



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BUCALES EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ADDISON.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANA DENTISTA**

P R E S E N T A:

LETICIA MEMBRILLO ANGELES

TUTORA: C.D. MARÍA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO

ASESOR: Mtro. OCTAVIO GODÍNEZ NERI

MÉXICO, D. F.

2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A Dios y a mis padres:*

*Primero agradezco a Dios por guiarme y brindarme la fuerza así como la voluntad de seguir siempre adelante.*

*A mis padres por brindarme siempre su apoyo y cariño incondicional, por los buenos y malos momentos que hemos pasado juntos, quienes han sido todo para mí, el mejor ejemplo para guiar mi vida por un camino hacia la superación. Lo que hemos logrado juntos hasta el día de hoy no habría sido posible sin su esfuerzo. Es por eso que les dedico esta tesina.*

*A la C.D. Minerva Guzmán Bárcena por su apoyo incondicional y guía profesional.*

*Y a todos aquellos familiares, amistades y todas las personas que contribuyeron en mi formación, a lo largo de estos años y por haber compartido una etapa importante en mi vida.*

*Gracias.*

*A mis profesores y a la Universidad*

*Nacional Autónoma de México:*

*Por compartir conmigo sus conocimientos y experiencias que serán un tesoro invaluable para mi vida profesional.*

*A la C.D. Luz del Carmen González García, a la C.D. María Elena Velázquez Romero y al Mtro. Octavio Godínez Neri por haberme brindado su tiempo, sus conocimientos, su paciencia y trato amable ya que sin su apoyo no hubiera sido posible la realización de esta tesina.*

*Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología por abrirme sus puertas y dejarme ser parte de esta gran Institución la casa máxima de estudios de la cual me siento orgullosa de ser egresada.*

*Gracias.*

# ÍNDICE

	Página
<b>INTRODUCCIÓN</b>	6
<b>ANTECEDENTES HISTÓRICOS</b>	7
<b>CAPÍTULO 1. ANATOMÍA DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES</b>	9
<b>CAPÍTULO 2. FISIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES</b>	15
<b>CAPÍTULO 3. ENFERMEDAD DE ADDISON</b>	30
3.1 Definición	30
3.2 Clasificación	30
3.3 Incidencia	32
3.4 Etiología	32
3.4.1 Insuficiencia Suprarrenal Primaria ó Enfermedad de Addison	32
3.4.2 Insuficiencia Suprarrenal Secundaria	40
3.5 Métodos de Diagnóstico	42
3.5.1 Pruebas Serológicas	42
3.5.2 Tomografía Axial Computarizada	44
3.6 Diagnóstico Diferencial	46
3.7 Manifestaciones Clínicas	48
3.8 Tratamiento	51

3.9 Manifestaciones bucales	54
3.10 Manejo odontológico del paciente con Crisis Addisoniana	56
<b>CONCLUSIONES</b>	64
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	66



## **INTRODUCCIÓN**

El propósito de este trabajo es brindar al Cirujano Dentista el conocimiento de la enfermedad de Addison describiendo cada una de las manifestaciones clínicas y bucales de dicha enfermedad las cuales se presentan tempranamente en el curso de ésta.

Los pacientes con esta enfermedad presentan diferentes manifestaciones clínicas que lo incapacitan para realizar sus actividades diarias las cuales se mencionan a lo largo de este trabajo.

La enfermedad de Addison o Insuficiencia Suprarrenal Primaria es bastante rara, puede presentarse a cualquier edad y afecta a ambos sexos. Esta se debe a la destrucción progresiva de las suprarrenales para que la insuficiencia se manifieste.

La enfermedad de Addison llamó mi atención porqué en ésta o cualquier otra enfermedad sistémica tenemos que conjuntar conocimientos anatómicos, fisiológicos, etiológicos, patológicos y terapéuticos. Por eso es importante la realización de una Historia Clínica completa instrumento necesario para realizar un diagnóstico y plan de tratamiento adecuado.



## ANTECEDENTES HISTÓRICOS



Fig.1. Thomas Addison (1793-1860).<sup>1,2</sup>

La primera descripción de las glándulas suprarrenales data de 1564 por el anatomista Bartolomeo Eustachius quien se refiere a ellas como "*glandulae quae renibus incumbent*", que significa las glándulas que se relacionan con los riñones, pero fue en 1855 cuando Thomas Addison en su monografía "on the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarrenal Capsules" se refiere a las glándulas suprarrenales como órganos vitales, describe 10 casos de pacientes con anemia, debilidad en la contractilidad cardíaca y cambios especiales en la piel, con el diagnóstico de la enfermedad que lleva su nombre. A partir de entonces y gracias a este libro se da a conocer sobre la verdadera función de las glándulas.<sup>1,2</sup>





## Thomas Addison (1793-1860)

Nació en Longbenton, Inglaterra. Estudió Medicina en la Universidad de Edimburgo (Escocia), licenciándose en 1815. Trabajó como cirujano en el Lock Hospital de Londres y, a partir de 1837, como profesor universitario en el Guy's Hospital de Londres.<sup>1,2</sup>

Médico y endocrinólogo británico. Fue el primero en describir los síntomas causados por la degeneración de la corteza o capa externa de las glándulas suprarrenales. En la actualidad se conoce como enfermedad de Addison. También realizó importantes investigaciones sobre la tuberculosis, la anemia perniciosa, la neumonía y varias enfermedades de la piel.<sup>1,2</sup>

En 1855, publicó un libro sobre los efectos constitucionales y locales de la enfermedad de las glándulas suprarrenales en el que se relacionaban, por primera vez, los síntomas físicos como la fatiga, la debilidad y la pérdida de peso, con una secreción insuficiente de hormonas provocada por la degeneración de la corteza suprarrenal. La enfermedad de Addison era mortal antes de que se desarrollara el tratamiento hormonal en la década de 1950.<sup>1,2</sup>

## CAPÍTULO 1. ANATOMÍA DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Las glándulas suprarrenales, una derecha y otra izquierda, están situadas en la parte alta del retroperitoneo, dentro de la celda renal, y se apoyan en la parte superomedial del riñón correspondiente.<sup>3</sup>

Las glándulas suprarrenales están compuestas por dos porciones diferentes:

- la corteza, que produce hormonas esteroideas y
- la médula (productora de hormonas simpaticomiméticas).<sup>3</sup>

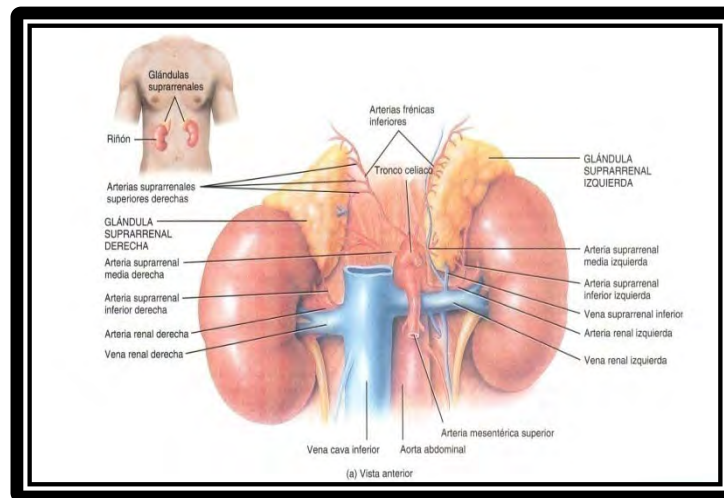


Fig.2. Glándulas Suprarrenales, vista anterior.<sup>4</sup>



## CONFIGURACIÓN EXTERNA Y RELACIONES

- Las suprarrenales son órganos de consistencia muy blanda, su color es amarillo en el ser vivo y pueden tener apariencia lobulada o casi lisa.<sup>3</sup>
- Por lo común, la glándula suprarrenal izquierda es un poco más aplanada que la derecha y de contorno semilunar; semeja una especie de coma cuya concavidad se apoya en el riñón.<sup>3</sup>
- En cambio la suprarrenal derecha se asemeja más a un cono o a una pirámide triangular.<sup>3</sup>
- Las glándulas suprarrenales tienen forma de cono irregular, con altura media de 3cm por 2.5cm de anchura y un poco menos de 1cm de espesor en sentido anteroposterior.<sup>3</sup>
- Cada una pesa de 3 a 6g. En el recién nacido son relativamente voluminosas, ya que su tamaño equivale a la tercera parte del riñón; luego involucionan rápidamente, pero no adquieren su conformación definitiva sino hasta poco antes de la pubertad.<sup>3</sup>
- Cada suprarrenal se halla contenida dentro de la cápsula adiposa del riñón correspondiente.<sup>3</sup>

- Se unen por medio de una capa de tejido conectivo laxo fácilmente separable, a tal grado que por algún motivo, si el riñón se desplaza, la glándula no lo hace, sino que se mantiene en su sitio gracias a ciertos tractos fibrosos que la fijan a la fascia renal.<sup>3</sup>
- Existen bandas conectivas que la unen al diafragma y a los grandes vasos, tales como los ligamentos suprarrenodiafragmáticos, suprarrenocaval (derecho) y suprarrenoaórtico (izquierdo) que contribuyen a mantenerla en su sitio los vasos y los nervios propios.<sup>3</sup>

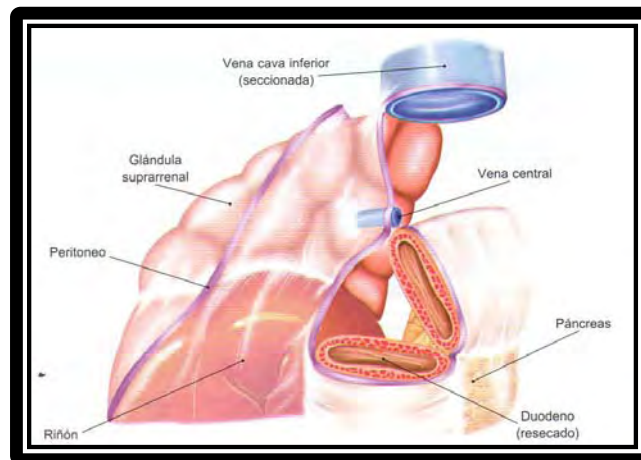


Fig.3. Relaciones de las glándulas suprarrenales.

Comportamiento del peritoneo respecto a la glándula derecha.<sup>4</sup>

## IRRIGACIÓN

La glándula suprarrenal está ricamente irrigada por sangre procedente de **tres arterias suprarrenales**:

- **la superior**, que se desprende de la frénica inferior;
- **la media**, que es rama de la aorta y
- **la inferior**, procedente de la renal.<sup>3</sup>

La forma en que estas tres arterias vascularizan a la glándula son muy variables, pero de cualquier modo integran una red superficial que envía arteriolas a la corteza y algunas llegan hasta la médula.<sup>3</sup>

Las arteriolas corticales se capilarizan y transforman en sinusoides, lo que hace de esta glándula uno de los órganos más irrigados del cuerpo. Estos sinusoides y algunos capilares venosos drenan su contenido en las venillas que acompañan a las arterias antes mencionada; pero la mayoría de ellos desemboca en la vena suprarrenal, la cual emerge por el hilio y va a la cava inferior en el lado derecho, y a la renal izquierda en este lado.<sup>3</sup>

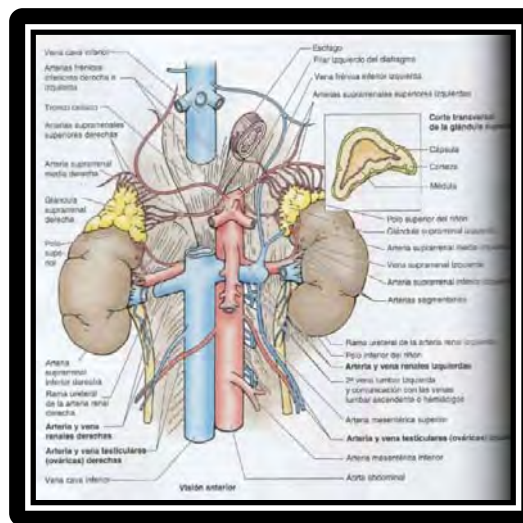


Fig.4. Vascularización de las glándulas suprarrenales, vista anterior. El corte transversal de la glándula suprarrenal (recuadro) muestra que se compone de dos partes diferenciadas, la corteza y la médula, que son dos glándulas endócrinas distintas que adquirieron una estrecha relación durante el desarrollo embrionario.<sup>6</sup>

## VASOS LINFÁTICOS

Los vasos linfáticos, más numerosos en la médula, forman dos plexos: uno que rodea a la vena suprarrenal y otro subcapsular; ambos convergen en el borde medial de la glándula, y de esa confluencia se originan varios troncos, en número y de comportamiento variables. En el lado derecho, la mayoría de éstos colectores cruzan en posición ventral a las venas renal y cava inferior, para drenar en los linfonodos precavales y laterocavales; colectores, en menor número, pasan en posición dorsal a la cava y van a los linfonodos retrocavales.<sup>3</sup>

En el lado izquierdo también hay colectores, anteriores y posteriores, que van a los linfonodos lumbares izquierdos. Algunos pueden acompañar a los nervios espláncnicos y junto con ellos, atravesar el diafragma y llegar a los linfonodos mediastinales posteriores.<sup>3</sup>

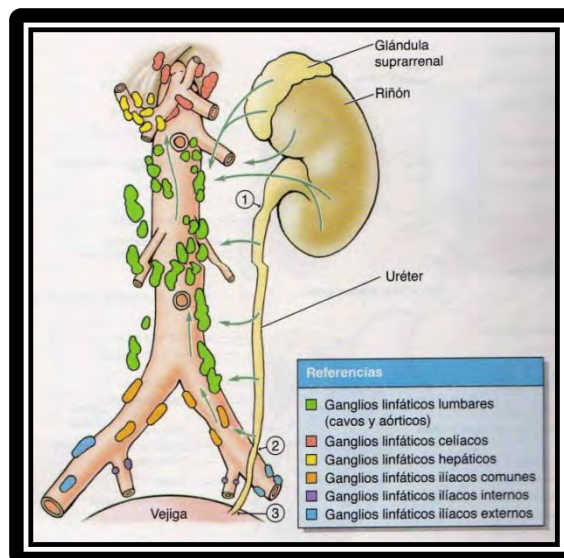


Fig.5. Vasos linfáticos suprarrenales. <sup>6</sup>

## INERVACIÓN

Las glándulas suprarrenales reciben numerosos ramos nerviosos que, procedentes del plexo celiaco, llegan a su porción inferomedial. Por su cara posterior reciben, eventualmente y en menor número, ramos directos de los nervios espláncnicos.<sup>3</sup>

Algunas fibras simpáticas son aferentes a las células ganglionares de la médula; otras, al igual que las fibras posganglionares, abordan directamente a las células epiteliales.<sup>3</sup>

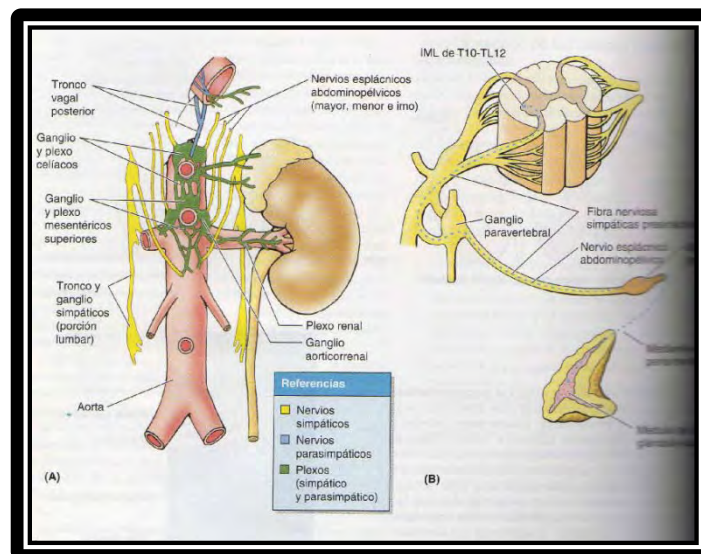


Fig.6. **A.** Los nervios de los riñones y las glándulas suprarrenales proceden del plexo celiaco, los nervios espláncnicos abdominopélvicos (menor e imo) y el ganglio aorticorrenal.

**B.** Exclusivamente en el caso de la médula suprarrenal, las fibras simpáticas presinápticas atraviesan los ganglios paravertebrales y prevertebrales sin establecer sinapsis, finalizando directamente en las células secretoras de la médula suprarrenal.<sup>6</sup>



## CAPÍTULO 2. FISIOLÓGÍA DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

### CORTEZA SUPRARRENAL

La corteza suprarrenal se subdivide en tres zonas. Cada zona presenta una disposición celular diferente y segrega diferentes grupos de hormonas esteroideas.<sup>4</sup>

- La zona externa, situada directamente por debajo de la cápsula de tejido conjuntivo, recibe el nombre de **zona glomerular**. Sus células están dispuestas en cúmulos redondeados o arqueados. Sus secreciones más importantes son un grupo de hormonas, los **mineralocorticoides**, llamadas así porque afectan a la homeostasis mineral.<sup>4</sup>
- La zona media o **zona fasciculada** es la más ancha de las tres zonas, y está formada por células dispuestas en cordones rectos y largos. La zona fasciculada segrega principalmente **glucocorticoides**, llamados así porque afectan a la homeostasis de la glucosa.<sup>4</sup>
- La zona interna, la **zona reticular**, contiene cordones de células que se ramifican libremente. Esta zona sintetiza pequeñas cantidades de hormonas, principalmente los esteroides sexuales o **gonadocorticoides**. Como los andrógenos (hormonas sexuales masculinas) y los estrógenos (hormonas sexuales femeninas).<sup>4</sup>



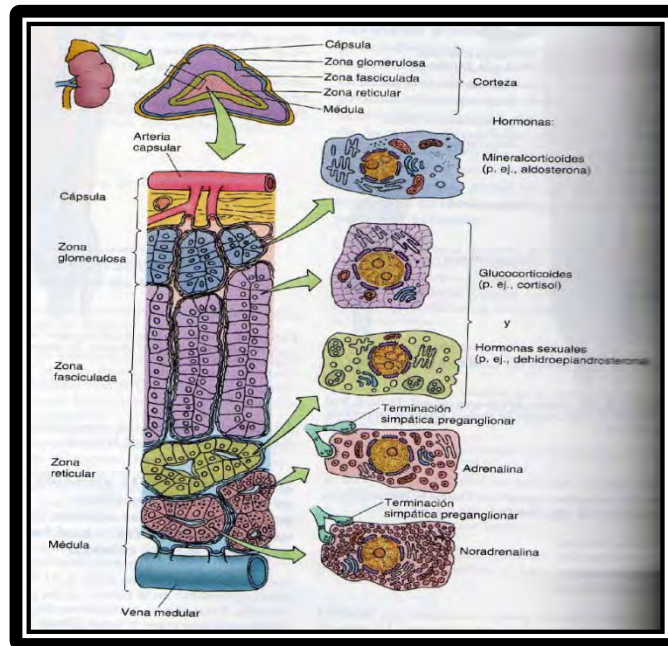


Fig.7. Ilustración de la glándula suprarrenal y de sus tipos celulares.<sup>7</sup>

## MINERALOCORTICOIDES

Los mineralocorticoides participan en el control de la homeostasis hidroelectrolítica, especialmente de las concentraciones de sodio ( $\text{Na}^+$ ) y potasio ( $\text{K}^+$ ). Aunque la corteza suprarrenal segrega al menos tres hormonas diferentes clasificadas como mineralocorticoides, aproximadamente el 95% de la actividad mineralocorticoide se debe a la **aldosterona**. Esta hormona actúa sobre determinadas células tubulares renales para aumentar su reabsorción de  $\text{Na}^+$ . Al estimular el retorno de  $\text{Na}^+$  a la sangre, la aldosterona previene la depleción de  $\text{Na}^+$  del organismo. La reabsorción de  $\text{Na}^+$  produce reabsorción de  $\text{Cl}^-$  y  $\text{HCO}_3^-$  y retención de agua. Al mismo tiempo, la aldosterona aumenta la excreción de  $\text{K}^+$ , de forma que la pérdida de  $\text{K}^+$  en la orina es mayor.<sup>4</sup>



La aldosterona también favorece la excreción de H<sup>+</sup> en la orina, eliminando ácidos del organismo y evitando la acidosis (pH sanguíneo inferior a 7,35).<sup>4</sup>

En el control de la secreción de aldosterona intervienen diversos mecanismos que operan de forma simultánea. Uno de éstos mecanismos es el **sistema renina-angiotensina**.<sup>4</sup>

La disminución del volumen de sangre por deshidratación, el déficit de Na<sup>+</sup> o las hemorragias causan un descenso importante de la presión arterial. La disminución de la presión arterial estimula ciertas células renales, las células yuxtaglomerulares, que segregan a la sangre una enzima llamada **renina**. La renina transforma el **angiotensinógeno**, una proteína plasmática sintetizada en el hígado, en **angiotensina I**. A medida que la sangre fluye a través de los capilares pulmonares, la **enzima convertidora de la angiotensina (ECA)** transforma la angiotensina I en **angiotensina II**.<sup>4</sup>

La angiotensina II es una hormona que estimula la secreción de aldosterona en la corteza suprarrenal. En los riñones, la aldosterona aumenta la reabsorción de Na<sup>+</sup>, que se acompaña de reabsorción de agua. Esto da lugar a un aumento del volumen del líquido extracelular y a la recuperación de valores normales de la presión arterial. Además, la angiotensina II es un potente vasoconstrictor, acción que también contribuye a la elevación de la presión arterial.<sup>4</sup>

Un segundo mecanismo de control de la secreción de aldosterona es la concentración de  $K^+$ . Un aumento de la concentración de  $K^+$  en el líquido extracelular estimula directamente la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal y provoca la eliminación del exceso de  $K^+$  por los riñones. Una reducción de la concentración de  $K^+$  en el líquido extracelular tiene el efecto contrario.<sup>4</sup>

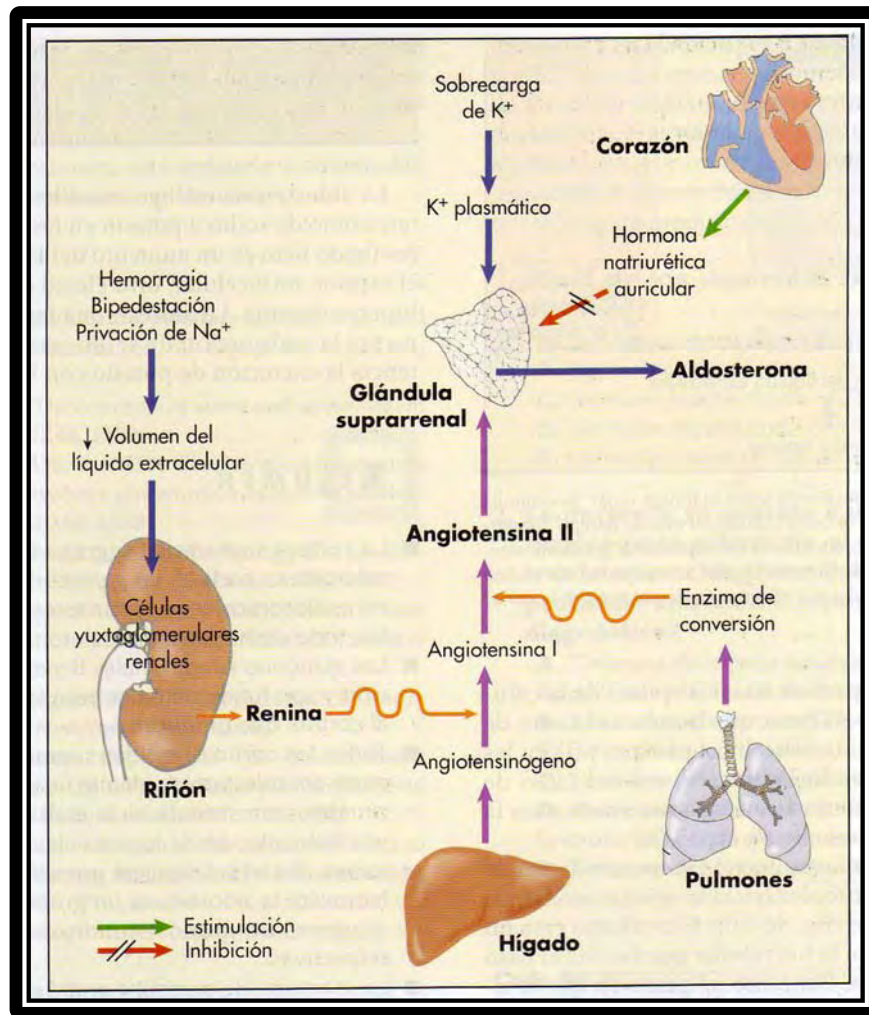


Fig.8. Regulación de la secreción de aldosterona.<sup>8</sup>



## GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides regulan el metabolismo de carbohidratos así como el metabolismo intermediario de proteínas, grasas y la resistencia al estrés. El cortisol (hidrocortisona), la corticoesterona y la cortisona son glucocorticoides. De los tres, el cortisol es el más abundante y es responsable de aproximadamente el 95 % de la actividad glucocorticoide. Los glucocorticoides tienen los siguientes efectos:

1. Los glucocorticoides junto con otras hormonas, favorecen el metabolismo normal. Su papel es asegurar la disponibilidad de una cantidad suficiente de ATP. Aumentan la velocidad del **catabolismo de las proteínas**, así como la velocidad con la que salen los aminoácidos de las células, principalmente de las fibras musculares y su transporte al hígado. Los aminoácidos pueden utilizarse para la síntesis de nuevas proteínas, como las enzimas necesarias para las reacciones metabólicas. Si las reservas de glucógeno y de grasas son escasas, el hígado puede **transformar ácido láctico** (lactato) o ciertos aminoácidos **en glucosa**. Esta conversión de una sustancia diferente del glucógeno o de otro hidrato de carbono en glucosa recibe el nombre de **gluconeogénesis**. Los glucocorticoides también estimulan la **lipólisis**, la degradación de los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol y la **liberación de los ácidos grasos** del tejido adiposo.<sup>4</sup>



2. Los glucocorticoides proporcionan resistencia al estrés. Los tejidos utilizan la glucosa adicional para producir ATP para combatir diversas situaciones de estrés: ayuno, miedo, temperaturas extremas, grandes alturas, hemorragias, infecciones, cirugía, traumatismos y casi todas las enfermedades debilitantes.<sup>4</sup>

Los glucocorticoides también aumentan la sensibilidad de los vasos sanguíneos a los agentes químicos vasoconstrictores. De esta forma elevan la presión arterial. Este efecto supone una ventaja cuando el factor estresante es una pérdida de sangre, lo cual tiende a causar una reducción de la presión arterial.<sup>4</sup>

3. Los glucocorticoides son compuestos antiinflamatorios que inhiben las células y las secreciones que participan en las respuestas antiinflamatorias. Reducen el número de mastocitos, disminuyendo así la liberación de histamina; estabilizan las membranas lisosómicas para reducir la liberación de histamina; estabilizan las membranas lisosómicas para reducir la liberación de enzimas; disminuyen la permeabilidad de los capilares sanguíneos, y deprimen la fagocitosis. Por desgracia, también retrasan la regeneración del tejido conjuntivo y, por consiguiente, enlentecen la cicatrización de las heridas. Aunque las dosis altas pueden causar alteraciones mentales graves, son muy útiles en el tratamiento de la inflamación crónica, como en la enfermedad reumática. Las dosis altas de glucocorticoides también deprimen la respuesta inmune.<sup>4</sup>

El control de la secreción de glucocorticoides se basa en un sistema típico de retroalimentación negativa.<sup>4</sup>



El control de la secreción de glucocorticoides en plasma (principalmente de cortisol) estimula la secreción de **hormona liberadora de corticotropina (CRH)** por el hipotálamo. La hormona liberadora de corticotropina (CRH) y el nivel bajo de glucocorticoides estimulan la liberación de corticotropina (ACTH) en la adenohipófisis. La corticotropina (ACTH) es transportada por la sangre hasta la corteza suprarrenal, donde estimula la secreción de glucocorticoides.<sup>4</sup>

## EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-ADRENAL

El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, en condiciones normales, interviene en la respuesta a situaciones de estrés como son el miedo, las intervenciones quirúrgicas, una enfermedad, produciendo incremento en los niveles de hormona adrenocorticotropina (ACTH) y de cortisol, contribuyendo al mantenimiento del medio interno. El hipotálamo, que está sometido a estímulos de otras partes del cerebro fundamentalmente del sistema límbico, contiene el factor estimulador de la corticotropina (CRF), que junto a la vasopresina actúa en la hipófisis anterior produciendo la secreción de hormona adrenocorticotropina (ACTH), la cual actúa sobre la glándula suprarrenal liberándose entonces: cortisol, andrógenos y aldosterona. La acción del factor estimulador de corticotropina (CRF) es amplificado en la hipófisis al igual que la acción de la hormona adrenocorticotropina (ACTH) en las glándulas suprarrenales.<sup>9</sup>



El cortisol es una hormona fundamental para el mantenimiento del tono y la permeabilidad vascular, la integridad endotelial y la distribución del agua total corporal en el compartimiento vascular, además de potenciar la acción vasoconstrictora de las catecolaminas. En sangre, libre sólo está el 5-10% de todo el cortisol, ya que el resto está unido a proteínas, CBG (globulina unida a corticoesteroide); estos niveles dependen de la situación en la que se encuentre el sujeto, así cuando se somete a una intervención quirúrgica, se incrementan por encima de la normalidad la concentración de hormona adrenocorticotropina (ACTH) y cortisol, volviendo al nivel basal en 24-48 horas. Los niveles de cortisol sérico postoperatorio en sujetos normales van a depender de la extensión de la intervención; en enfermos graves los niveles de cortisol son más altos, incrementándose más, en aquéllos sujetos que estén próximos a la muerte.<sup>9</sup>



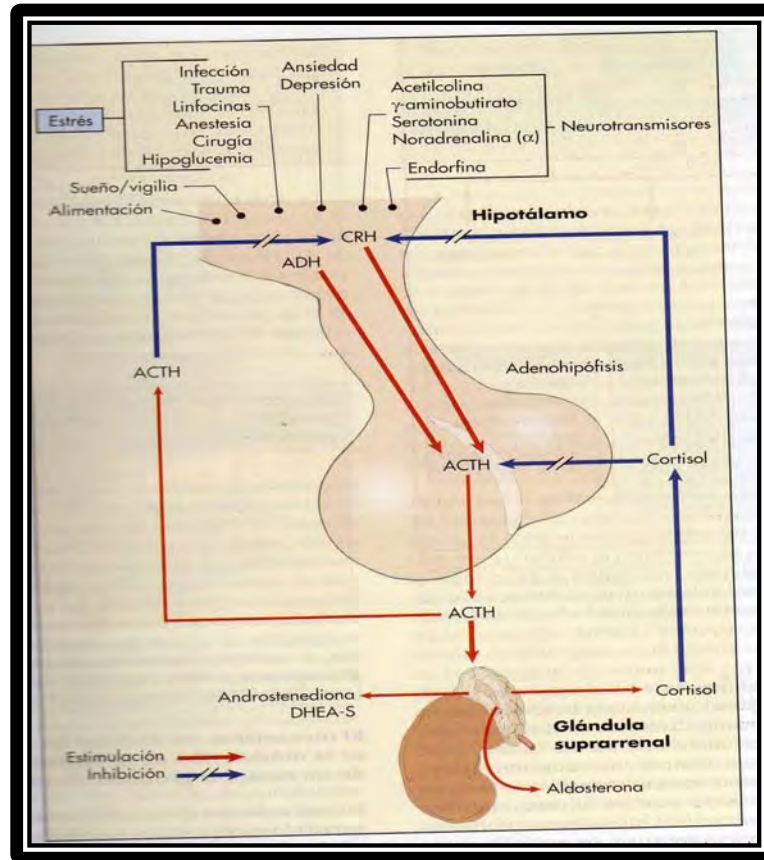


Fig.9. Regulación de la secreción de cortisol por el eje hipotálamo hipofiso corticoadrenal. Diversos estímulos sobre el hipotálamo activan la secreción de hormona liberadora de corticotropina, que a su vez incrementa la de adrenocorticotropina (ACTH) y por tanto, la de cortisol. La hormona antidiurética (ADH) posee un efecto estimulador complementario sobre la secreción de ACTH. El cortisol ejerce una retroalimentación negativa a nivel hipotalámico e hipofisiario.<sup>8</sup>





## GONADOCORTICOIDES

La corteza suprarrenal segrega gonadocorticoides masculinos y femeninos. Son los estrógenos y los andrógenos. Los estrógenos son un grupo de hormonas sexuales femeninas estrechamente relacionadas que también se sintetizan en la placenta y en los ovarios. <sup>4</sup>

Los andrógenos son hormonas que tienen efectos masculinizantes. Un importante andrógeno, la testosterona, se sintetiza en los testículos. La cantidad de hormonas sexuales secretadas por las suprarrenales de un varón adulto sano suele ser tan baja que sus efectos son insignificantes. En las mujeres, los andrógenos adrenales contribuyen al impulso sexual (líbido) y a otras conductas sexuales. También pueden transformarse en estrógenos, hecho importante cuando la secreción de estrógenos ováricos disminuye durante la menopausia. Los andrógenos adrenales también participan en la aceleración del crecimiento al final del período prepuberal y en el desarrollo precoz del vello axilar y púbico en los chicos y las chicas. <sup>4</sup>

## MÉDULA ADRENAL

La médula adrenal está formada por células productoras de hormonas, las células cromafínicas, situadas alrededor de grandes vasos sanguíneos. Las células cromafínicas, reciben inervación directa de neuronas preganglionares de la división simpática del sistema nervioso autónomo (SNA) y se desarrollan a partir de la misma fuente que otras células simpáticas posganglionares. Por consiguiente, son células posganglionares especializadas en la secreción de hormonas (adrenalina y noradrenalina). Dado que el Sistema Nervioso Autónomo controla directamente las células cromafínicas, la liberación hormonal puede tener lugar de forma muy rápida. <sup>4</sup>

## ADRENALINA Y NORADRENALINA

Las dos hormonas más importantes sintetizadas en la médula adrenal son la **adrenalina** y la **noradrenalina (NA)**, también llamadas epinefrina y norepinefrina, respectivamente. La adrenalina constituye cerca del 80% de la secreción total de la glándula. Ambas hormonas son simpaticomiméticas, es decir, que producen efectos similares a los originados por la división simpática del Sistema Nervioso Autónomo. Son responsables en gran medida de la respuesta de lucha o huida. Al igual que los glucocorticoides de la corteza suprarrenal, estas hormonas ayudan al organismo a resistir el estrés.<sup>4</sup>

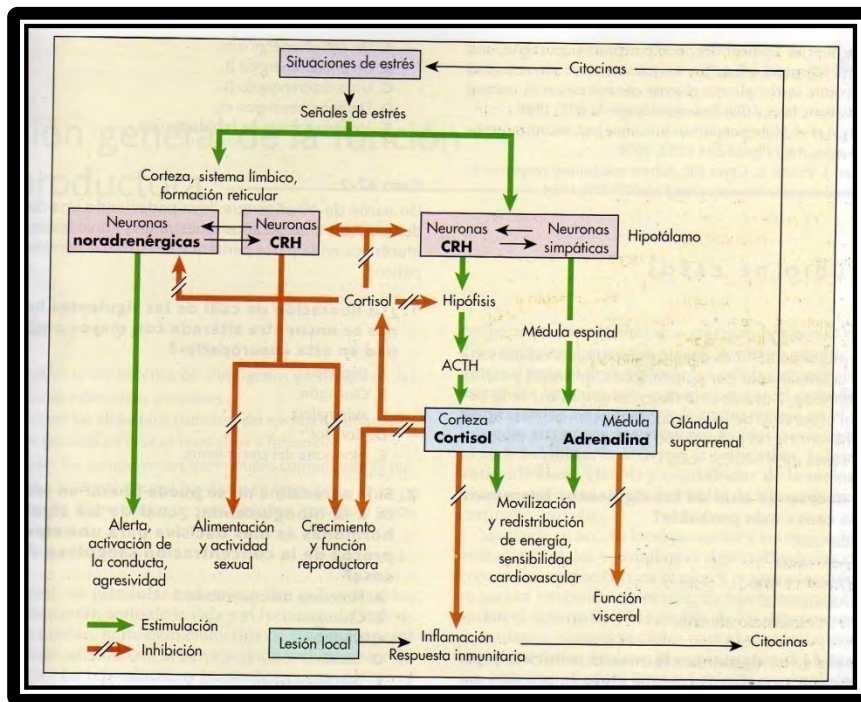




Fig.10 .Respuestas integradas al estrés a través del sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-hipofisario-corticosuprarrenal. Las respuestas se refuerzan mutuamente, tanto a nivel central como periférico. La retroalimentación negativa por el cortisol también puede limitar una respuesta excesiva que podría ser perjudicial para el individuo.<sup>9</sup>



Hormonas y fuente	Control de la secreción	Acciones principales
<p><b>Hormonas de la corteza suprarrenal</b></p> <p><b>Mineralocorticoides (en forma predominante aldosterona)</b> de las células de la zona glomerulosa</p> <p><b>Glucocorticoides (en forma predominante cortisol)</b> de las células de la zona fasciculada</p> <p><b>Andrógenos (en forma predominante dehidroepiandrosterona o DHEA)</b> de las células de la zona reticular</p>  <p>Corteza suprarrenal</p>	<p>El nivel sanguíneo elevado de K<sup>+</sup> y la angiotensina II estimulan la secreción.</p> <p>La ACTH estimula la liberación; la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) promueve la secreción de ACTH en respuesta al estrés y a los niveles sanguíneos bajos de glucocorticoides.</p> <p>La ACTH estimula la secreción.</p>	<p>Aumentan los niveles sanguíneos de Na<sup>+</sup> y agua, y disminuyen el nivel sanguíneo de K<sup>+</sup>.</p> <p>Aumentan la degradación de proteínas (excepto en el hígado), estimulan la gluconeogénesis y la lipólisis, proveen resistencia al estrés, disminuyen la inflamación y deprimen las respuestas inmunes.</p> <p>Asisten al comienzo del crecimiento del vello axilar y púbico en ambos sexos; en las mujeres contribuyen a la libido y son fuente de estrógenos luego de la menopausia.</p>
<p><b>Hormonas de la médula suprarrenal</b></p> <p><b>Adrenalina y noradrenalina</b> de las células cromafines</p>  <p>Médula suprarrenal</p>	<p>Las neuronas simpáticas preganglionares liberan acetilcolina, la cual estimula la secreción.</p>	<p>Producen efectos que estimulan el sistema simpático del sistema nervioso autónomo (SNA) durante el estrés.</p>

Cuadro 1. Resumen de las hormonas de la glándula suprarrenal. <sup>5</sup>

## NOMENCLATURA DE LOS ESTEROIDES

La estructura básica de los esteroides es un núcleo de cinco anillos. Los átomos de carbono se numeran sucesivamente, empezando por el anillo A. Los esteroides suprarrenales tienen 19 o 21 átomos de carbono. Los esteroides C<sub>19</sub> tienen grupos metilo en C-18 y C-19. Los esteroides C-19 con un grupo cetónico en C-17 se denominan 17-cetoesteroides y tienen efectos preferentemente androgénicos. Los esteroides C<sub>21</sub> poseen una cadena lateral de dos carbonos (C-20 y C-21) unida en la posición 17 y grupos metilo en C-18 y C-19. Los esteroides C-21 con un grupo hidroxilo en posición 17 se denominan 17-hidroxicorticoesteroides. Los esteroides C<sub>21</sub> tienen propiedades glucocorticoides o mineralocorticoides.<sup>10</sup>

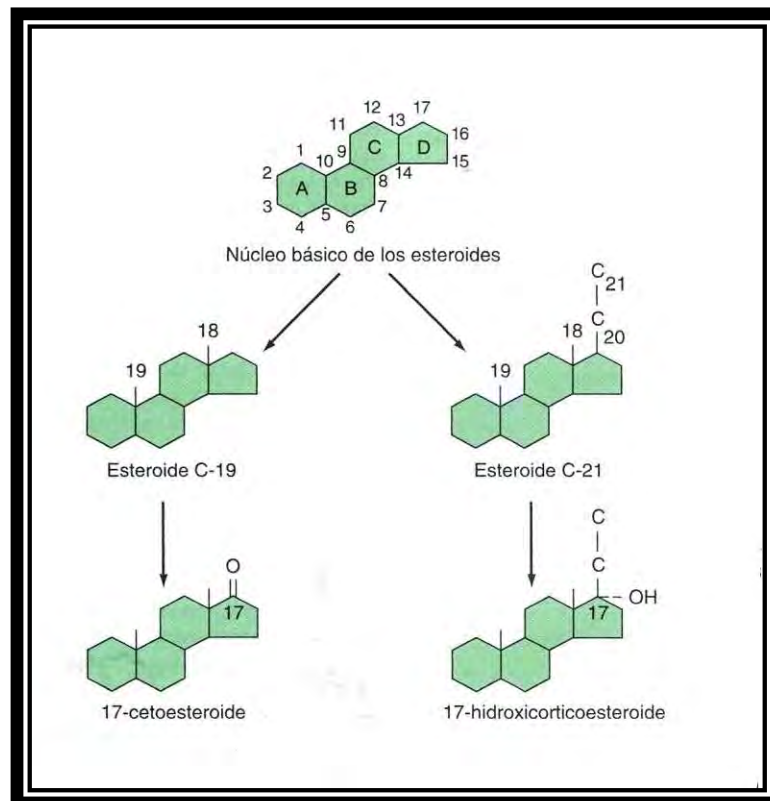


Fig.11. Estructura básica y nomenclatura de los esteroides.<sup>10</sup>



## BIOSÍNTESIS DE LOS ESTEROIDES SUPRARRENALES

El colesterol procedente de la dieta y de la síntesis endógena es el sustrato de la esteroidogénesis. La captación del colesterol por la corteza suprarrenal está mediada por el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Cuando la corteza suprarrenal es estimulada de manera prolongada por la corticotropina (ACTH), el número de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) aumenta. Las tres vías principales de la biosíntesis de las hormonas suprarrenales conducen a la producción de glucocorticoides (cortisol), mineralocorticoides (aldosterona) y andrógenos suprarrenales (deshidroepiandrosterona). En la suprarrenal existen zonas distintas que sintetizan específicamente estas hormonas (zona glomerular, zona fasciculada y zona reticular).<sup>10</sup>

Esta distribución por zonas se acompañan de la expresión selectiva de genes que codifican las enzimas peculiares de la formación de cada tipo de esteroides: la sintasa de la aldosterona sólo se expresa en condiciones normales en la capa externa (glomerular), mientras que 21-hidroxilasa y 17-hidroxilasa sólo lo hacen en las capas celulares internas (fasciculada reticular), que son los lugares donde se produce la biosíntesis del cortisol y los andrógenos, respectivamente.<sup>10</sup>

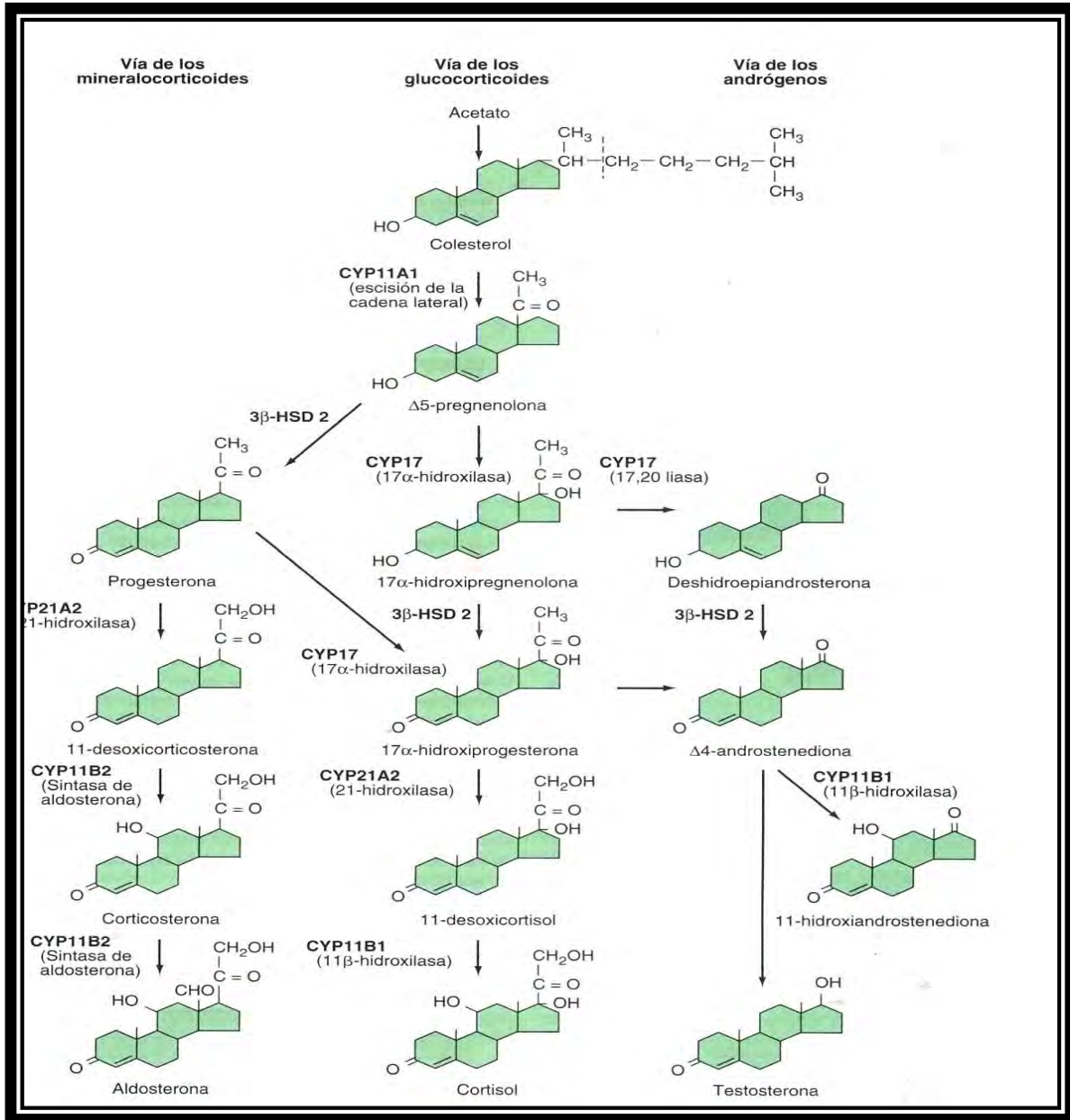


Fig.12. Biosíntesis de la producción de esteroides suprarrenales: vías principales de los mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos. 3 $\beta$ -HSD, deshidrogenasa de 3 $\beta$ -hidroxiesteroide.<sup>10</sup>





## CAPÍTULO 3. ENFERMEDAD DE ADDISON

### 3.1 DEFINICIÓN

La enfermedad de Addison, también conocida como insuficiencia corticosuprarrenal primaria es un trastorno crónico de la corteza suprarrenal, caracterizado por deficiencia en la producción de hormonas corticosuprarrenales e incremento en la secreción de hormona adrenocorticotropina (ACTH) hipofisaria.<sup>11</sup>

### 3.2 CLASIFICACIÓN

Los casos de insuficiencia suprarrenal se pueden dividir en dos grandes grupos:

- 1) Los relacionados con incapacidad primaria de la suprarrenal para elaborar hormonas en cantidad suficiente y
- 2) Los secundarios a formación o liberación inadecuada de adrenocorticotropina ACTH.<sup>10</sup>



**Tabla 1. CLASIFICACIÓN DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL.<sup>11</sup>**

---

**ENFERMEDAD DE ADDISON O INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA**

---

- Trastorno autoinmune
- Aislado
- Síndrome Poliglandular Autoinmune 1 (candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo, hepatitis autoinmune)
- Síndrome Poliglandular Autoinmune 2 (además hipotiroidismo autoinmune, diabetes mellitus tipo 1, gastritis autoinmune/anemia perniciosa, enfermedad celíaca, vitíligo, entre otros.)
- Tuberculosis suprarrenal bilateral
- Adrenoleucodistrofia (ligada al X), mutación del ABCD1, acumulación de ácidos grasos de cadena larga (>24C)
- Hongos (histoplasmosis, criptococosis, blastomicosis, tratamiento con Ketoconazol)
- SIDA: CMV, HIV
- Cáncer metastásico: pulmón, mama, riñón y linfoma
- Fármacos: mitotano, aminoglucetímida, etomidato, ketoconazol, suramina.
- Insuficiencia adrenocortical aguda: hemorragia trombotosis, necrosis, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, sepsis meningocócica.
- Variantes congénitas, por ejemplo, DAX-1 (hipogonadismo hipogonadotrófico), mutación de StAR (hiperplasia adrenal congénita lipoide)

---

**INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SECUNDARIA**

---

- Hipopituitarismo debido a enfermedades hipotalámicohipofisarias
- Inhibición del eje hipotálamo-hipófisis
  - Por esteroides exógenos
  - Por esteroides endógenos producidos por un tumor





### 3.3 INCIDENCIA

La insuficiencia suprarrenal primaria es bastante rara, puede aparecer a cualquier edad y afecta a ambos sexos por igual. Debido a la frecuencia con que se emplean los esteroides como agentes terapéuticos, la insuficiencia suprarrenal secundaria es bastante frecuente.<sup>10</sup>

### 3.4 ETIOLOGÍA

#### 3.4.1 INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA O ENFERMEDAD DE ADDISON

- La enfermedad de Addison se debe a la destrucción progresiva de las suprarrenales, que afecta a más del 90% de las glándulas para que la insuficiencia se manifieste.<sup>12,47</sup>
- Los casos avanzados suelen ser fáciles de diagnosticar, pero la identificación de la enfermedad en sus primeras fases puede ser un verdadero problema.<sup>12,13,47</sup>
- Las enfermedades granulomatosas crónicas se localizan con frecuencia en las suprarrenales, sobre todo la tuberculosis, pero también la histoplasmosis, la coccidiomicosis y la criptococosis. En las primeras series, la tuberculosis producida 70 a 90% de los casos, pero actualmente la causa más frecuente es la atrofia suprarrenal idiopática, que probablemente es de mecanismo autoinmunitario. En raras ocasiones se descubren otras lesiones, como adrenoleucodistrofia, hemorragias bilaterales, metástasis tumorales, VIH, citomegalovirus (CMV), amiloidosis, adrenomieloparálisis, insuficiencia suprarrenal familiar o sarcoidosis.<sup>12,13,48</sup>



## AUTOINMUNE

La causa más común de insuficiencia corticosuprarrenal primaria es autoinmunitaria (75 a 80%), seguida de la tuberculosis (20 a 25 %). Donde la corteza adrenal es destruida a un ritmo lento sin inflamación clínicamente aparente.<sup>13,48</sup>

Puede presentarse en forma aislada o como parte del síndrome poliglandular autoinmune (SPG) de tipo 1 y 2.<sup>13,49</sup>

- **EL Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo 1** es una rara enfermedad autosómica recesiva que afecta por igual a ambos sexos y se manifiesta clínicamente durante la infancia. Está causado por mutaciones en el gene de la poliendocrinopatía, candidosis y distrofia ectodérmica autoinmunitarias (*autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*, APECED) localizado en el cromosoma 21q22.3. El gene codifica un factor de transcripción al que se atribuye una participación en la función de los linfocitos. Se caracteriza por presentar candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison (anticuerpos antisuiprarrenales positivos). Es frecuente también la presencia de hepatitis crónica, síndrome de mala absorción (enfermedad celíaca) y alopecia universal.<sup>13,14,15</sup>
- **El Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo 2** por su parte tiene como manifestaciones asociadas más comunes a la enfermedad de Addison y la tiroiditis autoinmune (síndrome de Schmidt). Es más frecuente en las mujeres y si bien puede presentarse a cualquier edad, el pico en la edad adulta, es alrededor de los 30 años. Frecuentemente se asocian gastritis atrófica (anemia perniciosa), vitíligo y diabetes tipo 1.<sup>13,14,49</sup>



Estas diversas enfermedades autoinmunes pueden presentarse en forma simultánea o sucesiva, lentamente a lo largo de años.

Los anticuerpos anti 21 hidroxilasa se observan en el 70-80% de los pacientes con enfermedad de Addison.<sup>13,50</sup>

El Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo II se debe a un gene mutante situado en el cromosoma 6, y se relaciona con los alelos B8 y DR3 de los antígenos leucocíticos humanos (HLA).<sup>14,50</sup>

Aunque la mitad de los pacientes tienen anticuerpos circulantes contra las suprarrenales, la destrucción autoinmunitaria de la glándula probablemente es secundaria a los linfocitos T citotóxicos. Entre los antígenos suprarrenales específicos contra los que pueden dirigirse los autoanticuerpos se encuentran la 21-hidroxilasa (CYP21A2) y la enzima de escisión de la cadena lateral, pero se ignora la importancia de estos anticuerpos en la patogenia de la insuficiencia suprarrenal. Algunos anticuerpos ocasionan insuficiencia suprarrenal al bloquear la unión de la adrenocorticotropa (ACTH) con sus receptores. Algunos pacientes tienen también anticuerpos contra la tiroides, la paratiroides y el tejido gonadal.<sup>14,51,52</sup>

Existe mayor incidencia de tiroiditis linfocítica crónica, insuficiencia ovárica prematura, diabetes mellitus de tipo I e hipotiroidismo e hipertiroidismo.

La aparición de dos o más de los procesos endócrinos autoinmunitarios en una misma persona caracteriza al síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo II.<sup>14,51,52</sup>



## TUBERCULOSIS

Es importante tener en cuenta que la tuberculosis ha sufrido una disminución progresiva de su incidencia y es más frecuente en hombres.

El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal por la tuberculosis nos obliga a prescribir antituberculostáticos, ya que en poco tiempo se produce el desarrollo de enfermedad tuberculosa extraadrenal (en el caso de que dicha afectación no fuera previa, lo cual es poco frecuente).<sup>52, 53</sup>

La actividad de la infección puede persistir más de un año tras el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal. Ocasionalmente, se puede ver recuperada parcialmente la actividad suprarrenal tras el tratamiento tuberculoso.<sup>15, 16</sup>

## ADRENOLEUCODISTROFIA

Es una enfermedad congénita que incide preferentemente en varones con herencia autosómica recesiva o ligada al sexo. Se produce por un defecto de oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga, los cuales se acumulan en las suprarrenales, el cerebro y otros órganos. Ello da lugar a una insuficiencia suprarrenal y a procesos de desmielinización del SNC. Las manifestaciones clínicas son muy graves, con demencia, alteraciones en la marcha y deterioro de la fonación, la visión y la audición y que culmina con la muerte en los primeros años de vida.<sup>15, 16, 52</sup>

## HONGOS

Las enfermedades por hongos (histoplasmosis, criptococosis, coccidiomicosis y blastomicosis) son muy raras y se presenta insuficiencia suprarrenal como parte de un proceso diseminado.<sup>15, 16</sup>



## SIDA

De un 4% a 8% de los enfermos VIH en estadio avanzado tienen una respuesta anormal de cortisol a la adrenocorticotropina ( ACTH), aunque desde el punto de vista clínico no se manifieste, ya que es necesario destruir más del 90% de la glándula suprarrenal para que se den manifestaciones clínicas. Cuando se produce la insuficiencia suprarrenal, la secreción de andrógenos suprarrenales es la más precozmente afectada en estos pacientes.

La afectación de las suprarrenales se asocia con cifras muy bajas de CD4 y en progresión hacia el estadio de SIDA. Normalmente suele cursar como una insuficiencia suprarrenal aguda, siendo la primaria la forma más frecuente de presentación clínica, precedida de síntomas típicos, con buena respuesta a tratamiento hormonal sustitutivo, aunque con pobre diagnóstico por la enfermedad de base. La causa principal suele ser, en primer lugar, las mycobacterias típicas, atípicas y el CMV, en segundo lugar. La prevalencia de esta enfermedad en pacientes con VIH es superior a la de la población general.<sup>16,54,55</sup>

## FÁRMACOS

La medicación inhibidora de la esteroidogénesis (ketoconazol, metopirona, aminoglutetimida) o adrenolítica (mitotano) producirá insuficiencia suprarrenal sólo en los casos de supradosisificación en el tratamiento de un hipercortisolismo.<sup>17</sup>

La rifampicina es un inductor enzimático, que provoca un aumento en la oxidación del cortisol, por lo que algunos autores aconsejan posponer su tratamiento de 1 a 4 semanas de inicio de la crisis adrenal y otros aconsejan aumentar la dosis de glucocorticoides cuando los pacientes padezcan previamente al tratamiento insuficiencia suprarrenal.<sup>17</sup>



## MITOTANO

Este fármaco se administra por vía oral, en dosis divididas mayores de 12g, diariamente. Cerca de 33% de los pacientes con carcinoma suprarrenal mostraron una disminución en la masa tumoral. En 80% de los pacientes, los efectos tóxicos son suficientemente notables como para reducir la dosis. Los efectos incluyen diarrea, náusea, vómito, depresión, somnolencia y trastornos cutáneos.<sup>18</sup>

## AMINOGLUTETIMIDA

Bloquea la conversión del colesterol a pregnenolona y reduce la síntesis de todos los esteroides hormonalmente activos. Se ha utilizado junto con la Dexametasona o hidrocortisona para reducir o eliminar la producción de estrógenos en pacientes con carcinoma de mama. En dosificaciones de 1g/día se tolera bien; sin embargo, el letargo y el salpullido fueron los efectos frecuentes a dosis más altas. El uso de aminoglutetimida en pacientes con cáncer de mama actualmente ha sido sustituido por el uso del tamoxifeno u otra clase de fármacos, como los inhibidores de aromatasas.<sup>18</sup>

La aminoglutetimida puede utilizarse junto con metirapona o ketoconazol para reducir la secreción de esteroides en pacientes con síndrome de Cushing debido a cáncer adrenocortical que no responde al mitotano.

La aminoglutetimida aparentemente aumenta la depuración de algunos esteroides. Se ha demostrado que potencia el metabolismo de la dexametasona, reduciendo su vida media de 4 a 5 hasta 2 horas.<sup>18</sup>



## ETOMIDATO

El etomidato es un imidazol carboxilado que puede usarse para inducción de anestesia en pacientes con reserva cardiovascular deficiente. Su mayor ventaja sobre otros agentes intravenosos es que causa menor depresión cardiovascular y respiratoria. El etomidato produce una pérdida rápida de la conciencia, con hipotensión mínima inclusive en pacientes ancianos con reserva cardiovascular deteriorada. La frecuencia cardiaca habitualmente no tiene cambios, la incidencia de apnea es baja.<sup>18</sup>

Este fármaco causa una incidencia alta de dolor al momento de la inyección, actividad mioclónica, náuseas y vómito posoperatorios.

Los movimientos musculares involuntarios no se asocian con actividad epileptiforme electroencefalográfica, también puede causar supresión adrenocortical a través de sus efectos inhibitorios sobre la esteroidogénesis, con menos concentraciones plasmáticas de cortisol después de la aplicación de una dosis única. La infusión prolongada de etomidato en pacientes con enfermedad crítica puede ocasionar hipotensión, desequilibrio hidroelectrolítico y oliguria debido a sus efectos depresores sobre la función suprarrenal.<sup>18</sup>

## KETOCONAZOL

El Ketoconazol, un antimicótico derivado del imidazol, es un inhibidor potente más que un inhibidor no selectivo de la síntesis de esteroides suprarrenales y gonadales. Este compuesto inhibe la fragmentación de las cadenas laterales del colesterol y a las enzimas P450c17, C17,20-liasa, 3 $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa y P450c11, que se requieren para la síntesis de hormona esteroidea. La sensibilidad de las enzimas P450 a este compuesto en los tejidos de mamíferos es menor que la necesaria para tratar micosis, de modo que sus efectos inhibidores en la biosíntesis de esteroides sólo se observa en dosis altas.<sup>18</sup>



El Ketoconazol se ha utilizado para la terapéutica de pacientes con Síndrome de Cushing de diversas etiologías. Dosis de 200 a 1200mg/día han reducido las concentraciones de hormona y han generado mejoría clínica impresionante. Este medicamento ocasiona cierta hepatotoxicidad y debe iniciarse en dosis de 200mg/día y con incrementos lentos de 200mg/día cada 2 a 3 días hasta una dosis total de 1000 mg.<sup>18</sup>

## **SURAMINA**

La suramina es una naftilamina sulfatada introducida en el decenio de 1920-1929. Es el tratamiento de primera línea para la tripanosomiasis africana hemolinfática temprana (especialmente la infección por *T. brucei gambiense*), pero en vista de que no penetra en el Sistema Nervioso Central, no es eficaz contra la enfermedad avanzada. El mecanismo de acción del fármaco se desconoce. Se administra por vía intravenosa y ejerce una farmacocinética compleja con muy fuerte fijación a proteína. Tiene una vida media inicial corta, pero una vida media de eliminación de alrededor de 50 días. El fármaco se depura con lentitud por excreción renal.<sup>18</sup>

## **NEOPLASIAS**

Metástasis bilaterales de carcinoma de pulmón, mama, riñón o tumores primarios como linfomas.<sup>16</sup>





## VARIANTES CONGÉNITAS

Los defectos del desarrollo suprarrenal incluyen mutaciones en factores de transcripción como el factor 1 esteroideogénico (SF1), del DAX-1 y del gen del receptor de adrenocorticotropina (ACTH). La hipoplasia como parte de síndromes como el de Smith-Lemi-Opitz, el síndrome triple A (acalasia, alacrimia y Addison), el Síndrome de Kearns-Ayre causado por deleciones del ácido desoxiribonucleico (ADN) mitocondrial y en la deficiencia de glicerol quinasa. El síndrome familiar de resistencia a la adrenocorticotropina (ACTH) (Síndrome de Allgrove) enfermedad autosómica recesiva caracterizada por un déficit de cortisol y andrógenos que no responden al estímulo con adrenocorticotropina (ACTH).<sup>17</sup>

### 3.4.2 INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SECUNDARIA

- El déficit de hormona adrenocorticotropina (ACTH) produce insuficiencia corticosuprarrenal secundaria, puede ser un déficit selectivo, como el que aparece después de administrar prolongadamente glucocorticoides en exceso o puede acompañar al déficit de muchas hormonas hipofisarias (panhipopituitarismo).<sup>19</sup>
- Muchos de los signos y síntomas de los pacientes con hipofunción corticosuprarrenal secundaria son iguales a los de los pacientes con la forma primaria de la enfermedad, pero carecen de la hiperpigmentación pues los niveles de hormona adrenocorticotropina (ACTH) y péptidos afines son bajos.<sup>19</sup>
- Por lo tanto las concentraciones séricas de hormona adrenocorticotropica (ACTH) sirven para distinguir la insuficiencia



suprarrenal primaria de la secundaria, pues están elevadas en la primera y disminuidas o ausentes en la segunda.<sup>19</sup>

- Los pacientes con insuficiencia hipofisaria total tienen manifestaciones por carencia de muchas hormonas.<sup>19,20</sup>
- Otro dato más que distingue a la insuficiencia corticoadrenal primaria es el nivel casi normal de la secreción de aldosterona que se encuentra en el hipopituitarismo y en déficit aislado de ACTH.<sup>19,20</sup>
- Los pacientes con insuficiencia hipofisaria pueden tener hiponatremia, por dilución, o secundaria a elevación menor de lo normal de la secreción de aldosterona en respuesta a una restricción de sodio intensa.<sup>19,20</sup>
- La deshidratación, hiponatremia e hiperpotasemia intensas son datos característicos de un déficit acusado de mineralocorticoides y apoyan el diagnóstico de insuficiencia corticoadrenal primaria.<sup>19,20</sup>



### 3.5 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

1. El primer paso es la observación de las manifestaciones clínicas.<sup>21</sup>
2. El segundo paso es la realización de un análisis bioquímico que contenga: electrolitos, glucosa, calcio, urea, creatinina, enzimas hepáticas y análisis hematimétrico. En general se debe pensar siempre en una enfermedad de Addison en todo paciente con hiponatremia con o sin hiperpotasemia, función renal normal, siempre que sean descartadas otras causas, principalmente los diuréticos.<sup>21,22</sup>

#### 3.5.1 PRUEBAS SEROLÓGICAS

3. El tercer paso lo constituye la determinación hormonal basal sérica de:
  - a) La determinación de cortisol sérico disminuido de adrenocorticotropina (ACTH) que es diagnóstica de insuficiencia suprarrenal. Son datos de déficit de mineralocorticoides: potasio sérico elevado (puede estar disminuido en insuficiencia suprarrenal secundaria), con sodio y cloro séricos disminuidos. La relación sodio/potasio es  $<30:1$ . Niveles elevados de hormona adrenocorticotropina (ACTH) entre 400 y 2000 pg/mL, en la forma primaria), pero disminuidos (10-20 pg/mL) o ausentes en las formas secundarias.<sup>22</sup>
  - b) El incremento en los valores de adrenocorticotropina (ACTH) se suprimen con terapia de reemplazo. La disminución de cortisol ( $<5\mu\text{g/dl}$ ) en muestra sérica de las 8 a las 10 am) es típica.



- c) Niveles normales o normales altos ( $>25\mu\text{g/dL}$ ) prácticamente excluyen la posibilidad diagnóstica; sin embargo concentraciones bajas o normales bajas implican la necesidad de efectuar una prueba de estimulación con hormona adrenocorticotropina (ACTH).<sup>22</sup>
- d) La prueba rápida de estimulación con adrenocorticotropina (ACTH) es el procedimiento de elección en los casos de una posible insuficiencia corticosuprarrenal; la respuesta normal es un incremento pico en el cortisol sérico  $>20\ \mu\text{L/dL}$  30 minutos después de la aplicación de ACTH.<sup>22,23</sup>
- e) La prueba de estimulación con ACTH es necesaria para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria.<sup>22,23</sup>
- f) La prueba de inhibición con metirapona se desarrolla en pacientes con niveles elevados de cortisol.<sup>22,23</sup>
- g) Los 17-hidroxicetosteroides y los 17-cetosteroides están marcadamente disminuidos o ausentes. Los autoanticuerpos contra células de la corteza se encuentran en más del 90% de los casos y predicen la evolución de insuficiencia corticosuprarrenal en mujeres con función suprarrenal normal.<sup>22,23</sup>
- h) La hipoglucemia en ayuno es frecuente, con una curva de tolerancia oral a la glucosa plana e hiperinsulinemia. BUN y creatinina se encuentran moderadamente incrementados, pero pueden estar disminuidos en los casos de insuficiencia corticosuprarrenal secundaria.<sup>22,23</sup>
- i) El hemograma muestra anemia normocítica normocrómica, neutropenia, linfocitosis relativa y eosinofilia periférica ( $>300\ \text{c/mm}^3$ ). Recuentos de eosinófilos periféricos totales  $<50\ \text{c/mm}^3$  se contraponen a la consideración de insuficiencia corticosuprarrenal severa.<sup>22,23</sup>



### 3.5.2 TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA

La tomografía computada es la técnica de imagen más útil en la evaluación de la hipofunción corticosuprarrenal. Los hallazgos dependen de la causa específica.<sup>24,25</sup>

- En la atrofia suprarrenal idiopática (autoinmunitaria), las glándulas suprarrenales son normales o están disminuidas de tamaño, por lo que pueden ser difíciles de identificar en la tomografía computada.<sup>24,25,26</sup>
- La insuficiencia suprarrenal con aumento de volumen suprarrenal bilateral puede observarse en la fase inicial de las infecciones granulomatosas por tuberculosis, hongos, metástasis, linfoma o hemorragia suprarrenal aguda.<sup>25,26</sup>
- La adrenalitis granulomatosa aguda o subaguda muestra una morfología normal y glándulas suprarrenales heterogéneas.<sup>25,26</sup>
- Glándulas hiperdensas sugieren hemorragia suprarrenal bilateral aguda.<sup>25,26</sup>
- Las calcificaciones suprarrenales pueden verse en la fase crónica de la enfermedad granulomatosa suprarrenal, pero son inespecíficas.<sup>26</sup>

- Algunos pacientes con función corticosuprarrenal normal pueden tener calcificaciones idiopáticas, probablemente debidas a una hemorragia suprarrenal antigua.<sup>36</sup>
- La detección de glándulas suprarrenales hiperdensas y de pequeño tamaño obliga al clínico a descartar hemocromatosis.<sup>26</sup>



Fig.13. TAC de glándulas calcificadas y aumentadas de tamaño.<sup>26</sup>



### 3.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como la debilidad y la fatiga son frecuentes, el diagnóstico precoz de la insuficiencia suprarrenal puede ser difícil.<sup>27,28</sup>

- Sin embargo, la coincidencia de molestias gastrointestinales leves, pérdida de peso, anorexia y la sospecha de una hiperpigmentación obliga a realizar una prueba de estimulación con ACTH para descartar insuficiencia suprarrenal, especialmente antes de empezar a prescribir esteroides.<sup>27,28</sup>
- La pérdida de peso es útil para evaluar la importancia de la debilidad y el malestar.<sup>27,28</sup>
- La pigmentación de origen racial puede ser un problema, pero el paciente con destrucción suprarrenal paulatina suele relatar un aumento reciente y progresivo de la pigmentación.<sup>27,28</sup>
- En cambio, no suele haber hiperpigmentación cuando la destrucción de las glándulas es rápida, como en la hemorragia suprarrenal bilateral.<sup>27,28</sup>
- El hecho de que otras enfermedades produzcan hiperpigmentación también representa un problema, pero en la insuficiencia suprarrenal el aspecto y la distribución del pigmento suelen ser característicos.<sup>27,28</sup>
- Cuando hay dudas, la medición de los niveles de ACTH y las pruebas de reserva suprarrenal con un goteo de ACTH permiten distinguir claramente el proceso subyacente.<sup>27,28</sup>



➤ Síndrome de Waterhouse – Friderichsen

El Síndrome de Waterhouse – Friderichsen se observa una destrucción hemorrágica en ambas glándulas suprarrenales, junto con una septicemia meningocócica fulminante, que conduce en algunos casos a una insuficiencia adrenal aguda. Esta enfermedad se observa mayormente en la niñez, sobre todo antes de los 2 años de edad, aunque ocurre también en adultos. Prevalece con preferencia en campamentos y donde quiera que se congregue la juventud y resulta más común durante los meses en que se produce una elevada incidencia de meningitis meningocócica. El síndrome ocurre sólo aproximadamente en el 3% de pacientes con infección meningocócica, aunque de todos aquellos que fallecen a causa de esta enfermedad, cerca del 50% presentan una notable participación de las glándulas suprarrenales.<sup>29</sup>

El cuadro clínico es el de una púrpura extensiva, choque, postración, cianosis, y colapso circulatorio, con una acentuada hipotensión. En presencia de una meningocócica, se observa una gráfica febril característicamente bifásica que debería despertar sospecha. El tratamiento consiste en la administración de sulfadiacina y cortisol soluble o de otros preparados antiinflamatorios de glucocorticoides en dosis muy elevadas así como de agentes depresores, de manera especial la amida de la angiotensina.<sup>29</sup>



Fig. 14. Paciente que presenta púrpura extensiva en la piel.<sup>29</sup>



### 3.7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la insuficiencia corticosuprarrenal primaria, las características clínicas mayores son: debilidad y fatiga (100%), anorexia (100%), hiperpigmentación (92%), hipotensión arterial (88%) síntomas gastrointestinales (56%), pérdida de sal (19%) y síntomas posturales (12%).<sup>30, 31</sup>

- El signo clínico más distintivo es la hiperpigmentación cutánea y de mucosas, que puede preceder a otras manifestaciones clínicas. Otros hallazgos cutáneos son: melanoniquia en bandas longitudinales, disminución de vello axilar y púbico en mujeres y calcificación de los cartílagos auriculares en los hombres.<sup>30,31</sup>



Fig.15. Hiperpigmentación en los pliegues de las manos.<sup>32</sup>



Fig.16. Melanoniquia en bandas longitudinales.<sup>33</sup>



- La pérdida ponderal habitualmente es de 2 a 15 kg, y es más severa cuando la insuficiencia corticosuprarrenal progresa.<sup>30,31</sup>
- La mayoría de estos pacientes tiene manifestaciones gastrointestinales.<sup>30,31</sup>
- La anorexia es extremadamente común y contribuye a la pérdida de peso; son frecuentes síntomas como náuseas, vómito y dolor abdominal difuso.<sup>30,31</sup>
- Puede haber diarrea, pero es poco frecuente. Las manifestaciones gastrointestinales pueden ser extremadamente severas durante una crisis suprarrenal aguda y derivar en un retraso en el diagnóstico al considerarse otras posibilidades clínicas.<sup>30,31</sup>
- La hipotensión arterial es común, y las cifras de tensión arterial sistólica <110mmHg se relacionan con hipotensión ortostática y ocasionalmente síncope.<sup>30,31</sup>
- EL vitíligo afecta del 4 al 17% de los pacientes con enfermedad de Addison autoinmunitaria; sin embargo, raramente se observa en personas con tuberculosis. La pérdida de sal es una característica significativa que ocurre cerca del 20% de los casos.<sup>30,31</sup>
- Aunque frecuentemente se reporta la hipoglucemia en ayuno y posprandial en diversas series, es más frecuente observar glucosa sérica en ayuno en niveles normales bajos.<sup>30,31</sup>



Fig.17. Hiperpigmentación en las palmas de las manos.<sup>32</sup>

Fig.18. Nótese la hiperpigmentación de la piel en la paciente de la derecha.<sup>32</sup>



Fig.19. Paciente presentando fatiga y debilidad.<sup>32</sup>



### 3.8 TRATAMIENTO

Se debe instaurar de manera urgente en cuanto se tenga la sospecha clínica y tras haber extraído las determinaciones hormonales basales.<sup>33, 34</sup>

El tratamiento crónico sustitutivo es:

1. **Hidrocortisona** 25-30 mg/24 hrs. Dividido en 15-20mg por la mañana, y 10 mg por la noche. También se puede utilizar la cortisona: 37.5 mg/24hrs. Vía oral, repartidos en 25mg por la mañana y 12.5mg por la noche. Para la monitorización del tratamiento se determina el cortisol libre urinario. El objetivo es utilizar la menor dosis requerida para el alivio del paciente y prevenir la aparición de efectos secundarios como la ganancia de peso y la osteoporosis.<sup>33,34,35</sup>
2. **Fludrocortisona** en una sola dosis de 50-200µg; se establecerá según la tensión arterial, la actividad de renina plasmática y el potasio sérico, que deben de estar cerca de los límites superiores de la normalidad.<sup>33,34,35</sup>

Como parte del tratamiento sustitutivo deben informarse debidamente al paciente sobre algunas indicaciones precisas para su actuación en caso necesario.<sup>33,34,35</sup>



**Tabla 2. Recomendaciones básicas para el paciente con Enfermedad de Addison.**<sup>36</sup>

<p><b>1.</b> Si presenta fiebre, o le realizarán alguna extracción dental y presenta estrés menor.</p>	<p>Duplicar o triplicar la dosis habitual de hidrocortisona.</p>
<p><b>2.</b> Si presenta gastroenteritis (vómitos y/o diarrea), intervenciones quirúrgicas o estrés orgánico mayor.</p>	<p>Administrar 100mg de hidrocortisona intramuscular y contactar con un centro hospitalario.</p>
<p><b>3.</b> Estos pacientes deben llevar un collar o placa identificadora de su enfermedad, de su tratamiento actual y de las recomendaciones de tratamiento en caso de emergencia para advertir y orientar al servicio médico que lo atienda en un caso de urgencia clínica.</p>	



Fig.20. Hidrocortisona solución inyectable.<sup>33</sup>

Fig.21. Hidrocortisona  
solución inyectable .<sup>34</sup>



Fig.22. Dexametasona solución inyectable.<sup>30</sup>

### 3.9 MANIFESTACIONES BUCALES

La hiperpigmentación oral suele ser temprana en el curso de la enfermedad. A la exploración bucal se pueden observar en la mucosa oral, manchas, formaciones lineales o máculas que van del color marrón oscuro al negro, aunque pueden estar presentes en cualquier área de la boca, es más frecuente que se presenten en las mucosas yugal y labial, en las encías, lengua y el paladar.<sup>37,38</sup>



Fig.23. Hiperpigmentación de las encías.<sup>39</sup>



Fig.24. Hiperpigmentación en el dorso de la lengua.<sup>39</sup>



FIG.25. Hiperpigmentación en la mucosa yugal.<sup>40</sup>



Fig. 26. Hiperpigmentación de la encía.<sup>40</sup>



Fig. 27. Hiperpigmentación de la encía.<sup>41</sup>



Fig. 28. Hiperpigmentación de la encía.<sup>41</sup>



Fig. 29. Hiperpigmentación de la mucosa oral.  
Flecha blanca indica línea de hiperpigmentación.<sup>42</sup>





### 3.10 MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON CRISIS ADDISONIANA

La insuficiencia suprarrenal aguda es una situación de urgencia vital. El tratamiento eficaz de esta situación requiere que el médico siga los pasos del soporte vital básico y que administre al paciente glucocorticoides. El paciente con insuficiencia suprarrenal aguda está en peligro inmediato debido a la deficiencia de glucocorticoides, la depleción de líquidos extracelulares y la hipercalcemia.<sup>43, 44,45</sup>

#### PACIENTE CONSCIENTE

##### 1. Interrumpir el tratamiento odontológico

Tan pronto como aparezcan los signos y síntomas de una insuficiencia suprarrenal aguda se interrumpirá de inmediato el tratamiento dental. Hay que sospechar insuficiencia suprarrenal aguda en los pacientes que desarrollen síntomas de confusión mental, náuseas, vómito y dolor abdominal, en los que están siendo tratados en ese momento con glucocorticoides o en los que hayan recibido dosis de 20mg (o más) de cortisona (o su equivalente), oral, o parenteral, durante períodos de 2 semanas o más en los últimos dos años.<sup>43, 44,45</sup>

##### 2. Colocar al paciente

Si el paciente parece confuso, húmedo y frío se le debe colocar en posición supina, con las piernas ligeramente elevadas. De no ser así, coloque al paciente en una posición cómoda.<sup>43, 44,45</sup>



3. Monitorizar los signos vitales

La tensión arterial y la frecuencia cardíaca deben controlarse cada 5 minutos durante el episodio. La hipotensión será casi siempre evidente mientras esté elevada la frecuencia cardíaca.<sup>43, 44,45</sup>

4. Pedir asistencia médica

Se solicitará ayuda médica lo antes posible. Dado que el paciente aún está consciente, puede ser conveniente contactar con su médico. Por lo general, el paciente será trasladado inmediatamente al Servicio de Urgencia de un hospital donde se le puede someter a un tratamiento más definitivo. Si esto es necesario, el odontólogo acompañará al paciente.<sup>43,44,45</sup>

5. Equipo de urgencia y oxígeno

Solicitar inmediatamente el equipo de urgencia y el oxígeno. El oxígeno se administrará mediante mascarilla facial completa o mediante gafas nasales. Puede ser adecuado un flujo aproximado de 5-10 l/min.<sup>43, 44,45</sup>

6. Administrar glucocorticoides

Si está en el equipo de urgencia, sacar del maletín el corticoide de urgencia y la jeringuilla desechable de plástico. Si el paciente tiene historia de insuficiencia suprarrenal crónica, el médico puede administrarle su medicación, que deberá estar sobre el braquet. Un corticoide no se considera un fármaco de urgencia crítica ya que la probabilidad de esta urgencia es bastante rara y porque se puede obtener ayuda médica en un período de tiempo relativamente corto.<sup>43, 44,45</sup>



6ª. Si el paciente tiene insuficiencia suprarrenal crónica conocida, se recomienda la administración inmediata de 100mg de succinato sódico de hidrocortisona y después de cada 6-8 horas.<sup>43, 44,45</sup>

El succinato sódico de hidrocortisona se presenta en un vial de 2ml para mezcla interna, con el polvo por un lado y el disolvente por otro. Cuando se mezcla, cada ml contendrá 50mg de hidrocortisona. Para mezclar la solución se retira la tapa de plástico y se aprieta el pulsador de goma. Agite hasta obtener una solución clara. Introducir la jeringuilla a través del tapón de goma y extraer el líquido.

Si es posible, se administrarán 100mg de hidrocortisona durante 30 segundos. También puede utilizarse la vía I.M. inyectando 100mg (2ml) en la zona del deltoides.<sup>43, 44,45</sup>

6b. Si el paciente no tiene insuficiencia suprarrenal crónica conocida ni ha utilizado corticoides, es probable que lo más prudente sea que el odontólogo trate al paciente siguiendo los pasos 1 a 5 y espera la llegada de la ayuda médica.<sup>43, 44,45</sup>

Sin embargo, como el diagnóstico inmediato de insuficiencia suprarrenal aguda es empírico (basado en signos y síntomas presentados), suele recomendarse iniciar inmediatamente el tratamiento con corticoides, antes de confirmar el diagnóstico con pruebas de laboratorio (prueba de la estimulación con ACTH).

En la consulta del médico con entrenamiento adecuado y experiencia se sugiere administrar fosfato de dexametasona a dosis de 4mg vía I.V. cada 6-8 horas, a la espera de la prueba de la estimulación con ACTH. La dexametasona es aproximadamente 100 veces más potente que el cortisol.<sup>43,44,45</sup>



## 7. Medidas adicionales

En la mayor parte de los casos de insuficiencia suprarrenal en los que el paciente permanece consciente, la administración del soporte vital básico requerido, oxígeno y corticoides, bastarán para estabilizar al paciente. Una vez recibida la ayuda externa, se canalizará una vía venosa si no se hizo antes, se administrarán otros fármacos y se confirmará el diagnóstico.

Entre los fármacos adicionales se incluyen los líquidos intravenosos para contrarrestar la depleción de volumen y la hipotensión normalmente existentes. Un paciente Addisoniano puede presentar depleción de volumen de hasta un 20%. A menos que lo contraindique algún proceso cardiovascular del paciente, se le infundirá 1 L de suero salino fisiológico durante la primera hora.<sup>43,44,45</sup>

Para ayudar a combatir la hipoglucemia suele seguir la administración de dextrosa al 5%. En las primeras 8 horas puede ser necesario hasta 3 L de líquido.<sup>43, 44,45</sup>

## PACIENTE INCONSCIENTE

Cuando un paciente pierde la consciencia, el médico puede no estar al corriente de la historia médica del paciente, de insuficiencia suprarrenal o de que recibe corticoides.<sup>43, 44,45</sup>

### 1. Reconocer la inconsciencia

Agitar al paciente y gritarle ¿se encuentra bien?. Si no hay respuesta se hará el diagnóstico de presunción de inconsciencia.<sup>43, 44,45</sup>

### 2. Colocar al paciente

Para el paciente inconsciente, la posición preferible es la supina, con las piernas ligeramente elevadas.<sup>43, 44, 45</sup>

3. Realizar soporte vital básico, según sea necesario

Es necesario realizar de inmediato los pasos de soporte vital básico. Entre ellos, el empleo de la maniobra frente-mentón, valoración de la vía aérea y de la respiración, maniobra de la fijación mandibular (si fuera necesario), ventilación artificial y valoración de la circulación.<sup>43, 44,45</sup>



Fig.30. Soporte vital Básico. Maniobra frente-mentón.



Fig.31. Ventilación artificial.<sup>44</sup>

Valoración de la vía aérea.<sup>44</sup>



Fig.32. Se verifica el pulso.<sup>44</sup>



En la mayoría de los casos de insuficiencia suprarrenal aguda, la respiración y la tensión arterial están deprimidos y la frecuencia cardíaca será rápida, aunque débil. En casi todos los casos será necesario mantener la vía aérea y administrar oxígeno. En el improbable caso de que no exista pulso, se iniciarán de inmediato las compresiones torácicas externas, continuando hasta que llegue ayuda exterior.<sup>43, 44,45</sup>

### **Realizar el tratamiento definitivo**

#### **4. Equipo de urgencias y oxígeno**

Los miembros del equipo de urgencias de la consulta traerán de inmediato el maletín de urgencia y el oxígeno al lugar del hecho. El oxígeno puede administrarse mediante mascarilla facial a presión positiva o gafas nasales. Pueden utilizarse los vapores de amoníaco aromático, ya que puede resultar difícil en ese momento distinguir la insuficiencia suprarrenal aguda de otras causas de inconsciencia, incluido el síndrome vasodepresor. El paciente no responderá al amoníaco aromático.<sup>43, 44,45</sup>

El hecho de colocar bien al paciente, mantener una vía aérea adecuada y utilizar al amoníaco aromático y el oxígeno no se traducirá en una mejoría evidente del paciente con insuficiencia suprarrenal aguda. Si no se aprecia mejoría, se deberán considerar los siguientes pasos.<sup>43, 44,45</sup>

#### **5. Solicitar ayuda médica**

Si después de los pasos anteriores persiste la inconsciencia hay que sospechar la posibilidad de que la causa de la situación no sea de la más frecuente, como el síncope vasodepresor o la hipotensión ortostática y se deberá solicitar ayuda médica.<sup>43, 44,45</sup>



6. Evaluar la historia médica

Mientras se espera la llegada de la ayuda médica y se mantiene el soporte vital básico del paciente, un miembro del equipo de urgencia revisará la historia médica del paciente en busca de una posible causa para esta situación. Si no se aprecia una causa evidente, el equipo de urgencia de la consulta seguirá realizando los pasos del soporte vital básico hasta que llegue la ayuda. Si existen evidencias de que la causa posible o probable sea una insuficiencia glucocorticoidea, se sigue con el paso 7.<sup>43,44,45</sup>

7. Administrar glucocorticoides

En los casos en los que se sospeche insuficiencia suprarrenal aguda, está indicada la administración I.V. o I.M. de 100mg de hidrocortisona. Siempre que sea posible, se administrarán 100mg vía I.V. en 30 segundos. Se iniciará la perfusión I.V. y en 2 horas se pasarán 100mg de hidrocortisona disueltos en suero. Si no se dispone de vía I.V., esa dosis se administrará vía I.M.<sup>43,44,45</sup>

8. Si se aprecia hipotensión se administrará vía I.V. 1 L de suero salino fisiológico o de dextrosa al 5% en 1 hora, mientras se espera la ayuda.



Fig. 33. Administración I.V. de hidrocortisona (100mg).<sup>45</sup>



## 9. Traslado al hospital

Al llegar la ayuda médica solicitada, se preparará al paciente para ser trasladado al servicio de urgencias médicas. Allí, se obtendrán muestras de sangre y se corregirá cualquier desequilibrio electrolítico, como la hipercalcemia. EL tratamiento definitivo irá destinado a cubrir las necesidades específicas del paciente, aunque inicialmente consistirá en la administración I.V. de altas dosis de glucocorticoides, seguidas de dosis adicionales de esteroides orales o I.M. o ambos.

Debemos hacer hincapié en que si existe alguna posibilidad de que la pérdida de la consciencia está relacionada con una deficiencia de glucocorticoides, la administración inmediata de 100mg de succinato de hidrocortisona puede salvar la vida del paciente. Si no es el caso, el médico mantendrá al paciente mediante medidas de soporte vital básico hasta que se puede disponer de ayuda médica.<sup>43,44,45</sup>





## CONCLUSIONES

Debido a la frecuencia con que se emplean los esteroides como agentes terapéuticos, la insuficiencia suprarrenal secundaria es más frecuente que la Insuficiencia Suprarrenal Primaria. Muchos de los signos y síntomas de los pacientes con hipofunción corticosuprarrenal secundaria son iguales a los de los pacientes con la forma primaria de la enfermedad, pero carecen de la hiperpigmentación pues los niveles de hormona adrenocorticotropina (ACTH) y péptidos afines son bajos.

Existen grandes avances en el conocimiento de las causas de esta enfermedad por lo tanto hoy en día ya no es mortal aunque depende del diagnóstico oportuno lo que hace que se prolongue la vida del paciente.

Los pacientes con enfermedad de Addison presentan desequilibrios físicos, fisiológicos y hasta psíquicos severos presentando un grado exagerado de estrés físico y emocional durante los procedimientos dentales afectando el tratamiento.

Son de gran utilidad para el diagnóstico de esta enfermedad la prueba rápida de administración de ACTH, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética.

En cuanto al tratamiento gracias a la administración de glucocorticoides y mineralocorticoides la Insuficiencia Suprarrenal Primaria deja de ser mortal y en la Insuficiencia Suprarrenal Secundaria se extiende la vida de los pacientes.



Como tratamiento de reemplazo se siguen administrando sin cambio alguno en la terapéutica Dexametasona, Hidrocortisona y Fludrocortisona y ha resultado benéfica para dicha enfermedad. La enfermedad de Addison era mortal antes de que se desarrollara el tratamiento hormonal en la década de 1950.

Es importante que el Cirujano Dentista conozca las manifestaciones clínicas y bucales que presentan los pacientes con enfermedad de Addison con el fin de prevenir y evitar una Crisis Addisoniana. Por lo tanto cabe mencionar que es necesario crear una relación con el médico del paciente Addisoniano u hospital donde éste reciba atención médica para tratarlo conjuntamente (Endocrinólogo y Cirujano Dentista).



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. [www.iqb.es/historiamedicina/personas/addison.html](http://www.iqb.es/historiamedicina/personas/addison.html)  
15/07/2010 11:00
2. [www.historiadelamedicina.org/addison.html](http://www.historiadelamedicina.org/addison.html) 15/07/2010 11:10
3. Fuentes Santoyo Rogelio, De Lara Galindo. Corpus. **Anatomía Humana General**. Volumen 2 Ed. Trillas México 1997.
4. Herrera Saint-Leu, Barrientos Fortes Tomás. **Anatomía Integral**. Ed. Trillas México 2008 1ª. ed.
5. Tórtora Gerard J, Sandra Reynolds Grabowsky. **Principios de Anatomía y Fisiología**. 11ª ed. Ed. Médica Panamericana 2007.
6. Moore Keith L., Daley II Arthur F. **Anatomía con orientación clínica**. 5ª ed. Ed. Médica Pan-American. 2007.
7. Graig A. Canby. **Anatomía basada en la resolución de problemas**. 1ª. ed. Ed. Elsevier España 2007.
8. Berne. Robert M., Levy Matthew N. **Fisiología**. 3ª. ed. España 2004.
9. Fox Ira Stuart. **Fisiología Humana**. 1ª. ed. Ed. McGraw-Hill Interamericana. España 2003.
10. Fauci Anthony S, Braunwald Eugene. **Harrison. Principios de Medicina Interna**. Vol. II 17ª. ed Ed. Mc.Graw-Hill 2009.
11. Siegenthaler Walter. **De los síntomas al diagnóstico. Diagnóstico diferencial en medicina interna**. Ed. Manual Moderno México 2009.
12. Hidalgo, **Actualización en Enfermedad de Addison**. Servicio de Medicina interna y Sección de Endocrinología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada. 2005



13. [www.medicinaoral.com](http://www.medicinaoral.com). 22/07/2010 12:00
14. <http://www.scielo.org.ve/img/fbpe/aov/v/38n3?S=D22/07/2010> 12:25
15. [www.endocrine.niddk.nih.gov/pubs/addison/addison.html](http://www.endocrine.niddk.nih.gov/pubs/addison/addison.html)  
22/072010 12:39
16. [www.revistaamicac.com](http://www.revistaamicac.com) 28/07/2010 1:00
17. [www.hormone.org](http://www.hormone.org) 28/07/2010 1:20
18. Katzung, Bertram, G. **Farmacología básica y clínica**. Ed. Manual Moderno 10ª. ed. México 2007
19. AliJ. Addison Disease in Adults: **Diagnosis and Management**. El American Journal of Medicine. Volumen 123, Número 5, mayo de 2010, Páginas 409-413
20. Candel. **Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. Enfermedad de Addison**. An. Med. Interna (Madrid).2006, vol.18, n.9
21. Molina. **Síndrome pluriglandular autoinmune**: Revisión. An. Med. Interna (Madrid) 2007, vol.24, n.9
22. Silva. **Insuficiência adrenal primária no adulto: 150 anos depois de Addison**. Arq Bras Endocrinol Metab 2007, vol.48, n.5
23. Fernández. **Como entender a associação entre o sistema HLA e as doenças auto-imunes endócrinas**. Bras Endocrinol Metab 2007, vol.47, n.5
24. M. Small. **Missed Diagnosis Missed Addisonian crisis in surgical wards**. Postgraduate Medical Journal (2006) Thomson University Department of Medicine, and Diabetic Unit, Royal Infirmary, 10 Alexandra Parade.
25. Stefan R. Bornstein **.Insuficiencia Suprarrenal**. The New England journal of Medicine. 2009 .



26. [addisons.org.au/assoc/whatis](http://addisons.org.au/assoc/whatis) 4/08/2010 11:15 am
27. F.H. Netter. **Sistema Endócrino y Enfermedades Metabólicas**. Tomo 4 Colección Netter de ilustraciones médicas ed. Masson. España 2006.
28. <http://www.revistamedica.ucr>. 03/08/2010 11:00 am
29. Muzzo Santiago. **Insuficiencia suprarrenal primaria por adrenalitis autoinmune**. Revista médica de Chile Agosto 2005 .
30. García Romero. **Enfermedad de Addison secundaria a tuberculosis suprarrenal. Un caso con hiperpigmentación cutánea, ungueal y de mucosas**. Medicina Interna de México Volumen 26, núm. 3, mayo-junio 2010 Med Int Mex 2010.
31. Wang-Zúñiga. **Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Addison; ejemplos de su manejo clínico**. Revista electrónica publicada por la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, 2006 San José, Costa Rica.
32. [www.dermis.net/dermisroot/es/23682/image.htm](http://www.dermis.net/dermisroot/es/23682/image.htm) 04/08/2010
33. [www.endo-societ.org](http://www.endo-societ.org)
34. Barker, Jennifer M. **Endocrine and Immunogenetic Testing In Individuals with Type 1 Diabetes and 21- Hidroxilase Autoantibodies: Addison`s Disease in a High-Risk Population**. The Journal of Clinica Endocrinology & Metabolism 90 (1):128-134 2005.
35. Dickstein Gabriel. **Relative Adrenal Inssufficiency**. The Journal of clinical Endocrinology % Metabolism 90 (08):4973-4974 2005.
36. Morales. **Elevación de Creatincinasa**. Revista Clínica MED FAM España 2009 434-364.
37. Muñoz. **Crisis Addisoniana como primera manifestación de insuficiencia suprarrenal en paciente con diagnóstico de cáncer de pulmón**. Anales de Medicina Interna Vol.18 No.1 35-37pp. España 2008.



38. Prieto. **Varón de 69 años con afectación del estado general, hiperpigmentación, lesión cutánea y respuesta deficiente al tratamiento.** Anales de Medicina Interna. Vol.24 No.12599-601pp Madrid 2007.
39. Martínez. **Insuficiencia suprarrenal primaria de etiología autoinmune. Dos casos clínicos.** Revista Chilena de Pediatría Vol.78 No.3 junio Santiago 2007.
40. Beli. **Patología suprarrenal.** Revista Argentina de endocrinología y metabolismo. Vol.46. No.4 Buenos Aires 2009.
41. [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx) 28/07/2010 1:30
42. Márquez. **Enfermedad de Addison. Presentación de caso clínico y revisión de literatura.** Endocrinología y nutrición. Casos clínicos de endocrinología y nutrición. Carabobo 2009.
43. Sanz. **Insuficiencia Suprarrenal.** Revista de Endocrinología. Vol. 46 No.4 2009.
44. Pardavila. **Enfermedad de Addison: el reto de un diagnóstico precoz.** Anales de Medicina interna. Vol.22. No.7 Madrid 2005.
45. Calabria. **Manejo del paciente con insuficiencia suprarrenal en la clínica odontológica.** Medicina Oral Vol.8 207-14 España 2006.
46. Bergthorsdottir, M. **Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study,** J Clin Endocrinol Metab 2006pp. 4849-4853.
47. Alkatib. **A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in womwn with adrenal insufficiency** 2009.



48. Bsoul Sa, Terezhalmay. **Addison disease (adrenal insufficiency)**. Quintessence Int. 2005
49. Scully C. **Aspects of human disease. Addison disease (primary hypoadrenocorticism)**. Dent update. 2009 Sep; PubMed.
50. Magnotti M, **Diagnosing adrenal insufficiency: wich test is best-the 1 – microg or the 250-microg cosyntropin stimulation test?** 2008.
51. De Lind van Wijngaarden. **High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi Syndrome**. J. Clin Endocrinol Metab. 2008, 77-93.
52. O'Beime J, Holmes M, Agarwal, et al. **Adrenal insufficiency in liver disease-what is the evidence?** J. Hepatol 2007, 418-23
53. Fernández J. **Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival**. Hepatology 2006; 1288-95