto, F. J. Caceres Carranza, G. H. Ramos Baca, K. J. Ávila Godoy, R. D. Suazo Barahona, G. R. Oliva Hernández, G. S. Henríquez Pérez, y N. D. Zelaya Sorto (Eds). *Manual esencial de fisiopatología y farmacología. Tomo II.* (pp. 141-159). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religacionpress.195.c300>



INTRODUCCIÓN

La glándula suprarrenal se encarga de la producción de hormonas esenciales para múltiples procesos metabólicos. Se han identificado diferentes trastornos por el exceso o déficit en la producción hormonal; estos afectan tanto a hombres como mujeres y pueden aparecer en la niñez o antes del nacimiento.

Los trastornos suprarrenales principales son la hiperplasia suprarrenal congénita, la enfermedad de Addison, el síndrome de Cushing y otras menos frecuentes como la presencia de un feocromocitoma o el síndrome de Conn. Muchos factores se han asociado a estas patologías, desde alteraciones genéticas, procesos infecciosos o autoinmunes, hasta neoplasias y el uso irracional de corticosteroides exógenos.

La prevalencia de los trastornos suprarrenales puede subestimarse debido a pacientes no reconocidos con síntomas leves o atípicos; en estos las complicaciones cardiovasculares representan la causa de muerte más frecuente. Por tanto es necesario adquirir los conocimientos básicos para la identificación y manejo de estas patologías, con el fin de disminuir los casos no identificados, las complicaciones y mejorar la calidad de vida del paciente.

BASES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS

Las glándulas adrenales son órganos pares localizados en el espacio retroperitoneal, entre la cara superomedial de los riñones y el diafragma, están rodeadas por tejido conectivo y fascia renal que las une a los pilares del diafragma.^{5,6} Anatómicamente y funcionalmente, la glándula se divide en una corteza y una médula. (Ver figura 7-1)

La corteza es la porción secretora de esteroides, está rodeada por una cápsula y se diferencia en tres zonas:

- La zona glomerular constituye el 15% del volumen cortical y sus células se encargan de secretar mineralocorticoides, principalmente aldosterona.
- La zona medial o fasciculada representa alrededor del 80% del volumen; secreta glucocorticoides, en especial el cortisol, que regulan el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos.

- La zona reticular es la más interna y se encarga de secretar los andrógenos suprarrenales.

La médula suprarrenal tiene un volumen del 15% de toda la glándula, produce y secreta las catecolaminas (dopamina, norepinefrina (NA) y epinefrina).^{6,7}

Biosíntesis, Metabolismo y Acción de Hormonas Esteroides

La estructura básica de los esteroides consta de colesterol y acetato. Cada zona de la corteza suprarrenal se encarga de la síntesis de una hormona específica, estas se secretan en estado libre y se unen a proteínas del plasma para su transporte (Ver figura 7-2).

El cortisol se une en mayor medida a la globulina de unión a los corticosteroides y en menor grado a la albúmina; a esta última, también se le unen la aldosterona y los andrógenos. Las hormonas unidas a proteínas pueden prolongar su acción al retrasar su eliminación; a nivel hepático se metabolizan para volverse hidrosolubles y así ser eliminadas en la orina o la bilis.^{11,12}

Hormonas mineralocorticoides

Los mineralocorticoides se sintetizan en la zona glomerular de la corteza, los más importantes son la aldosterona y la desoxicorticosterona (DOC). El colesterol puede seguir un camino precoz al ser captado por la mitocondria y así generar la pregnenolona, o puede seguir un camino largo por acción de una isoenzima y producir progesterona, esta se hidroxila por la 17 α -hidroxilasa para generar la pregnenolona, también puede actuar la 21-hidroxilasa, para producir DOC y 11-desoxicortisol. La DOC se convierte en corticosterona por la 11 β -hidroxilasa o la CYP11B2 (aldosterona sintetasa) en la zona fascicular.^{14,16}

La aldosterona tiene dos mecanismos fundamentales:

- Estimula receptores de mineralocorticoides de las células principales en el túbulo distal de la nefrona, incrementando la reabsorción sodio y agua hacia el torrente sanguíneo y la secreción de potasio por la orina.
- Estimula la secreción de H⁺ en el túbulo colector renal, regula los niveles plasmáticos de bicarbonato (HCO₃⁻) y el equilibrio ácido base.

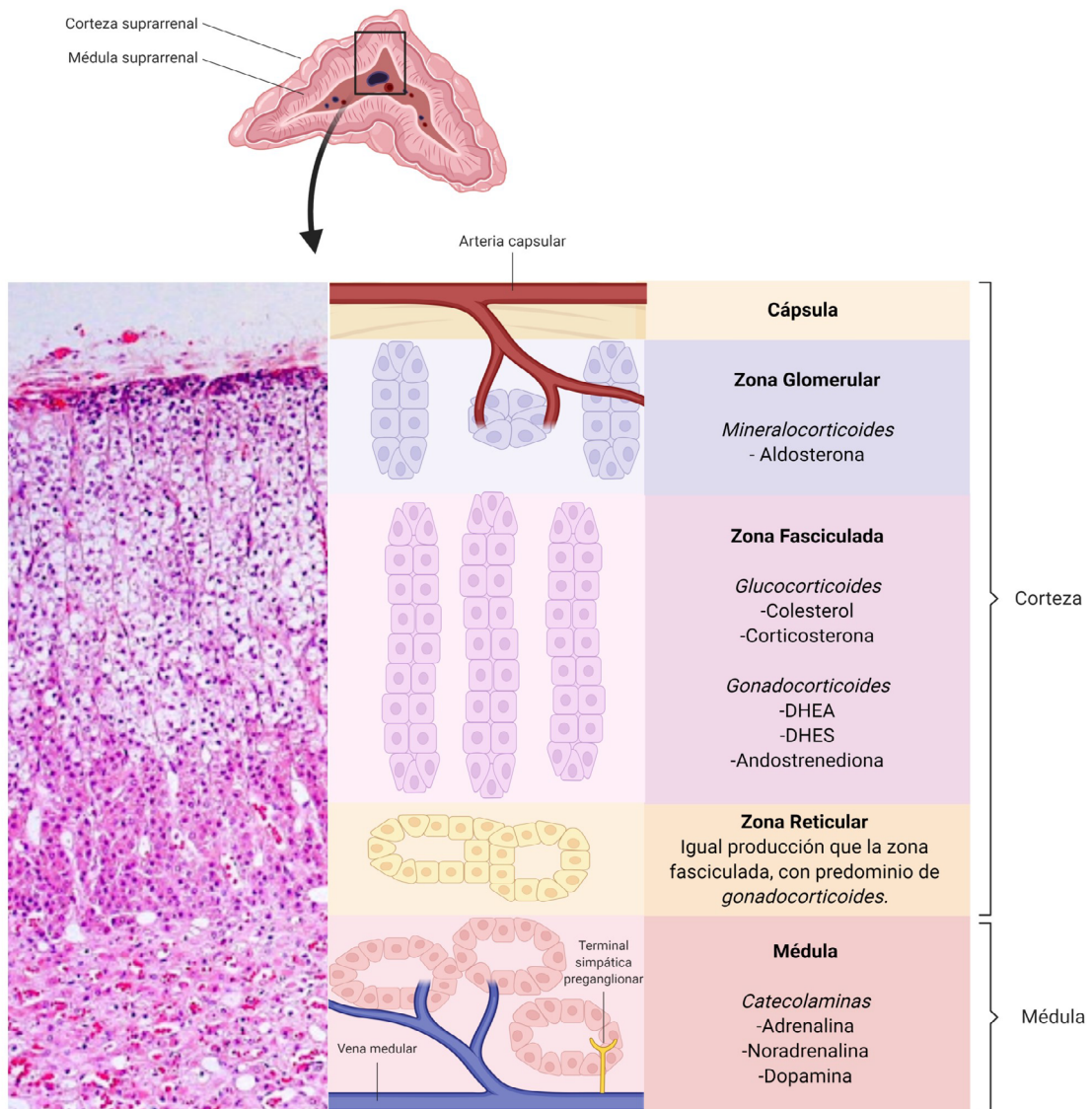


Figura 7-1 Estructura de la Glándula Suprarrenal.

En los adultos, la corteza suprarrenal tiene tres zonas: la zona glomerular, la zona fascicular y la zona reticular, que producen mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos suprarrenales, respectivamente. Imagen por Luis Jose Ramirez Editada de: Pawlina, W., & Ross, M. H. (2020a). Ross. Histología: texto y atlas: Correlación Con Biología Molecular Y Celular. LWW.

Hormonas glucocorticoides

El cortisol regula su propia producción por un mecanismo de retroalimentación negativa, alcanza el hipotálamo e hipófisis, donde fomenta la secreción de CRH y ACTH. Por otra parte, su secreción presenta variaciones, con una máxima producción por las mañanas.¹⁷

Las acciones biológicas del cortisol son múltiples:

- Estimula la síntesis de glucosa en el hígado.
- Promueve la degradación de las proteínas y moviliza los ácidos grasos.
- Regulación de la conducta.
- Reduce la permeabilidad capilar.
- Estabiliza las membranas lisosómicas.
- Bloquea la liberación de mediadores inflamatorios.
- Suprime la respuesta humoral y celular.
- Inhibe la síntesis de prostaglandinas.
- Suprime la actividad de los fibroblastos.^{8, 18}

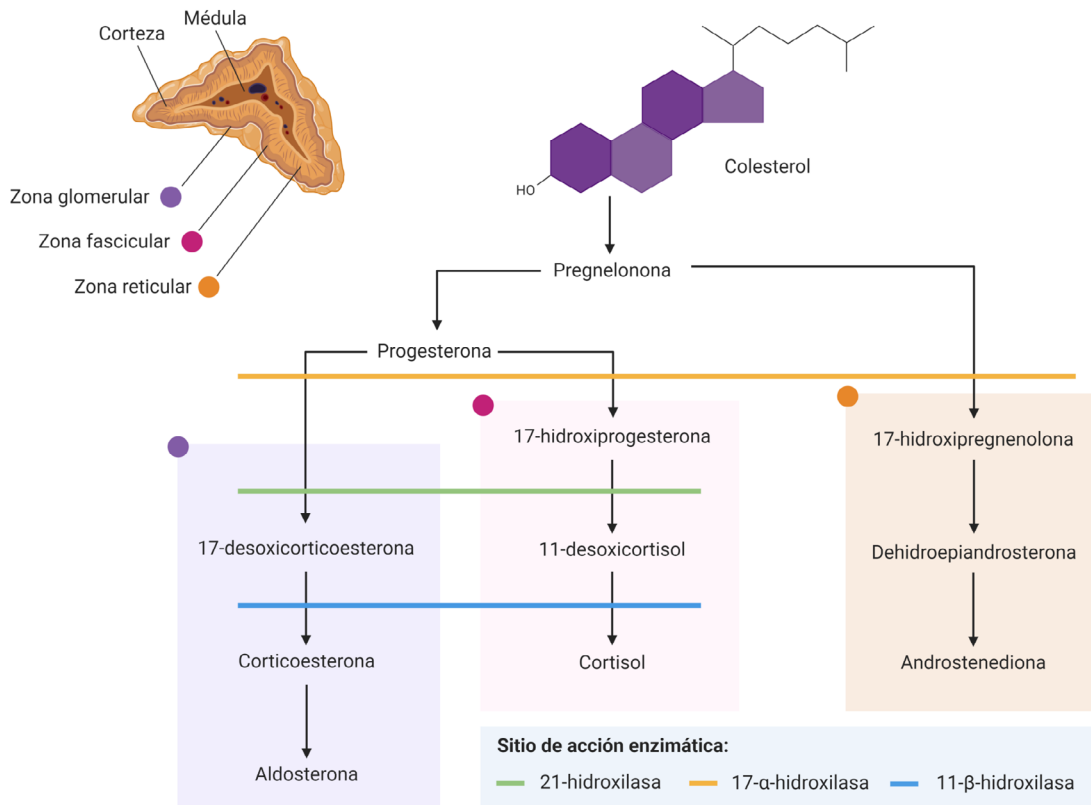


Figura 7-2 Síntesis y metabolismo de las hormonas esteroideas.

Vías predominantes para la biosíntesis de la corteza suprarrenal. Las enzimas críticas para el proceso de biosíntesis se encuentran la 11 β -hidroxilasa y la 21-hidroxilasa. Una insuficiencia de estas enzimas bloquea la síntesis de las hormonas que dependen de ellas y las desvía a precursores hacia vías alternativas. Imagen por: Luis Jose Ramirez Editada de: Norris, T. L. (2019). Porth. Fisiopatología: Alteraciones de la Salud. Conceptos Básicos. LWW.

Hormonas andrógenos

La dehidroepiandrosterona (DHEA) y la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) se sintetizan en la zona reticular y fascicular de la corteza. Estas hormonas ejercen poco efecto sobre la función sexual normal, sin embargo, contribuyen al crecimiento juvenil del vello corporal, en particular el vello púbico y axilar en la mujer.

También desempeñan funciones en la reserva hormonal esteroidea en el embarazo y la unidad fetoplacentaria.

¿SABIAS QUE..

La DHEAS representa un marcador de envejecimiento, puesto que disminuye del 10% al 20% a los 80 años debido a la andropausia.

Hormonas catecolaminas

Son sintetizadas a partir de la tirosina. La tirosina entra a las células cromafines y experimenta la primera hidroxilación, con la descarboxilación

genera dopamina, la segunda hidroxilación produce norepinefrina y la metilación de esta da como producto la adrenalina. El estímulo para la liberación de catecolaminas es la acetilcolina.

Las catecolaminas ejercen su efecto dependiendo de la respuesta intracelular a la que esté acoplada la proteína G. Los receptores α generan contracción del músculo liso vascular, del árbol bronquial y de la pared uterina.

Los receptores β_1 tienen efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos en el corazón, aumenta la secreción de renina y la lipólisis. El receptor β_2 produce la relajación del bronquio, del músculo liso uterino, y estimula la glucogenólisis.

El receptor β_3 regula el gasto de energía y es el principal receptor involucrado en la lipólisis. La actividad en receptores DA_1 produce vasodilatación. Si los receptores DA_2 se estimulan, inhiben la liberación de NA, la transmisión ganglionar, y la liberación de prolactina.⁵⁶

Regulación de la Secreción Hormonal

Secreción de glucocorticoides y andrógenos: Eje Hipotálamo Hipófisis Suprarrenal (HHS)

El eje HHS regula los niveles circulantes de hormonas esteroideas, es el regulador de la homeostasis y la respuesta adaptativa, se activa debido a la exposición de situaciones estresantes, prepara el cuerpo para hacer frente y recuperarse de las mismas.⁸ (Ver figura 7-3)

El principal activador del eje es la hormona liberadora de corticotropina (CRH), sintetizada y secretada por las células neuroendocrinas en el núcleo paraventricular hipotalámico, es liberada en los vasos porta de la eminencia mediana para llegar a la hipófisis anterior, donde se une al receptor 1 de CRH (CRH-RH1) en las células corticotropas. Esta unión estimula la expresión de genes de proopiomelanocortina (POMC) en las células corticotropas. La prohormona proopiomelanocortina es procesada a hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y β -lipotropina.³⁷ (Ver figura 7-5).

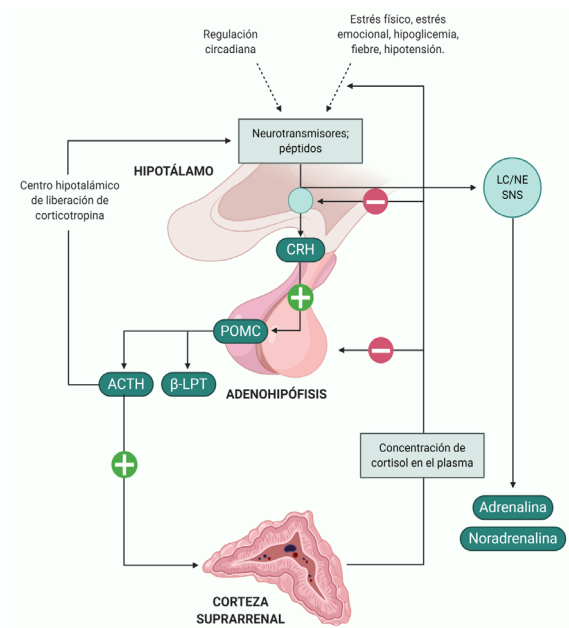
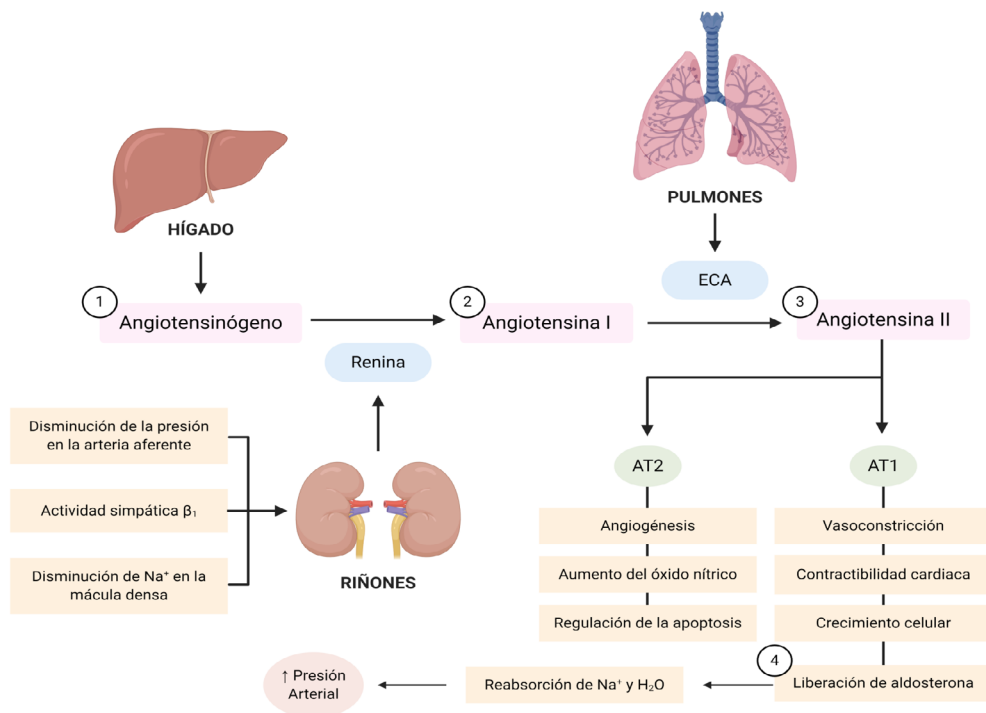


Figura 7-3 Regulación de las hormonas esteroideas por el Eje Hipotálamo Hipófisis Suprarrenal.

En personas sanas, la corticoliberina (CRH) estimula la liberación de hormona liberadora de corticotropina (ACTH), que a su vez estimula la liberación de cortisol, que por efecto de retroalimentación negativa inhibe la liberación de CRH y ACTH, por tanto, hay una relación inversa entre las concentraciones de cortisol y CRH con ACTH. Cuando hay liberación ectópica de ACTH se vierten grandes cantidades de la misma favoreciendo el hiperkortisolismo; lo mismo sucede cuando hay enfermedad de Cushing. En las formas de SC independientes de la ACTH, el tumor suprarrenal libera de forma autónoma cantidades excesivas de cortisol. En todas las formas de síndrome de Cushing, los efectos de la retroalimentación negativa producida por el exceso de cortisol inhiben la secreción endógena de CRH y ACTH, de modo que los niveles circulantes de ACTH reflejan la producción de cortisol por el tumor subyacente o independiente. Imagen por: Luis Jose Ramirez Editada de: Jameson, L. J. . (2018C). Harrison Principios de medicina interna: Volumen 2.

Figura 7-4 Regulación hormonal del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA).

El SRAA comienza con la secreción de renina. La renina convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, esta es convertida en angiotensina II por acción de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA). Dentro de los principales efectos de la angiotensina II destaca la estimulación de la secreción de aldosterona por la zona glomerular. Imagen adaptada en Biorender por Jose Ramirez.



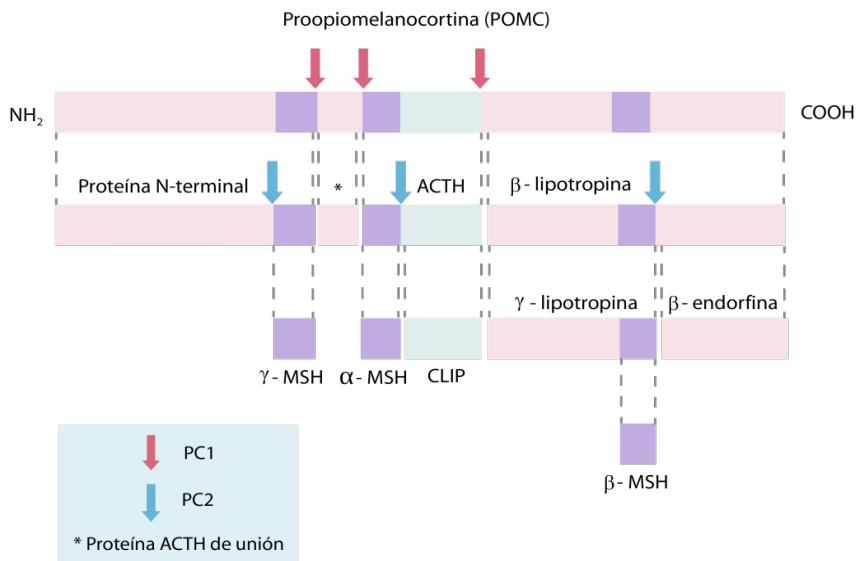


Figura 7-5 Procesamiento de la POM.

La ACTH y el α -MSH derivan de la POMC por acción de la prohormona convertasa 1 y 2 (PC1 y PC2). Las células corticotropas expresan PC1, generando ACTH y β -lipoproteína; el hipotálamo expresa PC2 por lo que forma $MSH\alpha$, β y β -endorfina. Imagen por Jose Ramírez.

La ACTH se transporta hacia la corteza suprarrenal para estimular la síntesis y secreción de cortisol y otras hormonas. Los glucocorticoides interactúan con el hipotálamo e hipófisis para inhibir la producción de CRH y ACTH en un ciclo de retroalimentación negativa.^{8,9}

Secreción de mineralocorticoides: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

La secreción de aldosterona se relaciona con el incremento de K⁺ en el espacio extracelular, aumento de angiotensina II, disminución de las concentraciones de Na⁺ y secreción de ACTH. Los primeros dos factores son los principales reguladores, a través del SRAA.

El aparato yuxtaglomerular a nivel renal produce renina, como respuesta al descenso de la presión arterial, bajos niveles de Na⁺ o actividad β_1 adrenérgica.

La angiotensina II se une a receptor de angiotensina 1 (AT1) en las células de la zona glomerular y la mayor parte de las células de músculo liso vascular (de ahí su potente efector vasoconstrictor). Además, la angiotensina II incrementa los valores de la Proteína Reguladora en Agudo de la Esteroidogénesis (StAR) y la aldosterona sintasa. (Ver figura 7-5)

TRASTORNOS POR DEFICIT DE HORMONAS

Hiperplasia Suprarrenal Congénita

También llamado síndrome adrenogenital, es un trastorno congénito de herencia autosómico recesivo, con insuficiencia de las enzimas necesarias para la síntesis de cortisol. El déficit de hormonas esteroideas, provoca un incremento en la producción de ACTH y un exceso de andrógenos.¹²

La sobreproducción de andrógenos lleva a la virilización de los genitales externos femeninos, mientras que los masculinos se presentan normales. Este síndrome se puede pasar desapercibido en la infancia, a menos que se presente aumento de los genitales o una crisis suprarrenal.¹⁹

Clasificación:

- La HSC puede presentarse en diversas formas según la mutación:
- Una mutación grave da como resultado un déficit de mineralocorticoides y glucocorticoides que se conoce como HSC clásica, se presenta en neonatos con una baja incidencia.
- Las mutaciones menos graves solamente afectan la producción de glucocorticoides y son conocidas como HSC virilizante simple, esta se presenta en neonatos o en la infancia.²⁰

Las mutaciones leves que se presentan en la adolescencia o la adultez se conocen como HSC no clásica, en esta la producción de glucocorticoides está conservada sin embargo se presentan síntomas en la infancia, como pubarquia prematura, acné, alteración del crecimiento, la edad ósea, talla y poca hipertrofia del clítoris.²¹

¿SABÍAS QUE..

La HSC en la adolescencia de la mujer puede presentarse como irregularidades menstruales, ovario poliquístico o infertilidad; sin embargo los hombres generalmente son asintomáticos, pero pueden presentar oligospermia e infertilidad.

Tratamiento

Este se basa en el reemplazo hormonal de glucocorticoides. La finalidad es frenar la sobreproducción de ACTH y el estímulo a nivel adrenal. Se pueden administrar antihipertensivos junto a diuréticos ahorradores de potasio.²²

Enfermedad de Addison

La insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison se debe a destrucción autoinmunitaria de todas las capas de la corteza suprarrenal. La IS secundaria se origina debido al tratamiento prolongado con glucocorticoides exógenos que suprimen el eje HHS, HHS, si la supresión es prolongada puede llevar a atrofia de la glándula. 23;24, 25,

TABLA 7-1 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE ADDISON

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA

- Adrenalitis autoinmune
- Adrenalitis tuberculosa
- Infecciones: meningococo, histoplasmosis, SIDA
- Neoplasias
- Enfermedad por depósitos: amiloidosis
- Yatrógenas
- Congénitas: adrenoleucodistrofia

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SECUNDARIA

- Supresión farmacológica tras altas dosis de corticoides
- Otras: infarto o hemorragia hipofisiaria, granulomas, hipofisectomía

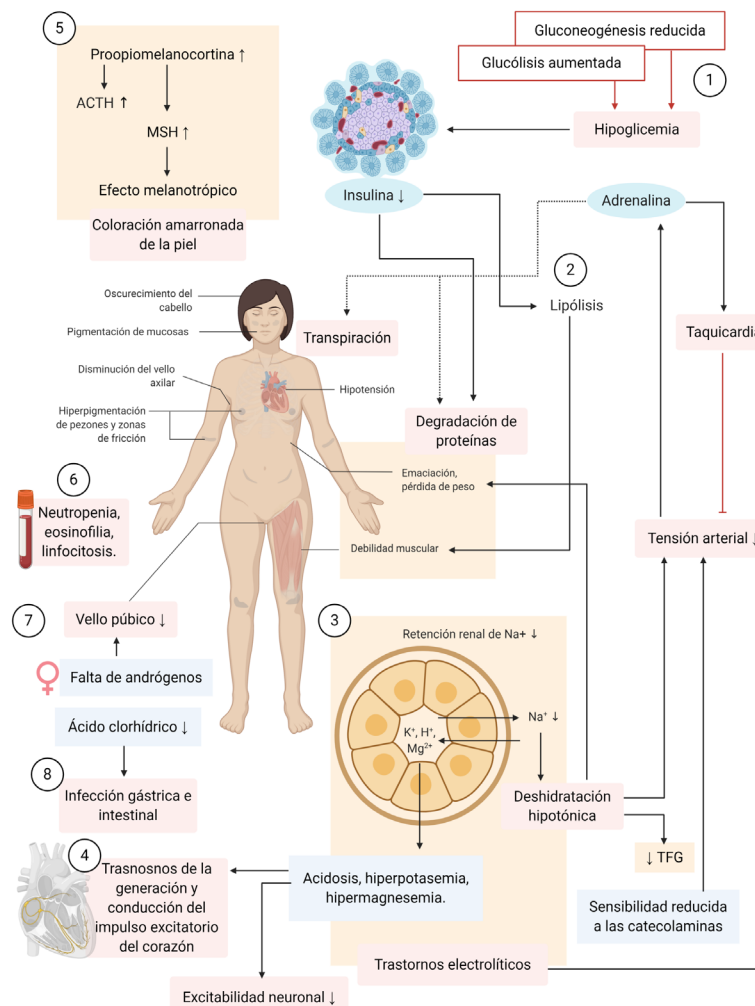


Figura 7-6 Fisiopatología de la Insuficiencia Suprarrenal.

Debido a la deficiencia de mineralocorticoides hay pérdida de sodio por ende hipotensión arterial y retención de potasio dando lugar a trastornos en la conducción cardíaca; así mismo, la deficiencia de cortisol favorece la hipoglucemia. En el eje HHS hay aumento en la concentración de ACTH. Imagen por: Luis Jose Ramirez Editada por: Silbernagl, S. (2010). Fisiopatología: texto y atlas.

Mecanismos fisiopatológicos

En las siguientes secciones se describen las alteraciones en la insuficiencia suprarrenal primaria. (Ver figura 7-6)

Deficiencia de mineralocorticoides

La falta de secreción de aldosterona reduce mucho la reabsorción de sodio por el túbulo renal y en consecuencia, permite la pérdida de grandes cantidades de agua y de iones sodio y cloruro por la orina. El resultado neto es un descenso llamativo del volumen extracelular. Además, aparece hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis leve por ausencia de secreción de los iones potasio e hidrógeno que normalmente se intercambian por el sodio que se reabsorbe.

Como el líquido extracelular se reduce, el volumen plasmático disminuye y la concentración de eritrocitos aumenta; el gasto cardíaco y la presión arterial también se reducen; en ausencia de tratamiento, el paciente fallece por shock hipovolémico entre 4 días y 2 semanas después del cese completo de la secreción de mineralocorticoides.

Deficiencia de glucocorticoides

El paciente con enfermedad de Addison no puede mantener la glucemia normal entre las comidas, la falta de secreción de cortisol imposibilita sintetizar cantidades importantes de glucosa a través de la gluconeogénesis.

La ausencia de cortisol reduce la movilización de las proteínas y las grasas de los tejidos, por lo que se deprimen otras funciones metabólicas. Este es uno de los efectos más perjudiciales de la deficiencia de glucocorticoides.

La falta de secreción adecuada de glucocorticoides también aumenta la sensibilidad de los enfermos de Addison a los efectos nocivos de los distintos tipos de estrés; de hecho, una infección respiratoria leve puede causar la muerte.

Cuando disminuye la secreción de cortisol, se reduce también el mecanismo normal de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo

y la adenohipófisis, con la una enorme liberación de ACTH y de MSH. Estas cantidades elevadas de ACTH son responsables de casi todo el efecto pigmentario, porque estimulan la formación de melanina por los melanocitos de la misma manera que la MSH.

Déficit de andrógenos

Debido a la deficiencia de andrógenos hay pérdida del vello axilar y púbico en las mujeres, no así en los varones porque los testículos suplen la demanda.^{11,28}

TABLA 7-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LA ENFERMEDAD DE ADDISON¹¹

POR DEFICIT DE MINERALOCORTICOIDES

Hipotensión ortostática, síncope, taquicardia, palpitaciones, vértigo y avidez por la sal, taquicardia.

POR DEFICIT DE GLUCOCORTICOIDES

Síntomas físicos: fatiga, pérdida de peso, anorexia, mialgias, dolor articular, fiebre, anemia normocrómica, linfocitosis y eosinofilia, hipoglucemia, náuseas sin vómitos, hipo, diarrea. Síntomas psíquicos: fatiga mental, irritabilidad, inquietud, insomnio, trastornos depresivos, e incluso a veces bipolares.

DÉFICIT DE ANDRÓGENOS

Pérdida del vello axilar y pubiano y la caída del cabello, la oligomenorrea y la inhibición de la libido en ambos sexos.

POR EXCESO DE ACTH

Hiperpigmentación mucocutánea, caracterizada por bronceado extenso de las prominencias óseas, la piel, cicatrices y superficies extensoras.¹¹

OTRAS POCO FRECUENTES

Paraplejía espástica, la parálisis simétrica ascendente, las calcificaciones del cartilago auricular y el signo de Rogoff.

Anamnesis y examen físico

Las manifestaciones clínicas aparecen cuando se ha destruido el 90% de la glándula y se relacionan con deficiencia de mineralocorticoides, glucocorticoides y el aumento de la ACTH.¹² (Ver tabla 7-2)

En la IS secundaria solo hay manifestaciones propias de la deficiencia de glucocorticoides, ya que la secreción de mineralocorticoides está bajo el control del SRAA.¹¹

Diagnóstico

El diagnóstico de IS incluye tres procesos; confirmar la existencia de insuficiencia aguda, localizar el defecto en el eje HHS e identificar la etiología.³⁰

La valoración de IS primaria se realiza mediante:

Prueba de cortisol plasmático basal: se procede a la medición entre las 08:00 y las 09:00 horas en 2 días diferentes, ya que puede estar disminuida a causa del ritmo diurno fisiológico; si el resultado del cortisol es < 3.5 g/dL, se procede al diagnóstico, pero si es >18 g/dL se descarta la insuficiencia suprarrenal.

Prueba de estimulación con 250 mg de ACTH: se realiza al encontrar valores intermedios de cortisol plasmático basal, se considera normal cuando a los 30-60 minutos se eleva el cortisol por encima de 18/dL; es la más sensible.^{11, 23}

Para el diagnóstico de la IS secundaria, se realiza la prueba de cortisol plasmático basal, con igual interpretación que en la IS primaria. Se puede utilizar:

Prueba de hipoglucemia insulínica: se administra insulina para conseguir una glucemia de 35 mg/dl o menos, de forma que se estimule la liberación de ACTH y se promueva el aumento del cortisol, si este es >20g/dl se descarta la IS secundaria; la prueba está contraindicado en pacientes con cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, epilepsia o enfermedad cerebrovascular.¹¹

¡RECUERDA!

El uso de corticoides en dosis suprafisiológicas o de forma prolongada, pueden desarrollar insuficiencia al retirarse de manera inadecuada, el tratamiento debe hacerse de manera gradual.

TABLA 7-3 PREPARADOS CORTICOIDES TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

GLUCOCORTICOIDES							
FÁRMACO	DURACIÓN	P. ANTIF.	P.R. NA+	R. ADVERSAS	CONTRAINDICACIONES		
ACCION CORTA							
Hidrocortisona (cortisol)	8—12 h	1	1	Por uso crónico: alcalosis hipopotasémica, edema. Hipertensión arterial, hiperglucemia, glucosuria, úlcera péptica, osteoporosis, miopatía, nerviosismo, insomnio, euforia, psicosis, cataratas. Por dosis elevadas: hábito Cushinoide Por supresión aguda: mialgia, fiebre, artralgia	Tuberculosis pulmonar, úlcera péptica activa, psicosis, herpes simple ocular, osteoporosis, embarazo en el primer trimestre, madres lactantes, infecciones virales. Suspensión abrupta en tratamiento prolongado. No aplicar vacunas en el tiempo con corticoterapia.		
Cortisona	8—12 h	0.8	0.8				
ACCION MEDIA							
Prednisona	12—36 h	4	0.3				
Prednisolona	12—36 h	5	0.3				
ACCION PROLONGADA							
Betametasona	36—72 h	25—40	0				
Dexametasona	36—72 h	30	0				
MINERALOCORTICOIDES							
Fludrocortisona	8—12 h	10	250				

**P.ANTF: potencia antiinflamatoria; P.R.NA+: potencia en retención de Na+*

Tratamiento de la Insuficiencia Suprarrenal

El tratamiento consiste en restitución hormonal, intentando alcanzar una calidad de vida adecuada y evitando los efectos adversos (Ver tabla 7-3).

La IS primaria requiere tratamiento con sustitución

de glucocorticoides y mineralocorticoides. Los pacientes con IS secundaria son tratados con el mismo esquema de glucocorticoides que la IS primaria, sin embargo no requieren mineralocorticoides.¹¹

TRASTORNOS POR EXCESO DE GLUCOCORTICOIDES

Síndrome de Cushing

Se agrupan bajo el nombre de síndrome de Cushing (SC) a aquellas patologías que cursan con manifestaciones de hipercortisolismo. Es una enfermedad poco frecuente. La edad promedio al momento del diagnóstico es la cuarta década de la vida.

¡RECUERDA!

La enfermedad de Cushing es una forma de síndrome de Cushing en donde la causa es un adenoma hipofisario que produce un exceso de ACTH.

La enfermedad de Cushing (SC hipofisario) es más frecuente en mujeres, a diferencia del síndrome de Cushing ectópico (síndrome de secreción ectópica de ACTH), donde ocurre lo contrario. 35,36,37 Sólo 10% de los pacientes tienen un SC suprarrenal y la causa más común de SC exógeno por el uso médico de glucocorticoides.³⁵

Etiología

La etiología del SC se divide de la siguiente manera: (Ver tabla 7-4)

TABLA 7-4 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DEL SÍNDROME DE CUSHING
SC ENDÓGENO-PRIMARIO
DEPENDIENTES DE ACTH
<ul style="list-style-type: none"> Tumor hipofisario
INDEPENDIENTES DE ACTH
<ul style="list-style-type: none"> Tumores suprarrenales autónomos Hiperplasia macronodular hipofisaria Hiperplasia micronodular hipofisaria
SC EXÓGENO-SECUNDARIO
<ul style="list-style-type: none"> Administración de fármacos glucocorticoides
SC: síndrome de Cushing, ACTH: hormona adrenocorticotropa

SC endógeno

Dependiente de ACTH: se caracterizan por una producción excesiva de ACTH, puede ser a partir de un adenoma corticotropo al que se denomina SC hipofisario o EC, o debido a una fuente tumoral ectópica productora de ACTH o CRH, en ese caso se denomina SC ectópico.³⁸

Independiente de ACTH: incluyen la enfermedad unilateral de la glándula, como el adenoma y carcinoma; enfermedad bilateral como la enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (PPNAD), el síndrome de McCune-Albright y la enfermedad suprarrenal macronodular.³⁸ (Ver figura 7- 7)

¿SABÍAS QUE..

Los tumores del pulmón son la fuente más probable de secreción ectópica de ACTH, siendo el cáncer de pulmón de células pequeñas y los tumores carcinoides bronquiales responsables de aproximadamente el 50% de los casos. Otras causas incluyen: tumores neuroendocrinos como los carcinoides del timo, los pancreáticos, gastrointestinales, el carcinoma medular de tiroides y la feocromocitoma.³⁹

SC exógeno o iatrogénico

Es más frecuente que el SC endógeno y resulta de la administración de dosis supra fisiológicas de glucocorticoides, utilizados para tratar desórdenes inflamatorios, autoinmunes y neoplásicos.³⁹

El pseudo-Cushing

Es una condición supra fisiológica del eje HHS ocasionada por alcoholismo crónico, diabetes no controlada y estados de estrés físico excesivo.

Mecanismos Fisiopatológicos

Bajo condiciones normales, la circulación de cortisol provee un control fisiológico del eje HHS por medio de una realimentación negativa, provocando una secreción de CRH disminuida a nivel hipotalámico y una secreción disminuida de ACTH a nivel hipofisario.^{37,39} (Ver figura 7-8)

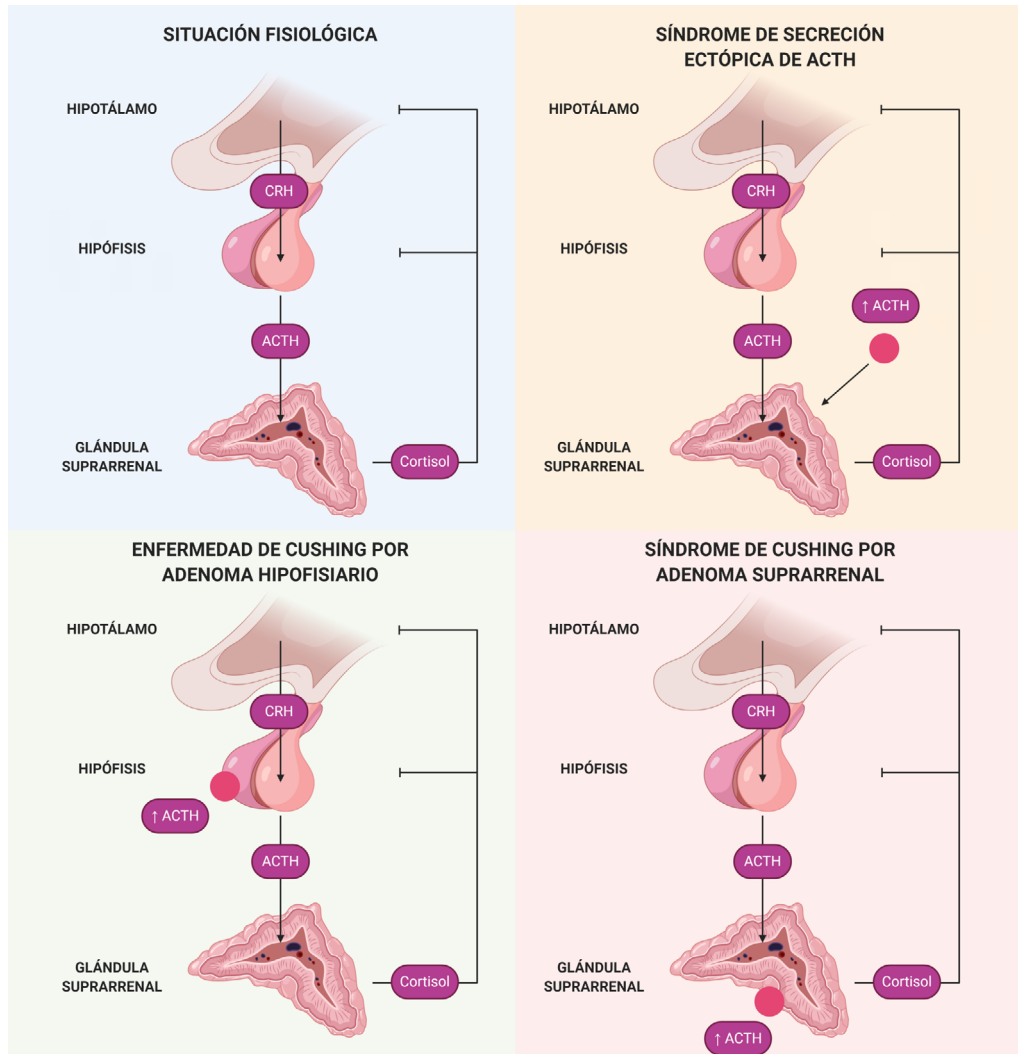


Figura 7-7 Etiologías del Síndrome de Cushing en relación al Eje Hipotálamo Hipófisis Suprarrenal.

Se identifican los procesos fisiopatológicos que generan cada variante del Síndrome de Cushing relacionados con el cambio de la secreción hormonal. (A) Relación fisiológica Eje HHS, (B) Enfermedad de Cushing o SC hipofisiario, (C) Síndrome de Cushing ectópico, (D) Síndrome de Cushing suprarrenal. ACTH: hormona adrenocorticotropa, CRH: hormona liberadora de corticotropina. Imagen por: Luis Jose Ramirez Editada de: Gardner, D., & Shoback, D. (2011). Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Ninth Edition. McGraw-Hill.

En el síndrome de Cushing, el hipercortisolismo no controlado se debe a uno o varios de los siguientes mecanismos:

- Aumento en la producción de ACTH.
- Aumento en la producción de cortisol por la glándula.
- Administración exógena de glucocorticoides.

Las manifestaciones encontradas responden a los siguientes mecanismos:

- Los glucocorticoides ejercen un catabolismo proteico, las proteínas tisulares, a excepción de las hepáticas, presentan una notable disminución, mientras que las plasmáticas no muestran variación. La pérdida de las proteínas musculares explica la debilidad intensa.

- La disminución de la síntesis proteica en tejidos linfáticos justifica la supresión del sistema inmunitario y la tendencia a infecciones.
- Las estrías violáceas son resultado de la pérdida de las fibras de colágeno.
- La falta de depósito de proteínas en los huesos conlleva a la osteoporosis y fragilidad ósea.⁵²
- El cortisol pertenece a las llamadas hormonas diabéticas, produce un aumento de la gluconeogénesis y reduce la utilización de glucosa, lo que se traduce en hiperglicemia de hasta 200 mg/dL.
- En el síndrome de Cushing, la grasa de la zona inferior del cuerpo se moviliza a la zona superior del cuerpo. Lo anterior confiere un aspecto similar al de un búfalo.⁵²
- Los esteroides favorecen un edema facial. La

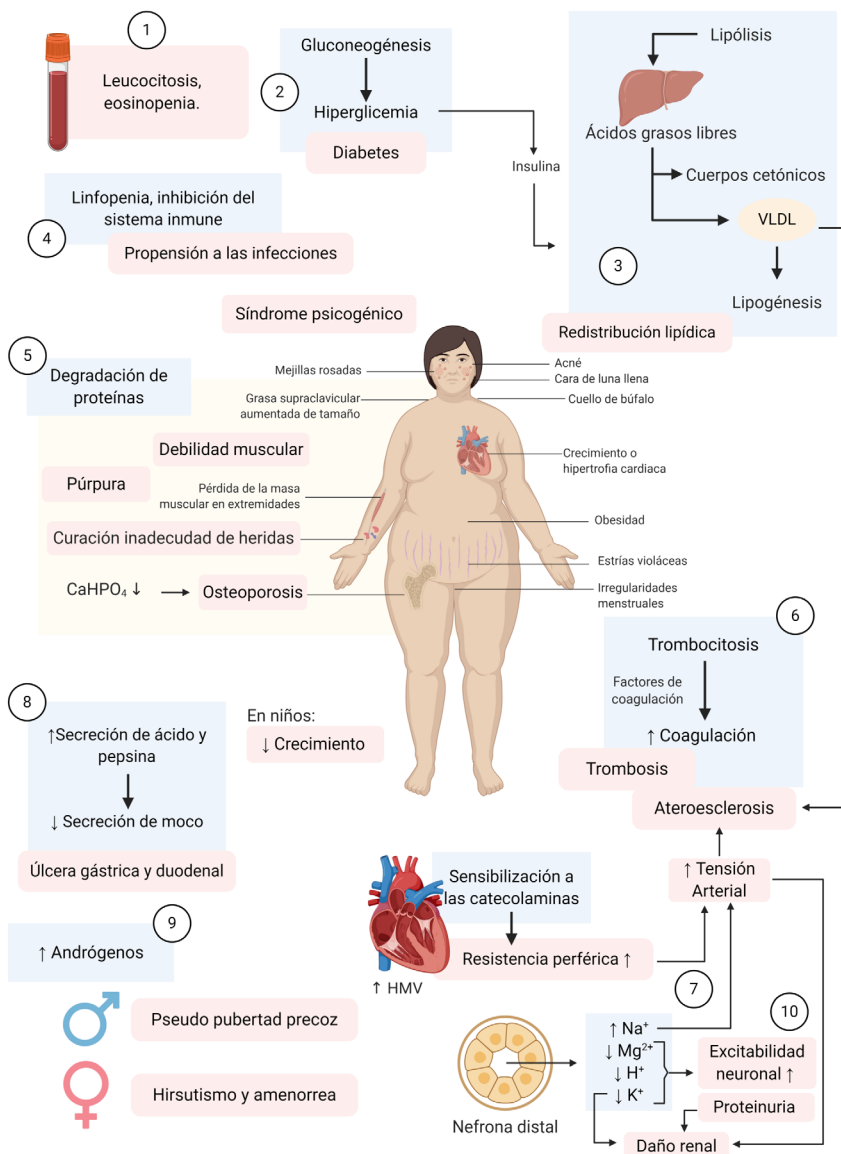
actividad androgénica de algunas hormonas genera acné e hirsutismo. La cara se describe como "luna llena".⁵²

- Las dislipidemias son una comorbilidad común que ocurre en la mitad de los pacientes diagnosticados con SC, debido a una predisposición a la ganancia de peso y obesidad. Esto se explica por medio de 2 mecanismos:

Estimulación de la adipogénesis: mediante la activación transcripcional del gen de diferenciación de adipocitos, como de la lipoproteína lipasa, el glicerol-3-fosfato-deshidrogenasa y la leptina.

Reducción de la CRH: que normalmente tiene efectos anorexigénicos.

- Las irregularidades menstruales, pérdida de la libido e hipogonadismo, se deben a una inhibición directa del cortisol en la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y secreción de hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), estas irregularidades son reversibles al corregir el hipercortisolismo.³⁸
- Los cambios en la piel como plétora y la aparición de hematomas con facilidad son debidos al hipercortisolismo, la hiperpigmentación se debe a una estimulación excesiva a los receptores de POMC, este signo es altamente indicativo a SC dependiente de ACTH.



¿SABÍAS QUE..

El **Síndrome de Cushing Subclínico (SCS)**, visto en algunos casos de incidentalomas adrenales, es el resultado de la alteración del eje HHS sin signos o síntomas evidentes de hipercortisolismo, se presenta con la evidencia bioquímica de exceso de cortisol, sin las anomalías fenotípicas clásicas.⁴⁰

Figura 7-8 Fisiopatología del exceso de hormonas corticosteroides.

Las alteraciones se deben al exceso de cortisol que al suprimir el sistema inmunológico predispone a infecciones, este efecto resulta beneficioso en caso trasplante de órganos. Así mismo su efecto sobre las proteínas favorece la osteoporosis y la aparición de estrías. Es especialmente importante su efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos. Imagen por: Luis Jose Ramirez Editada por: Silbernagl, S. (2010). Fisiopatología: texto y atlas.

TABLA 7-4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS SÍNDROME DE CUSHING	
ESPECÍFICAS	
Hematomas con facilidad, fragilidad de la piel, plétora facial, miopatía proximal y estrías purpúreas. ³⁸	
SIGNOS CARACTERÍSTICOS	
Ganancia de peso, obesidad, hipertensión, hirsutismo, equimosis, letargo, trastornos mentales, irregularidades menstruales y disminución de la libido.	
CARACTERÍSTICAS POCO FRECUENTES	
Cefalea, dolor lumbar y abdominal, edema, acné, infecciones recurrentes, calvicie femenina, joroba de búfalo, diabetes franca, hipercalciuria, litiasis renal, anormalidades electrocardiográficas sugestivas de hipertrofia cardíaca, osteopenia y enfermedad cardiovascular por aterosclerosis acelerada ⁴⁰ .	
PSIQUIÁTRICAS ^a	
Depresión, paranoia, labilidad emocional, ansiedad, ataques de pánico, ideación suicida y psicosis ^{42,43} .	
CARDIOVASCULARES ^b	
Hipertensión arterial, aterosclerosis e hipercoagulabilidad (trombosis venosa profunda). ³⁶	
^a En un 50% de los pacientes. ^b Las complicaciones cardio-vasculares representan la causa de muerte más frecuente. El pronóstico empeora cuando hay factores de riesgo cardiovascular.	

- En el 75% de los casos es la hipertensión arterial, se debe a ligeras acciones mineralocorticoides del cortisol, a un aumento del gasto cardíaco, la activación del SRAA y el incremento de la producción hepática de angiotensinógeno.^{36, 52}

Anamnesis y Examen Físico

Las manifestaciones clínicas se describen en la tabla 7-4.

Diagnóstico

El diagnóstico típico se realiza mediante pruebas analíticas de cortisol en sangre y orina. La determinación de la etiología se lleva a cabo a través de la valoración de los niveles de ACTH, la prueba de supresión de cortisol con dexametasona, la prueba de CRH y estudios de imagen.⁴³

Tratamiento del Síndrome de Cushing

En casos en los que lo amerite (tumores), el tratamiento de elección en el SC es la cirugía. Si el paciente no es operable, se pueden emplear otros tratamientos de segunda línea, como el tratamiento farmacológico, con el riesgo de precipitar una insuficiencia suprarrenal.^{11,51} Los fármacos establecidos para el tratamiento del SC son:³⁵

- **Inhibidores de la secreción de ACTH**

Pasireótido: es un análogo de la somatostatina. inhibe la secreción de la hormona del crecimiento y de ACTH, y reduce los niveles circulantes de cortisol en pacientes con EC. Se utiliza en aquellos pacientes que no son operables.⁵¹

- **Inhibidores de la estereidogénesis**

Ketoconazol: es un derivado de imidazol, típicamente utilizado como antifúngico. Es un potente inhibidor no selectivo de la síntesis de esteroides adrenal y gonadal. En dosis altas inhibe la 17,20-liasa y la 17β-hidroxiase (CYP17) y, en dosis aún más elevadas, inhibe la 20,22-desmolasa (CYP11A1), bloqueando la síntesis de esteroides adrenales y gonadales.^{54, 55}

En seres humanos, la sensibilidad de las enzimas P450 es menor que la presente en estructuras fúngicas, por lo tanto, sus efectos farmacológicos en la estereidogénesis se logran solo se observan en dosis altas.⁵⁴

Mitotano: tiene una acción citotóxica no selectiva en la corteza suprarrenal. Su acción se debe a su conversión metabólica a un cloruro de acilo reactivo por CYP mitocondriales suprarrenales y su posterior reactividad con proteínas celulares. También inhibe la 20,22-desmolasa.⁵¹

Etomidato: en dosis subhipnóticas, inhibe la estereidogénesis suprarrenal a nivel de 11β-hidroxiase. Se ha utiliza cuando se necesita un manejo inmediato, es la única medicación parenteral disponible en el tratamiento del síndrome de Cushing severo.^{51, 54}

Aminoglutetimida: bloquea la conversión de colesterol en pregnenolona al inhibir la 20,22-desmolasa (CYP11A1).^{54, 55} Además, inhibe la 11 β -hidroxilasa (CYP11B1) dando lugar a una disminución de la síntesis de cortisol y aldosterona, sin afectar la síntesis de androstenediona.⁵⁵

- **Antagonistas de glucocorticoides**

Metirapona o metopirona: inhibe la biosíntesis de cortisol y aldosterona a nivel de la 11 β -hidroxilasa.^{51, 54, 55} La metirapona es el único medicamento inhibidor suprarrenal que puede administrarse a mujeres embarazadas con síndrome de Cushing.⁵⁴ Los efectos adversos se explican por:^{51, 54}

La desviación de la estereoidogénesis a la síntesis de andrógenos “corriente arriba”, lo que desencadena el hirsutismo.

Los niveles altos de 11-desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol generan retención de sal y agua (secundariamente hipertensión), efectos mineralocorticoides que se mantienen, aunque la síntesis de aldosterona esté disminuida.

¡RECUERDA!

La distinción entre un feocromocitoma verdadero y un paraganglioma es importante debido al riesgo de malignidad, a la posibilidad de otras neoplasias y a la necesidad de estudios genéticos.⁴⁴

TRASTORNOS POR EXCESO DE CATECOLAMINAS Y MINERALOCORTICOIDES

Feocromocitoma

El feocromocitoma es un tumor productor de catecolaminas que procede de las células cromafines del sistema nervioso simpático. El 80-85% se localiza en la médula adrenal y el 15-20% son extra adrenales y se denominan paragangliomas.⁴⁴

Manifestaciones clínicas: La presentación típica es hipertensión arterial acompañada de sintomatología paroxística, paradójicamente, en algunos pacientes pueden aparecer episodios de hipotensión ortostática e incluso síncope, por desensibilización del receptor vasomotor o disminución de volumen intravascular. Los síntomas comunes son taquicardia, sudoración excesiva, taquipnea, diaforesis, piel fría y húmeda, cefalea, dolor torácico y abdominal, náuseas, vómitos, trastornos de la visión, parestesias, estreñimiento y sensación inminente de muerte.^{45, 46}

¿SABÍAS QUE...

En la mayoría de los casos, la tríada clásica de un feocromocitoma es: Cefalea, diaforesis y palpitaciones. La presencia de la tríada acompañada de hipertensión arterial aumentan las posibilidades del diagnóstico.⁵⁷

Diagnóstico: se confirma con los niveles de catecolaminas y sus metabolitos (metanefrinas y normetanefrinas) totales en la excreción de orina en 24 horas, pero se pueden determinar de forma fraccionada. Un resultado de normetanefrina mayor de 900 mcg/24 horas o de metanefrinas mayor a 400 mcg/24 horas es altamente sugestivo.⁴⁷

La TC constituye la prueba estándar para localizar un feocromocitoma adrenal de 0.5 a 1 cm o más. La IRM es de elección en sospecha de un feocromocitoma localizado en cavidades del corazón o vasos principales, también en niños, embarazadas o personas alérgicas al contraste.⁴⁷

Tratamiento: El tratamiento de elección es la resección quirúrgica por laparoscopia o cirugía abierta, aunque se asocia a riesgo de inestabilidad hemodinámica por la manipulación tumoral y a hipovolemia relativa secundaria. Antes de la cirugía se debe normalizar la presión arterial ya que puede aparecer después de la exéresis la hipotensión arterial grave intraoperatoria y postoperatoria.⁴⁷

Para confirmar la cura del tumor se realizan pruebas bioquímicas, pero no inmediatamente; durante la primera semana posquirúrgica se pueden seguir secretando catecolaminas; deben realizarse aproximadamente el día 10 después de la resección del tumor.⁴⁷

Síndrome de Conn

El síndrome de Conn está caracterizado por un adenoma productor de aldosterona (APA), es uno de los siete subtipos que conforman el hiperaldosteronismo primario (HAP).⁴⁸

¿SABÍAS QUE...

A menudo, los pacientes son asintomáticos pero pueden presentar polidipsia y poliuria por diabetes insípida nefrogénica inducida por hipokalemia.⁵⁰

En el APA se caracteriza por una hipersecreción de aldosterona que es independiente del SRAA, del volumen intravascular, de la SRAA, del volumen intravascular, de la concentración de potasio sérica y que no se inhibe después de la prueba con sobrecarga de sodio; no depende de la angiotensina II, pero sí tiene relación con las oscilaciones diarias de la concentración de ACTH en el suero.^{48, 49}

La mayor cantidad de aldosterona potencia la reabsorción renal de sodio, la retención de agua, y la excreción de potasio, es el mecanismo iniciador primario para la hipertensión.

Esto puede inducir inflamación tisular y aumento del impulso simpático, con el desarrollo posterior de fibrosis en órganos vitales, como resultado, puede desarrollarse una enfermedad renal crónica, fibrilación auricular, un ECV, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca congestiva.⁵⁰

IDEAS CLAVE

- » Cada glándula suprarrenal se divide en una corteza y una médula. La corteza se divide en tres zonas, la zona Glomerular productora mineralocorticoides, la zona Fasciculada que sintetiza los glucocorticoides, y la zona Reticular que produce los andrógenos suprarrenales. La médula suprarrenal secreta las catecolaminas.
- » La síntesis de glucocorticoides está bajo control de retroalimentación negativa, donde participa el hipotálamo liberando la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH) y la hipófisis, que libera la Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH); ambas hormonas son secretadas por tensión fisiológica y obedecen un ritmo circadiano. En cambio los

mineralocorticoides, están regulados por el sistema Renina–Angiotensina–Aldosterona.

- » La Enfermedad de Addison se produce por destrucción progresiva de las glándulas, requiriendo al menos un 90% de destrucción para que se manifieste clínicamente. Puede ser causada por atrofia autoinmunitaria, extirpación quirúrgica, infecciones como la Tuberculosis, Hemorragias y utilización de fármacos.
- » El síndrome de Cushing es una patología hiperfuncionante de la Corteza Suprarrenal, resulta de una exposición crónica a concentraciones excesivas de glucocorticoides; su causa más común es el uso médico de glucocorticoides, o puede ser producido por un adenoma hipofisiario productor de ACTH, causas iatrogénicas, dependientes o no de la secreción de ACTH.
- » El exceso de cortisol impactan en la regulación de la gluconeogénesis, lipólisis, y del catabolismo de proteínas, produce hiper-tensión diastólica, hipopotasemia y edema, además supresión de las gonadotropinas.
- » En el tratamiento del Síndrome de Cushing, se utilizan fármacos como la metipirona, ketoconazol y etodimato, que actúan en la vía de la síntesis de las hormonas esteroideas. En cambio el tratamiento de la Enfermedad de Addison se basa en restitución hormonal.

Autoevaluación del conocimiento

1. ¿Cómo se estructura la glándula suprarrenal y que produce cada una de sus capas?
2. ¿Cuáles son las enzimas y sustratos que intervienen en la síntesis de hormonas esteroideas?
3. ¿En que consiste la regulación hormonal mediada por el Eje hipotálamo hipófisis adrenal?
4. ¿Qué sistema es el principal encarado de la regulación de mineralocorticoides y en que consiste?
5. ¿Cuáles son las funciones específicas de la hormona esteroidea en el organismo?
6. ¿Cómo se define la Enfermedad de Addison?
7. ¿Cuál es la clasificación etiológica de la insuficiencia suprarrenal?
8. ¿En que consisten las alteraciones metabólicas involucradas en el déficit de cada hormona?

9. ¿Cuáles son los métodos diagnósticos para la enfermedad de Addison y en que consisten?

10. ¿Qué fármacos se utilizan en la corticoterapia y cuales son las consideraciones implicadas para su uso?

11. ¿Cómo se define la hiperplasia suprarrenal congénita?

12. ¿Cuál es la clasificación de las patologías caracterizadas por exceso de producción hormonal?

13. ¿Qué mecanismos fisiopatológicos intervienen en el Síndrome de Cushing?

14. ¿Cuál es el papel de la POMC en las patologías suprarrenales?

15. ¿Clínicamente como se expresa el hábito Cushingoide?

16. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas por exceso de hormonas esteroideas según el sistema afectado?

17. ¿Qué estudios diagnósticos se utilizan en el Síndrome de Cushing y en que consisten?

18. ¿Cómo actúan los inhibidores de la esteroidogénesis y los antagonistas glucocorticoides?

19. ¿Qué es un feocromocitoma y que alteraciones produce?

20. ¿En que consiste el Síndrome de Conn?

Casos clínicos

CASO CLÍNICO 1

Una mujer de 35 años con diabetes mellitus tipo 1 acude al departamento de emergencias refiriendo una historia de fiebre, fatiga, pérdida de apetito y una pérdida de peso de 3.6 kg en un mes. Refiere ser de la zona centro-occidental de Honduras y que ella y su esposo han tenido tos durante los últimos 2 meses. Ella informa reciente pérdida de vello púbico. Su madre tiene lupus eritematoso sistémico. Nunca ha fumado y no bebe alcohol. Su único medicamento es la insulina, pero a veces omite dosis. Mide 165 cm de alto y pesa 49 kg. Parece letárgica. Su temperatura es de 38,9° C (102 ° F), el pulso es de 58 latidos por minuto y la presión arterial es de 90/60 mm Hg. El examen muestra una ligera hiperpigmentación de la piel sobre todo en las prominencias óseas. El resto del examen no muestra anomalías.

1. ¿De acuerdo a su sintomatología, cuál es su sospecha diagnóstica? Explique.

2. ¿Qué exámenes laboratoriales le indicaría y cómo esperaría encontrar sus resultados en base a su sospecha diagnóstica?

3. ¿Cómo explicaría la presencia de hiperpigmentación de la piel en esta paciente?

CASO CLÍNICO 2

Una mujer de 32 años acude al médico por aumento de peso, debilidad generalizada y ciclos menstruales irregulares durante los últimos 16 meses. Comenzó a tener síntomas de insomnio y depresión hace 10 meses. Más recientemente, ha tenido dificultades para levantarse de una silla. Tiene una historia de hipertensión de 2 años. Los medicamentos actuales incluyen citalopram e hidroclorotiazida. Mide 168 cm (5 pies 6 pulgadas) de alto y pesa 100 kg (220 lb). El IMC es de 36 kg / m². Su pulso es de 92 latidos por minuto, las respiraciones son de 18 latidos por minuto y la presión arterial es de 134/76 mm Hg. Parece cansada y tiene un rostro lleno y pletórico y obesidad central. El examen de la piel muestra estrías lineales violáceas en la parte inferior del abdomen.

1. ¿Cuál es su impresión diagnóstica?

2. Dos estudios de cortisol sérico a medianoche muestran medidas de 288 µg/L y 253 µg/L (N <90); una medición de cortisol en orina de 24 horas fue de 395 µg (N <300). Los niveles séricos de ACTH del paciente también se elevaron a 136 pg/ml (N 7-50). ¿Qué examen diagnóstico indicaría en base a esta información? _____

3. Posteriormente, una prueba de supresión con dexametasona a dosis alta muestra una disminución del nivel de cortisol sérico ¿En base a esto cuál sería su diagnóstico final?

4. ¿Por qué motivo la administración de corticoesteroides exógenos suprimió la producción de cortisol en este paciente?

COMPLETE LA SIGUIENTE TABLA

Utilice la simbología, ↑ ↓ para indicar las alteraciones hormonales correspondientes, escriba el resultado esperado en las pruebas diagnósticas que apliquen a cada patología.

PATOLOGÍA	NIVELES DE ACTH	CORTISOL PLASMÁTICO BASAL	CORTISOL CON PRUEBA HIPOGLICEMIA INSULINICA	SUPRESIÓN CON DEXAMETASONA
Enfermedad de Addison				
Insuficiencia suprarrenal secundaria				
Síndrome de Cushing (Hiperkortisolismo primario)				
Enfermedad de Cushing				
Producción ectópica de ACTH				

REFERENCIAS

- Lotfi CF, Kremer JL, Passaia BS, Cavalcante IP. The human adrenal cortex: growth control and disorders. Clinics.[Internet] 2018 [Citado 31 marzo 2020]; 73: 1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e473s>
- Antonini SR, Stecchini MF y Ramalho FS. Endocrinología materno-fetal y neonatal. 1st ed. Estados Unidos de América Elsevier; 2019.
- Witchel SF, Topaloglu AK. Yen and Jaffe’s Reproductive Endocrinology. 8th ed. United States of America: Elsevier; 2019.
- Hannah-Shmouni, F. y Koch CA. Enciclopedia de enfermedades endocrinas. 2nd ed. Estados Unidos: Elsevier; 2018.
- Moore KL, Dailey AF, Argur AMR. Moore. Anatomía con orientación clínica 7th ed. Wolters Kluwer:Barcelona; 2013
- Megha R, Leslie SW. Anatomía, abdomen y pelvis, glándulas suprarrenales (glándulas suprarrenales) [Internet]. Treasure Island(FL). StatPearls; 2020. [Cited 31 March 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482264/>
- Wojciech P. Ross. Histología: Texto y atlas. 7° ed. Wolters Kluwer: Barcelona; 2015.
- Gurrero J. Med Understanding cortisol action in acute inflammation. A view from the adrenal gland to the target cell. Rev Med Chile [Internet] 2017 [Citado 31 marzo 2020]; 145: 230-239. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v145n2/art11.pdf>
- Gjestard JK, Stafford LL, Spiga F. Papel de la retroalimentación negativa de glucocorticoides en la regulación de la pulsatilidad del eje HPA. Stress. [Internet] 2018 [Citado 31 Marzo 2020] 21(5): 403-416 Disponible en: DOI:10.1080/10253890.2018.1470238

10. Liyanarachchi K, Ross R, Debono M. Estudios en humanos sobre el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA). *Mejores prácticas e investigación Endocrinología clínica y metabolismo* [Internet] 2017 [Consultado 31 Marzo 2020]; 31(5): 459-473 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.10.011>
11. Alpañés M, Batanero R, Hernández E, Martínez E, Mas A, Miñambres I, et al. Endocrinología, metabolismo y nutrición. En Pinés P.J. *Manual CTO de medicina y cirugía*. 10ª Ed: CTO grupo; 2018 pp 6-9
12. Grossman, Sheila., and Carol Mattson Porth. *Port Fisiopatología: Alteraciones De La Salud. Conceptos Básicos / Sheila Grossman Y Carol Mattson Porth*. 9a. ed. Barcelona: Wolters Kluwer, 2014. Pp 2317-2320.
13. Brandan, Nora C. Hormonas de la corteza adrenal. Universidad Nacional del Nordeste Facultad de Medicina. [Internet]. 2014 [citado 01 abril 2020] Disponible en: <https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/CarreraMedicina/BIOQUIMICA/CORTEZA%20SUPRARRENAL%20%202014.pdf>
14. Reynaldo Manuel Gómez, Marcos Marín. Mineralocorticoides. síntesis y degradación. *Cardiología* [Internet]. 2012 [citado 01 abril 2020] Disponible en: <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.025.pdf>
15. D. González Núñez, E. Poch. Aldosterona: aspectos fisiopatológicos fundamentales y nuevos mecanismos de acción en la nefrona distal. *Rev Nefrología, Francia: París. INSERM* [Internet]. 2016 Jun [citado 01 abril 2020] 26 (3) Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/index.php?p=revista&tipo=pdf&mple&pii=X0211699506>
16. García Cabrera Lizet, Rodríguez Reyes Oscar, Gala Vidal Hector. Aldosterona: nuevos conocimientos sobre sus aspectos morfo funcionales. *MEDISAN* [Internet] 2011 [citado 01 abril 2020] 15 (6): 828-834. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S10293019201100060014&lng=es.
17. Héctor A. Serra, Juan Manuel Roganovich, Leonardo F. L. Rizzo. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional. Facultad de Medicina, Universidad Católica Argentina. Buenos Aires:Argentina [Internet] 2012; 72: 158-170:
18. Silvia Gómez Ordóñez, Ángela María Gutiérrez Álvarez, Etna, L., Valenzuela Plata. Corticoides. *Rev. Cienc. Salud. Bogotá* [Internet]. 2016 [citado 01 abril 2020]; 5 (3): 58-69. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/recis/v5n3/v5n3a6.pdf>
19. Moore KL. *Sistema urogenital. Embriología clínica*. 9na ed. España: Elsevier; 2013.
20. Vélez G., Fung L., García F., Campos M. Hiperplasia suprarrenal congénita y mielolipoma: a propósito de un caso. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2016; 14 (2): 144-149. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/rvdem/v14n2/art07.pdf>
21. Labarta Aizpún JI, de Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M. Hi-perplasia suprarrenal congénita. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019; 1: 141-156. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/09_hiperplasia.pdf
22. Matallana-Rhoades AM., Corredor-Castro JD., Bonilla-Escobar Francisco FJ., Mecias-Cruz Bony V., Beldjena L. Hi-perplasia suprarrenal congénita por déficit de 11-beta hi-droxilasa: descripción de una nueva mutación, R384X. *Colomb. Med*. 2016; 47: 172-75. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342016000300172&lng=en
23. Arlt W. Trastornos de la corteza suprarrenal, En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. *Harrison principios de la medicina interna*. Vol 2. 19ª ed. Mexico: McGraw-Hill; 2015.p.2393-2395.
24. Bruno O. Enfermedad de Addison Síndrome de insuficiencia suprarrenal. En: Argente H., Álvarez M. *Semiología médica: Fisiopatología, semiotecnia y propedéutica*. 2ª ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2013. p. 1036-1039.
25. Sibaja C. Hiper cortisolismo e insuficiencia suprarrenal. En: Dorantes A., Sibaja C., Ulloa A., editores. *Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez*. 5ta ed. Mexico: El Manual Moderno; 2016. p.264- 267
26. Aldama A., Centurion I., Forneron L. Insuficiencia suprarrenal en pacientes con dificultad respiratoria y úlceras en miembros inferiores. [Internet]. Facultad Ciencias Médicas. 2019 Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S181689492019000200059&lang=es
27. Hall J. Guyton y Hall: *Tratado de fisiología médica*. 13ª ed. España: Elsevier; 2016.
28. Grossman A. *Enfermedad de Addison Trastornos endocrinológicos y metabólicos Manual MSD versión para profesionales* [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2018 [citado 01 abril 2020] Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-professional/trastornosendocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/trastornos-suprarrenales/enfermedad-de-addison>
29. Armas R, Piotr Gajewski I. Insuficiencia corticosuprarrenal secundaria [Internet]. *Empendium.com*. 2019 [citado 01 abril 2020] Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/chapter/B34.11.11.2>.
30. Novoa P, Torres Velab E, Palacios García N, Moreira Rodríguez M. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en el adulto [Internet]. Elsevier.es/edu. 2014 [citado 01 abril 2020] Disponible en: <http://S1575092214735260.pdf>
31. Aguirre M, Luna M, Reyes Y, Gómez-Pérez R, Benítez I. Diagnóstico y Manejo de la Insuficiencia Adrenal [Internet]. *Ve.scielo.org*. 2014 [citado 01

- abril 2020]. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/rvdem/v11n3/art07.pdf>
32. Candel González, F, Matesanz D, Candel M. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. Enfermedad de Addison [Internet]. Scielo.isciii.es. 2012 [citado 01 abril 2020]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v18n9/revision.pdf>
 33. Nuez Vilar M. Tratamiento sustitutivo en la insuficiencia suprarrenal crónica [Internet] scielo. sld.cu. 2014 [citado 01 abril 2020] Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v25n3/end07314.pdf>
 34. Ricci J, Morín A, Gonzalez V. Guía De Manejo De La Insuficiencia Suprarrenal Aguda [Internet]. Docs.bvsalud.org. 2017 [citado 01 abril 2020]. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/07/906397/2017-nro-1-pag-19-22.pdf>
 35. Jameson L, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 20a ed. Estados Unidos de América: McGraw-Hill; 2019
 36. Nishioka H, Yamada S. Cushing's Disease. [Internet] MDPI. Journal of Clinical Medicine. 2019 [citado 31 Marzo 2020] Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/11/1951/pdf>
 37. Lonser R, Nieman L, Oldfield E. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. [Internet] JNS Journal of Neurosurgery. 2017 [citado 31 marzo 2020] Disponible en: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/126/2/article-p404.xml>
 38. Maskey R. A practical approach to Cushing's Syndrome. [Internet] Ecronicon EC Endocrinology and Metabolic Research. 2019 [citado 31 marzo 2020] Disponible en: <https://www.ecronicon.com/ecemr/pdf/ECEMR-04-00132.pdf>
 39. Wagner-Bartak N, Baiomy A, Habra M, Mukhi S, Morani A, Konvi B, Waguespack S, Elsayes K. Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. [Internet] Ajonline.org. 2016 [citado 31 marzo 2020] Disponible en: <https://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/AJR.16.17290>
 40. Pappachan J, Hariman C, Edavalath M, Waldron J, Hanna F. Cushing's syndrome: a practical approach to diagnosis and differential diagnoses. [Internet] BMJ Journals. 2017 [citado 31 Marzo 2020] Disponible en: <https://jcp.bmj.com/content/jclinpath/70/4/350.full.pdf>
 41. García H, Lara D, Sánchez F, González A. Bvsalud [Internet]. Docs.bvsalud.org. 2017 [citado 31 marzo 2020]. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/04/882355/19-rc-sindrome-decushing.pdf>
 42. Loriaux Lynn D. The New England Journal of Medicine. [Internet] Nejm.org. 2017 [citado 31 marzo 2020] Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1505550?articleTools=true>
 43. Grossman A. Manual MSD. [Internet]; 2018 [citado 21 abril 2020]. Disponible en: <https://www.msd-manuals.com/es/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/trastornos-suprarrenales/s%C3%ADndrome-de-cushing>.
 44. Rípodas B, Arillo A, Murie M, García D. Feocromocitoma. Informe de un caso. Scielo. 2012 abril; vol 35(1)
 45. Cano Megías M, Rodríguez Puyol D, Fernández Rodríguez L. Feocromocitomaparaganglioma: del diagnóstico bioquímico al genético [Internet]. Scielo.isciii.es. 2016 [citado 10 mayo 2020]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v36n5/0211-6995-nefrologia-36-05-00481.pdf>.
 46. Ashley G. Manual Merck. [Internet]; 2019 [citado 31 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/trastornos-hormonales-y-tab%C3%B3licos/trastornos-de-las-g%C3%A1ndulas-suprarrenales/feocromocitoma>.
 47. Cerrato Rivera GX, Fajardo Leitzelar A. Feocromocitoma: Diagnóstico y Tratamiento. Revista Médica Hondureña. 2017 Jan; 85(1).
 48. Arellano Aguilar G, Lopez Ambriz G, Magaña Reyes J, Pliego J, Nuñez ES. Síndrome de Conn. Scielo. 2017 Febrero; 15(1).
 49. Empendium. [Internet] 2020 [citado 31 marzo 2020] Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/chapter/B34.II.11.3>.
 50. Parmar MS. Síndrome de Conn. [Internet] Treasure Island (FL). StatPearls; 2019. [Citado 04 abril 2020], Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459197/>
 51. Goodman L, Bunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B, Gilman A et al. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13th ed. México D.F. [etc.]: McGraw-Hill; 2019.
 52. Guyton A, Hall J. Guyton & Hall, Tratado de fisiología médica. 13th ed. Barcelona: Elsevier España; 2016.
 53. White B, Harrison J, Mehlmann L. Endocrine and reproductive physiology. 5th ed. St. Louis, Missouri; 2019.
 54. Katzung B. Basic & clinical pharmacology. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
 55. Lorenzo-Velázquez B, Lorenzo Fernández P. Farmacología básica y clínica. 19th ed. Madrid [etc.]: Panamericana; 2018.
 56. Brandan N, Llanos I, Díaz D, Rodríguez A. Hormonas Catecolámicas Adrenales. Universidad Nacional del Nordeste; 2010.
 57. Mora Sandino V. El desafío hemodinámico: feocromocitoma y manejo anestésico. Revista Médica Sinergia. 2020;5 (3):e393.
 58. Oleaga A, Goñi F. Feocromocitoma: actualización diagnóstica y terapéutica. Endocrinol Nutr. 2008; 55(5):202-16.