



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANEJO ODONTOLÓGICO DE PACIENTES CON  
ENFERMEDAD DE ADDISON.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

ROCIO BOLAÑOS MÉNDEZ

TUTOR: C.D. RAMÓN RODRÍGUEZ JUÁREZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

# AGRADECIMIENTOS

## AMIS PADRES RUFINA Y MIGUEL:

Por su amor, por el apoyo incondicional que siempre me han dado durante toda mi vida, por siempre querer lo mejor para mí y estar siempre en los buenos y en los malos momentos y tener una palabra de amor y aliento cuando la necesito, y sobre todo por enseñarme que cualquier meta se alcanza con dedicación, responsabilidad y esfuerzo, muchas gracias, para ustedes esta dedicado este gran logro en mi vida. Saben que los amo.

## AMI HERMANA:

Noemy por que siempre estas conmigo, en los momentos que la necesito aunque sé que muchas veces tenemos nuestras diferencias pero al final siempre sobresale el amor y aprecio que te tengo y gracias por todo lo que me ayudaste a lo largo de la carrera y de mi vida sabes q este logro es nuestro . Gracias. Te quiero.

## AMI NIÑO:

Gracias por que desde el momento que llegaste a mi vida eres mi amor mas grande y por qué tu nos llenaste de alegría, y nos cambiaste la vida, ya que con una sonrisa tuya se olvida lo malo que haya pasado en el día. Y por tí voy a seguir adelante y triunfando para q siempre estés orgullosa de mí.

## ADIOS:

Sencillamente por que si tu no me lo hubieras permitido yo no estaria tan lejos. Te doy las gracias por haberme dado esta familia tan maravillosa y que siempre me ha apoyado y amándome tanto como yo los amo.

## A EL C.D. RAMÓN RODRÍGUEZ JUÁREZ

Por todo el tiempo que dedico para guiarme de la mejor forma para el desarrollo de este trabajo, muchas gracias.

## A MIS AMIGOS:

El Dr. José Manuel Ornelas e Ibáñez por que en un principio fue mi maestro, donde me brindo su apoyo y conocimiento, y más tarde se convirtió en un amigo en el que pude confiar, gracias por lo consejos y los regaños aunque a veces creo no me los merecía y a tí Claudía por que me brindaste tu amistad desinteresadamente y porque siempre estuvimos juntas en los buenos y malos momentos que pasamos dentro y fuera de la carrera, saben que los quiero mucho, gracias a los dos por todo.

## A USTEDES:

Que yo sé que siempre me van a cuidar donde quiera q estén, además estoy segura que aunque no estén conmigo siempre estarán en los momentos importantes de mi vida, espero estén muy orgullosa de mí.

Y a todas esas personas especiales que han formado parte importante en mi vida, que estuvieron conmigo acompañándome en los buenos y malos momentos y nunca me dieron la espalda, que siempre me dieron el apoyo y el consejo necesario para poder seguir adelante y no dejar de dar mi mejor esfuerzo.

## ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN	7
2. OBJETIVOS	8
3. ANTECEDENTES	9
4. GLÁNDULA SUPRARRENAL	11
4.1. Anatomía y Fisiología	
5. CORTEZA SUPRARRENAL	15
5.1. GLUCOCORTICOIDES	16
5.1.1. Metabolismo y excreción	
5.1.2. Regulación de la secreción	17
5.1.2.1. Hormona Adrenocorticotropica ACTH y Hormona Liberadora de corticotropina CRH	
5.1.2.2. Ritmo episódico y circadiano en la secreción de ACTH	
5.1.2.3. Respuesta al estrés	
5.1.2.4. Retroalimentación negativa	
5.1.2.5. Secreción de hormona estimulante de los melanocitos, lipotrina y de endorfinas en asociación con ACTH	
5.1.3. Efectos de la ACTH en la suprarrenal	21
5.1.4. Mecanismo de acción	
5.1.5. Efectos	22
5.1.5.1. Efectos del cortisol sobre el metabolismo de los hidratos de carbono	
5.1.5.2. Efectos del cortisol sobre el metabolismo de las proteínas	
5.1.5.3. Efectos del cortisol sobre el metabolismo de las grasas	
5.1.6. Función	26
5.1.6.1 Función del cortisol en el estrés	
5.1.6.2. Función del cortisol en la inflamación	

5.2. MINERALOCORTICOIDES	30
5.2.1. Fisiología	31
5.2.1.1. Efectos sobre las células epiteliales	
5.2.1.2. Efectos sobre las células no epiteliales	
5.2.2. Acciones	33
5.2.2.1. Mecanismos celulares de acción de la aldosterona	
5.2.3. Regulación de la secreción	35
5.2.3.1. Regulación mediante el sistema Renina Angiotensina	
5.2.3.2. Regulación mediante la ACTH	
5.2.4. Efectos	39
5.2.4.1. Efectos sobre la reabsorción tubular de sodio y la secreción tubular de potasio	
5.2.4.2. Efectos sobre el volumen de líquido extracelular y tensión arterial	
5.2.4.3. Exceso de la aldosterona produce hipopotasemia y debilidad muscular. Escases de aldosterona produce hiperpotasemia y Toxicidad cardiaca	
5.2.4.4. Efecto de la aldosterona sobre el aumento de la secreción tubular de hidrogeniones con la consiguiente alcalosis	
5.2.4.5. Efectos de la aldosterona sobre las glándulas sudoríparas, las glándulas salivales y la absorción intestinal	
5.3. ANDRÓGENOS SUPRARRENALES	44
6. ENFERMEDAD DE ADDISON	45
6.1. Incidencia	46
6.2. Etiología	47
6.2.1. Insuficiencia Corticosuprarrenal Autoinmunitaria	
6.2.2. Adrenalitis	
6.2.3. Tuberculosis suprarrenal	
6.2.4. Hemorragia suprarrenal bilateral	

6.2.5. Metástasis suprarrenal	
6.2.6. Insuficiencia suprarrenal relacionada con SIDA	
6.2.7. Síndrome antifosfolípido	
6.2.8. Insensibilidad hereditaria a la ACTH	
6.2.9. Adrenoleucodistrofia relacionada con X	
6.3. Alteraciones en la Enfermedad de Addison	58
6.4. Manifestaciones Clínicas	60
6.5. Crisis Adisoniana	62
6.6. Pruebas de Laboratorio	65
6.7. Determinaciones hormonales basales	70
6.8. Diagnostico	71
6.9. Tratamiento	72
6.9.1. Tratamiento de crisis adisoniana	
6.9.2. Tratamiento de sostén de la enfermedad de Addison	
6.9.3. Tratamiento de la enfermedad de Addison durante traumatismos y cirugías	
7. MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE ADDISON	75
7.1. Manifestaciones orales	
7.2. Consideraciones odontológicas	
7.3. Tratamiento de la enfermedad de Addison en el consultorio dental	
8. CONCLUSIONES	78
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79

## 1. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison es, actualmente, una patología infrecuente que se ha descrito asociada a múltiples causas. Esta es una entidad caracterizada por una deficiencia parcial de glucocorticoides asociada a déficit de mineralocorticoides, derivada de una disfunción de las glándulas suprarrenales.

La enfermedad de Addison es de evolución lenta pero progresiva, con una clínica poco específica, que sin tratamiento puede conducir a situaciones graves como: shock circulatorio, y a la muerte del paciente si no es diagnosticada y tratada oportunamente.

Las manifestaciones clínicas de insuficiencia suprarrenal pueden pasar inadvertidas en muchas ocasiones, por ser inespecíficas y fácilmente enmascaradas por otras causas y en ocasiones la ausencia de desarrollo completo de la tríada típica clásica de hiperpigmentación, hipotensión e hiponatremia, hacen de esta enfermedad un auténtico reto diagnóstico; por lo que el propósito de esta revisión bibliográfica es que el Cirujano Dentista tenga el conocimiento adecuado para poder diagnosticar y brindar un adecuado tratamiento a estos pacientes.



## 2. OBJETIVOS

- Conocer las generalidades de las glándulas suprarrenales.
- Entender el funcionamiento de la corteza suprarrenal.
- Identificar las manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Addison.
- Diagnostico y tratamiento de la enfermedad de Addison.
- Brindar un tratamiento odontológico adecuado al paciente con Enfermedad de Addison.

### 3. ANTECEDENTES.

En 1563 Bartolommeo Eustachio describió las glándulas suprarrenales entre 1530 y 1580 en distintas universidades de Italia. La anatomía de las suprarrenales se siguieron investigando y no es hasta dos siglos después se separa el estudio de la corteza y de la médula teniendo como resultado diferentes funciones que a la fecha se siguen descubriendo.

Fue Thomas Addison quien describió en 1849 que la enfermedad de las suprarrenales era la asociación inusual de anemia, debilidad general e hipermigmentación de la piel y en pacientes con esta enfermedad el único hallazgo patológico realizado en una autopsia era la ausencia de las suprarrenales. Poco después Brown Séquard demostró que estas glándulas eran esenciales para la vida al realizar adrenalectomías totales en diversas clases de animales.

En 1894, en el University College de Londres, Oliver y Schäfer extrajeron una sustancia hidrosoluble de la médula suprarrenal que podía aumentar la presión arterial sistólica y la llamaron adrenalina. En 1930, mediante la obtención de extractos lipídicos de glándulas suprarrenales Hartman y col. lograron mantener con vida a gatos adrenalectomizados. Estos investigadores lo denominaron “cortin” al principio aislado por ellos. Un poco antes de Segunda Guerra Mundial, en 1937, Reichstein logró sintetizar la desoxicorticoesterona y estableció la naturaleza esteroidea de las hormonas de la corteza suprarrenal. Entre 1941 y 1949, Hench y col. Descubrieron los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides por medio de un procedimiento deductivo laborioso, cuyo punto de partida fue una observación clínica.<sup>1</sup>

Por tal motivo lo descubierto e investigado podemos decir que las principales funciones de la corteza son: la secreción de las hormonas esteroides glucocorticoides, que regulan el metabolismo de la glucosa y proteínas, los mineralocorticoides, que regulan el metabolismo del  $\text{Na}^+$  y del  $\text{K}^+$ , y los andrógenos suprarrenales, que complementan a los esteroides sexuales segregados por las gónadas; y de la medula son: la secreción de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina, y la dopamina

Hay que destacar que esto fue importante en su tiempo, para tener actualmente el conocimiento real de las funciones de estas glándulas así como su importancia para el buen funcionamiento de la salud en el ser humano.

# MANEJO ODONTOLÓGICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ADDISON

## 4. GLÁNDULAS SUPRARRENALES

### 4.1 ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA.

Las glándulas suprarrenales, son pequeñas estructuras bilaterales que pesan cerca de 4-5 g cada una, se localizan entre la cara superomedial de los riñones y el diafragma, donde están rodeados de tejido conectivo que contiene abundante grasa perirenal.

La forma de las glándulas suprarrenales difieren en ambos lados. (Figura 1). La **glándula derecha**, de forma piramidal, es más apical (situada sobre el polo superior) respecto al riñón izquierdo, se sitúa anterolateral al diafragma y está en contacto con la Vena Cava Inferior (VCI) anteromedialmente y con el hígado anterolateralmente. La **glándula izquierda**, de forma semilunar, es medial a la mitad superior del riñón izquierdo y se relaciona con el bazo, el estómago, el páncreas y el pilar izquierdo del diafragma.<sup>2</sup>

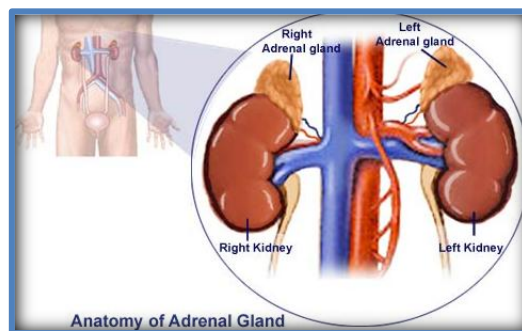


Figura 1. Glándulas Suprarrenales

Las glándulas anatómicamente están compuesta por, la **corteza suprarrenal** y la **médula suprarrenal**. Figura 2.

La **corteza suprarrenal** forma el grueso de la glándula ya que constituye un 90% y se encarga de secretar un grupo de hormonas totalmente diferente, denominadas corticoesteroides.

La **médula suprarrenal**, constituye el 10% interno de la glándula, está relacionada funcionalmente con el sistema nervioso simpático.<sup>6</sup> secreta las hormonas llamadas catecolaminas: adrenalina y noradrenalina en respuesta a la estimulación simpática.

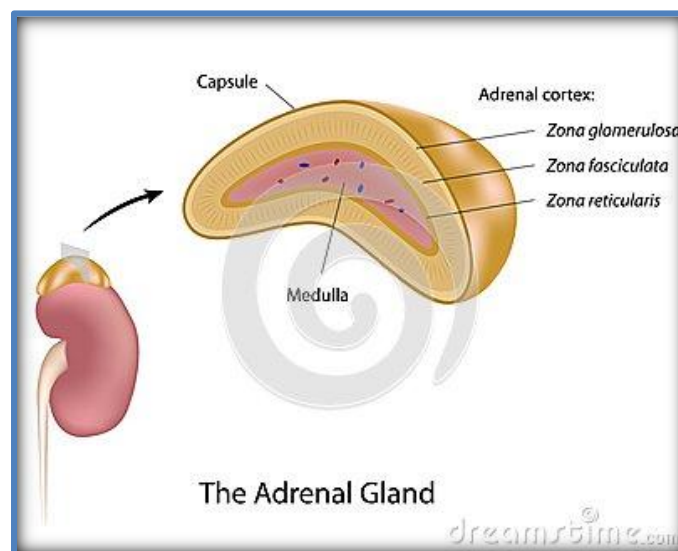


Figura 2. Composición de la  
Glándula Suprarrenal<sup>4</sup>

La corteza suprarrenal secreta tres tipos de hormonas corticoideas, los **mineralocorticoides**, los **glucocorticoides** y además secreta pequeñas cantidades los **andrógenos suprarrenales**.

La corteza tiene tres zonas la glomerular, fasciculada y reticular. (Figura 3). La zona **glomerular** la más externa y muy fina, produce aldosterona, el principal mineralocorticoide en los seres humanos. La zona **fascicular** la intermedia sintetiza sobre todo el cortisol el principal glucocorticoide en el ser humano y la zona **reticular** la más profunda produce cortisol y otros diversos mineralocorticoides además los andrógenos suprarrenales.<sup>5,6</sup>

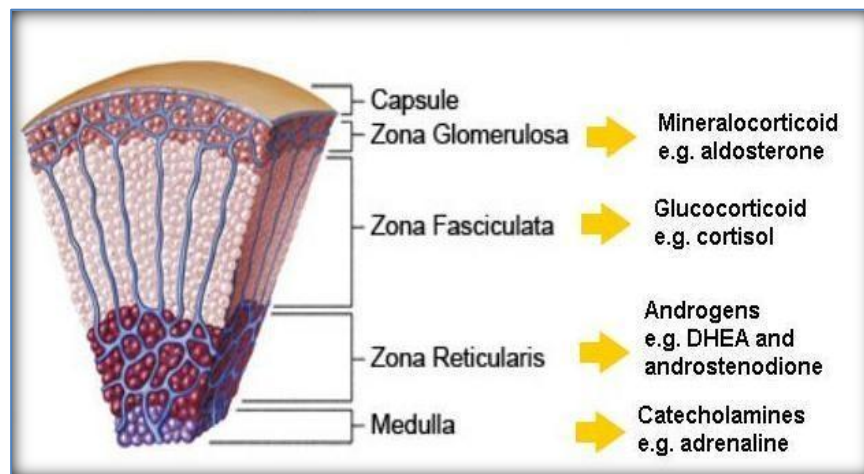


Figura 3. Zonas histológicas de la Glándula Suprarrenal<sup>7</sup>

Además de la médula suprarrenal en el sistema simpático también se secreta adrenalina y noradrenalina; la corteza suprarrenal secreta los glucocorticoides en especial el cortisol este contribuye con la regulación de las funciones metabólicas del cuerpo y al control de la reacción inflamatoria, y son esenciales para la supervivencia en situaciones de estrés, otra sustancia los mineralocorticoides que a la vez segrega la aldosterona que contribuyen en la presión arterial, el volumen vascular y la regulación de concentraciones de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , y ayuda a desarrollar las características sexuales secundarias en las mujeres por acción de los andrógenos.<sup>8,9</sup>

La secreción excesiva o insuficiente de cada tipo de hormona suprarrenal produce síndromes característicos. La secreción excesiva de glucocorticoides produce síndrome de Cushing resulta en una cara de luna, apariencia pletórica con obesidad del tronco, estrías purpuras abdominales, hipertensión, osteoporosis, aberraciones mentales, depleción proteínica e intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus franca.

La secreción excesiva de mineralocorticoides da origen a la retención del  $\text{Na}^+$ , por lo general sin edema, y depleción de  $\text{K}^+$ , lo cual resulta en hipertensión, debilidad muscular, poliuria, hipopotasemia, alcalosis metabólica y, algunas veces hipocalcemia y tetania.

La secreción excesiva de andrógenos produce síndrome suprarrenogenital y pseudopubertad precoz o pseudohermafroditismo femenino.

La secreción insuficiente de glucocorticoides debida a la destrucción autoinmunitaria, o de otro tipo, de las suprarrenales produce enfermedad de Addison presenta síntomas de debilidad, fatiga malestar, anorexia, nauseas, y vomito, perdida de peso, hipotensión, hipoglucemia y notable intolerancia al estrés fisiológico, e hiperpigmentación.

La insuficiencia concomitante de mineralocorticoides da origen al desperdicio de  $\text{Na}^+$  y la retención de  $\text{K}^+$  renales, y pueden producir manifestaciones de deshidratación intensa, hipotensión, disminución del tamaño cardiaco, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica.

La secreción insuficiente de mineralocorticoides también tiene lugar en los pacientes con enfermedad renal y escasas concentraciones circulantes de renina que se denomina hipoaldosteronismo hipoorreninémico.<sup>10</sup>

## 5. CORTEZA SUPRARRENAL.

Todas las hormonas corticosuprarrenales son compuestos esteroides. Están formadas principalmente a partir del colesterol absorbido directamente de la sangre circulante, por endocitosis a través de la membrana celular. <sup>6</sup>

La captación del colesterol por la corteza suprarrenal está mediada por el receptor de lipoproteínas de baja densidad (low-density-lipoprotein, LDL). Cuando la corteza suprarrenal es estimulada de manera prolongada por la corticotropina (adrenocorticotropic hormone, ACTH), el número de receptores de LDL aumenta.

La membrana posee receptores específicos para las LDL que contienen elevadas concentraciones de colesterol, y la unión de estas proteínas a la membrana produce el proceso de endocitosis. También se sintetizan pequeñas cantidades de colesterol en el interior de las células corticales a partir de acetilcoenzima A, la cual también puede ser utilizada para formar hormonas corticosuprarrenales. <sup>8</sup>



## 5.1 GLUCOCORTICOIDES

El glucocorticoide predominante en el ser humano es el cortisol, conocido también como hidrocortisona muy potente, produce alrededor del 95% de toda la actividad glucocorticoidea y la corticosterona proporciona alrededor del 4% de la actividad glucocorticoidea total, pero es mucho menos potente que el cortisol. Las concentraciones de estas hormonas están reguladas por mecanismo de retroalimentación negativa del eje hipotalámico-hipofisario- suprarrenal (HHS).<sup>9</sup>

El cortisol y la corticoesterona se secretan en estado libre, pero cuando circulan enlazados a proteínas plasmáticas se enlazan sobre todo a la globulina fijadora de corticoesteroides (CBG o transcortina) y en menor extensión de la albúmina. La proteína fijadora sirve sobre todo para distribuir y entregar las hormonas a los tejidos blanco, pero también retarda su depuración metabólica.

La CGB consiste en una  $\alpha$ -globina sintetizada en el hígado. La producción de la CGB se incrementa con el embarazo. Con el aumento de concentración de CGB se enlaza más cortisol y la concentración de cortisol libre disminuye temporalmente. Esta disminución estimula la secreción hipofisaria de la ACTH y mayor producción suprarrenal del cortisol. Finalmente, la concentración del cortisol libre y la secreción de la ACTH regresan a la normalidad, pero con una mayor concentración de cortisol enlazado a proteína.

En condiciones normales, casi 90% del cortisol circulante está unido a la CGB y el 10% esta libre.<sup>10</sup>

El equilibrio entre el cortisol y sus proteínas fijadoras y las implicaciones de la unión en términos de suministro al tejido y secreción de ACTH. La función de cortisol unido es que es un reservorio de la hormona que mantiene un porte de cortisol libre disponible para el tejido.

### **5.1.1. Metabolismo y excreción**

El cortisol se metaboliza en el hígado, que es el sitio principal del catabolismo de glucocorticoides. La mayor parte del cortisol se reduce a dihidrocortisol y de éste a tetrahydrocortisol, el cual se conjuga con el ácido glucurónico. El sistema glucuroniltransferasa que produce esta conversión también cataliza la formación de los glucorónidos en bilirrubina.

La cortisona es un glucocorticoide activo, pero no se secreta en cantidades apreciables por la glándula suprarrenal. Una pequeña cantidad de cortisona formada en el hígado entra en la circulación, esto se debe a que se reduce y conjuga con rapidez a la forma glucurónicos tetrahydrocortisona. Los derivados de tetrahydroglucurónido (“conjugados”) de cortisol y corticoesterona son ampliamente solubles. Entran a la circulación, donde no se pueden unir a proteínas. Se excretan de manera rápida por orina y las heces.<sup>11</sup>

### **5.1.2. REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN**

#### **5.1.2.1. Hormona adrenaocorticotrópica (ACTH) y hormona liberadora de corticotropina (CRH)**

La secreción de glucocorticoide se regula principalmente mediante la ACTH, un polipéptido de 39 aminoácidos secretado por la hipófisis anterior. La vida media de la ACTH en la circulación resulta muy corta. Se desconoce su catabolismo. LA ACTH regula la secreción basal de glucocorticoides y el incremento en la secreción de éstos producida por el estrés.

La ACTH, a su vez, se regula por el sistema nervioso central y el hipotálamo mediante la CRH, secretado en la eminencia media del

hipotálamo. La secreción de CRH se regula mediante diversos neurotransmisores. El hipotálamo es objeto de influencias reguladoras provenientes de otras partes del encéfalo, en particular del sistema límbico.

El control de las secreciones de la ACTH y de la CRH involucra tres componentes: la secreción episódica y el ritmo diurno de la ACTH, las respuestas al estrés del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, y la inhibición por retroalimentación negativa sobre la secreción de la ACTH, a cargo del cortisol.

#### **5.1.2.2. Ritmo episódico y circadiano en la secreción de la ACTH.**

La ACTH se secreta en brotes episódicos durante todo el día, en un ritmo circadiano con brotes más frecuentes en la tarde. El ritmo circadiano en la secreción de la ACTH persiste en los pacientes con insuficiencia suprarrenal que reciben dosis de sostén de glucocorticoides, pero se pierde en el síndrome de Cushing. El ritmo circadiano se modifica también por los cambios en los patrones de sueño, de exposición a la luz-oscuridad, o de ingestión de alimentos; con el estrés físico como un padecimiento crónicos, cirugía o traumatismo mayores, o la emaciación: con el estrés psicológico, el cual incluye la ansiedad intensa, la depresión y la manía; con trastornos del sistema nervioso central y de la hipófisis; con la enfermedad hepática y otros metabolismos que afectan el cortisol, son la insuficiencia renal crónica, el alcoholismo y los fármacos antiserotoninérgicos como la ciproheptadina.

### **5.1.2.3. Respuesta al estrés**

Las secreciones de la ACTH y del cortisol plasmáticos también se desencadenan por diversas modalidades del estrés, El estrés emocional (como el miedo y la ansiedad) y la lesión corporal (como la cirugía y la hipoglucemia) liberan CRH a partir del hipotálamo y en seguida ACTH desde la hipófisis. Si el estrés se prolonga puede suprimir el ritmo circadiano normal de las secreciones de la ACTH y del colesterol.

### **5.1.2.4. Retroalimentación negativa**

La secreción de la ACTH se inhibe en una modalidad negativa mediante las grandes concentraciones circulantes de cortisol libre. Esta inhibición por retroalimentación acontece en la hipófisis y en el hipotálamo. (Figura 4)

Una concentración mayor de cortisol plasmático inhibe la liberación de la ACTH a partir del hipotálamo, al inhibir la liberación de la CRH del hipotálamo y al interferir con la acción estimulante de la CRH sobre la hipófisis. La disminución en la ACTH plasmática da lugar a una menor secreción suprarrenal de cortisol. A inversa, la menor concentración plasmática de cortisol estimula la secreción de la ACTH.

En la insuficiencia suprarrenal crónica se presentan incrementos notables en la síntesis y secreción de la ACTH. La secreción de ACTH también se inhibe mediante el tratamiento crónico con corticoesteroides exógenos.

La concentración mayor de lo normal de la ACTH, a su vez, estimula la salida de glucocorticoide suprarrenal, y la inhibición por retroalimentación disminuye gradualmente la concentración de la ACTH a la normalidad.

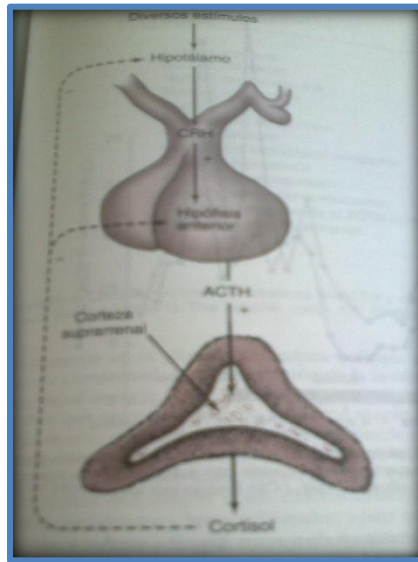


Figura 4. Retroalimentación  
Negativa <sup>11</sup>

#### 5.1.2.5. Secreción de hormona estimulante de los melanocitos, de lipotrina y de endorfina en asociación con ACTH

Cuando la hipófisis anterior secreta ACTH, se secretan simultáneamente otras varias hormonas con estructuras químicas similares, La razón es que la molécula de ARN que induce la formación de ACTH determina inicialmente la formación de una molécula proteica considerablemente mayor, una preprohormona, que contiene ACTH como una de sus subunidades. Esta misma preprohormona contiene también hormona estimulante de los melanocitos (MSH), betalipotropina y betaendorfina.

En condiciones normales, ninguna de estas hormonas es secretada en condición suficiente como para ejercer un efecto significativo sobre el organismo humano, pero esto deja de ser así, sobre todo para la MSH, cuando la secreción de ACTH es alta, tal como ocurre en la enfermedad de Addison.

La MSH hace que los melanocitos, presentes en abundancia entre la dermis y la epidermis de la piel, formen el pigmento negro melanina y lo dispersen por la epidermis.

La ACTH, debido a su semejanza con la MSH, posee un efecto estimulador de los melanocitos. Además dado que las cantidades de MSH pura secretadas en el ser humano son extremadamente pequeñas, mientras que las de ACTH son grandes, es probable que esta última hormona sea más importante en condiciones normales que la MSH a la hora de determinar la cantidad de melanina en la piel.

### **5.1.3. Efectos de la ACTH en la suprarrenal**

La ACTH circulante enlaza a los receptores de gran afinidad en las membranas de las células corticosuprarrenales, lo cual activa la adenilo ciclasa, incrementa el cAMP intracelular y promueve la síntesis de la enzima que convierte el colesterol en precursores de la hormona esteroide. Los incrementos en la síntesis y la secreción glucocorticoide resultan en minutos.

La hipersecreción de ACTH produce hiperplasia o hipertrofia corticosuprarrenal; a la inversa, la insuficiencia prolongada de la ACTH resulta en atrofia corticosuprarrenal.

### **5.1.4. Mecanismo de acción**

Los efectos fisiológicos de los glucocorticoides en diversos tejidos resultan del enlace a los receptores citosólicos de glucocorticoides. Los complejos hormona- receptor ingresan al núcleo, enlazan el DNA nuclear y promueven la transcripción de éste, la producción de mRNA, y la síntesis de proteínas. Las enzimas y otras proteínas reducidas de esta manera median

la respuesta glucocorticoidea, la cual puede ser inhibidora o estimulante según el tejido involucrado. Los receptores citosólicos de glucocorticoides presentes en prácticamente todos los tejidos resultan bastante similares. Sin embargo, las proteínas producidas varían ampliamente como consecuencias de la expresión de genes diferentes en las células de los tejidos blanco específico.

### **5.1.5. Efectos**

#### **5.1.5.1. Efectos del cortisol sobre el metabolismo de los hidratos de carbono**

El efecto metabólico mejor conocido del cortisol y de otros glucocorticoides es su capacidad para estimular la neoglucogénesis (formación de hidratos de carbono a partir de proteínas y de algunas otras sustancias) en el hígado. Ello es consecuencia fundamentalmente de dos efectos.

Primero, el cortisol aumenta todas las enzimas necesarias para convertir a los aminoácidos en glucosa dentro de las células hepáticas. Segundo, el cortisol provoca la movilización de los aminoácidos procedentes de los tejidos extrahepáticos, sobre todo del músculo.

Uno de los efectos del aumento de la neoglucogénesis es un incremento marcado del depósito de glucógeno en las células hepáticas.

El cortisol también produce una disminución moderada de la utilización de glucosa por las células de todo el organismo. Un posible mecanismo se basa en la observación de que los glucocorticoides deprimen la oxidación de nicotinamida-adenina dinucleótido (NADH) para formar  $\text{NAD}^+$ . Dado que el

NADH debe oxidarse para permitir la glucólisis, este efecto podría explicar la menor utilización de glucosa por las células.

Tanto el aumento de la neoglucogénesis como la reducción moderada de la utilización de glucosa por las células que hacen que se eleven las cifras de glucemia. En algunas ocasiones esta situación es lo bastante grande para que el proceso reciba el nombre de *diabetes suprarrenal*, que posee muchas semejanzas con la diabetes hipofisiaria.

La administración de insulina tan sólo desciende moderadamente la glucemia en la diabetes suprarrenal, y no en gran cantidad como en la diabetes pancreática. Por otra parte, la insulina produce una disminución mayor de la glucemia en la diabetes suprarrenal que en la diabetes hipofisiaria. Por lo tanto, se dice que la diabetes hipofisiaria es débilmente sensible a la insulina, la diabetes suprarrenal es moderadamente sensible, y la diabetes pancreática es muy sensible.

#### **5.1.5.2. Efectos del cortisol sobre el metabolismo de las proteínas**

Uno de los principales efectos del cortisol sobre los sistemas metabólicos del organismo consiste en la reducción de los depósitos de proteínas en casi todas las células corporales a excepción de las hepáticas. Ello se debe tanto a la disminución de la síntesis proteica como el aumento del catabolismo de las proteínas ya existentes en las células.

El cortisol deprime también la formación de ARN y la consiguiente síntesis de proteínas en numerosos tejidos extrahepáticos, sobre todo en el músculo y tejido linfoide.

Cuando existe un gran exceso de cortisol, los músculos pueden llegar a ser tan débiles que la persona no es capaz de levantarse desde la posición



en cuclillas. Las funciones inmunitarias del tejido linfoide pueden disminuir hasta una fracción de lo normal.

Con la reducción de proteínas en todo el organismo, las proteínas hepáticas aumentan. Además, que las proteínas plasmáticas (producidas por el hígado y liberadas posteriormente a la sangre) también están aumentadas.

Se cree que este es una consecuencia de un posible efecto del cortisol, favorecedor del transporte de aminoácidos al interior de las células hepáticas y del estímulo de las enzimas hepáticas necesarias para la síntesis de proteínas.

Por otra parte la disminución del transporte de aminoácidos al interior de las células extrahepáticas reduce sus concentraciones de aminoácidos y, en consecuencia, reduce la síntesis de proteínas. Sin embargo el catabolismo proteico en las células continúa liberando aminoácidos de las proteínas ya existentes, que se difunden fuera de las células para aumentar la concentración plasmática de aminoácidos. Por tanto, el cortisol moviliza los aminoácidos de los tejidos no hepáticos, con lo que disminuye los depósitos tisulares de proteínas.

El aumento de la concentración plasmática de aminoácidos, unido al hecho de que el cortisol favorece su transporte al interior de las células hepáticas, podría explicar la mayor utilización de aminoácidos por el hígado para producir los diferentes efectos.

Es posible que los efectos del cortisol sobre los sistemas metabólicos del organismo sean consecuencia fundamentalmente de su capacidad para movilizar los aminoácidos de los tejidos periféricos al tiempo que aumentan las enzimas hepáticas necesarias para lograr los efectos hepáticos.

### **5.1.5.3. Efectos del cortisol sobre el metabolismo de las grasas**

En una forma muy similar a la utilizada para promover la movilización del músculo, el cortisol promueve la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo. El cortisol parece poseer también un efecto directo favorecedor de la oxidación de los ácidos grasos en las células.

El mecanismo por el que el cortisol promueve la movilización de los ácido graso es desconocido. Sin embargo, parte del mismo probablemente sea consecuencia de la disminución del transporte de glucosa al interior de los adipocitos.

El aumento de la movilización de grasas por el cortisol, combinado con la mayor oxidación de ácidos grasos en las células, ayudan a desplazar los sistemas metabólicos de éstas, en épocas de inanición o frente a tensiones, de modo que se sustituye la utilización de glucosa por los ácidos grasos como fuente energética. No obstante, la mayor utilización de ácidos grasos para obtener energía metabólica constituye un factor importante para la conservación prolongada de glucosa y el glucógeno corporales.

## **5.1.6. FUNCIÓN**

### **5.1.6.1. FUNCIÓN DEL CORTISOL EN EL ESTRÉS**

Casi cualquier tipo de estrés, ya sea físico o neurógeno, produce un aumento inmediato y marcado de la secreción de ACTH, seguido en minutos por un gran aumento de la secreción corticosuprarrenal de cortisol.

Algunos de los diferentes tipos de estrés que pueden aumentar la liberación de cortisol son los siguientes:

- Traumatismos.
- Infecciones.
- Calor o frío intenso.
- Inyección de noradrenalina y de otros fármacos simpaticomiméticos.
- Cirugías.
- Inyección subcutánea de sustancias necrotizantes.
- Inmovilización.
- Enfermedades debilitantes.

Una gran variedad de estímulos inespecíficos puede producir un aumento marcado de la secreción de cortisol por la corteza suprarrenal. La secreción del cortisol a menudo aumenta en situaciones de estrés, esto constituye un beneficio importante para el ser humano y los animales. Una hipótesis es que los glucocorticoides producen una movilización rápida de aminoácidos y grasas de sus depósitos corporales, lo que convierte inmediatamente disponible energía como para la síntesis de otros compuestos, entre ellos la glucosa, necesarios para los diferentes tejidos del organismo.

Pero todo esto se basa en el hecho de que el cortisol habitualmente no moviliza las proteínas funcionales básicas de las células, tales como las proteínas contráctiles del músculo y las proteínas de las neuronas, hasta no haber liberado casi todas las demás proteínas. Este efecto del cortisol en cuanto a movilización de las proteínas lábiles podría aportar aminoácidos a las células necesitadas para sintetizar sustancias esenciales para la vida.

### **5.1.6.2. FUNCIÓN DEL CORTISOL EN LA INFLAMACIÓN**

En la administración de grandes cantidades de cortisol puede bloquear por lo general la inflamación o incluso anular muchos de sus efectos una vez comenzada.

La inflamación consta de cinco etapas principales:

1. Liberación, por parte de las células del tejido lesionado, de sustancias químicas que activan el proceso inflamatorio, tales como la histamina, bradicinina, enzimas proteolíticas, prostaglandinas y leucotrienos.
2. Aumento del flujo sanguíneo en la zona inflamada, causado por algunos de los productos liberados de los tejidos, efecto denominado eritema.
3. Escape de grandes cantidades de plasma casi puro desde los capilares hasta la zona lesionadas, debido al aumento de la permeabilidad capilar, seguido por coagulación del líquido tisular, lo cual produce un tipo de edema sin fovea.
4. Infiltración de la zona por leucocitos; y posteriormente transcurridos días o semanas
5. Crecimiento de tejido fibroso que a menudo ayudan en el proceso de curación.

El cortisol posee los siguientes efectos en cuanto a prevención de la inflamación.

1. Uno de los efectos antiinflamatorios más importantes del cortisol es si capacidad para lograr la estabilización de las membranas lisosómicas. Es decir, el cortisol hace que la ruptura de las membranas de los lisosomas intracelulares sea mucho más difícil de lo normal.

2. El cortisol reduce la permeabilidad de los capilares probablemente como efecto secundario de la menor liberación de enzimas lisosómicas. Ello evita la pérdida de plasma hacia los tejidos.

3. El cortisol reduce tanto la migración de leucocitos a la zona inflamada como la fagocitosis de las células lesionadas. Estos efectos como consecuencia de que el cortisol reduce la formación de prostaglandinas y leucotrienos que de otra forma aumentarían la vasodilatación, la permeabilidad capilar y la movilidad de los leucocitos.

4. El cortisol suprime el sistema inmunitario, haciendo que se reduzca en forma marcada la reproducción de los linfocitos. Los linfocitos T resultan especialmente suprimidos. A su vez, la menor cantidad de linfocitos T y anticuerpos en la zona lesionada reduce las reacciones tisulares que de otra forma favorecerían aún más el proceso inflamatorio.

5. El cortisol reduce la fiebre, sobre todo porque reduce la liberación de interleucina-I por lo leucocitos, que es uno de los principios excitantes del sistema de control hipotalámico de la temperatura. La reducción de temperatura disminuye a su vez la vasodilatación.

Cuando la inflamación ya está bien establecida, la administración de cortisol a menudo es capaz de reducirla en horas o días. El efecto inmediato consiste en el bloqueo de la mayor parte de factores que favorecen la inflamación. Además se estimula la velocidad de curación. Esto permite que el organismo resista a otros muchos tipos de estrés físicos cuando se secretan grandes cantidades de cortisol: quizá sea consecuencia de la movilización de aminoácidos y de la utilización de estos para reparar los tejidos lesionados; quizá se deba al aumento de la glucogénesis que proporciona glucosa extra a los sistemas metabólicos esenciales.

## 5.2. MINERALOCORTICOIDES

Los mineralocorticoides desempeñan una función esencial en la regulación de las concentraciones de sodio y potasio, así como en el equilibrio del agua. Se produce en la zona glomerular, la capa más externa de las células de la corteza suprarrenal.<sup>9</sup>

La pérdida total de la secreción mineralocorticoidea de las glándulas suprarrenales suele producir la muerte en el plazo de 3 días a 2 semanas, a menos que la persona reciba un amplio tratamiento con sal o inyección de mineralocorticoides. Sin ellos, la concentración de iones potasio en el líquido extracelular se eleva de forma marcada, las concentraciones de sodio y de cloruro disminuyen, y el volumen total de líquidos extracelular y el sanguíneo se reducen mucho. La persona pronto presenta una disminución del gasto cardiaco, que conduce a una situación de shock hipovolémico y en seguida de muerte. Toda esta secuencia se puede evitar con la administración de aldosterona o de otro mineralocorticoide.

La aldosterona es el principal mineralocorticoide y ejerce casi el 90% de la actividad mineralocorticoide de la secreción suprarrenal, otros esteroides suprarrenales secretados en pequeñas cantidades y que poseen un efecto mineralocorticoides son la *corticoesterona* que ejerce sobre todo efectos glucocorticoideos, pero también algún efecto mineralocorticoide y la *desoxicorticoesterona* que posee un quinceavo de potencia que la aldosterona, pero se secreta en pequeñas cantidades.<sup>6</sup>

La aldosterona se enlaza a las proteínas plasmáticas en una menor extensión que los glucocorticoides. La cantidad de aldosterona secretada en circunstancias normales resulta pequeñas aproximadamente 0.15 mg/24h.

La concentración plasmática promedio normal de aldosterona libre y unida resulta de 0.006 µg/dL. La aldosterona libre comprende 30 a 40% del total no enlazada.

La vida media de la aldosterona es corta ya que es de unos 20 a 30 minutos. La aldosterona se cataliza principalmente en hígado y los metabolitos de ésta se excretan en la orina.<sup>10</sup>

### **5.2.1. Fisiología**

Los mineralocorticoides modifican sus funciones en dos tipos las de células epiteliales y no epiteliales.

#### **5.2.1.1. Efectos sobre las células epiteliales**

Los mineralocorticoides se consideran reguladores de primera importancia del volumen del líquido extracelular y son los determinantes mayores del metabolismo de potasio. Estos efectos son mediados por la fijación de aldosterona al receptor mineralocorticoide (MR) en las células epiteliales, en particular a las células principales del conducto colector cortical renal.

A causa de su gradiente electroquímico, el sodio ingresa pasivamente en estas células desde la orina por los canales de sodio localizados sobre la membrana luminal, y es expulsado activamente de la célula por la trifosfatasa de adenosina activada por Na/K-trifosfatasa de adenina (ATPasa) (“bomba de sodio”) localizada sobre la membrana basolateral. La bomba de sodio proporciona, además, la fuerza propulsora para sacar el potasio hacia la orina por canales luminales selectivos de potasio, una vez más con la ayuda del gradiente electroquímico para este ion de las células.

Los mineralocorticoides actúan además sobre el epitelio de los conductos salivales, glándulas sudoríparas y tubo digestivo, produciendo reabsorción del sodio que se intercambia con el potasio.<sup>8</sup>

### **5.2.1.2. Efectos sobre las células no epiteliales**

Se ha identificado al receptor mineralocorticoide, MR, en diversas células no epiteliales, como neuronas cerebrales, miocitos, células endoteliales y células del músculo liso vascular. En estas células las acciones de la aldosterona difieren de las que tiene las células epiteliales:

1. No modifican la homeostasis de sodio y potasio.
2. La aldosterona modifica la expresión de diversos genes de colágena y de otros que controlan los factores de crecimiento hístico, como el factor transformador del crecimiento beta y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, adiponectina y leptina.
3. En tejidos como el miocardio y cerebral el MR no se encuentra protegido por la enzima 11-HSD 2. Por este motivo, es probable que sea el cortisol el que activa al MR y no la aldosterona.
4. Algunos efectos sobre las células no epiteliales pueden producirse por mecanismos no genómicos. Estas acciones son demasiado rápidas para considerarse genómicas, pues ocurren en plazo de 1 a 2 min y llegan a su máximo en los 5 a 10 min siguientes, lo que sugiere que son secundarias a la activación de un receptor situado sobre la superficie celular.
5. El miocardio y los vasos sanguíneos también pueden producir aldosterona, aunque esta teoría es motivo de controversia y puede ser específica para la enfermedad.<sup>8</sup>



### 5.2.2. Acciones

La respuesta de un individuo a la aldosterona se observa después del periodo de cerca de 1-2 horas, tiempo requerido para la síntesis de las proteínas específicas inducidas por la aldosterona en el nivel nuclear que promueven el intercambio iónico en el nivel tubular. <sup>1</sup>

Bajo el efecto de la aldosterona, se intercambian en efecto mayores cantidades de  $\text{Na}^+$  por  $\text{H}^+$  y  $\text{K}^+$  en los túbulos renales, lo que produce una diuresis de  $\text{K}^+$  y un incremento en la acidez urinaria. <sup>11</sup>

La aldosterona y otros esteroides con actividad mineralocorticoide incrementan la resorción de  $\text{Na}^+$  a partir de orina, saliva y jugos gástricos. Los iones de sodio se difunden fuera de la orina o sudor, saliva y jugos gástricos hacia las células epiteliales circundantes y son transportados de modo activo desde estas células hacia el líquido intersticial. La cantidad de sodio que se extrae de estos líquidos es proporcional al índice de transporte activo del  $\text{Na}^+$ . Los mineralocorticoides causan retención de  $\text{Na}^+$  en el líquido extracelular.

En riñones actúan de modo primario sobre el epitelio de los túbulos colectores corticales. También aumentan las concentraciones de  $\text{K}^+$  y disminución de  $\text{Na}^+$  en músculos y células cerebrales.

La aldosterona aumenta la presión arterial, en parte por un incremento del volumen plasmático, asociado con la retención de sodio y agua, y en parte por un aumento de la sensibilidad del músculo arteriolar a los agentes vasoconstrictores.

### **5.2.2.1. Mecanismos celulares de acción de la aldosterona**

Aunque los efectos globales de los mineralocorticoides en el organismo se conocen desde hace tiempo, la acción básica de la aldosterona sobre las células tubulares para aumentar el transporte de sodio se conoce solo en parte. Sin embargo, la secuencia de eventos celulares que dan lugar al aumento de la reabsorción de sodio parece ser la siguiente:

Primero, debido a su liposolubilidad en las membranas celulares, la aldosterona se difunde rápidamente al interior de las células epiteliales de los túbulos.

Segundo, en el citoplasma de las células tubulares, la aldosterona se combina con una proteína receptora citoplasmática altamente específica, proteína que posee una configuración estereomolecular que tan solo permitirá la combinación con la aldosterona o con compuestos extremadamente similares.

Tercero, el complejo aldosterona-receptor, o un producto del mismo se difunden al interior del núcleo, donde pueden experimentar modificaciones, que finalmente inducirán a una o más porciones específicas de ADN a formar uno o más tipos de ARN mensajero relacionados con el proceso de transporte de sodio y potasio.

Cuarto, el ARN mensajero se difunde de nuevo al citoplasma, donde en conjunto con los ribosomas, activa la formación de proteína. Las proteínas formadas son una mezcla de 1) una o más enzimas, y 2) proteínas de transporte de membrana, cuya acción conjunta es necesaria para el transporte de sodio, potasio e hidrogeniones a través de la membrana celular. Una de las enzimas especialmente aumentadas es la sodio-potasio adenosina trifosfatasa, que sirve como parte principal de la bomba de

intercambio de sodio y de potasio en las membranas basolaterales de las células tubulares renales.

Otras proteínas, quizá igualmente importantes, es la proteína de los canales insertada en la membrana luminal de las mismas células tubulares, que permite la difusión rápida de iones sodio desde la luz del túbulo al interior de la célula.

La aldosterona no posee un efecto inmediato sobre el transporte de sodio, sino que debe esperar que se produzca la secuencia de acontecimientos que activa la formación de la sustancia o sustancias intracelulares específicas necesarias para dicho transporte.

Se requieren unos 30 minutos antes de que aparezca nuevo ARN en las células, y unos 45 minutos antes de que comience a aumentar el transporte de sodio. <sup>6</sup>

### **5.2.3. Regulación de la secreción**

La secreción de la aldosterona se regula sobre todo por medio de tres mecanismos primarios: sistema renina-angiotensina, ACTH hipofisaria y los electrolitos plasmáticos, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>.

#### **5.2.3.1. Regulación mediante el sistema renina-angiotensina**

El sistema renina angiotensina (Figura 5) regula la secreción de la aldosterona en una modalidad de retroalimentación.

La renina consiste en una enzima proteolítica producida a partir de una proteína mayor la prorenina. La renina se excreta por las células yuxtaglomerulares del riñón en respuesta a las disminuciones en la presión

de perfusión renal y al incremento reflejo en la descarga del nervio renal. Una vez en la circulación, la renina actúa sobre el angiotensinogeno, una  $\alpha_2$ -globulina producida en el hígado, para formar angiotensina I.

En el pulmón, la angiotensina I se convierte a angiotensina II mediante la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La angiotensina II enlaza los receptores de membrana en las células de la zona glomerulosa y estimula la síntesis y secreción de la aldosterona. Esta promueve las retenciones de  $\text{Na}^+$  y de agua, y produce expansión del volumen plasmático, lo cual enseguida bloquea la secreción de la renina. Con estado activo en la posición de pie en presenta un ritmo circadiano en las secreciones de aldosterona y de renina, con los valores mayores en la mañana.

Los estímulos fisiológicos para que el sistema renina-angiotensina incremente la secreción de aldosterona corresponden a los factores que disminuyen la perfusión renal e incluyen la disminución del volumen de líquido extracelular, la restricción dietética del  $\text{Na}^+$ , y las disminuciones en la presión capsular intrarterial.

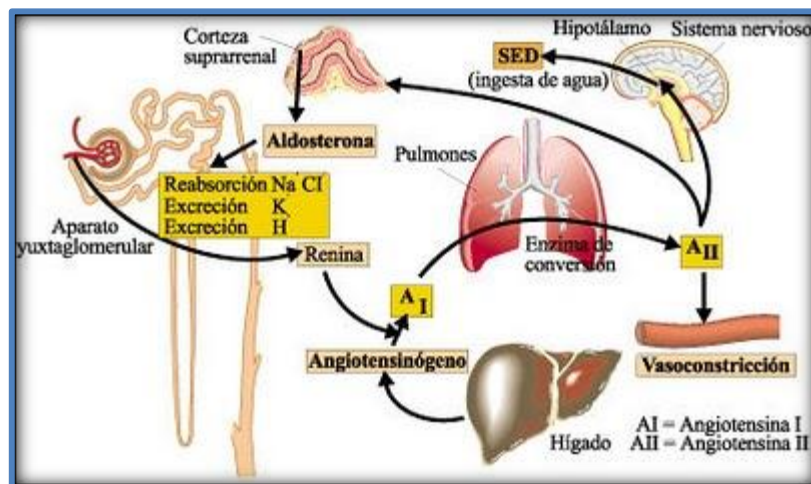


Figura 5. Sistema Renina-angiotensina

En el cuadro 1 se mencionan los principales efectos de la angiotensina II y en el cuadro 2 algunos factores que regulan la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular.

<b>Cuadro 1. Principales efectos de la angiotensina II<sup>1</sup></b>	
<b>Tejido/órgano</b>	<b>Efecto</b>
Arterias	Induce vasoconstricción y proliferación celular
Suprarrenal (z. glomerulosa)	Estimula la secreción de aldosterona
Riñón	Inhibe la liberación de renina Aumenta la reabsorción de sodio Induce vasoconstricción (sobre todo en arteriolas eferentes)
Hipotálamo	Aumenta la secreción de vasopresina, estimula la sed
Sistema Nervioso	Aumenta la liberación de catecolaminas y su efecto sobre los vasos y el corazón

**Cuadro 2. Factores que regulan la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular medular.<sup>1</sup>**

Aumentan la liberación de renina	Disminuyen la liberación de renina
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Disminución de la presión de perfusión en la arteriola aferente del glomérulo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aumento de la presión de perfusión en la arteriola aferente del glomérulo</li> </ul>
Hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aumento de la carga filtrada de Na<sup>+</sup></li> </ul>
Hemorragias	
Deshidratación	
Insuficiencia cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Vasopresina</li> </ul>
Estenosis de la arteria renal	
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Disminución de la carga filtrada de Na<sup>+</sup> que llega a la mácula densa</li> </ul>	
Depleción de sodio	
Administración de diuréticos	
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Estímulo de receptores β en el aparato yuxtaglomerular</li> </ul>	
Activación del sistema nervioso simpático	
Aumento de las catecolaminas circundantes	
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Otros</li> </ul>	
Prostaglandinas, cirrosis hepática	

### 5.2.3.2 Regulación mediante la ACTH

La ACTH también estimula la salida de mineralocorticoide. Para estimular la secreción mineralocorticoide se necesita cuatro veces mas de ACTH que para estimular la glucocorticoides, pero la cantidad necesaria todavía está dentro del intervalo normal de la secreción de ACTH.

La ACTH incluso secretada en pequeñas cantidades por la hipófisis anterior suele ser suficiente para permitir que las glándulas suprarrenales secreten cualquier cantidad de aldosterona que se precise, pero la ausencia total de ACTH pueda reducir significativamente la secreción de aldosterona.

### 5.2.4. Efectos

La función más importante de la aldosterona consiste en favorecer el transporte de sodio y de potasio a través de algunas porciones de las paredes de los túbulos renales; una función menos importante consiste en favorecer el transporte de hidrogeniones.

Un incremento en la concentración plasmática del  $K^+$ , o una disminución en el  $Na^+$  plasmático, estimula la liberación de aldosterona; este proceso es inversamente proporcional.

Si bien los cambios menores en el  $K^+$  plasmático de 1 mEq/L tiene un efecto para estimular la secreción de aldosterona, se necesitan cambios mayores en el  $Na^+$  plasmático en una disminución de aproximadamente 20 mEq/L para el mismo efecto.

La depleción del  $Na^+$  incrementa la afinidad y la cantidad de receptores de angiotensina II en las células corticosuprarrenales.

#### **5.2.4.1. Efectos sobre la reabsorción tubular de sodio y la secreción tubular de potasio**

La aldosterona produce una absorción de sodio y excreción simultánea de potasio por las células del epitelio tubular, especialmente en el túbulo colector y en menor grado en el túbulo distal y en el conducto colector. De esta manera la aldosterona hace que se conserve sodio en el líquido extracelular al tiempo que secreta más potasio por la orina.

Una elevada concentración de aldosterona en el plasma puede disminuir la pérdida de sodio por la orina hasta las cantidades mínimas, al mismo tiempo, la pérdida de potasio por la orina puede aumentar muchas veces.

A la falta total de secreción de aldosterona puede dar lugar a pérdidas de hasta 10 a 20 gramos de sodio por la orina al día, cantidad igual a la décima o quinta parte, respectivamente de todo el sodio del organismo.

De esta manera el efecto neto del exceso de aldosterona en el plasma consiste en aumentar la cantidad total en el líquido extracelular y disminuir la de potasio.

#### **5.2.4.2. Efectos sobre el volumen de líquido extracelular y la tensión arterial**

Aunque la aldosterona posee un efecto reductor de la excreción de ion sodio por los riñones, la concentración de este ion en el líquido extracelular se eleva muy poco. Porque cuando el sodio es reabsorbido por los túbulos, existe una absorción osmótica simultánea de agua y el volumen de líquido extracelular aumenta casi tanto como el sodio retenido, pero sin que se produzca un gran cambio en la concentración del ion.



Un aumento del volumen de líquido extracelular cuando persiste más de 1 a 2 días da lugar a un aumento de la tensión arterial. Este aumento produce a su vez un gran incremento de la excreción renal de agua y sal, fenómeno que se denomina *diuresis por presión*.

Una forma indirecta después de que el líquido extracelular ha aumentado de un 5 a un 15% sobre lo normal en respuesta al exceso de aldosterona, la presión arterial también aumenta en un 15 a 25 mm Hg y esta hipertensión normaliza la producción renal de agua y sal a pesar del exceso de aldosterona.

El aumento secundario de la excreción de sal y agua por los riñones como consecuencia de la diuresis por la presión se denomina *escape de aldosterona*, porque la relación de ganancia de sal y agua por el organismo después de todo este proceso es cero. Cuando la secreción de aldosterona es nula, se pierden grandes cantidades de sal por la orina, lo cual no solo disminuye la cantidad de cloruro sódico en el líquido extracelular sino también el volumen de dicho líquido. El resultado es una deshidratación intensa de líquido extracelular y un bajo volumen sanguíneo, que da lugar a *shock circulatorio*. Esta condición suele producir muerte en los días siguiente al cese brusco de la secreción de aldosterona por las glándulas suprarrenales.

#### **5.2.4.3. Exceso de aldosterona produce hipopotasemia y debilidad muscular. Escasez de aldosterona produce hiperpotasemia y toxicidad cardíaca**

La pérdida urinaria excesiva de iones potasio procedentes del líquido extracelular bajo la influencia del exceso de aldosterona produce una importante disminución de la concentración plasmática de potasio, que a

menudo pasa desde el valor normal de 4.5 mEq/L hasta 1 o 2 mEq/L. Esta situación se denomina *hipopotasemia*.

Una vez que la concentración de iones potasio desciende a menos de la mitad o de una tercera parte de lo normal, a menudo aparece debilidad muscular intensa, causada por la alteración de la excitabilidad eléctrica de las membranas de las fibras nerviosas y musculares la cual impide la transmisión de los potenciales de acción normales.

Sin embargo, cuando existe déficit de aldosterona, la concentración de iones potasio en el líquido extracelular puede elevarse mucho. Cuando esta elevación es de un 60 a un 100% por encima de lo normal, se hace evidente una importante toxicidad cardíaca, con debilidad de la concentración cardíaca y aparición de arritmias; concentraciones progresivas elevadas de potasio conducen inevitablemente a una insuficiencia cardíaca.

#### **5.2.4.4. Efecto de la aldosterona sobre el aumento de la secreción tubular de hidrogeniones, con la consiguiente alcalosis leve**

Aunque la aldosterona produce principalmente secreción de potasio al interior de los túbulos, en intercambio con la reabsorción de sodio, en mucho menor grado produce también secreción tubular de hidrogeniones en intercambio con el sodio. Este efecto no es intenso, y por lo general tan sólo produce una alcalosis leve.

#### **5.2.4.5. Efectos de la aldosterona sobre las glándulas sudoríparas, las glándulas salivales y la absorción intestinal**

La aldosterona posee casi los mismos efectos sobre las glándulas sudoríparas y salivales que sobre los túbulos renales. Ambos tipos de glándulas forman una secreción primaria que contiene grandes cantidades de cloruro sódico, gran parte del cual, al pasar por los conductos excretores, es reabsorbido mientras que los iones potasio y bicarbonato son excretados.

La aldosterona aumenta en gran medida la reabsorción de cloruro sódico y la secreción de potasio por los conductos. El efecto sobre las glándulas sudoríparas es importante para conservar la sal del organismo en ambientes cálidos y el efecto sobre las glándulas salivales es necesario para conservar la sal cuando se pierden cantidades excesivas de saliva.

La aldosterona también favorece en gran medida la absorción de sodio por el intestino, sobre todo en el colon, con lo que evita la pérdida de sodio por las heces.

En ausencia de aldosterona, la absorción de sodio puede ser deficiente, provocando una incapacidad para absorber cloruro y otros aniones, al igual que el agua. El cloruro sódico y el agua no absorbidos producen diarrea, con mayor pérdida de sal por el organismo.

### 5.3. ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

La corteza suprarrenal secreta continuamente, en especial durante la vida fetal, algunas hormonas sexuales masculinas moderadamente activas, denominadas andrógenos suprarrenales. Los principales andrógenos suprarrenales son la deshidroepiandrosterona (DHEA), la androstenediona y la 11-hidroxiandrostenediona. Asimismo se secretan en cantidades mínimas de progesterona y estrógenos, que son hormonas sexuales femeninas.

En el ser humano, los andrógenos suprarrenales poseen efectos débiles. Es posible que parte de desarrollo precoz de los órganos sexuales masculinos sea consecuencia de la secreción de andrógenos suprarrenales en la infancia. Estos andrógenos también ejercen efectos ligeros en la mujer, no sólo antes de la pubertad, sino durante toda la vida.

La DHEA y la androstenediona son andrógenos débiles y actúan convirtiéndose en un potente andrógeno, la testosterona, en los tejidos extraglandulares; también tiene efectos poco conocidos sobre el sistema inmunitario y el aparato cardiovascular. También es posible la conversión de los andrógenos suprarrenales en el nivel hepático y en el tejido adiposo a estroma, un compuesto con actividad estrogénica débil.

Debido a los elevados niveles circundantes de sulfato de deshidroepiandrosterona, el esteroide más abundante en la circulación su concentración oscila entre 50 y los 250  $\mu\text{g/dL}$ , o sea que es 5 a 20 veces más abundante que el cortisol y el hecho de la conversión periférica que sufre hace pensar en este andrógeno como una verdadera prohormona circundante.

La formación de andrógenos por la suprarrenal está regulada por la ACTH, no por las gonadotropinas. Por consiguiente, los andrógenos suprarrenales se inhiben al administrar glucocorticoides exógenos.<sup>9,11,8</sup>

## 6. ENFERMEDAD DE ADDISON

En 1855 sir Thomas Addison, en el Guy's Hospital de Londres, publicaba una monografía titulada "Efectos locales y generales de la enfermedad de la cápsula suprarrenal", en la que estudiaba un grupo de pacientes que tenían en común un síndrome constitucional con hipotensión, melanodermia, náuseas y vómitos. Lo que en realidad describió fue una etiología concreta de la enfermedad, la adrenalitis tuberculosa.

Dentro de los trastornos de la corteza suprarrenal incluyen anomalías de insuficiencia o exceso de hormonas de la corteza suprarrenal. Pueden ser congénitos o adquiridos como resultado de problemas primarios de la corteza suprarrenal o secundaria a una secreción alterada de ACTH.

Existen dos formas de insuficiencia suprarrenal: primaria y secundaria. La insuficiencia suprarrenal primaria, o enfermedad de Addison, es consecuencia de la destrucción de la glándula suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal secundaria resulta de una alteración en el sistema hipotálamo-hipofisis-suprarrenal.

La enfermedad de Addison es un proceso de evolución lenta y progresiva, causado por la oferta insuficiente de hormonas corticosuprarrenales a las demandas habituales del organismo, que tiene su origen en la destrucción bilateral de la corteza suprarrenal.

La corteza suprarrenal posee una reserva funcional tal, que la sintomatología no comienza a aparecer hasta la pérdida de un 90% o más del tejido adrenal. A partir de ahí, se inicia un cuadro clínico que se observa opacado por otros síntomas, presentando episodios intercurrentes llamados "crisis addisonianas", que no expresan sino la incapacidad de una glándula, para satisfacer las necesidades periféricas ante situaciones de estrés, y que abandonada a su propia evolución, pueden conducir a la muerte.

El uso del término enfermedad de Addison se reserva para la insuficiencia suprarrenal primaria en la cual las hormonas de la corteza suprarrenal son deficientes y las concentraciones de ACTH están elevadas debido a una falta de inhibición de la retroalimentación.<sup>9</sup>

## **6.1. Incidencia**

La insuficiencia primaria es bastante rara, sin embargo tiene una incidencia de 0,83 por 100.000, con una prevalencia de 4-6 por 100.000. A principios de siglo la etiología más frecuente era la tuberculosa; en la actualidad es la de origen idiopático (70%), con una edad media de comienzo entre los 30-80 años y de 2 a 3 veces más frecuente en el sexo femenino.<sup>13</sup>

## 6.2. Etiología

La causa más frecuente de la enfermedad de Addison es, en la actualidad, la adrenalitis autoinmunitaria. Aunque hace poco más de 70 años el 70% de los casos de enfermedad de Addison era debido a tuberculosis, hoy en día supone un 20% en los países desarrollados y hasta un 40% en los países más pobres. A pesar de la reducción de este porcentaje, la tuberculosis es una enfermedad de difícil control y se sabe que muchos casos no se notifican y otros sólo se diagnostican post mórtem. Además, las desigualdades socioeconómicas han favorecido la emigración masiva y la importación de la infección por viajeros, cooperantes e inmigrantes desde áreas de gran endemia.

La Organización Mundial de la Salud predice un incremento continuo de la tuberculosis y se estima que entre un 19 y un 43% de la población mundial está infectada por la *M. tuberculosis*, la mayoría en forma de infección latente. Esto supone un enorme reservorio de individuos, entre los que son esperables nuevos casos.<sup>14</sup>

Dependiendo del nivel donde se localice el trastorno, la insuficiencia puede ser primaria el daño está presente en la glándula suprarrenal, secundaria si el daño es a nivel hipofisario o terciaria si el daño es a nivel hipotalámico. Además, el defecto puede ser total, o parcial si afecta a las tres hormonas. En la tabla 3 expone un listado que incluye las causas de la insuficiencia suprarrenal.

**Tabla 3. Causas de la insuficiencia suprarrenal.<sup>8</sup>**

**I. INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA**

**Destrucción anatómica de la glándula (crónica o aguda)**

Atrofia “idiopática” (autoinmunitaria, adrenoleucodistrofia)

Cirugía suprarrenalectomía bilateral

Infecciones: tuberculosis, micosis, parasitosis, VIH

Hemorragia suprarrenal

Invasión: metastásica

**Falla metabólica de la producción hormonal**

Hiperplasia suprarrenal congénita

Farmacos como: metirapona, ketoconazol, aminoglutetimida

Fármacos citotóxicos (mitotano)

Anticuerpos bloqueadores de la ACTH

Mutación del gen de los receptores de ACTH

Hipoplasia suprarrenal congénita

**II. INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SECUNDARIA**

Hipopituitarismo debido a enfermedades hipotalámicohipofisiaria

Inhibición del eje hipotálamo-hipófisis

Por esteroides exógenos

Por esteroides endógenos producidos por una neoplasia

**III. INSUFICIENCIA SUPRARRENAL TERCIARIA**

Déficit adquirido de CRH

Nota: ACTH, adrenocorticotropina CRH, liberadora de corticotropina



### **6.2.1. Insuficiencia corticosuprarrenal autoinmunitaria**

Se estima que la destrucción autoinmunitaria de la suprarrenal se vincula con la generación de anticuerpos antisuprarrenales. Los autoanticuerpos suprarrenales circulantes se pueden detectar en más de 80% de los pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal autoinmunitaria, ya sea aislada o conjuntamente con síndromes poliglandulares autoinmunitarios tipo 1 o tipo 2.

Estos anticuerpos son de dos tipos: anticuerpos a la corteza suprarrenal (ACS) y anticuerpos a la enzima esteroide 21-hidroxilasa. Estos últimos anticuerpos inhiben la capacidad de la 21-hidroxilasa para convertir a la progesterona en desoxicorticoesterona y resultan muy específicos de la enfermedad de Addison.

Las investigaciones han encontrado que la detección de tales anticuerpos a la corteza suprarrenal o a la 21-hidroxilasa se vincula a la progresión a enfermedad de Addison franca en 21%. En niños el riesgo resulta mayor: la detección de los anticuerpos suprarrenales se vinculo con un riesgo de 90% de desarrollar enfermedad de Addison franca.

En los pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal autoinmunitaria también se encuentran con frecuencia anticuerpos a otros antígenos tisulares. Los anticuerpos tiroideos se han encontrado en 45%, los anticuerpos a las células parietales gástricas en 30%, los anticuerpos al factor intrínseco en 9%, loa anticuerpos paratiroides en 26%, los anticuerpos gonádicos en 17% y los anticuerpos a la célula del islote en 8%.

Por lo tanto, la no es de sorprender que la insuficiencia corticosuprarrenal frecuentemente se acompañe con otros trastornos endocrinos autoinmunitarios. Se han descrito dos síndromes poliglandulares diferentes que afectan a las suprarrenales.

Los **síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA)** se definen por la presencia de dos o más insuficiencias glandulares endócrinas como consecuencia de un trastorno inmunomediado. En 1980 Neufeld y Blizzard introdujeron este término en la literatura médica para describir la asociación entre enfermedad de Addison o insuficiencia suprarrenal primaria de causa autoinmune, tiroidopatía autoinmune y candidiasis mucocutánea.

A partir de ese momento se delimitaron dos tipos principales: el **síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1 (SPA-1)**, consiste en un trastorno infrecuente autosómico recesivo no vinculado con el Antígeno Leucocitario Humano (HLA) e inicio de la infancia el diagnóstico requiere al menos la asociación de dos de las siguientes condiciones: insuficiencia suprarrenal, candidiasis crónica, hipoparatiroidismo crónico. Otros trastornos endocrinos que a veces se acompañan con insuficiencia corticosuprarrenal autoinmunitaria incluyen insuficiencia gonadal primaria y la diabetes mellitus tipo 1. También se presenta se presentan una mayor incidencia de otros trastornos inmunitarios no endocrinos, los cuales incluyen alopecia, vitíligo, anemia perniciosa, mala absorción gastrointestinal y hepatitis. La patogenia autoinmunitaria de este padecimiento involucra la formación de anticuerpos contra la enzima que se separa de la cadena lateral del colesterol en el citocromo P450 (P450-ssc). Esta enzima convierte el colesterol en pregnenolona, un a etapa inicial en la síntesis de cortisol.

El **síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 2 (SPA-2)**, que asocia a insuficiencia suprarrenal, tiroiditis de Hashimoto y diabetes mellitus tipo 1. Que se hereda de forma autosómica dominante y se ha asociado con el Antígeno Humano Leucocitario HLA-B8 (DW3), HLA-DR3 y DR4. La patogenia de este síndrome involucra la formación de anticuerpos contra la enzima 21-hidroxilasa.

El **síndrome poliendocrino autoinmunitario tipo 3 (SPA-3)**, consiste en enfermedad tiroidea autoinmunitario más diabetes mellitus tipo 1, sin insuficiencia suprarrenal.

### **6.2.2. Adrenalitis**

Las dos causas de insuficiencia suprarrenal primaria son la adrenalitis autoinmunitaria y la adrenalitis tuberculosa; estas dos causas representan más del 90% de los casos. A principios del siglo la etología tuberculosa se estimaba que el 80% pero, actualmente en los países desarrollados se estima que el 70% a 85% de las causas sea autoinmune, del 7 al 20% tuberculosa y el resto debido a otras causas.

La adrenalitis tuberculosa resulta de una diseminación hematológica desde una lesión tuberculosa activa en otra parte del organismo. La tuberculosis extraadrenal puede ser evidente y activa al tiempo del diagnóstico o no. La destrucción adrenal es gradual siendo la médula más precozmente que la corteza. Las glándulas adrenales evolucionan a la caseificación y fibrosis disminuyen el tamaño y con frecuencia se calcifican, pudiendo verse estas calcificaciones mediante una radiografía o una TAC (Tomografía Axial Computarizada).

La adrenalitis autoinmune en la etapa inicial de la enfermedad las glándulas suprarrenales están aumentadas de tamaño y muestra una intensa infiltración linfocítica; en una etapa avanzada las suprarrenales son pequeñas y a veces difíciles de ver, con la cápsula engrosada y fibrótica, y la corteza completamente destruida, aunque puede haber pequeños nidos de células corticales rodeadas de linfocitos; la médula esta conservada. La adrenalitis autoinmune puede ocurrir como una enfermedad aislada o asociada a otras enfermedades autoinmunes endocrinológicas y no endocrinológicas.<sup>21</sup>

### **6.2.3. Tuberculosis suprarrenal**

La tuberculosis produce insuficiencia suprarrenal por la destrucción total, o casi completa, de ambas suprarrenales. Tal destrucción por lo general acontece de manera gradual y produce un cuadro de insuficiencia suprarrenal crónica. La tuberculosis suprarrenal suele resultar de la diseminación hematógica de la infección tuberculosa sistémica (pulmón, vías gastrointestinales o riñón) hacia la corteza suprarrenal. Histológicamente la suprarrenal se sustituye con necrosis caseosa; se destruyen los tejidos cortical y medular. La calcificación de las suprarrenales se puede detectar radiográficamente en alrededor del 50% de los casos.<sup>14</sup>

#### 6.2.4. Hemorragia suprarrenal bilateral

La hemorragia suprarrenal bilateral de lugar a la destrucción rápida de las glándulas y precipita la insuficiencia de éstas. En los niños la hemorragia por lo general se vincula con la septicemia meningocócica fulminante o síndrome de Waterhouse-Friderichsen que es una infección bacteriana fulminante, clásicamente asociada a septicemias por *Neisseria meningitidis*, aunque en ocasiones producida por otros microorganismos, como especies de *Pseudomonas*, neumococos, *Haemophilus influenzae* o estafilococos. Se caracteriza por una coagulación intravascular diseminada con púrpura generalizada, especialmente en piel, una hipotensión rápidamente progresiva que acaba en shock, una insuficiencia corticosuprarrenal de rápido desarrollo secundaria a una hemorragia corticosuprarrenal masiva bilateral.<sup>17</sup>

En el 30% de los casos en los adultos, la hemorragia se vincula con la terapéutica anticoagulante de otros trastornos. Otras causas en los adultos incluyen sepsis, trastornos de coagulación, trombosis de la vena suprarrenal, metástasis suprarrenal, choque traumático, quemaduras intensa, cirugía abdominal y complicaciones obstétricas.

Desde el punto de vista histológico las suprarrenales a menudo están masivamente aumentadas de tamaño. La corteza interna y la médula están casi por completo situadas con hematomas. Existe necrosis isquémica de la corteza externa y solo sobrevive un delgado borde de las células subcapsulares. A menudo se presenta una trombosis de la vena suprarrenal.

Se estima que la patogenia de la insuficiencia suprarrenal se vincula con un incremento en las concentraciones de la ACTH inducido por el estrés, el cual aumenta notablemente el flujo sanguíneo hasta el grado en que

excede la capacidad del drenaje venoso suprarrenal. Enseguida la trombosis puede dar lugar a la hemorragia. <sup>10</sup>

### **6.2.5. Metástasis suprarrenal**

Las metástasis hacia las suprarrenales acontece con frecuencia proveniente de carcinomas pulmonares, mamarios o gástricos, de melanoma, linfoma. Sin embargo rara vez produce insuficiencia suprarrenal, ya que debe destruirse mas del 90% de la suprarrenal antes del desarrolle la insuficiencia franca. En el examen histopatológico a menudo las suprarrenales están masivamente aumentadas de tamaño.

### **6.2.6. Insuficiencia suprarrenal relacionada con SIDA**

La insuficiencia suprarrenal en el SIDA por lo general se presenta en las etapas tardías de la infección por el VIH. Las suprarrenal con frecuencia se afecta por infecciones oportunistas, en especial *citomegalovirus*, y diseminaciones de *Mycobacterium aviumintracellulare*, *M. tuberculosis*, de *Cryptococcus neoformans*, de *Pneumocystis carini* y de *Toxoplasma gondii*, o por el sarcoma de Kaposi. Desde el punto de vista histológico, la insuficiencia suprarrenal clínica resulta infrecuente. Más de la mitad de los pacientes con SIDA tienen suprarrenalitis necrosante, con mayor frecuencia debida a la infección por citomegalovirus, pero esta limitada a menos de 50 a 70% de la glándula.

Además, de los medicamentos utilizados por los pacientes con SIDA pueden modificar la secreción y el metabolismo de los esteroides. El ketoconazol interfiere con la síntesis de esteroides de las suprarrenales a cargo de las suprarrenales y las gónadas. La rifampicina, la fenitoína y los opiáceos incrementan el metabolismo de los esteroides.

Varias citosinas incluso TNF- $\alpha$  y el interferón liberados por los macrófagos en el SIDA puede inhibir el eje-hipotálamo-hipófisis-suprarrenales.

Los investigadores han demostrado que en la incidencia suprarrenal vinculada con el SIDA se produce una desviación en las producciones de mineralocorticoides y de andrógenos a la producción de glucocorticoides, quizá en respuesta al estrés del padecimiento avanzado.

### **6.2.7. Síndrome antifosfolípido**

La insuficiencia suprarrenal primaria algunas veces se debe al síndrome antifosfolípido que es considerado una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos anticardiolipina y dentro de las manifestaciones clínicas esta: una susceptibilidad aumentada a la formación de coágulos intravasculares (trombosis) tanto en arterias como en venas, también complicaciones relacionadas con el embarazo tales como abortos espontáneos, muerte fetal, partos pretérmino, o preeclampsia severa. El síndrome se puede presentar sin asociación con otra enfermedad en cuyo caso se denomina **síndrome antifosfolípido primario** o asociado con enfermedades del tejido conectivo y recibe el nombre de **síndrome antifosfolípido secundario**, particularmente con lupus eritematoso sistémico. En este síndrome, el anticuerpo antifosfolípido, también conocido como anticoagulante lúpico y la trombocitopenia constituye las causas de la trombosis o de la hemorragia suprarrenal.<sup>18</sup>

### 6.2.8. Insensibilidad hereditaria a la ACTH

Los síndromes de insensibilidad hereditaria a la hormona adrenocorticotropa son un grupo de enfermedades raras en las que la resistencia a la ACTH es el único dato o se acompaña de otros síntomas. Hay dos trastornos autosómicos recesivos, la **deficiencia familiar de glucocorticoides** y el **síndrome de la triple A**.

El **síndrome de Allgrove**, también conocido como **de triple A**, fue descrito en 1978; es un padecimiento raro, autosómico recesivo, caracterizado por acalasia, alacrima, insuficiencia adrenal y anomalías neurológicas. La presentación clínica es variable y no siempre se observa el cuadro clásico, por lo mismo, el diagnóstico en algunos casos es tardío. La ausencia de lágrima es el signo más temprano y constante, sin embargo, la sintomatología producida por la acalasia puede ser el motivo para solicitar atención médica. La insuficiencia adrenal puede presentarse en forma grave con una crisis hipoglucemia y muerte súbita, o bien en forma insidiosa con poca sintomatología sin la necesidad de tratamiento sustitutivo; esto usualmente ocurre en la primera década de la vida y se limita, en la mayoría de los casos, a deficiencia de glucocorticoides. Otras características del síndrome son las manifestaciones neurológicas, con deterioro progresivo del sistema nervioso autónomo y periférico, así como alteraciones a nivel de sistema nervioso central. Los datos neurológicos que pueden presentarse tempranamente con déficit mental, microcefalia y trastornos de aprendizaje, o bien ser tardíos con amiotrofia bulboespinal, disartria, lenguaje nasal, ataxia, polineuropatía, debilidad muscular e hiperreflexia.<sup>19</sup>

La **deficiencia familiar de glucocorticoides** constituye un trastorno autosómico recesivo infrecuente de falta de respuesta corticosuprarrenal hereditaria a la ACTH. Esta falta de respuesta produce disminuciones en las



secreciones suprarrenales de glucocorticoides y andrógenos, y un incremento en la secreción hipofisaria de la ACTH. Se conserva normal la capacidad de respuesta a la angiotensina II. Los lactantes y los niños pequeños afectados procuran la atención médica como consecuencia de los síntomas de la insuficiencia de cortisol, en especial la hiperpigmentación cutánea, el retardo del crecimiento, la hipoglucemia y las infecciones recidivantes. En los adolescentes puede tener manifestaciones como, una estatura alta acorde con la edad ósea y a su edad fisiológica. El diagnóstico se sugiere cuando la secreción del cortisol no más responde las estimulaciones endógenas o exógenas de la ACTH. En el examen histopatológico se observa conservación de la zona glomerulosa, pero con degeneración de las zonas fascicular y reticular.

#### **6.2.9. Adrenoleucodistrofia relacionada a X**

La adrenoleucodistrofia es una anomalía congénita de los ácidos grasos de cadena larga que causa insuficiencia suprarrenal relacionada con varios fenotipos de daño neurológico. La forma neonatal se transmite con carácter autosómico recesivo. La suprarrenaleucodistrofia se denomina también enfermedad de café de Schilder; se transmite como una enfermedad ligada a X de los niños, caracterizada por desmielinización progresiva del sistema nervioso.<sup>5</sup> Se han descrito dos patrones diferentes: **adrenoleucodistrofia encefálica** y **adrenomieloneuropatía**.

En la **adrenoleucodistrofia encefálica** la insuficiencia suprarrenal y los síntomas neurales se presentan en niños inicia entre los 5 y los 15 años de edad. Los síntomas neurales se deben a la desmielinización del sistema nervioso central: convulsiones, ceguera cortical, demencia, coma y muerte, a menudo antes de la pubertad. La **adrenomieloneuropatía** se presenta en

los varones jóvenes inicia entre los 15 y 30 años de edad. La insuficiencia suprarrenal a menudo se acompaña con hipogonadismo. La afección neural incluye la desmielinización de la médula espinal y del sistema nervioso periférico neuropatía periférica sensitiva y motora, disfunción vesical, y en algunas veces del sistema nervioso central como ceguera al color.

La patogenia de ambos tipos de adenoleucodistrofia involucra la insuficiencia en una enzima peroxisómica, la sintetiza ácidos grasos de cadena muy larga acil-CoA. Esta enzima normalmente cataliza la conversión de los ácidos grasos de una cadena muy larga a cetonas; en ausencia de esta enzima los ácidos grasos de cadena muy larga se acumulan en los ésteres del colesterol circulantes.

Se piensa que la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga y colesterol esterificado en la glándula suprarrenal es la causa de muerte celular en la glándula y la insuficiencia suprarrenal.<sup>10</sup>

### **6.3. Alteraciones en la enfermedad de Addison**

**Déficit de Mineralocorticoides.** La ausencia de secreción de aldosterona reduce en gran medida la reabsorción tubular renal de sodio y, en consecuencia permite la pérdida urinaria de iones sodio, iones cloruro y agua en gran cantidad. Además aparecen hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis debido a la incapacidad de secretar iones potasio e hidrogeniones en intercambio con la reabsorción de sodio. Debido a la reducción de líquido extracelular, desciende el volumen sanguíneo, la concentración de eritrocitos se eleva de forma marcada, disminuye el gasto cardiaco y el paciente fallece en situación de shock; la muerte suele producirse en el paciente no tratado entre 4 días y 2 semanas después del cese de la secreción de mineralocorticoides.

**Déficit de Glucocorticoides.** La pérdida de la secreción de cortisol hace imposible para una persona con enfermedad de Addison mantener la cifra normal de glucemia entre las comidas, ya que no es capaz de sintetizar cantidades significativas de glucosa mediante la neoglucogénesis. Además, la falta de cortisol reduce la movilización tanto de proteínas como de grasas procedentes de los tejidos, con lo que se deprimen otras numerosas funciones metabólicas de organismo.

Aunque se disponga de cantidades excesivas de glucosa y de otros nutrientes, los músculos de la persona son débiles, lo que indica la necesidad de glucocorticoides para mantener otras funciones metabólicas de los tejidos, además del metabolismo energético. La ausencia de una secreción de glucocorticoides adecuada también convierte a la persona con enfermedad de Addison en altamente sensible a los efectos nocivos de diferentes tipos de estrés, e incluso una infección respiratoria leve puede causar la muerte.

**Pigmentación melánica.** Es otra de las características de la mayoría de las personas con enfermedad de Addison es la pigmentación melánica de las mucosas y de la piel. Esta melanina no siempre se deposita de modo uniforme, sino que a veces lo hace en manchas, especialmente en las zonas de piel fina, tal como las mucosas de los labios y de los pezones.

Esto acontece cuando se deprime la secreción de cortisol, también se deprime la retroalimentación negativa normal hacia el hipotálamo y la hipófisis anterior, lo cual permite la secreción de enormes cantidades de ACTH, así como la secreción simultánea de mayores cantidades de MHS. De este modo, las enormes cantidades de ACTH producen la mayor parte del efecto pigmentador, ya que pueden estimular la formación de melanina por los melanocitos, del mismo modo que la MHS. Aunque esta última posee un efecto estimulante de los melanocitos unas 30 veces superior.<sup>6</sup>

## 6.4. Manifestaciones clínicas

La insuficiencia corticosuprarrenal debida a la destrucción lenta de las suprarrenales se caracteriza por la debilidad muscular y fácil fatiga. El paciente tiene aspecto cansado y parece abrumado; incluso el hablar le puede constituir un esfuerzo. La debilidad mental, conjuntamente con la física, aumenta a medida que avanza el día y son menores después del descanso nocturno. El grado de debilidad muscular depende no sólo de la gravedad de la deficiencia, sino también del desarrollo muscular del paciente antes de aparecer la insuficiencia. En el cuadro 4 se mencionan la frecuencia de los signos y síntomas de la insuficiencia suprarrenal.<sup>15</sup>

La astenia es el síntoma principal. Al principio puede ser esporádica y más importante en los momentos de estrés; a medida que la función suprarrenal se deteriora, el paciente está continuamente fatigado y necesita reposo en cama.

La hiperpigmentación (Figura 6,7) puede faltar o ser muy llamativa. Habitualmente aparecen como un oscurecimiento difuso de color moreno, pardo o bronceado en ciertas zonas de fricción como los codos o los surcos de las manos, la línea de la cintura, nalgas y en las zonas que normalmente están pigmentadas de forma generalizada y que se pueden acentuar, como las aréolas que rodean a los pezones, zonas perianal, perigonadal. En las mucosas pueden aparecer placas de color negro azulado. Algunos pacientes presentan efélides oscuras, y a veces hay, paradójicamente, áreas irregulares de vitíligo. Un signo precoz es la presencia del bronceado cutáneo que sigue a la exposición de sol.

Es frecuente la hipotensión arterial, que se acentúa con la postura, y la presión arterial puede ser del orden de 80/50 mmHg o menos.

En la insuficiencia suprarrenal primaria, la insuficiencia de aldosterona provoca la pérdida renal del Na<sup>+</sup> y retención de K<sup>+</sup>, lo cual da lugar a una hipovolemia e hiperpotasemia. La hipovolemia, a su vez, da origen a hipotensión, el deseo vehemente de comer sal se ha documentado en aproximadamente 20% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal.

Los ataques sincopales son provocados por la hipotensión postural secundaria a la deshidratación, disminución en el volumen del plasma, hipotensión y debilidad muscular. Se observan manifestaciones hipoglucémicas en menos de la mitad de los pacientes, y estos pueden presentar síntomas sugestivos, con reducciones relativamente pequeñas en el nivel de azúcar en la sangre. <sup>15</sup>

<b>Cuadro 4. Frecuencia de los signos y síntomas de la insuficiencia suprarrenal<sup>8</sup></b>	
<b>Signo o síntoma</b>	<b>Porcentaje de pacientes</b>
Debilidad	99
Pigmentación cutánea	98
Perdida de peso	97
Anorexia, náuseas y vómito	90
Hipotensión	87
Pigmentación de mucosas	82
Dolor abdominal	34
Apetencia por la sal	22
Diarrea	20
Estreñimiento	19
Síncope	16
Vitíligo	9



Figura 6. Hiperpigmentación de las líneas palmares.<sup>16</sup>

## 6.5. Crisis addisoniana

En ocasiones se secreten grandes cantidades de glucocorticoides en respuesta a diferentes tipos de estrés físico o mental. En una persona con enfermedad de Addison, la producción de glucocorticoides no aumenta durante el estrés. Así, cuando sobreviven diferentes tipos de traumatismos, enfermedades u otros tipos de estrés, tales como intervenciones quirúrgicas, una persona es probable que precise urgentemente cantidades excesivas de glucocorticoides y, a menudo, deba recibir hasta 10 o más veces las cantidades normales de glucocorticoides para evitar la muerte.<sup>20</sup>

Esta necesidad crítica de glucocorticoides extra y la intensa debilidad asociada en momentos de estrés recibe el nombre de crisis adisoniana.<sup>6</sup>

En la crisis addisoniana a menudo las alteraciones de la función gastrointestinal son la primera manifestación de una insuficiencia suprarrenal. Los síntomas varían desde una ligera anorexia con pérdida de peso hasta la aparición fulminante de vómito, diarrea y dolor abdominal impreciso, a veces tan intenso como para confundirse con un abdomen agudo.

Los pacientes pueden tener cambios de personalidad, que habitualmente consiste en inquietud e irritabilidad excesiva. El refuerzo de las percepciones sensoriales gustativas, olfatorias y auditivas es reversible con el tratamiento. En las mujeres puede haber pérdida del vello axilar y púbico por ausencia de los andrógenos suprarrenales.<sup>8</sup>

Se debe tener en cuenta esta posibilidad que pacientes con shock hipovolémico que no responden a la administración de fluidos y catecolaminas, sobre todo si el paciente presenta hipoglucemia, hiperpigmentación, palidez, hiponatremia e hiperpotasemia. En la crisis pueden presentarse también náuseas, vómitos y dolor abdominal. Probablemente la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal aguda sea la retirada rápida de esteroides exógenos en pacientes con atrofia suprarrenal secundaria a la administración sistémica crónica de los mismos. Si existe sospecha diagnóstica, se debe realizar extracción para medición de cortisol plasmático y ACTH en el momento de la crisis, datos que posteriormente van a ser determinantes a la hora de emitir el diagnóstico.<sup>14</sup>

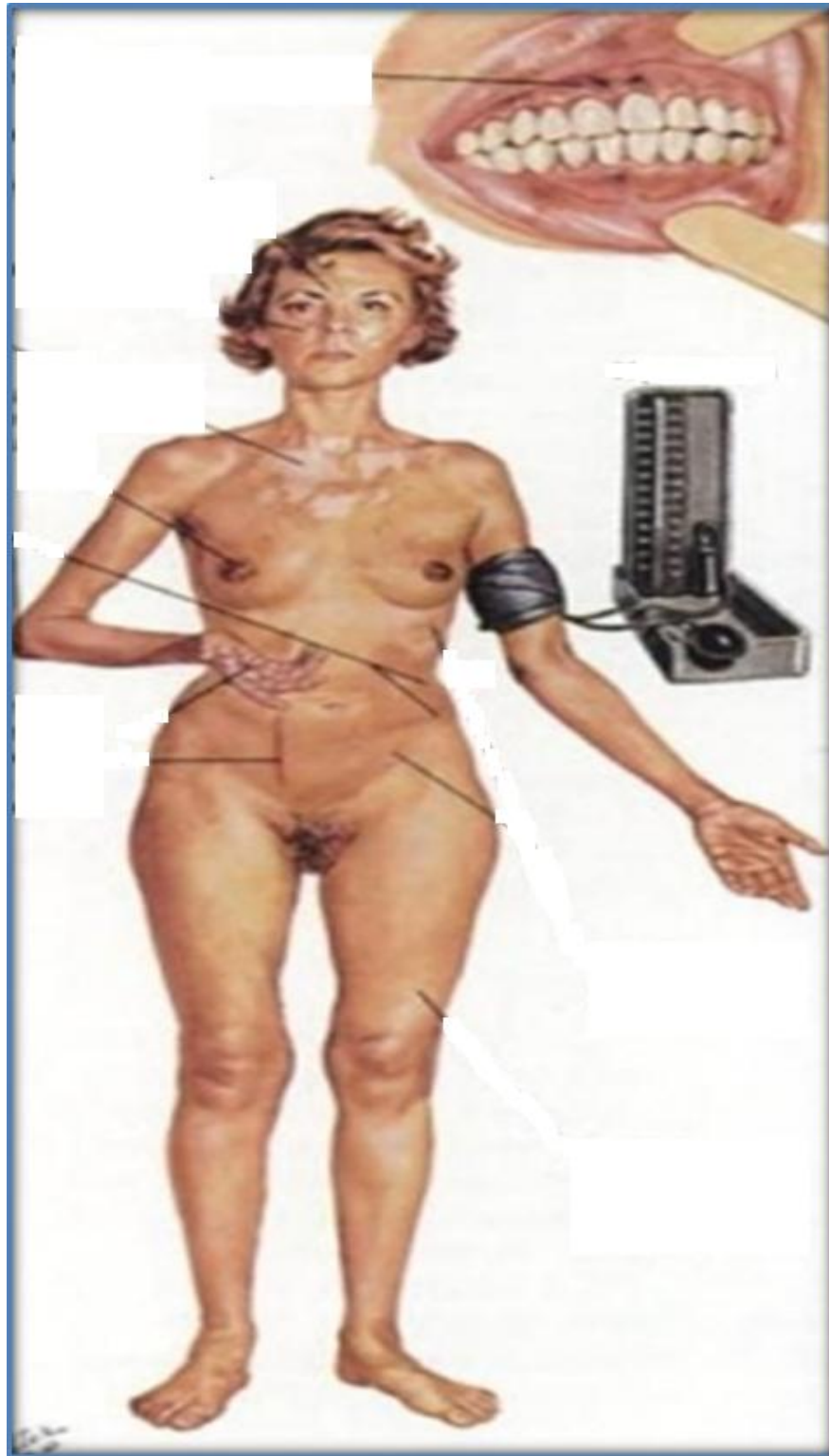


Figura 7. Manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Addison<sup>15</sup>



## 6.6. Pruebas de laboratorio

En las primeras fases de la destrucción gradual de las suprarrenales puede que no haya alteraciones evidentes de los parámetros sistémicos de laboratorio, pero la reserva suprarrenal está disminuida; es decir, aunque la secreción basal de esteroides sea normal, su elevación después de un estrés es inferior a lo normal.

Las siguientes son pruebas de laboratorio que se pueden realizar para diagnosticar la enfermedad de Addison.

**Relación Na/K en suero.** En la enfermedad de Addison, la deficiencia de aldosterona provoca una disminución en el nivel de sodio en el suero y un aumento en el potasio. Debido a la deshidratación concomitante, la determinación única del  $\text{Na}^+$  puede inducir a error. Sin embargo, el cálculo de la relación entre los dos iones cancela, en efecto, el factor de hemoconcentración y resulta, por ello, mucho más fiable. Normalmente, la relación es de 30 a 1. Cualquier descenso de valor, por insignificante que sea, apunta severamente a una enfermedad de Addison. (Figura 8)



Figura 8. Relación Na/K en suero<sup>15</sup>

**Efecto de la ACTH sobre el recuento directo de eosinófilos.** Este procedimiento de laboratorio relativamente sencillo, es una prueba del tipo del todo o nada para la reserva corticoadrenal, excluirá una posible insuficiencia corticosuprarrenal, pero no es significativo en cuanto al diagnóstico. Procedimiento: después de haber obtenido un recuento directo de eosinófilos, se inyectan por vía intramuscular 25 U de ACTH liofilizada y, después de 4 horas, se obtiene sangre para la segunda cuenta directa de eosinófilos.

Un descenso de un 50% o más excluye de modo definitivo la posibilidad de una insuficiencia corticosuprarrenal, ya que dicho descenso no se registra en la enfermedad de Addison. Sin embargo, tal descenso puede ser provocado por una eosinofilia alérgica o por la activación de la ACTH en individuos sensibilizados.

**Prueba de agua.** Esta prueba, basada en el efecto estimulante del cortisol sobre la filtración glomerular, constituye un probable ensayo exploratorio más simple y de más amplia difusión utilizado para determinar la insuficiencia suprarrenal. Procedimiento: El paciente en ayunas, después de orinar, bebe 1,500 ml de agua entre las 7:45 y las 8 horas, después de lo cual permanece en cama durante 5 horas, mientras se recolecta la orina que excreta. Si la muestra de 5 horas excede los 1,000 ml, puede excluirse la enfermedad de Addison, si el volumen es muy inferior, el diagnóstico es probable. El procedimiento puede entonces repetirse al día siguiente, 2 horas después de administrar una dosis de 100 mg de cortisol por vía oral. Si esta vez la orina excretada en 5 horas excede de los 1,000 ml el diagnóstico es definitivo, y queda excluidas la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal. (Figura 9)<sup>15</sup>

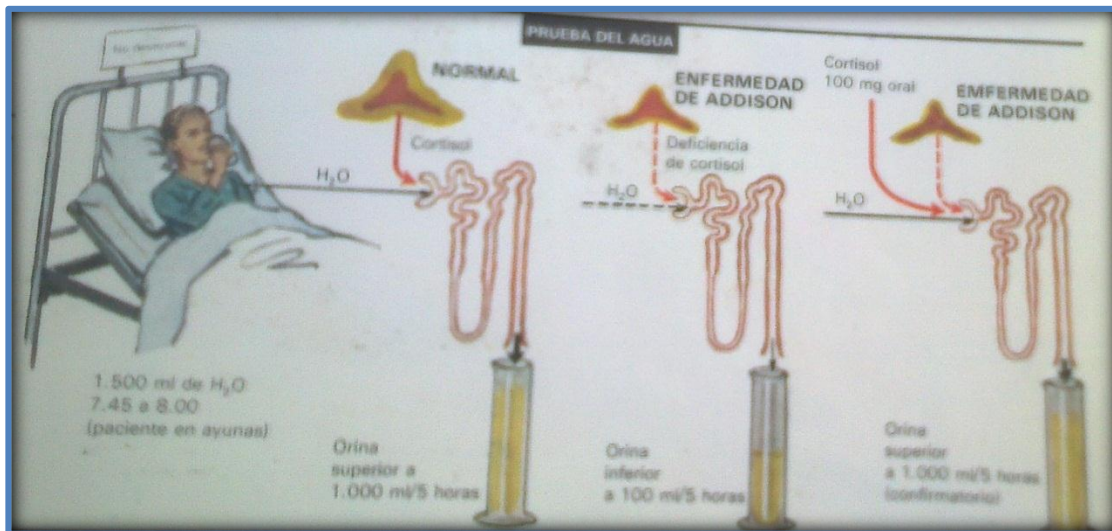


Figura 9. Prueba de agua<sup>15</sup>

**Prueba de la ACTH.** Esta constituye la prueba más sensible y específica de todas, ya que valora cuantitativamente la reserva funcional del cortisol y, repetida en días sucesivos, mide también la reserva funcional potencial. Por esto, puede revelar la enfermedad potencial de Addison en pacientes cuya producción basal todavía es normal. Procedimiento: Se administran un total de 25 ó 40 U de ACTH en 500ml de solución salina por vía intravenosa exactamente en 8 horas. El día antes del ensayo se recoge una muestra de orina de 24 horas, y cada día se repite el ensayo para determinar los niveles de 17-hidroxicorticoides, en la orina. Normalmente, el primer día del ensayo se observa un aumento normal de 3 a 5 veces en los niveles de los 17-hidroxicorticoides en la orina, con sucesivos y pequeños incrementos en días siguientes. Por lo contrario, los pacientes con enfermedad de Addison no presentan tal aumento o incluso muestran un ligero descenso en los 17-hidroxicorticoides en la orina. Esta prueba sirve también para diferenciar pacientes con enfermedad de Addison de los que padecen una deficiencia hipofisiaria de ACTH. (Figura 10)

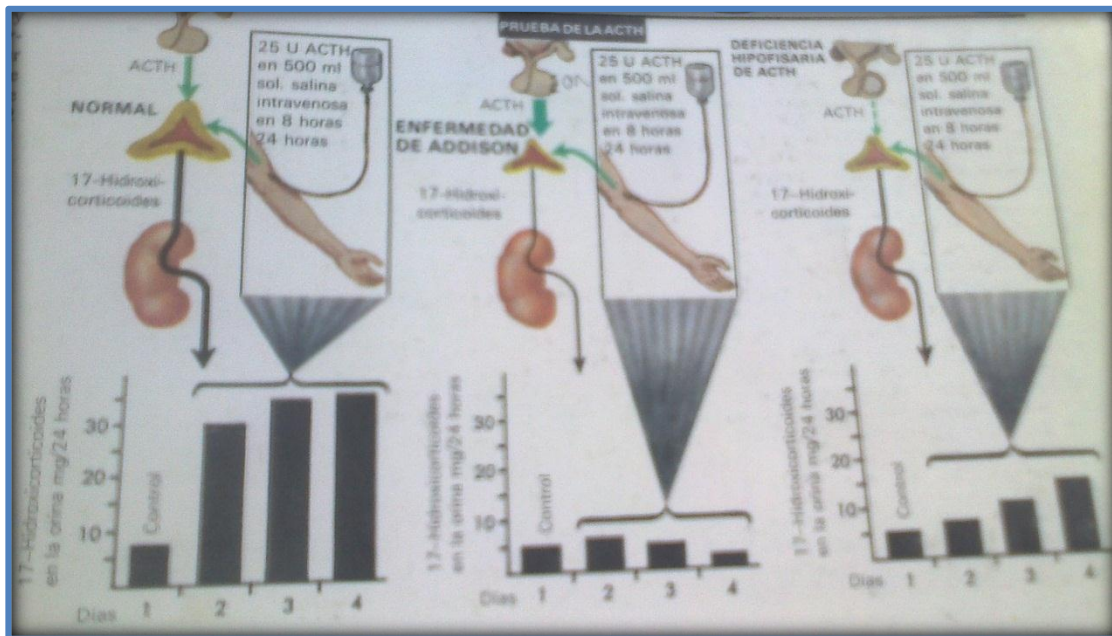


Figura 10. Prueba de ACTH <sup>15</sup>

**Diagnóstico inmunológico.** A continuación se presentan ciertos aspectos del diagnóstico inmunológico en el Addison autoinmune. La determinación de anticuerpos antiadrenales en pacientes asintomáticos indica riesgo de padecer la enfermedad. Unos niveles altos de ACTH con cortisol normal pudieran expresar una resistencia corticoadrenal en las primeras fases de la enfermedad autoinmune. El test estándar para detectar anticuerpos frente a la corteza adrenal (ACA) es a inmunofluorescencia indirecta, con una sensibilidad del 70% y una especificidad muy elevada en pacientes con adrenalitis autoinmune, más aún en pacientes con Addison en el seno de un SPA II (Síndrome Poliglandular Autoinmune Tipo II). Más recientemente se han ensayado técnicas que emplean anticuerpos frente a enzimas esteroideogénicas: 17a hidroxilasa (17aOHasa), 21 hidroxilasa (21OHasa), y citocromo P450 con escisión de la cadena lateral (citP450scc) (*Side Chain Clavage*); demostrando una mayor sensibilidad y especificidad, sobre todo en pacientes con una evolución de la enfermedad menor a 10

años. Este tipo de técnicas se encuentran en la actualidad en continuo cambio.

**Electrocardiograma.** Las más frecuentes alteraciones electrocardiográficas son ondas T planas o invertidas, bradicardia sinusal, alargamiento del QT y bajo voltaje. Aparece bloqueo AV de primer grado en el 20% de los pacientes. Los cambios debidos a hiperpotasemia son infrecuentes, los que más se repiten son ondas T altas, picudas y asimétricas, sobre todo evidenciables en las crisis addisonianas.

**Pruebas radiológicas para el diagnóstico Etiológico. Tomografía axial computarizada (TAC):** en el sistema nervioso central puede determinar invasión ósea o tumor hipofisario con calcificaciones como el craneofaringioma, u otras tumoraciones hipotalamohipofisarias. A nivel suprarrenal, la TAC detecta masas mayores de 1 cm y puede apuntar el diagnóstico de enfermedad granulomatosa como tuberculosis si existen zonas calcificadas. **Resonancia magnética nuclear:** en general tiene mayor sensibilidad para diagnosticar alteraciones suprarrenales o tumores cerebrales. También es más útil para evaluar las metástasis a distancia y la invasión vascular, y diferencia bien las hemorragias.<sup>13</sup>

## 6.7. Determinaciones hormonales basales

**Cortisol plasmático:** un valor entre 9 y 25 mg/dl de cortisol entre las 08:00 y las 09:00 horas es normal. Un nivel menor de 3 mg/dl se considera diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. En situaciones de estrés, el nivel de cortisol adecuado se sitúa por encima de 20 mg/dl, niveles por debajo de 5 mg/dl son insuficientes.

**Nivel plasmático de ACTH:** la determinación de ACTH coincidiendo con niveles bajos de cortisol puede permitir conocer la localización de la deficiencia, distinguiendo la insuficiencia primaria de la secundaria. Un valor inferior a 16 pg/ml diagnostica una insuficiencia del eje, y niveles superiores a 100 pg/ml son característicos de una insuficiencia primaria. Hay que tener en cuenta que la determinación de ACTH es dificultosa debido a la corta vida media de la ACTH y, además, puede no estar al alcance en todos los medios.

**Nivel plasmático de aldosterona:** la aldosterona está disminuida en los casos de insuficiencia suprarrenal primaria y se acompaña de un aumento de la actividad de renina plasmática. Es importante obtener esta determinación coincidiendo con la crisis suprarrenal (hiponatremia e hiperpotasemia).<sup>14</sup>

## 6.8. Diagnóstico

El diagnóstico se sustenta en la fuerte sospecha clínica, y aunque de debe confirmar con pruebas de laboratorio definitivas, el tratamiento no deberá ser retrasado por exámenes diagnóstico prolongados, ni por estudio auxiliares que pudieran conducir a mayor pérdida de volumen intravascular, deshidratación e hipotensión. Si en las situaciones agudas no se puede efectuar el diagnóstico rápido deberá instituirse el tratamiento y posteriormente se establece el diagnóstico.<sup>21</sup>

En situaciones de alta sospecha clínica de insuficiencia suprarrenal primaria el diagnóstico se hace con la prueba de estimulación de ACTH que evalúa la capacidad de reserva de las suprarrenales para producir esteroides. Este test mide directamente la integridad funcional de las glándulas suprarrenales e indirectamente la función del eje hipotálamohipofisario. Consiste en la administración de 250 mg de ACTH sintética, IV o IM y medir los niveles de cortisol a los 0, 30, y 60 minutos. Es normal una respuesta superior 18-20 mg/dl. La prueba tiene buena sensibilidad para la detección de insuficiencia suprarrenal primaria. Una respuesta inferior a 16 mg/dl diagnostica una insuficiencia suprarrenal y una respuesta superior a 22 mg/dl la descarta.<sup>14</sup>

En la insuficiencia suprarrenal primaria, la ACTH plasmática y los péptidos relacionados están elevados por la pérdida de la habitual relación de retroacción cortisol-hipotálamo-hipofisiis.<sup>8</sup>

## **6.9. Tratamiento**

El tratamiento de la enfermedad de Addison está dirigido al diferente requerimiento de paciente que pueden ser: la crisis addisoniana, tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Addison y

### **6.9.1. Tratamiento de la crisis addisoniana**

El tratamiento se deberá iniciar de inmediato si la sospecha de crisis addisoniana es fuerte, con dosis altas de glucocorticoides por vía intravenosa. Se corregirá el desequilibrio hidroeléctrico con soluciones salinas inicialmente. En caso de hipoglucemia, se administrara un concentrado de glucosa hipertónica y se agregan a las soluciones salinas concentrados de glucosa como medidas de sostén general y tratamiento del factor desencadenante y de los factores coexistentes.

En las crisis addisonianas, la pauta terapéutica será de 100 mg de hidrocortisona intravenosa cada 8 horas en tres litros de solución glucosalina, durante las primeras 24 horas. Si el progreso del paciente es satisfactorio y no hay complicaciones, la dosis se puede reducir a 50 mg cada 6 horas en el segundo día y después cambiar gradualmente a la vía oral y mantener la dosis hasta el cuarto o quinto día. Si existen condiciones severas concurrentes, se deberá mantener la dosis de 50 a 100 mg cada 6 horas hasta que se estabilicen las condiciones del paciente.<sup>21</sup>



## 6.9.2. Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Addison

El tratamiento de la enfermedad de Addison consiste en la sustitución hormonal de los glucocorticoides y mineralocorticoides que no se sintetizan. No debemos olvidar aumentar las dosis de glucocorticoides de manera profiláctica ante situaciones de estrés, como son infecciones, partos, cirugías, para evitar las crisis addisonianas. El tratamiento se realizará en pacientes sintomáticos, no en aquéllos en los que tan sólo se aprecian anormalidades hormonales. El fármaco de elección para el tratamiento sustitutivo del déficit hormonal es la hidrocortisona o la cortisona, que presentan un efecto dual, tanto glucocorticoide como mineralocorticoide. La dosis de mantenimiento es de 20-25 mg/día de hidrocortisona y 25-35 mg/día de cortisona, no olvidando la forma de administración fraccionada: 2/3 por la mañana y 1/3 por la tarde, emulando su ciclo circadiano. Pero la dosis se debe reducir paulatinamente a la mínima capaz de mantener al paciente asintomático (sin reducción de la fuerza física, etc.), con objeto de evitar los efectos adversos originados por el uso de corticoides. La alternativa terapéutica similar en resultados es la asociación de dexametasona (2,5-7,5 mg/día) o de prednisona (0,25-0,75 mg/día) con un mineralocorticoide, por ejemplo la fludrocortisona a dosis de 100 mg/día, pero que puede oscilar entre 50-200 mg/día (0,05-0,1 mg/día).

En los cuadros clínicos en los que no se pueda garantizar la absorción del 100% del fármaco, como en diarreas, etc., la dosis podría administrarse por vía intramuscular 50 mg cada 12 horas hasta su total recuperación. Hay que tener en cuenta que algunos fármacos pueden interferir el tratamiento, ya sea por inducción enzimática, con metabolización hepática más rápida (barbitúricos, fenilhidantoínas, rifampicina), por aumento de la transcortina, con disminución de los niveles de cortisol libre (estrógenos, anticonceptivos orales que contengan estrógenos), por incremento de su metabolización

(tiroxina) o por estimulación de la eliminación renal de potasio (anfotericina).<sup>19,13</sup>

### **6.9.3. Tratamiento de la enfermedad de Addison durante traumatismos, cirugías**

En procesos como infecciones o traumatismos importantes, el tratamiento será similar al de la crisis addisoniana, administrando hidrocortisona 100 mg intravenosos cada 8 ó 12 horas dependiendo de la gravedad. Luego, a los 3-5 días se pasa a cortisol por vía oral, por ejemplo 25 mg cada 6 horas. Por encima de 60 mg/día de hidrocortisona no es necesaria la administración de fludrocortisona. Una vez recuperado el paciente se debe volver a las dosis de mantenimiento.

En los casos en los que se ha producido una intervención quirúrgica, la pauta corticoidea será la siguiente: 100 mg de hidrocortisona cada 8 horas en tres litros de suero glucosalino desde una hora antes de la intervención y durante las primeras 24 horas; el primer día de postoperatorio la infusión será de 50 mg cada 12 horas en dos litros de glucosalino, y a partir del segundo día, si es posible, se pasará a 25 mg de hidrocortisona cada 6 horas por vía oral, con ingesta de líquidos a demanda, para posteriormente ir reduciendo la dosis a la de mantenimiento. Durante el embarazo, las dosis serán las mismas por vía oral y sólo se aumentarán durante los vómitos.<sup>13</sup>

## **7. MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE ADDISON**

### **7.1. Manifestaciones orales**

La pigmentación de las mucosas es un signo temprano y característico de la enfermedad. Las zonas pigmentadas son de color azulado negruzco y suelen afectar la mucosa de los carillos. Encías, paladar, lengua y labios pueden afectarse en forma similar; las manchas de los labios suelen ser multifocales, aunque pueden tener un carácter difuso. Llama la atención la presencia de atrofia alveolar y de movilidad relativa de los dientes en los enfermos de Addison. El odontólogo tiene a menudo ocasión de reconocer de un modo prematuro esta enfermedad progresiva de naturaleza peligrosa. En niños causa retraso de la erupción dentaria. Además puede causar candidosis.

### **7.2. Consideraciones Odontológicas**

Ya que los corticoides deprimen los mecanismos de protección del organismo, cuando un paciente bajo tratamiento prolongado con esteroides requiere cirugía bucal, debe considerarse el uso de antibióticos. Así mismo, la supresión de la respuesta inflamatoria por los corticoides puede encubrir los primeros síntomas de enfermedad y evitar un diagnóstico adecuado. Los pacientes que han tomado esteroides por dos o más semanas en dosis de 20 mg/día de cortisona o su equivalente, tal vez requieran de protección adicional con esteroides previos a una cirugía oral.

- Premedicación o profilaxis antibiótica: amoxicilina 2 gr 1 hora antes de la consulta odontológica.

• Tratamiento antibiótico: - Penicilina V 2.000.000 UI cada 6 horas durante 7 días.

- Amoxicilina 500 mg cada 8 horas durante 7 días.

Además se debe tener las siguientes consideraciones:

- Realizar un evaluación médica y odontológica completa
- Planear provisionalmente un nuevo tratamiento y consultar a su médico antes de iniciarlo.
- Medidas para control del estrés pues estos pacientes tienen disminución de la tolerancia al mismo y puede producirse una crisis aguda.
- Eliminación de focos sépticos pues estos pacientes serán sometidos a medicación con esteroides.
- Toma de la presión arterial al inicio de cada cita.

Dado que los pacientes con enfermedad de Addison no pueden adaptarse al estrés de una forma normal, sus niveles hemáticos de esteroides deben incrementarse con la administración de corticoides antes, durante y posiblemente después de la situación de estrés. La elección del régimen terapéutico depende de la evaluación médica del estado físico del paciente y de la evaluación odontológica del estrés asociado al tratamiento previsto.

### **7.3. Tratamiento de la enfermedad de Addison en el consultorio dental**

La crisis addisoniana es una situación de urgencia vital. El tratamiento eficaz de esta situación requiere que el cirujano dentista siga los pasos del soporte vital básico y que administre al paciente glucocorticoides. El paciente con enfermedad de Addison está en peligro inmediato debido a la deficiencia

de glucocorticoides, la depleción de líquidos extracelulares y la hipercalcemia. El tratamiento se basa en la rápida correlación de estos pasos.<sup>24</sup>

### **PACIENTE CONSCIENTE**

1. Interrumpir el tratamiento odontológico.
2. Colocar al paciente: cómodamente, si se está asintomático; en posición supina y con los pies elevados, si tiene síntomas.
3. Controlar signos vitales.
4. Solicitar ayuda médica.
5. Obtener el equipo de urgencia y el oxígeno.
6. Administrar glucocorticoides, si están disponibles y se existe una historia de insuficiencia suprarrenal.
7. Tratamiento adicional: Realizar soporte vital básico, en caso de ser necesario. Administrar corticoides, en caso de ser necesario. Canalizar vía intravenosa (IV).

### **PACIENTE INCONSCIENTE**

1. Reconocer la inconciencia.
2. Colocar al paciente en posición supina y con los pies elevados.
3. Realizar soporte vital básico, en caso de ser necesario.
4. Realizar tratamiento definitivo: Obtener el equipo de urgencia y el oxígeno. Solicitar ayuda médica. Valorar la historia médica. Administrar corticoides. Canalizar IV, si fuera posible.
5. Derivar al hospital

## 8. CONCLUSIONES

1) La insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison es una enfermedad bastante rara, siendo sus causas más frecuentes la autoinmunitaria y la infección como la tuberculosis.

2) Destacar la importancia de la historia clínica y ante la sospecha de enfermedad de Addison en una paciente con hiperpigmentación de piel y mucosas generalizada, el Cirujano Dentista tiene que tener visión global del paciente, para poder llegar al diagnóstico.

3) Crear vías de comunicación entre el Cirujano Dentista y el Endocrinólogo para conseguir un adecuado nivel en la atención al paciente, ya que la enfermedad de Addison o insuficiencia suprarrenal primaria representa un reto para cualquier médico por que se puede complicar una visita al odontólogo y generar una urgencia.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dvorkin A. Mario, Cardinali P. Daniel. Best&Taylor Bases. Fisiológicas de la Práctica Médica. 13ª edición. Buenos Aires. Medica Panamericana. 2003.
2. Moore Keith, Dalley Arthur. Anatomía con orientación clínica. España. Ediciones Wolter Klumer. 2009
3. <http://www.medindia.net/patients/patientinfo/addisons-disease.htm>  
Revisada el 30 Septiembre 2012
4. <http://es.dreamstime.com/fotos-de-archivo-la-gl%C3%A1ndula-suprarrenal-image25923053> Revisada el 1 de octubre de 2012
5. Bennet Laude, Plum Fled. Cecil Tratado de Medicina Interna. 20ª edición. México. McGRaw Hill Interamericana. 1998.
6. Guyton Artur C, Hall Jonh E. Tratado de Fisiología Médica. 12ª edición. España. El sevier saunders. 2011.
7. <http://www.fastbleep.com/medical-notes/endocrine-and-breast/23/63/407>  
Revisada el 13 de octubre de 2012
8. Fauci Anthony, Braunwald. Principios de Medicina Interna Harrison. 17ª edición. China. McGRaw Hill. 2008
9. Porh Matton Carl. Fundamentos en al fisiopatología. 3ª edición. España. Ediciones Wolter Klumer. 2010.
10. Macphee Stephen, Lingappa R.V. Vishwanath, Ganong William. Fisiología Médica: Una introducción a la Medicina. México. Manual Moderno. 2003.
11. Ganong William Francis. Fisiología Médica. 23ª edición. México. McGRaw Hill Interamericana. 2010
12. <http://preujct.cl/biologia/curtis/libro/c43c.htm> Revisada el 13 octubre 2012.

13. Candel González F. J., Matesanz David M., Candel Monserrate I. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria: Enfermedad de Addison. An. Med. Interna Madrid. 2001 Sep]; 18(9): 48-54.
14. Rica I, Grau G, Vela A. Insuficiencia suprarrenal. Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:166-76
15. Netter Frank. Sistema Endocrino y Enfermedades Metabólicas Colección de Ilustraciones Médicas. Tomo IV. Masson Salvat Medicina. 1993.
16. Armando Rojo Enríquez, Julia Méndez, Alejandro Díaz Borjón. Enfermedad de Addison. Un reto diagnóstico. ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES. Volumen 7, No. 2, abril-junio 2009.
17. Cotran Ramzin, Kumar Vinay, Collins Tucker. Robbins Patología Estructural y Funcional. 6ª edición. [McGraw Hill Interamericana. México.](#)
18. Franco J. Vallejo, Lucy García R., Luis Fernando Medina, Claudia Juliana Díaz. Síndrome antifosfolípido secundario a lupus eritematoso sistémico en un hombre. PRESENTACIÓN DE CASO. REVISTA COLOMBIANA DE REUMATOLOGÍA VOL. 13 No. 1, Marzo 2006, pp. 91-95 © 2005, Asociación Colombiana de Reumatología
19. Oswaldo Martínez-Guzmán, Marco Pedro Hernández-Abrego, Cristina Villanueva-Mendoza. Síndrome de Allgrove: reporte de un caso. Bol Med Hosp Infant Mex. Vol. 66, enero-febrero 2009
20. G Muñoz A, Oñate J, Mañé JM, Rubio I, Fernández R, Barceló JR, López Vivanco G. Crisis Addisoniana como primera manifestación de insuficiencia suprarrenal en paciente diagnosticado de cáncer de pulmón. An Med Interna (Madrid) 2001; 18: 35-37.
21. Gutiérrez Lizardi Pedro. Urgencias Médicas en odontología. [McGraw Hill Interamericana. México. 2005.](#)
22. Fernández Serrano, I. Collado Sáiz y F.J. del Cañizo Gómez. Insuficiencia suprarrenal primaria como primera manifestación de un síndrome pluriglandular autoinmune. SEMERGEN 2005;31(1):31-4
23. Acle Santiago, Añón Ximena, Danza Álvaro, Pisabarro Raúl. Enfermedad de Addison como presentación de un síndrome pluriglandular autoinmune tipo 2. Arch Med Int. 2011 Dic; 33(3): 65-69..
24. Malamed Stanley F. Urgencias Médicas en la Consulta Dental. 4ª edición. Mosby/Doyma Libros. España. 2004.