



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LA LITERATURA DE  
LA GLÁNDULA SUPRARRENAL: PROYECTO PAPIME  
PE212119.

**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:

GUADALUPE MONSSERRAT MÁRQUEZ GÓMEZ

TUTORA: Mtra. ROSA ISELA LUPERCIO LUNA



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.

Este trabajo se lo dedico con todo mi corazón a mis padres, José Alejandro Márquez Pérez y María Guadalupe Gómez Casillas. Este logro es gracias a ustedes, a sus enseñanzas, a su amor incondicional, a su trabajo y esfuerzo. Gracias por apoyarme en todos los momentos de mi vida, por creer en mí y esforzarse todos los días para que pudiera concluir mis estudios, por sus desveladas, por su apoyo, motivación y por su paciencia. Gracias a su educación y amor, estoy segura de que estarán orgullosos de la profesionalista que formaron. Son los mejores padres que alguien podría tener y mi gran ejemplo a seguir, las palabras jamás serán suficientes para agradecerles y decirles cuanto los amo.

A mi hermano, Johan, por ser mi compañero de vida y mi orgullo, porque me inspiras cada día a ser una mejor persona y una buena profesionalista, te agradezco por todo tu amor, por tus asesorías en la tesis y en la vida, por tus consejos, por las risas y alegrías que me das a diario, no sé qué haría sin ti.

A mi novio, Ulises, por ayudarme a creer en mí, por apoyarme y motivarme en los momentos difíciles que se presentaron en esta etapa, por los fines de semana y días libres revitalizantes, por ayudarme con la realización de este trabajo, pero, sobre todo, por toda la felicidad y amor que me has brindado, te agradezco por caminar conmigo durante esta etapa y por iniciar juntos otras nuevas.

A mis amigos, Karina Hernández, Luis Angulo y Gibran Hernández, por todos los momentos increíbles que pasamos juntos en la Facultad y fuera de ella. A Kary, gracias por ser mi mejor amiga, por estar siempre conmigo, por tenerme paciencia y por todo tu cariño, gracias por motivarme día a día, por soportar mis momentos de ansiedad y mantenerme tranquila. A Luis, por hacerme reír todos los días, por cantar conmigo en las horas libres, por estar

conmigo en toda la carrera. A Gibran, por cuidarme mucho, porque a pesar de no vernos muy seguido este último año, estuviste siempre para mí.

A mi tutora, Mtra. Rosa Isela Lupercio Luna, por confiar en mí y por todos los conocimientos que me aportó a lo largo de la carrera, por su apoyo, consejos personales y cariño.

A la C.D. María Eugenia Rodríguez Sánchez por su interés por la enseñanza y por dedicarnos su tiempo y apoyo para la realización de este trabajo.

A la Facultad de Odontología y a la Universidad Nacional Autónoma de México, a los profesores que compartieron sus conocimientos conmigo y que están comprometidos con su labor, por darme las herramientas para poder ejercer mi profesión y por las oportunidades que me brindaron.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>8</b>
<b>OBJETIVO</b> .....	<b>9</b>
<b>CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL</b> .....	<b>10</b>
<b>CAPÍTULO 2 ANATOMÍA MACROSCÓPICA DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL</b> .....	<b>16</b>
2.1 Localización, configuración externa y relaciones anatómicas .....	16
2.2 Vascularización, inervación y linfáticos .....	19
2.2.1 Arterias y venas .....	19
2.2.2 Vasos linfáticos e inervación .....	20
<b>CAPÍTULO 3 ANATOMÍA MICROSCÓPICA DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL</b> .....	<b>22</b>
3.1 Corteza suprarrenal .....	22
3.1.1 Zona glomerular .....	23
3.1.2 Zona fasciculada .....	24
3.1.3 Zona reticular .....	25
3.2 Médula suprarrenal .....	26
3.2.1 Células cromafines .....	26
<b>CAPÍTULO 4 EMBRIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL</b>	<b>28</b>
<b>CAPÍTULO 5 INTRODUCCIÓN A LA FISIOLOGÍA CELULAR DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL</b> .....	<b>32</b>
5.1 Transporte hormonal .....	34
5.2 Actividad de los receptores hormonales .....	35
5.3 Mecanismos de acción hormonal .....	36

<b>CAPÍTULO 6 REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE HORMONAS ESTEROIDEAS .....</b>	<b>39</b>
6.1 Generalidades del sistema hipotalámico-hipofisario .....	39
6.2 Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal .....	41
6.2.1 Hormona liberadora de corticotropina .....	43
6.2.2 Corticotropina .....	43
6.2.3 Ritmo circadiano .....	44
6.3 Sistema renina-angiotensina-aldosterona .....	45
<b>CAPÍTULO 7 ESTEROIDOGÉNESIS .....</b>	<b>49</b>
7.1 Biosíntesis de aldosterona.....	52
7.2 Biosíntesis de cortisol .....	54
7.3 Biosíntesis de andrógenos suprarrenales .....	55
<b>CAPÍTULO 8 GLUCOCORTICOIDES, MINERALOCORTICOIDES Y ANDRÓGENOS SUPRARRENALES .....</b>	<b>56</b>
8.1 Transporte plasmático de cortisol, aldosterona y dehidroepiandrosterona .....	56
8.2 Metabolismo de cortisol, aldosterona y dehidroepiandrosterona	57
8.3 Aldosterona: mecanismo de acción y sus acciones fisiológicas en el organismo .....	58
8.4 Cortisol: mecanismo de acción y sus funciones en el organismo	60
8.4.1 Corticosteroides sintéticos.....	63
8.5 Andrógenos suprarrenales: acciones fisiológicas en el organismo .....	66
<b>CAPÍTULO 9 MÉDULA SUPRARRENAL Y CATECOLAMINAS .....</b>	<b>67</b>
9.1 Síntesis de catecolaminas .....	70

<b>CAPÍTULO 10 INSUFICIENCIA SUPRARRENAL .....</b>	<b>73</b>
10.1 Definición .....	73
10.2 Tipos de insuficiencia suprarrenal .....	73
10.3 Insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison ...	73
10.3.1 Causas de la insuficiencia suprarrenal primaria .....	74
10.4 Insuficiencia suprarrenal secundaria .....	77
10.4.1 Causas de la insuficiencia suprarrenal secundaria o central .....	77
10.5 Manifestaciones clínicas de la insuficiencia suprarrenal .....	79
10.6 Diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal .....	81
10.6.1 Determinaciones hormonales basales .....	82
10.6.2 Pruebas dinámicas .....	83
10.7 Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal .....	86
10.7.1 Manejo de la crisis suprarrenal .....	86
10.7.2 Tratamiento en la insuficiencia suprarrenal crónica .....	87
10.7.3 Monitoreo y educación al paciente con insuficiencia suprarrenal.....	89
<b>CAPÍTULO 11 SÍNDROME DE CUSHING .....</b>	<b>91</b>
11.1 Definición .....	91
11.2 Etiopatogenia .....	91
11.2.1 Síndrome de Cushing dependiente de corticotropina .....	92
11.2.2 Síndrome de Cushing independiente de corticotropina.....	92
11.3 Manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing.....	93

11.4 Diagnóstico del síndrome de Cushing .....96

    11.4.1 Pruebas de escrutinio .....97

    11.4.2 Pruebas de localización .....98

11.5 Tratamiento del síndrome y enfermedad de Cushing ..... 101

    11.5.1 Cirugía ..... 102

    11.5.2 Radioterapia ..... 102

    11.5.3 Tratamiento farmacológico ..... 103

**CONCLUSIONES .....105**

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..... 107**



## INTRODUCCIÓN

Las glándulas suprarrenales son parte fundamental del sistema endocrino ya que la síntesis y secreción de sus hormonas permiten mantener la homeostasis del organismo.

Esta actualización y revisión de la literatura de la glándula suprarrenal ofrece al alumno de primer año información sintetizada acerca de las áreas de embriología, histología, anatomía y fisiología de la glándula suprarrenal, así como sus principales trastornos y tratamiento, teniendo como objetivo, que él alumno pueda integrar los conocimientos para su asimilación, comprensión y aplicación en módulos consecutivos y en su práctica profesional.

Los procesos fisiológicos que ejercen estas glándulas, la acción y el funcionamiento de los corticosteroides en el organismo son complejas, con la asimilación de los conocimientos, el alumno podrá recolectar información clave en la historia clínica para identificar enfermedades de las glándulas suprarrenales y lo más importante estará preparado para el manejo de las emergencias en el consultorio dental.

La insuficiencia suprarrenal y el síndrome de Cushing, aunque de baja incidencia a nivel mundial, representan un reto diagnóstico y múltiples problemas de salud en el paciente, que pueden llegar a incapacitarlo y disminuir su calidad de vida. Existen manifestaciones clínicas en etapas tempranas que el odontólogo puede identificar antes que el médico general o el mismo paciente, estas pueden orientar a un diagnóstico precoz. Esta revisión ofrece las herramientas necesarias para que el alumno pueda identificar y orientar al paciente acerca de estos trastornos.

## **OBJETIVO**

Recopilar información actualizada de las diferentes áreas del conocimiento como anatomía macroscópica y microscópica, embriología y fisiología de la glándula suprarrenal, así como de sus principales trastornos de manera simplificada que sirva de apoyo para el aprendizaje acelerado, simplificado y significativo de los alumnos de segundo semestre del módulo de morfofisiología.

## **CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL**

A pesar de ser fundamentales para el funcionamiento óptimo del organismo, las glándulas suprarrenales pasaron mucho tiempo desapercibidas por el ser humano. Las primeras observaciones del cuerpo humano y sus estructuras fueron realizadas por anatomistas, entre ellos, Claudius Galeno (130-201 a.C.), padre de la medicina, quien fue el primero en observar a la glándula suprarrenal, describiéndola únicamente como "carne suelta sobre el riñón izquierdo".<sup>1</sup>

En 1563, Bartolomeo Eustachius (1520-1574), escribe en uno de sus tomos llamado "Opúscula Anatómica", una extensa descripción anatómica de las glándulas suprarrenales y las denomina como "glandulae renibus incumbentes". Este texto fue publicado hasta el año de 1714 por Lancisi, ya que la inquisición católica, prohibió a Estachius la publicación de sus tomos.<sup>2</sup>

Unos siglos más tarde, el anatomista danés, Caspar Bartholin (1585-1629), describe a la glándula suprarrenal como "un órgano lleno de bilis negra", por el aspecto de la médula suprarrenal y la probable autolisis post mortem. También Georges Cuvier (1769-1832) hace aportaciones al estudio de la glándula suprarrenal, identificando y describiendo las dos partes principales que la componen, la corteza y la médula suprarrenal.<sup>3</sup>

En el siglo XIX, Thomas Addison (1793-1860), realiza autopsias a pacientes con anemia perniciosa y encuentra cambios significativos en las glándulas suprarrenales. A estos pacientes los describe con despigmentación en algunas superficies de la piel, entre ellas: cara, cuello, extremidades superiores y zonas flexoras. Además, realiza anotaciones de los síntomas que presentaban como debilidad e irritabilidad gástrica (figura 1).<sup>3</sup>



*Figura 1 Dibujo de un paciente con enfermedad de Addison, descrito por Thomas Addison.*

En 1849, escribe una monografía llamada "Sobre los efectos constitucionales y locales de la enfermedad de la cápsula suprarrenal", donde describe la enfermedad de Addison, que, gracias a su aportación, lleva su nombre hasta nuestros días. <sup>1,3</sup>

Charles-Edouard Brown-Sequard (1817-1894), padre de la neurología, basado en el trabajo de Addison, realiza adrenalectomías y comprueba que las glándulas suprarrenales son vitales para la supervivencia del ser humano gracias a las sustancias que secreta. <sup>1,3</sup>

En 1895, Luigi de Crecchio, profesor de Medicina Legal en la Universidad de Nápoles, realiza la autopsia de Giuseppe Marzó, quien fue el primer caso documentado de una hiperplasia suprarrenal congénita. El cadáver era de un hombre que presentaba pene de 10 cm de largo, ovarios, útero y trompas de Falopio. <sup>1</sup> Figura 2



*Figura 2 Dibujo de Guiseppe Marzo.*<sup>3</sup>

Guiseppe Marzó fue declarado mujer al nacer, pero, a los cuatro años se le designó el sexo masculino por las características externas que presentaba.<sup>3</sup>

Jokichi Takamine (1854-1922), en 1901 pudo aislar y patentar por primera vez la primera neurohormona, adrenalina. En 1930, Swingle y Pfiffner, y Hartman & Brownell, administraron extractos de corteza suprarrenal y solución salina para mantener con vida a animales adrenalectomizados.<sup>3</sup>

Después, Harvey Cushing (1869-1939), en 1932, describe tumores hipofisarios e introduce el término síndrome de Cushing, sin embargo, no establece una relación de esta patología con la glándula suprarrenal. En 1950, Julius Bauer (1887–1977) propone el término de enfermedad de Cushing para el trastorno relacionado con tumores hipofisarios.<sup>1</sup>

Hans Selye (1907-1982), padre de la investigación sobre la respuesta al estrés, hizo hallazgos importantes en 1946 acerca del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y utilizó por primera vez los términos mineralocorticoide

y glucocorticoide para describir a las sustancias encargadas de las funciones necesarias para la supervivencia.<sup>3</sup>

Heinrich Wieland (1877-1957) y Adolph Windaus (1876-1959) ganaron el premio Nobel de Química por su aportación acerca de la estructura de ácidos biliares y colesterol. Sin embargo, la estructura del colesterol resultó errónea y no fue sino hasta 1939, cuando Leopold Ruzicka (1887-1956) y Adolf Butenandt (1903-1995) corrigieron la estructura y ganaron el Premio Nobel de Química.<sup>3</sup>

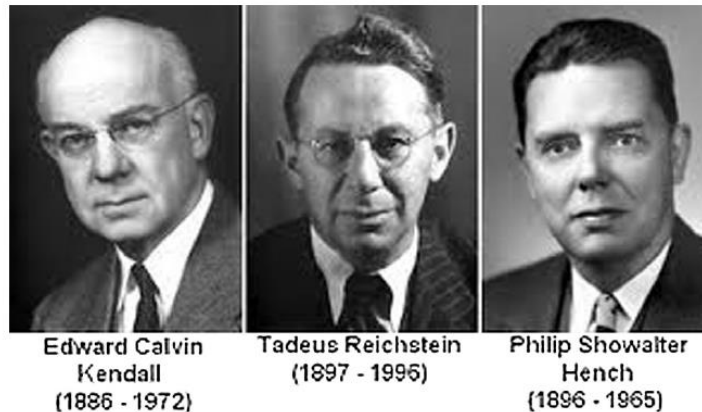
En 1915, Edward Kendall (1886-1972) en la clínica Mayo, aisló la primera hormona suprarrenal. Kendall, realizó extracciones de compuestos orgánicos suprarrenales de bovinos y los administró a pacientes con insuficiencia suprarrenal, que no se podían controlar únicamente con la ingesta de sodio y vio que sus síntomas mejoraban.<sup>3</sup>

Algunos grupos de químicos también querían hacer aportaciones al estudio de la glándula suprarrenal, aislando extractos de esta. Los grupos estaban compuestos por Pfiffner y Wintersteiner en la Universidad de Colombia, Cartland y Kuizenga en Upjohn, Inc y Tadeus Reichstein en Zurich.<sup>3</sup>

Pfiffer y Wintersteiner en 1936, aíslan una hormona y la denominan compuesto E, lo que hoy conocemos como cortisona. Al mismo tiempo, el grupo de Reichstein también consigue aislar compuesto E y ambos grupos concluyen que es un compuesto inactivo. Poco después, Reichstein realiza observaciones en derivados cetónicos de compuestos suprarrenales, y llega a la conclusión de que las hormonas adrenocorticales son esteroides. Tiempo después, todos estos grupos de investigación comenzaron a aislar diferentes hormonas: compuesto B (hoy corticosterona), compuesto A (hoy 11-deshidrocorticosterona) y compuesto F (hoy cortisol).<sup>3</sup>

En 1935, Edward Kendall y Philip Hench (1896-1965), reumatólogo de la clínica Mayo, empezaron a trabajar juntos después de que Hench administrara a sus pacientes cortisona para el tratamiento de alergias y artritis.

En 1950, recibieron el Premio Nobel por su estudio de esteroides suprarrenales (figura 3).<sup>3</sup>



*Figura 3 Retrato de los pioneros en la investigación de las hormonas corticosteroides.*

La investigación de la esteroidogénesis continuó con los trabajos de Lawson Wilkins (1896-1965) y Frederic Bartter (1914-1983) que publicaron informes y artículos acerca de la eficacia de los corticosteroides en el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita, dando lugar a la investigación de defectos enzimáticos como el de la 11-hidroxilasa.<sup>3</sup>

En 1958, Omura y Sato, descubrieron una hemoproteína a la que denominaron citocromo P-450. En 1954, luego de varios intentos para su aislamiento, Stone y Hechter, logran demostrar el papel de la corticotropina en la conversión de colesterol a pregnenolona y, en 1956, Paul H. Bell, logra estabilizar completamente la secuencia de la corticotropina obtenida de un cerdo, logrando así, la síntesis de corticotropina sintética que se usa hoy en día.<sup>3</sup>

Mientras tanto, Elwood Jensen, logra demostrar que las hormonas esteroides se acumulan en el citoplasma y después llegan al núcleo. Con esto concluye

que existen receptores encargados de la transportación de las hormonas hacia el núcleo de las células efectoras.<sup>3</sup>

En 1977, Roger Guillemin (1924 – presente) y Andrew Schally (1926 - presente) ganan el premio Nobel por sus resultados en la caracterización, aislamiento y secuencia de la hormona liberadora de tirotrópina y de la hormona liberadora de corticotropina, además de sus receptores.<sup>3</sup>

La investigación acerca de los citocromos y actividades de las proteínas, continuaron durante finales del siglo XX y durante el siglo XXI. Gracias al avance tecnológico en clonación molecular, se pudo determinar la naturaleza de otras hormonas, enzimas y otros elementos que conforman la esteroidogénesis.<sup>3</sup>

La primera enzima esteroidea que pudo clonarse fue el CYP11A1 por Morohashi en 1984. Finalmente, en 1986, Pon y sus colaboradores, lograron identificar una de las más importantes proteínas reguladoras de la esteroidogénesis en la mitocondria, la proteína StAR.<sup>3</sup>

Gracias al trabajo en conjunto de anatomistas, fisiólogos, químicos, biólogos, médicos e investigadores a lo largo de la historia, podemos conocer la importancia y la complejidad de la glándula suprarrenal y su relación con los procesos biológicos del ser humano, estableciendo diagnósticos y alternativas en el tratamiento de patologías suprarrenales.



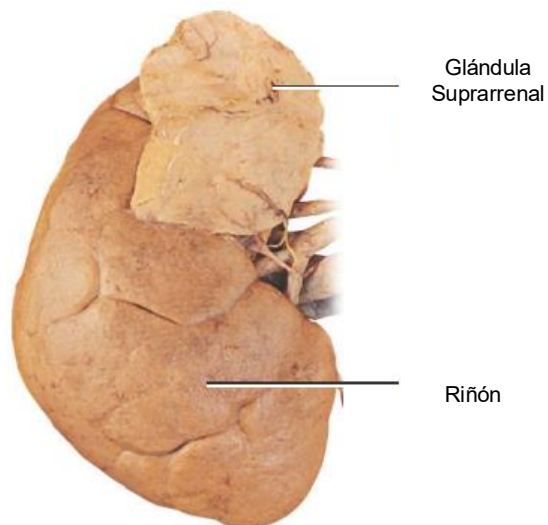
## CAPÍTULO 2 ANATOMÍA MACROSCÓPICA DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

### 2.1 Localización, configuración externa y relaciones anatómicas

Las glándulas suprarrenales se encuentran en el espacio retroperitoneal de la cavidad abdominal. Se relacionan en su parte posterosuperior con el abdomen, por debajo y delante del diafragma y por su superficie cóncava descansan sobre los polos superiores de los riñones, a ambos lados de la columna vertebral, entre las vértebras D11 y L1. <sup>4</sup>

Las glándulas suprarrenales miden alrededor de 1 cm de grosor, aproximadamente 3 cm de largo por 2.5 cm de ancho, y pesan entre 3 y 6 gr. Por la conformación del parénquima, poseen un color amarillo-grisáceo o rojo parduzco y tienen una apariencia lobulada. <sup>5</sup>

Tienen diferencias mínimas en su forma anatómica, la glándula suprarrenal derecha posee una forma triangular y aplanada, mientras que la glándula suprarrenal izquierda posee una forma semilunar (figura 4). <sup>6</sup>



*Figura 4 Glándula suprarrenal contigua al riñón derecho.*

A continuación, se muestran las glándulas suprarrenales normales en el adulto. La glándula suprarrenal derecha tiene una forma piramidal, mientras que la glándula suprarrenal izquierda tiene una forma alargada (figura 5).<sup>7</sup>



*Figura 5 Glándulas suprarrenales derecha e izquierda normales en el adulto.*

Cada glándula suprarrenal está contenida dentro de una cápsula adiposa y están unidas por tejido conectivo laxo. Además, contiene fascias y láminas suprarrenales que las separan de otros espacios, que se describen a continuación.<sup>8</sup>

- Fascia prerrenal. Llega al interior de la glándula suprarrenal y asciende en dirección al diafragma.
- Fascia retrorrenal. Se localiza por detrás de la glándula suprarrenal y asciende en dirección al diafragma.
- Fascia interrenosuprarrenal. Esta interpuesta entre la glándula suprarrenal y el riñón, por lo que estos permanecen virtualmente separados.
- Lámina superomedial. Se relaciona en su ápice con el origen de la arterial suprarrenal superior en la arteria frénica inferior.

- Lámina suprarrenal medial. Contiene la vena central que emerge para terminar en la cara posterior de la vena cava inferior.
- Ligamento suprarrenocava: Contiene a la arteria suprarrenal media y las une con la vena cava inferior y la aorta.
- Lámina posteromedial: Fija la glándula suprarrenal al nervio esplácnico mayor y al plexo celíaco.<sup>8</sup>

Para su estudio, se consideran las siguientes caras: anterior, posterior y renal, además de un borde medial. Éstas se diferencian entre la glándula suprarrenal derecha e izquierda.<sup>5</sup>

La cara anterior de las glándulas suprarrenales está orientada lateralmente. Aquí podemos encontrar un surco denominado *hilio*, en donde emergerán grandes vasos sanguíneos. La glándula suprarrenal derecha está relacionada ventralmente con el hígado, mientras que la glándula suprarrenal izquierda se relaciona con el páncreas, vasos esplénicos y con el borde posterior del bazo, además, está totalmente recubierta por el peritoneo.<sup>5</sup>

En su cara posterior, se relaciona con el diafragma por los ligamentos arqueados medial y lateral y por medio de éste, con el receso costofrénico de la pleura.<sup>5</sup>

La cara renal se encuentra adaptada a la superficie del riñón, lo que le confiere una apariencia deprimida. En su parte inferior, alcanza el pedículo renal y se une al riñón por medio de la fascia interrenosuprarrenal.<sup>5</sup>

El borde medial de la glándula suprarrenal derecha se relaciona con la vena cava inferior, mientras que la glándula suprarrenal izquierda tiene proximidad con la aorta.<sup>5</sup>

Las glándulas suprarrenales están divididas a su vez en dos áreas bien definidas: la corteza y la médula suprarrenal.<sup>9</sup>

La corteza suprarrenal constituye un 90% del volumen de la glándula, se encuentra por debajo de la cápsula y secreta corticoesteroides (mineralocorticoides, corticoesteroides y andrógenos). Mientras que la médula suprarrenal constituye el 10% del volumen restante, se encuentra debajo de la corteza suprarrenal y secreta catecolaminas. <sup>9</sup>

## **2.2 Vascularización, inervación y linfáticos**

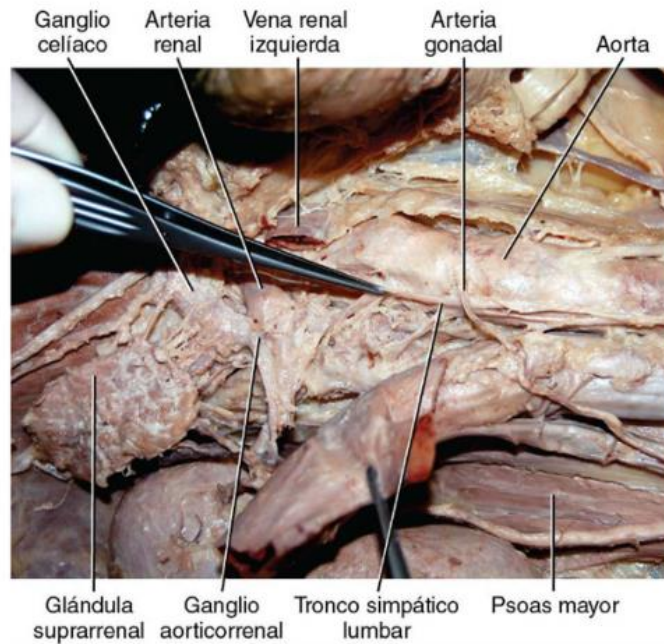
### **2.2.1 Arterias y venas**

Las glándulas suprarrenales poseen un aporte sanguíneo importante. Cada una de ellas recibe tres arterias de diferentes orígenes, además de arterias suprarrenales accesorias. <sup>8</sup>

- Las arterias suprarrenales superiores se originan de la arteria diafragmática o frénica inferior, se ramifican y cubren la parte superior de la glándula. <sup>8</sup>
- Las arterias suprarrenales medias se originan de la aorta abdominal, llegan a la cara medial de la glándula y a través de sus ramificaciones, la penetran a través del hilio. <sup>8</sup>
- Las arterias suprarrenales inferiores se originan de la arteria renal, llegan al ángulo inferomedial de la glándula y se caracterizan por ser las arterias suprarrenales con mayor volumen. <sup>8</sup>
- Las arterias suprarrenales accesorias provienen de varios sitios, entre ellos, las arterias lumbares, renales, testiculares o perirrenales. <sup>8</sup>

Una vez que las ramas de estas arterias han penetrado la cápsula, se forma un plexo subcapsular del que van a surgir las arterias corticales cortas que penetran la corteza suprarrenal. A su paso por el parénquima cortical, estas van a formar una red de capilares sinusoidales fenestrados que confluyen con el plexo venoso, de donde surgirán vénulas que atravesarán la médula suprarrenal, desembocando en la vena suprarrenal que emerge del hilio. A su

vez, también hay arterias corticales largas, no ramificadas, que atraviesan la corteza y llegan hasta la médula suprarrenal. La vena suprarrenal derecha va a unirse con la vena cava inferior, mientras que la vena suprarrenal izquierda va a unirse con la vena renal. <sup>9</sup> Figura 6



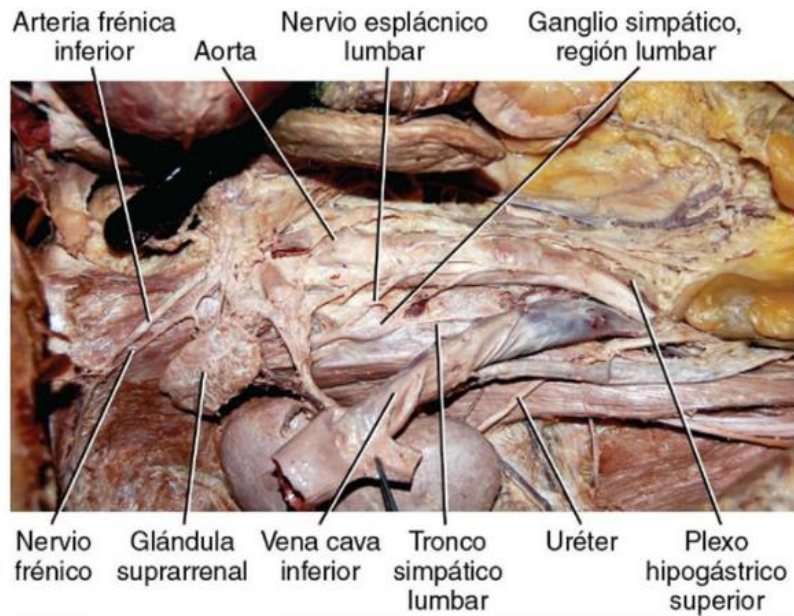
*Figura 6 Relación de la glándula suprarrenal con la arteria y vena renal, y aorta. <sup>10</sup>*

### **2.2.2 Vasos linfáticos e inervación**

Los vasos linfáticos en las glándulas suprarrenales se encuentran principalmente en la médula suprarrenal. Estos forman dos plexos, uno que rodea la vena suprarrenal y otro subcapsular, ambos convergen en el borde medial y originan colectores. <sup>5</sup>

En el lado derecho, los colectores drenan en los linfonodos precavales y laterocavales. En el lado izquierdo, los colectores drenan los linfonodos lumbares izquierdos. <sup>5</sup>

La inervación suprarrenal es principalmente eferente y tiene un origen doble por nervios originados del esplácnico mayor, que llegan a la glándula en su parte posteromedial y los nervios originados del plexo celíaco, que llegan a la parte medial de la glándula. <sup>6</sup> Figura 7



*Figura 7 Relación de la glándula suprarrenal con el nervio esplácnico lumbar.* <sup>10</sup>

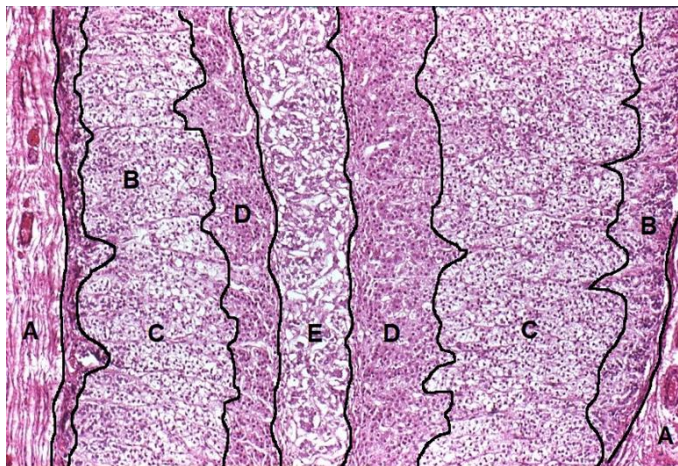
## CAPÍTULO 3 ANATOMÍA MICROSCÓPICA DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

La glándula suprarrenal está compuesta por dos zonas bien definidas la corteza suprarrenal y la médula suprarrenal. Además, la glándula suprarrenal se encuentra revestida por una cápsula de tejido conjuntivo laxo que penetra el parénquima glandular en conjunto con vasos sanguíneos y nervios.<sup>9</sup>

### 3.1 Corteza suprarrenal

La corteza suprarrenal tiene tres zonas concéntricas que facilitan su estudio. Esta subdivisión se establece por la disposición de sus células.<sup>11</sup> Figura 8

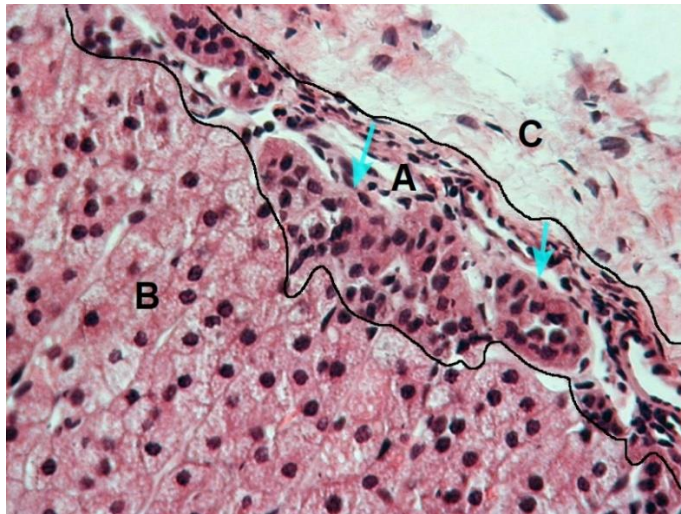
- Zona glomerular: Se encuentra por debajo de la cápsula suprarrenal, es angosta y constituye un 15% del volumen cortical.
- Zona fasciculada: Se encuentra inmediatamente después de la zona glomerular. Representa un 80% del volumen cortical.
- Zona reticular: Es la zona más interna de la corteza suprarrenal y constituye entre el 5 y el 7% del volumen cortical.<sup>11</sup>



*Figura 8 Corte histológico de la glándula suprarrenal. (A) Se observa la cápsula suprarrenal, seguida de la zona glomerular (B), la zona fasciculada (C), la zona reticular (D) y en la porción central, la médula suprarrenal (E).<sup>12</sup>*

### 3.1.1 Zona glomerular

Esta zona se caracteriza por su contenido de células en forma cilíndrica o piramidal. Estas células son pequeñas y se agrupan en pequeñas columnas curvas, además, suelen estar rodeadas de una red de capilares sinusoidales fenestrados. Los núcleos de estas células se encuentran apiñados y son hipercromáticos. Poseen diversos organelos que facilitan la síntesis de hormonas esteroideas como un citoplasma con escasas inclusiones lipídicas, un rico retículo endoplásmico liso (REL), mitocondrias con crestas laminares, aparato de Golgi y ribosomas. <sup>11</sup> Figura 9



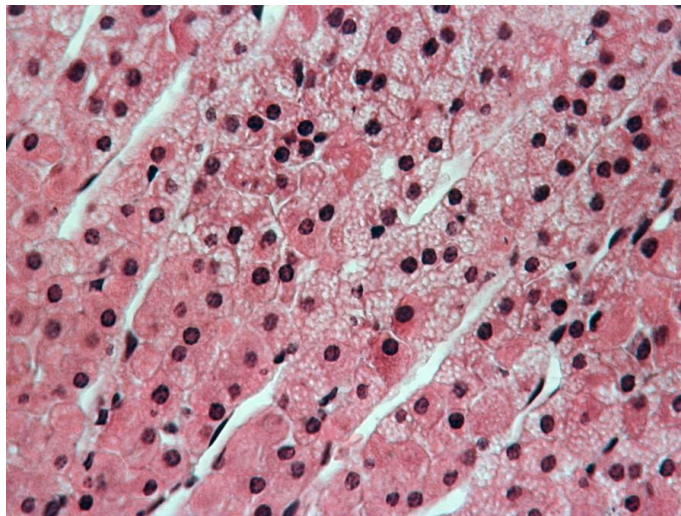
*Figura 9 Corte histológico de la glándula suprarrenal. Se muestra las células de zona glomerular (A), seguidas de la zona fasciculada y en la parte superior izquierda, se observa parte de la cápsula suprarrenal. <sup>12</sup>*

La zona glomerular es la encargada de la secreción de mineralocorticoides, principalmente de su compuesto primario, aldosterona. Este proceso es mediado por el sistema renina-angiotensina-aldosterona que, con angiotensina II, estimula a las células para sintetizar y secretar aldosterona. Además, estas células carecen de una enzima llamada  $17\alpha$ -hidroxilasa que se encarga de convertir colesterol en otras hormonas como cortisol o andrógenos suprarrenales. <sup>13</sup>



### 3.1.2 Zona fasciculada

Las células de la zona glomerular, después de disponerse en columnas, continúan hacia esta zona agrupadas en forma de cordones. Las células de la zona fasciculada son de tamaño grande y formas poliédricas. Estas células se distribuyen en pares y van a formar cordones largos que estarán separados por capilares sinusoidales. Contienen un núcleo esférico pálido y suelen estar binucleadas. Al igual que la zona glomerular, contienen organelos desarrollados para la síntesis de esteroides, como un retículo endoplásmico liso y aparato de Golgi desarrollado, mitocondrias con crestas tubulares y un retículo endoplásmico rugoso. Su citoplasma tiene abundantes inclusiones lipídicas compuestas por grasas neutras, ácidos grasos y principalmente colesterol y fosfolípidos. <sup>11</sup> Figura 10

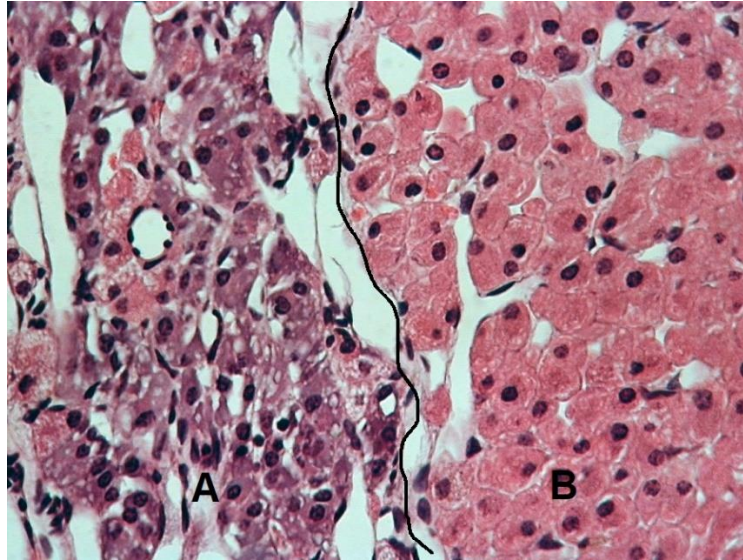


*Figura 10 Corte histológico de la glándula suprarrenal. Se observa la disposición en cordones de las células de la zona fasciculada.* <sup>12</sup>

Estas células poseen dos enzimas importantes para la síntesis de glucocorticoides y pequeñas cantidades de andrógenos, estas son la 17 $\alpha$ -hidroxilasa y 17,20 liasa. Además, su síntesis y secreción esta mediada principalmente por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. <sup>13</sup>

### 3.1.3 Zona reticular

Las células de la zona reticular son pequeñas y se encuentran organizadas en cordones con una disposición muy proximal. Estos cordones se encuentran también separados por capilares fenestrados como en la zona fasciculada, que le dan una apariencia de red. <sup>11</sup> Figura 11

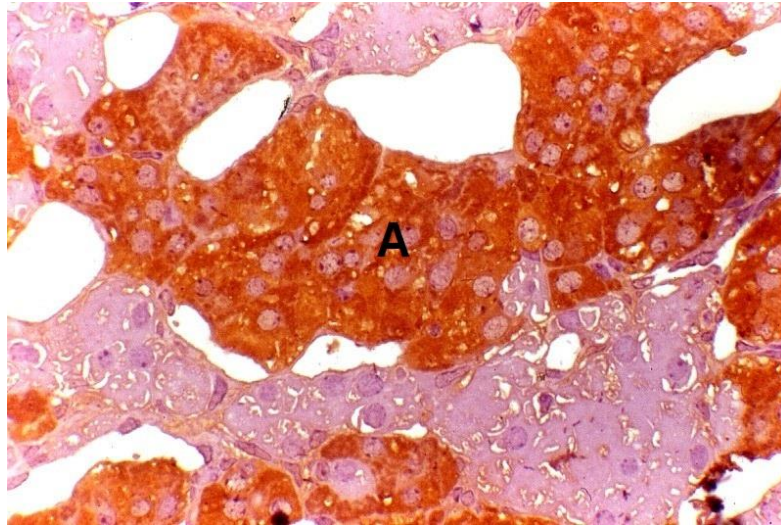


*Figura 11 Corte histológico de la glándula suprarrenal. Se observan las células de la zona reticular, con sus cordones dispuestos en forma de red (A), en el lado derecho puede observarse la zona fasciculada (B). <sup>12</sup>*

Su citoplasma contiene solo pocas inclusiones lipídicas para la síntesis hormonal. Las células de esta zona se destacan por contener células oscuras, que contienen gránulos de pigmento de lipofuscina. Esta zona, produce glucocorticoides en menor cantidad que la zona fasciculada y es la responsable de la secreción de andrógenos, en este caso deshidroepiandrosterona (DHEA). <sup>14</sup>

## 3.2 Médula suprarrenal

Las células de la médula suprarrenal son de tipo parenquimatosas y pueden encontrarse dos tipos principales: células cromafines y células ganglionares simpáticas. <sup>11</sup> Figura 12



*Figura 12 Corte histológico de la médula suprarrenal. Se observa las células de la médula suprarrenal con inmunohistoquímica contra cromagranina A. <sup>12</sup>*

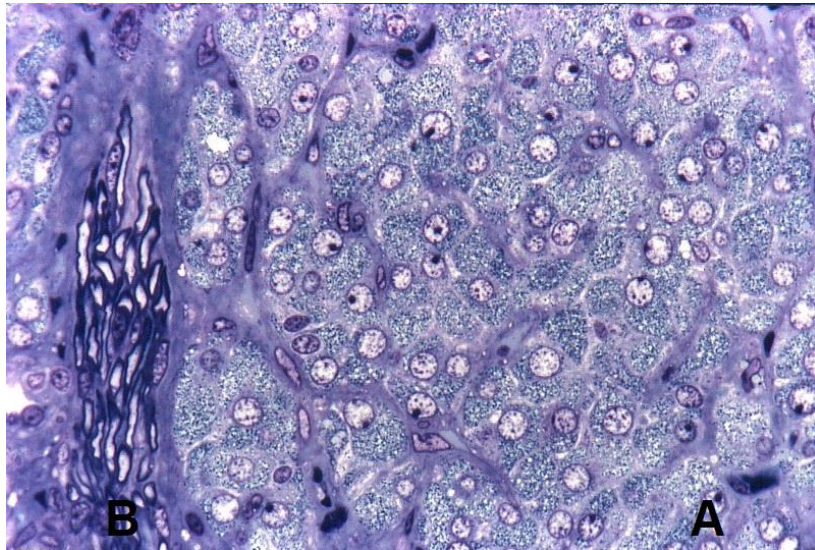
### 3.2.1 Células cromafines

Son las células principales y de mayor número en la médula suprarrenal. Reciben el nombre de cromafines porque tienen una afinidad a las sales de cromafina, lo que les confiere una tinción pardo-grisácea, lo que es resultado del contenido en su citoplasma de gránulos o vesículas de secreción con catecolaminas, principalmente adrenalina y noradrenalina. Por otro lado, contienen, un complejo retículo endoplasmático rugoso y aparato de Golgi bien desarrollados. Las células cromafines se encuentran invadidas por fibras nerviosas simpáticas presinápticas. <sup>9</sup>

Las células cromafines tienen una forma poliédrica y al igual que algunas células de la corteza, están organizadas en cordones redondeados que

contienen a su vez, una red de fibras reticulares donde se encuentran sostenidas.<sup>11</sup>

Además de poseer en su contenido catecolaminas, los gránulos de estas células contienen ATP (trifosfato de adenosina), cromogranina A y algunos péptidos opioides.<sup>14</sup> Figura 13



*Figura 13 Corte histológico de la médula suprarrenal. Se observa el citoplasma de las células paraganglionares de la médula suprarrenal que contiene gránulos finos de tipo neuroendocrino (A) y la presencia de un nervio (B).<sup>12</sup>*

Se dice que existen dos grupos de células cromafines de acuerdo con los productos que secretan y que fueron identificados mediante histoquímica, estos grupos son:

- Células cromafines que almacenan noradrenalina: Son de gran tamaño y contienen vesículas con un centro denso.
- Células cromafines que almacenan adrenalina: Son de tamaño pequeño y contienen vesículas menos densas y más homogéneas.<sup>11</sup>

## **CAPÍTULO 4 EMBRIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL**

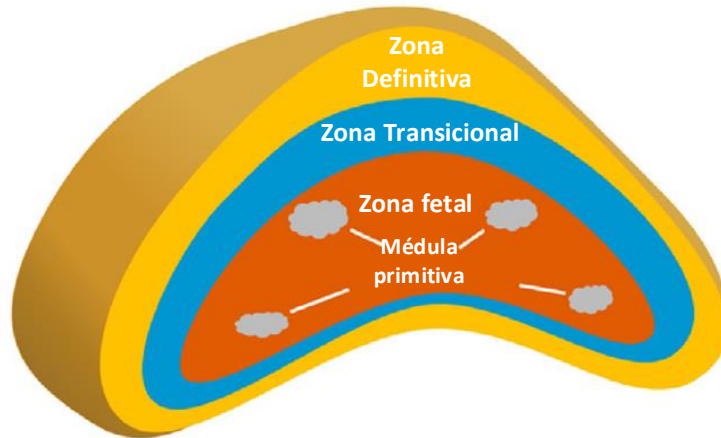
Para poder explicar el desarrollo embrionario de las glándulas suprarrenales se tiene que describir parte del desarrollo embrionario del sistema urinario. Existen tres sistemas renales que van a formarse durante la vida intrauterina, los pronefros (no funcionales y desaparecen casi de inmediato), mesonefros, (funcionan en el periodo fetal temprano), y metanefros, (que darán lugar al riñón permanente).<sup>15</sup>

El desarrollo de la glándula suprarrenal fetal aparece con el desarrollo de los mesonefros. Estos se originan a partir del mesodermo intermedio en el segmento toracolumbar. A partir del segundo mes de gestación, el mesonefro va a formar un órgano a ambos lados de la línea media.<sup>15</sup>

Esta gónada junto con el mesonefro, va a formar una prominencia llamada cresta urogenital. A partir de la cuarta semana de gestación, van a migrar células epiteliales celómicas y células mesenquimáticas del mesonefro subyacente hacia el polo superior de estos mesonefros para comenzar a formar los primordios suprarrenales bilaterales. Estos primordios suprarrenales bilaterales se desarrollan como cordones de células poliédricas de mesotelio celómico.<sup>15</sup>

Después de la quinta semana de gestación, algunas células simpáticas derivadas de la cresta neural van a migrar hacia los primordios suprarrenales para formar la médula suprarrenal, por este motivo, las glándulas suprarrenales tienen dos orígenes: uno mesodérmico y uno ectodérmico. En la séptima semana de gestación, estas células simpáticas se pueden replicar y diferenciar. A partir de la semana nueve de gestación las glándulas suprarrenales se encapsulan y permanecen como entidades completamente diferentes de los riñones.<sup>16</sup>

La glándula suprarrenal en el adulto está compuesta de dos zonas diferenciadas, la corteza suprarrenal y la médula suprarrenal. La corteza suprarrenal fetal está compuesta también por tres zonas denominadas como zona definitiva, zona de transición y zona fetal o interna. Algunos autores consideran solo de importancia en el periodo fetal la zona de transición y la zona fetal, ya que la zona de transición produce pocos glucocorticoides alrededor de la vida intrauterina y solo tiene actividad importante durante el tercer trimestre de gestación, en donde tiene un incremento en la síntesis de glucocorticoides. <sup>16</sup> Figura 14



*Figura 14 Glándula suprarrenal embriológica. <sup>17</sup>*

La zona fetal será la encargada de la producción de andrógenos, principalmente de DHEA, mientras que la zona definitiva producirá en bajas cantidades, cortisol. <sup>16</sup>

Después del nacimiento la zona definitiva y la zona de transición forman la zona glomerular y la zona fasciculada respectivamente, mientras que la zona fetal se degenera rápidamente y no es hasta los seis años que forma completamente la zona reticular. <sup>17, 16</sup>

La médula suprarrenal permanece como islas de células cromafines aisladas, hasta su diferenciación. <sup>16</sup>

Para poder sintetizar glucocorticoides es necesaria la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. En el feto, la síntesis de glucocorticoides está parcialmente mediada por este eje y está regulada principalmente por enzimas. <sup>17</sup>

La esteroidogénesis fetal comienza a partir de la 7<sup>a</sup> semana de gestación, cuando se expresan tanto en la zona fetal como en la de transición, tanto la proteína StAR, como algunas enzimas importantes como CYP11A, CYP17A1, HSD3B2. CYP21. <sup>17, 6</sup>

Esta producción de glucocorticoides cesa a lo largo de la semana 14 de gestación, pero la producción de andrógenos como DHEA continúa para la síntesis de estrógenos por la placenta. <sup>17</sup>

Existe una señalización de glucocorticoides durante todo el embarazo. Éstas pueden dividirse en tres ventanas de señalización entre el periodo embrionario y fetal. <sup>16</sup>

La primera ventana de señalización se produce al inicio del embarazo y ayuda a la implantación del embrión y suprimir el sistema inmunológico materno para prevenir el rechazo embrionario. <sup>16</sup>

La segunda ventana de señalización ocurre con la esteroidogénesis durante el desarrollo fetal en donde, a pesar de no poder expresar las enzimas necesarias, las células epiteliales celómicas, la proteína reguladora aguda esteroidogénica STAR y las enzimas CYP11A, CYP17A1, HSD3B2, CYP21 y CYP11B1 y CYP11B2 se expresan en la zona fetal y la zona de transición, además, existe un aumento de la actividad del eje hipotalámico-hipófisis-suprarrenal por acción de la glándula hipofisaria, lo que provoca la liberación de ACTH, dando lugar a la creación de glucocorticoides fetales, que son importantes para el desarrollo suprarrenal directo. <sup>16</sup>

La tercera ventana de señalización de glucocorticoides aparece en el tercer trimestre, donde se sintetizan glucocorticoides en las células epiteliales celómicas y hay un aumento circundante de glucocorticoides fetales. Este aumento ayuda a la maduración de varios sistemas orgánicos después del nacimiento, como el pulmonar principalmente. <sup>16</sup>



## **CAPÍTULO 5 INTRODUCCIÓN A LA FISIOLOGÍA CELULAR DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL**

Las glándulas son órganos secretores de productos químicos y están formados por una unidad secretora principal denominada parénquima. Nuestro cuerpo posee dos tipos de glándulas principales:

- Glándulas exocrinas: Son aquellas glándulas que secretan sus productos, ya sea de forma directa, o mediante conductos o tubos hacia la superficie o cavidad. Entre estas glándulas encontramos a las glándulas salivales y sudoríparas.<sup>6</sup>
- Glándulas endocrinas: Son aquellas glándulas que secretan sus productos (denominadas hormonas) al líquido intersticial, incorporándolos a la circulación y transportándolos así, a las células o tejidos diana. La glándula suprarrenal es un ejemplo de una glándula endocrina. Las glándulas endocrinas, así como sus células secretoras de hormonas, van a formar el sistema endocrino.<sup>6</sup>

En 1902, Bayliss y Starling propusieron un concepto de la palabra hormona, definiéndola como un producto químico elaborado por un órgano que, al ser secretado a la circulación, llega a un tejido diana donde va a ejercer una función fisiológica.<sup>13</sup>

El control hormonal va a ser responsable de varias funciones importantes en el organismo, como crecimiento y desarrollo, homeostasis, diferenciación celular, así como metabolismo y reproducción.

La mayoría de las hormonas son circulantes, esto quiere decir que se encuentran en la circulación sanguínea. Por otro lado, también existen hormonas locales, que a su vez se clasifican en hormonas paracrinas y autocrinas.<sup>18</sup>

- Hormonas paracrinas: Son aquellas hormonas que secretan sus productos en células vecinas.
- Hormonas autocrinas: Son aquellas hormonas que secretan sus productos en la misma célula. <sup>18</sup>

Además, las hormonas también se clasifican de acuerdo con su composición química y solubilidad en agua y en lípidos. <sup>19</sup>

- Hormonas peptídicas y proteínicas.  
Estas hormonas están constituidas por aminoácidos y son hidrosolubles. Podemos encontrar en esta clasificación algunas hormonas que están relacionadas con la glándula suprarrenal como la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la corticotropina (ACTH).
- Hormonas esteroideas.  
Estas hormonas derivan del colesterol, son liposolubles y están formadas por tres anillos de ciclohexilo y un anillo de ciclopentilo, combinados en una estructura única. Se encuentran en la glándula suprarrenal como cortisol, aldosterona y DHEA.
- Hormonas aminoacídicas.  
Estas hormonas se denominan aminoacídicas por la conservación de un grupo amino en su estructura. Entre estas, se encuentran las catecolaminas como adrenalina, noradrenalina y dopamina, que son derivadas de la modificación del aminoácido tirosina. Estas hormonas son hidrosolubles.
- Hormonas tiroideas.  
Las hormonas triyodotironina y tetrayodotironina forman parte de las hormonas que derivan del aminoácido tirosina, pero que, al agregar el

yodo a su estructura y la presencia de dos anillos de benceno, hacen que estas hormonas sean altamente liposolubles.

- Hormonas eicosanoides o derivadas de ácidos grasos:  
Estas hormonas derivan del ácido araquidónico y están representadas principalmente por prostaglandinas y leucotrienos. Son hormonas hidrosolubles.<sup>19</sup>

## **5.1 Transporte hormonal**

Las hormonas hidrosolubles se encuentran en el plasma sanguíneo y no están unidas a proteínas como las hormonas liposolubles. Estas proteínas, denominadas proteínas transportadoras, van a conferirle a las hormonas liposolubles varias características importantes como la disminución de su tasa de excreción y su reserva en el torrente sanguíneo.<sup>6</sup>

Las hormonas liposolubles libres, pueden entrar fácilmente por la membrana lipídica de las células y unirse a receptores en su interior, donde comenzará la expresión génica, y posteriormente se dirigirá la síntesis de nuevas proteínas que darán lugar a las respuestas fisiológicas de la hormona. En cambio, las hormonas hidrosolubles, al no estar unidas a proteínas transportadoras, son capaces de unirse a receptores específicos en la superficie de la célula y ejercer sus acciones gracias a la ayuda de segundos mensajeros.<sup>6</sup>

La concentración de una hormona en la sangre depende de su ritmo de secreción y de su velocidad de aclaramiento (número de mililitros de plasma que se limpian de la hormona por minuto). Las hormonas van a eliminarse del plasma por diferentes rutas, ya sea por destrucción metabólica en los tejidos, excreción hepática por la bilis o por excreción renal hacia la orina.<sup>6</sup>

## 5.2 Actividad de los receptores hormonales

Las hormonas necesitan unirse a receptores específicos para formar un complejo hormona-receptor que les va a permitir realizar sus acciones en la célula diana. Estos receptores pueden encontrarse en la superficie de la membrana celular, como en el caso de las hormonas hidrosolubles; en el citoplasma celular, como las hormonas esteroideas y en el núcleo celular, como las hormonas tiroideas. Además, los receptores van a sintetizarse y degradarse constantemente en la célula. La sensibilidad en la célula diana puede variar, ya sea por algún cambio en el número o afinidad de los receptores y este proceso recibe el nombre de regulación descendente o por disminución y regulación ascendente o por incremento.<sup>19</sup>

Para comprender este apartado, debemos conocer el término sensibilidad, que en fisiología celular se define como “la concentración de la hormona que produce el 50% de la respuesta máxima en el tejido diana”.<sup>19</sup> Esto es importante ya que, si se requiere de más concentración de hormona para producir la respuesta máxima, quiere decir que la célula diana ha perdido sensibilidad. En cambio, si se requiere de menos concentración de hormona para producir la respuesta máxima, la célula ha aumentado su sensibilidad.<sup>19</sup>

- Regulación por disminución: En este mecanismo hay una disminución del número o afinidad de los receptores, ya sea por la reducción en la síntesis de receptores o por su degradación, y se produce para reducir la sensibilidad del tejido o célula diana cuando existen altas concentraciones de hormona.<sup>19</sup>
- Regulación por incremento: En este mecanismo hay un aumento del número o afinidad de los receptores, ya sea por síntesis de nuevos receptores o la disminución de su degradación, y se produce para que las hormonas puedan ejercer su respuesta máxima en el tejido diana.

### 5.3 Mecanismos de acción hormonal

Las hormonas liposolubles e hidrosolubles tienen diferentes mecanismos de acción en la célula diana y dependen totalmente del complejo receptor-hormona.

En las hormonas liposolubles, el mecanismo comienza con la difusión de la hormona por el torrente sanguíneo hacia el líquido intersticial y su posterior ingreso a la membrana gracias a su afinidad por la bicapa lipídica.<sup>20</sup>

En este caso, el receptor se encuentra en el interior de la célula, ya sea en el citosol o en el núcleo. Después de su unión con el receptor, dará inicio la expresión génica de genes específicos que se van a transcribir y posteriormente se sintetizará ARNm, quien abandonará el núcleo y regresará al citosol para la síntesis de proteínas en los ribosomas (figura 15).<sup>6</sup>

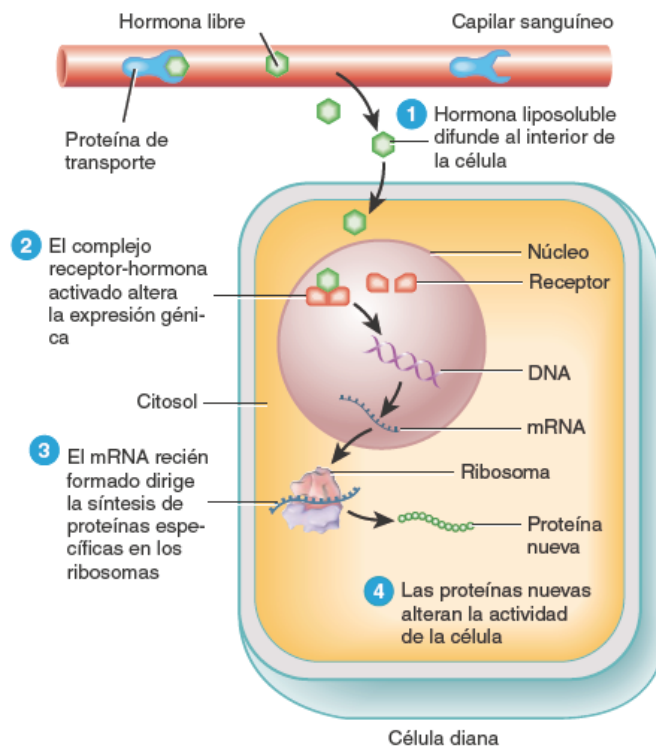


Figura 15 Mecanismos de acción de las hormonas esteroideas.

En el caso de las hormonas hidrosolubles, el mecanismo de acción es un poco más complejo ya que no pueden difundir a través de la membrana lipídica. Su unión celular es gracias a receptores que se encuentran en o sobre la membrana de estas células. <sup>6</sup>

Esta primera unión, va a considerar a la hormona como un primer mensajero, que va a provocar la producción de un segundo mensajero dentro de la célula, que va a actuar como transductor de la señal de esta hormona. Uno de los segundos mensajeros más comunes es el adenosinmonofosfato cíclico o AMP cíclico. El proceso se describe a continuación:

- Después de que la hormona se ha acoplado con su receptor en la membrana plasmática de la célula diana, el complejo receptor-hormona activa una proteína G, que se encargará de acoplar el receptor a una enzima efectora, en este caso adenilil ciclasa. <sup>19, 6</sup>

Como recordaremos, las proteínas G tienen tres subunidades: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) y gamma ( $\gamma$ ). La subunidad  $\alpha$  va a poder unirse con difosfato de guanosina (GDP) o trifosfato de guanosina (GTP). Al unirse a GDP, la proteína G se inactiva; en cambio sí se une a GTP, la proteína G es activa y puede acoplarse. Además, las proteínas G ya acopladas a GTP pueden desempeñar funciones estimuladoras ( $G_s$ ) o inhibitoras ( $G_i$ ) que dependerán de la subunidad  $\alpha$ . Por ejemplo, al unirse GTP con la subunidad  $\alpha_s$  de una proteína  $G_s$  existirá un acoplamiento que estimule a la enzima, en este caso adenilil ciclasa. En cambio, si se une GTP con la subunidad  $\alpha_i$  de una proteína  $G_i$ , está inhibirá a la enzima. <sup>19, 6</sup>

- Una vez activada la adenilil ciclasa, esta enzima cataliza la conversión de ATP a AMPc, que se convertirá en nuestro segundo mensajero. El AMPc activa a su vez a las proteínas cinasas que se encuentran en el

citosol de la célula, fosforilándolas para que ejecuten sus acciones fisiológicas.<sup>19</sup> Figura 16

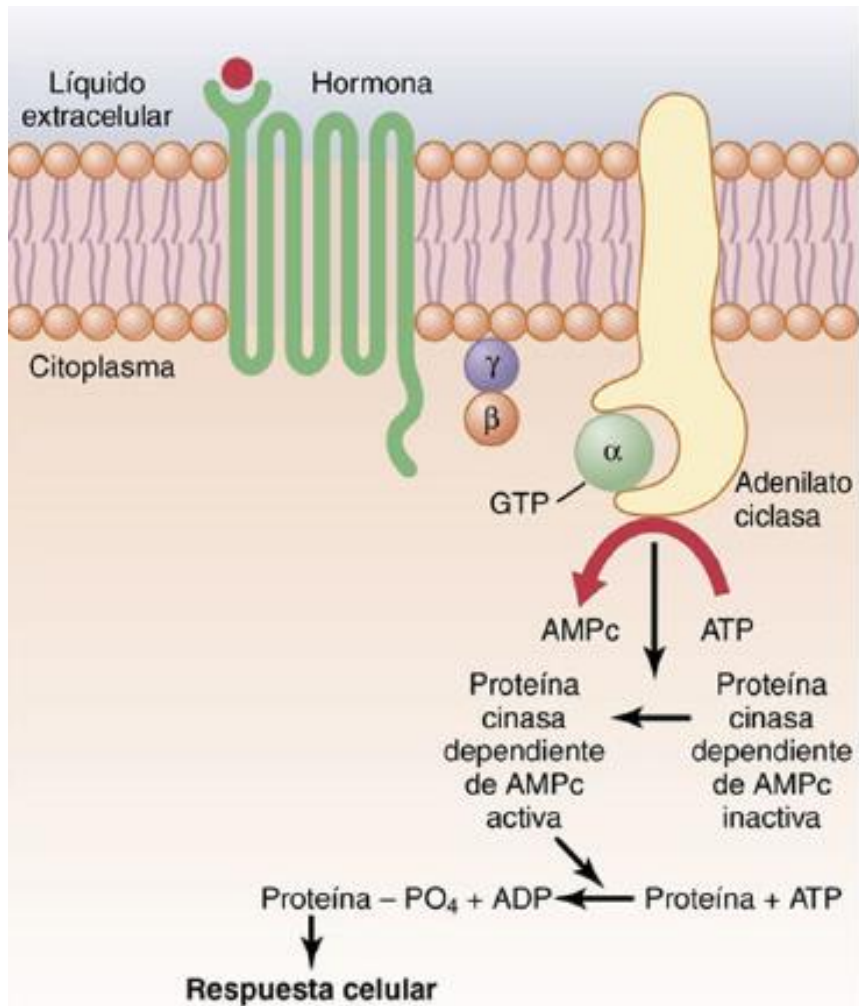


Figura 16 Mecanismos del AMPc para la respuesta celular.<sup>18</sup>

## **CAPÍTULO 6 REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE HORMONAS ESTEROIDEAS**

La secreción hormonal de la glándula suprarrenal depende del control que ejerce el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) y del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Estos conforman una unidad funcional que regula a varias glándulas para la homeostasis metabólica e hídrica.

### **6.1 Generalidades del sistema hipotalámico-hipofisario**

El hipotálamo es considerado como el principal regulador de la homeostasis en el organismo. Forma en conjunto con el tálamo, epitálamo y los órganos circunventriculares el diencefalo, que, a su vez, conforma una de las porciones del encéfalo.<sup>2</sup>

EL hipotálamo se localiza en la porción ventral del tálamo y está formado por varios núcleos que se organizan en tres regiones principales:

- Región rostral o anterior.
- Región tuberal: Contiene al infundíbulo o tallo hipofisario, que es la porción que conecta al hipotálamo con la glándula hipófisis, la eminencia media y, además, a los núcleos dorsomedial, ventromedial y arcuato.
- Región supraóptica: Contiene al núcleo paraventricular, supraóptico, hipotalámico anterior y supraquiasmático.<sup>2</sup>

La glándula hipófisis se localiza en la base de cráneo, en la silla turca del esfenoides y está situada debajo de la base del hipotálamo.<sup>2</sup>

La glándula hipófisis se origina a partir de dos porciones embriológicas distintas, a pesar de que provienen de la capa germinal ectodérmica. Estas estructuras son la bolsa de Rathke, que es una invaginación ectodérmica del estomodeo y el infundíbulo, que es una extensión ventral del diencefalo.<sup>2</sup>



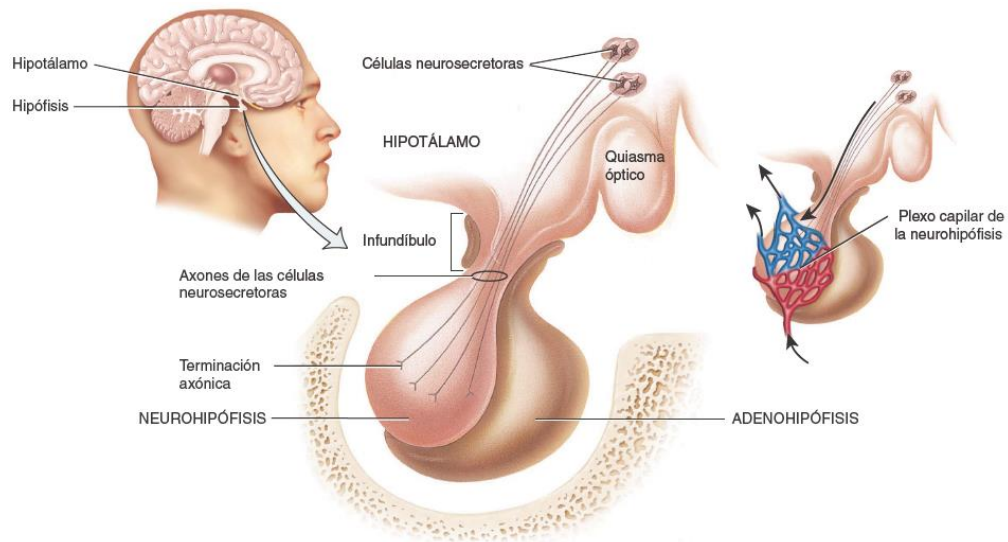
Las células de la bolsa de Rathke, formarán el lóbulo anterior de la hipófisis o adenohipófisis, y el proceso infundibular formará el lóbulo posterior de la hipófisis o la neurohipófisis. A continuación, describiremos cada una de las porciones de la hipófisis: <sup>13</sup>

- Neurohipófisis: Se encuentra formada por terminaciones axónicas de células neurosecretoras hipotalámicas, que van a liberar neuropéptidos. Las células secretoras de estos neuropéptidos se encuentran en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo, y secretan la hormona antidiurética (ADH) y oxitocina respectivamente. Además, contiene células neurogliales denominadas pituicitos, que se encargan de la secreción y transporte hormonal. <sup>13</sup>
- Adenohipófisis: La adenohipófisis va a secretar hormonas que tienen como objetivo el control de funciones metabólicas en el organismo, como la somatotropina u hormona del crecimiento (GH), secretada por células somatotropas, la hormona tirotrópica (TSH) secretada por células tirotrópicas, hormona foliculoestimulante (FH) y hormona luteinizante (LH), secretada por células gonadótropas, prolactina (PRL) secretada por células lactótropas y corticotropina (CRH), secretada por células corticotropas. <sup>13</sup>

La secreción en la adenohipófisis está controlada por hormonas liberadoras o inhibitoras del hipotálamo que llegan a la adenohipófisis a través del sistema porta-hipofisario. <sup>6</sup>

El sistema porta-hipofisario inicia cuando las arterias hipofisarias superiores, medias e inferiores que se originan en la carótida interna, llevan la sangre hacia el hipotálamo y posteriormente, la circulan hacia la adenohipófisis, el tallo hipofisario y a la neurohipófisis. La arteria hipofisaria superior, a su paso por la adenohipófisis, forma arterias precapilares que forman a su vez, un plexo en la eminencia media <sup>13</sup>, y es en esta zona,

donde la sangre drena por vasos portales largos. Este drenaje venoso tiene como objetivo que las hormonas hipofisarias lleguen a la circulación sistémica. <sup>13</sup> Figura 17



*Figura 17 Eje hipotalámico-hipofisario.* <sup>6</sup>

Las principales hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas que se liberan hacia la glándula hipófisis son las siguientes:

- Hormona liberadora de tirotropina (TRH).
- Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) y Hormona inhibidora de la hormona del crecimiento (GHIGH).
- Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).
- Hormona inhibidora de prolactina (PIH).
- Hormona liberadora de corticotropina (CRH). <sup>18</sup>

## **6.2 Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal**

El eje HHS es fundamental para la secreción de glucocorticoides y obedece a un mecanismo de retroalimentación negativa. Este mecanismo es común en la mayoría de los sistemas del organismo para mantener la homeostasis, y consiste en una acción hormonal que, por su efecto, inhibe la secreción

hormonal principal. Este eje involucra al hipotálamo, a la glándula hipófisis y a una glándula endocrina, en este caso a la glándula suprarrenal. <sup>19</sup>

El mecanismo del eje HHS inicia en el hipotálamo, donde las neuronas del núcleo paraventricular liberan al sistema porta-hipofisario diferentes hormonas, entre ellas, CRH, arginina-vasopresina (AVP) y ADH, que estimulan tanto la síntesis, como la liberación de ACTH a la circulación sistémica. Ésta llega a la glándula suprarrenal y estimula la síntesis de cortisol y otros esteroides en la corteza suprarrenal, además de la liberación por la médula suprarrenal de catecolaminas para la respuesta de lucha y huida. A su vez, la secreción de cortisol inhibe la transcripción de ARNm que codifica a la CRH en el hipotálamo al igual que la transcripción de POMC, que es precursor de ACTH en la glándula hipófisis, para ejercer la retroalimentación negativa en todo el mecanismo del eje. <sup>13</sup> Figura 18

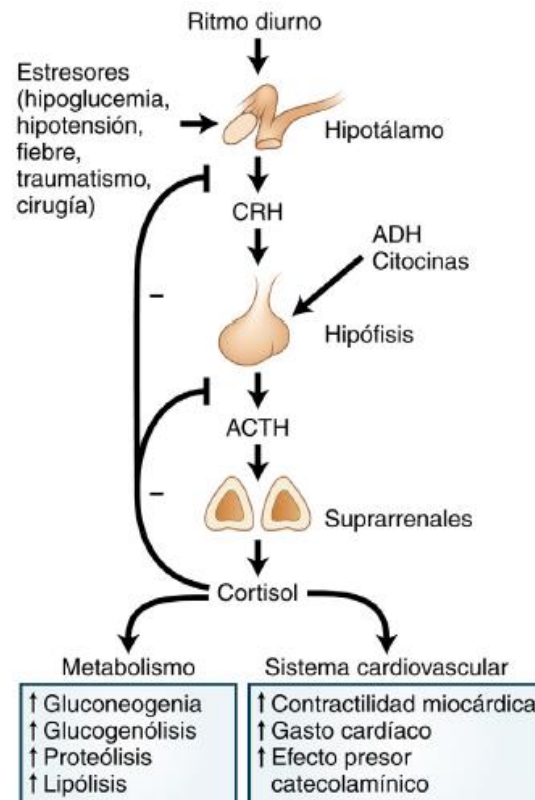


Figura 18 Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. <sup>6</sup>

A continuación, se describen las características principales de las hormonas que participan en el eje HHS, CRH y ACTH.

### **6.2.1 Hormona liberadora de corticotropina**

La CRH es un péptido de 41 aminoácidos y su precursor es una preprohormona de 196 aminoácidos. La CRH necesita un receptor para poder transmitir sus señales, así que el receptor CRH-R1 se une a ella y se acopla a la proteína G estimuladora ( $G_S$ ) y la enzima adenilil ciclasa, dando inicio a la producción de AMPc. <sup>4, 21</sup>

Como se ha mencionado, la liberación de CRH por las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo hacia la eminencia media, es consecuencia del mantenimiento de la homeostasis en el organismo, así que puede liberarse en situaciones de estrés físico, como trauma o cirugías, además de estrés psicológico, principalmente agudo y en hipoglucemia, hipertensión y en la respuesta inflamatoria o inmunitaria. <sup>18, 13</sup>

### **6.2.2 Corticotropina**

La ACTH es un péptido compuesto por 39 aminoácidos, sintetizado en las células corticótropas de la glándula hipófisis y se origina a partir de un precursor de 241 aminoácidos denominada proopiomelanocortina (POMC). La POMC, también es precursora de la hormona estimulante de melanocitos (MSH), la  $\beta$ -lipotropina y la  $\beta$ -endorfina. En condiciones normales, estas se secretan en niveles muy bajos y solo cuando hay alteraciones en el aumento de secreción de ACTH, estas tendrán efectos en el organismo. <sup>18, 21</sup>

En condiciones normales, la ACTH se secreta entre 25-50 mg por día y tiene una semivida de 10 minutos, además, sus niveles plasmáticos fluctúan entre 10-80 pg/mL. <sup>4</sup>

La ACTH va a unirse a receptores específicos que se encuentran en la membrana de las células suprarrenales, estimulando la enzima adenilil ciclasa,

quien aumenta los niveles de AMPc, que, a su vez, estimula a una proteína cinasa A. La ACTH tiene varias funciones en las células de la glándula suprarrenal, principalmente la captación de colesterol plasmático y su hidrólisis, así como la síntesis de las enzimas para su conversión en hormonas esteroideas y del propio cortisol de novo, a partir de Acetil CoA. <sup>4</sup>

### 6.2.3 Ritmo circadiano

La secreción de ACTH en el organismo no se realiza de forma continua, si no de manera pulsátil con un ritmo circadiano. En las primeras horas de la mañana hay una mayor concentración de ACTH y, en consecuencia, de cortisol, que va disminuyendo a lo largo del día, alcanzando sus niveles más bajos por la noche. La mayor amplitud de estos pulsos ocurre entre las 5-9 am, y la reducción sucede entre las 6 pm y la medianoche <sup>2</sup>. La frecuencia de los pulsos es mayor en hombres que en mujeres (18 vs 10 pulsos/24h) <sup>13</sup> y va presentando una asincronía conforme avanza el envejecimiento. <sup>2</sup>

El ritmo circadiano depende de los patrones de sueño-vigilia y el ciclo día-noche y puede verse alterado por muchos factores, como la exposición a la luz o los cambios bruscos de horario, así como los ciclos de trabajo diurno y nocturno. <sup>19</sup> Figura 19

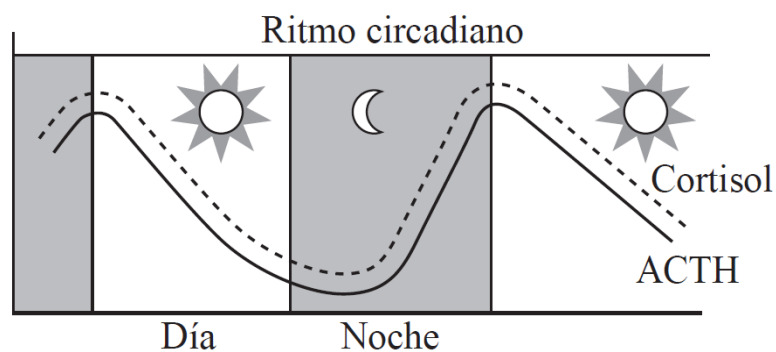


Figura 19 Ritmo circadiano. <sup>4</sup>

### 6.3 Sistema renina-angiotensina-aldosterona

La acción de las hormonas suprarrenales en el mantenimiento de la homeostasis en el organismo involucra también, a otros sistemas funcionales como el sistema renal.

Una de las principales acciones del riñón, es la reabsorción de sodio para el mantenimiento del volumen del líquido extracelular, lo que se traduce en un mantenimiento del volumen sanguíneo y de la presión arterial.<sup>19</sup>

El volumen del sodio que se ingesta y que se excreta tiene que ser el mismo para mantener el volumen, y, por lo tanto, cualquier cambio en la cantidad de éste, alterará su equilibrio. Por ejemplo, si la cantidad de sodio que se excreta es inferior a la ingesta, tendremos una retención de sodio en el líquido extracelular, lo que provocará que haya un aumento en su volumen y, por lo tanto, un aumento en la presión arterial. En cambio, si la cantidad de sodio que se excreta es mayor a la ingesta, habrá menos cantidad de sodio en el líquido extracelular y, por lo tanto, la presión arterial se verá disminuida.<sup>19</sup>

La reabsorción de sodio puede efectuarse en casi todas las zonas de la nefrona. En el túbulo contorneado proximal es donde se reabsorbe la mayor parte del sodio filtrado. En este, se reabsorben aproximadamente dos terceras partes o el equivalente al 67% del filtrado glomerular. Además, en esta zona, ocurre un mecanismo isosmótico en donde, tanto la cantidad de sodio como la cantidad de agua reabsorbida, será siempre la misma.<sup>19</sup>

En el túbulo contorneado proximal, existe una mayor concentración de cloro, por la reabsorción del  $HCO_3$  en el túbulo contorneado proximal inicial, por el intercambio de  $Na^+ - H^+$ . Cuando el filtrado glomerular llega al túbulo contorneado proximal final, se habrán reabsorbido todas las moléculas fundamentales, como glucosa o aminoácidos,  $HCO_3$  y otros como lactato y fosfato, además del  $Na^+$ , que se reabsorbe por su acoplamiento con cada uno de estos elementos.<sup>19</sup>

En el Asa de Henle, habrá reabsorción de  $NaCl$ , pero no de agua, por lo tanto, se dice el agua se encarga de diluir el líquido tubular. <sup>19</sup>

El túbulo contorneado distal y el túbulo colector que forman la nefrona terminal, serán los que reajusten los niveles de sodio. Estos contienen dos tipos de células, las células principales, que se encargan de la reabsorción de sodio, la secreción de potasio y la reabsorción de agua, y las células  $\alpha$  intercaladas, que se encargarán de la secreción de hidrógeno y de la reabsorción de potasio.

<sup>19</sup>

El mecanismo de reabsorción de sodio por las células principales inicia en la membrana luminal que contiene canales de sodio. El sodio difunde a través de su gradiente electroquímico y es bombeado a su vez, por la  $Na^+ - K^+$  ATPasa en la membrana basolateral. La reabsorción de sodio está regulada por la aldosterona, mineralocorticoide sintetizado y secretado por las células de la corteza suprarrenal, en la zona glomerular, que aumenta la reabsorción de sodio. <sup>19</sup>

Recordemos que la presión arterial se regula por dos mecanismos importantes, el reflejo baroreceptor del sistema nervioso y el sistema renina-angiotensina-aldosterona. <sup>19</sup>

El reflejo baroreceptor tiene como objetivo, el realizar cambios de las eferencias en el sistema nervioso simpático y parasimpático. Sus receptores, denominados baroreceptores, son mecanorreceptores sensibles a la presión o al estiramiento, y se encuentran en el seno carotídeo y arco aórtico. Su acción es inmediata y se encargan de realizar un cambio en el potencial de membrana, mandando un estímulo a través del nervio vago hacia el encéfalo, para producir una respuesta de vasoconstricción o vasodilatación. <sup>19</sup>

El sistema renina-angiotensina-aldosterona regula la presión arterial a través del volumen sanguíneo, y se activa cuando hay una disminución de la presión

arterial, este proceso es lento y está mediado hormonalmente. El mecanismo funciona de esta forma:

- Detección por parte de los mecanorreceptores en las arteriolas eferentes en el riñón, de una disminución de la presión de perfusión renal como consecuencia de una disminución en la presión arterial. <sup>19</sup>
- Conversión de prorenina en renina por las células yuxtaglomerulares. La renina es una enzima que se encargará de catalizar una proteína plasmática, llamada sustrato de renina o angiotensinógeno a angiotensina I. <sup>19</sup>
- La angiotensina I es precursora de la angiotensina II, y logrará este cambio por una enzima denominada enzima convertidora de la angiotensina (ECA) que se encuentra tanto en los riñones, como en los pulmones. <sup>19</sup>
- Una vez que se realizó la conversión de angiotensina II, esta tendrá varios efectos para la regulación de la presión arterial como:
  - Estimular el intercambio de  $Na^+ - H^+$  en el túbulo proximal para lograr una mayor reabsorción de sodio, lo que elevará el volumen del líquido extracelular y como consecuencia, la presión arterial. <sup>19</sup>
  - Estimulación de la sed y la ingesta de agua por el hipotálamo, además de la secreción de hormona antidiurética (ADH) para aumentar la reabsorción de agua en los túbulos colectores, y conservar así, el volumen extracelular. <sup>19</sup>
  - Producir vasoconstricción al actuar sobre las arteriolas. <sup>19</sup>
  - Actuar en la síntesis y secreción de la aldosterona, que actúa sobre las células principales del túbulo distal renal y el túbulo colector, para el aumento de la reabsorción de sodio, lo que provoca un aumento del volumen extracelular y como consecuencia, en un aumento en la presión arterial. <sup>19</sup>



A continuación, se muestra un diagrama en donde podemos observar el mecanismo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y sus acciones en el organismo (figura 20).<sup>6</sup>

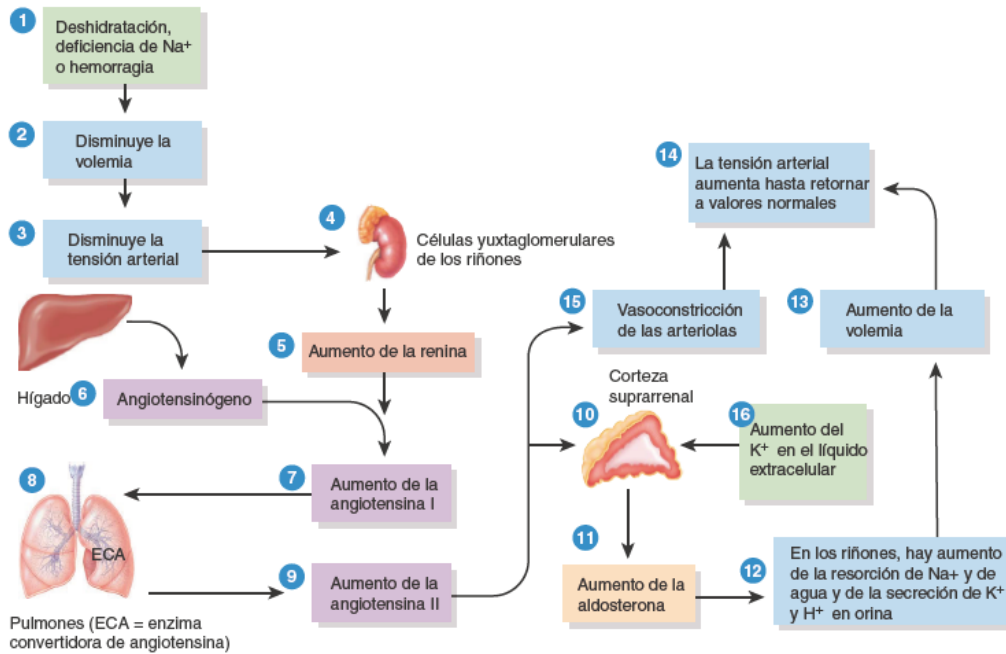
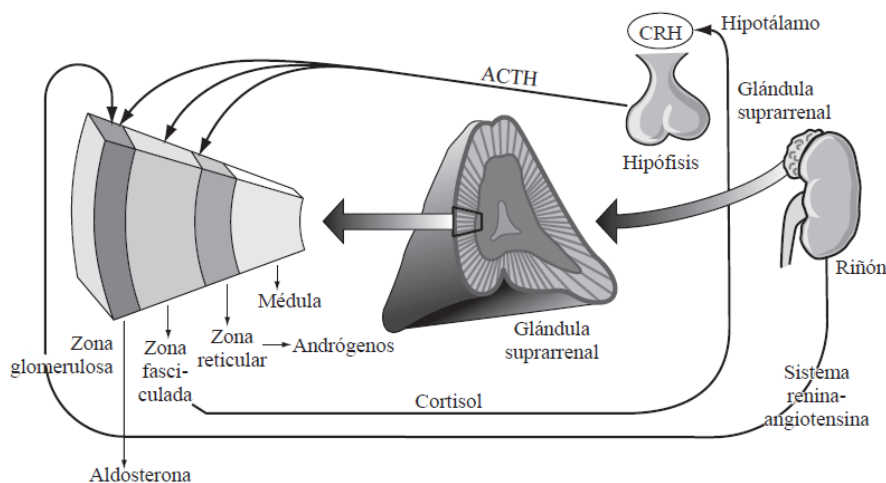


Figura 20 Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

## CAPÍTULO 7 ESTEROIDOGENESIS

La corteza suprarrenal está dividida en tres zonas concéntricas que sintetizan y secretan tres grupos diferentes de hormonas esteroideas (figura 21).<sup>4</sup>

- Mineralocorticoides: Representados por la hormona aldosterona y desoxicorticosterona (DOC), sintetizados únicamente en la zona glomerular de la corteza suprarrenal.<sup>14</sup>
- Glucocorticoides: Representados por el cortisol, sintetizados en mayor proporción por la zona fasciculada y en pequeñas cantidades en la zona reticular.<sup>14</sup>
- Andrógenos suprarrenales: Representados por la DHEA, sintetizados en la zona reticular en mayor proporción y en pequeñas cantidades en la zona fasciculada.<sup>14</sup>



*Figura 21 Secreción de hormonas esteroideas.*

Todas las hormonas esteroideas derivan del colesterol. El colesterol tiene un núcleo básico, formado por 21 átomos de carbono y cuatro anillos de moléculas esteroideas. La esteroidogénesis, es el proceso por el cual serán sintetizadas las diferentes hormonas esteroideas en la corteza suprarrenal a partir del colesterol.<sup>4</sup> Figura 22

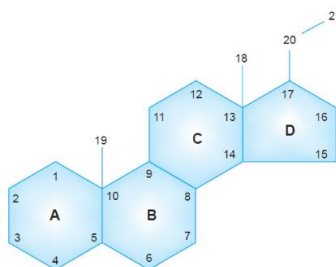


Figura 22 Estructura básica de las hormonas esteroideas.<sup>13</sup>

El colesterol puede obtenerse a través de la dieta unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) desde el plasma hacia el líquido intersticial o puede sintetizarse *de novo* en las células de la corteza suprarrenal a partir de Acetil CoA. La cantidad de colesterol obtenido a partir de LDL es de un 80%, frente a un 20% de colesterol sintetizado *de novo*.<sup>4</sup>

La membrana plasmática de las células de cada una de las zonas de la corteza suprarrenal posee receptores específicos para las LDL unidas al colesterol. Una vez unidas a estos receptores, las LDL ingresan al interior de la célula por endocitosis y al llegar al citoplasma, ingresan a los lisosomas para la esterificación del colesterol en vacuolas, mientras el receptor regresa a la membrana plasmática (figura 23).<sup>4</sup>

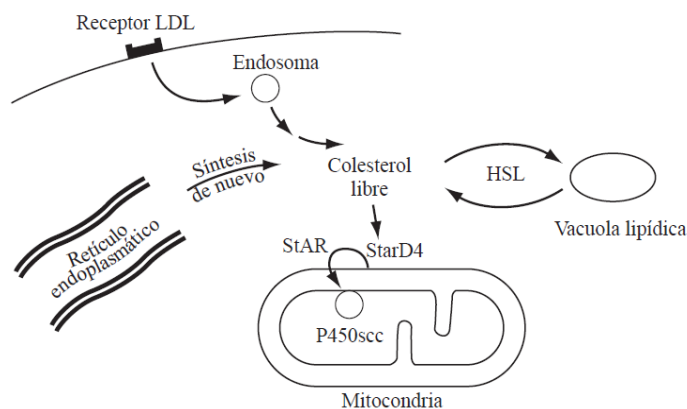


Figura 23 Primeras fases de la esteroidogénesis suprarrenal.

El colesterol puede encontrarse libre en el citosol o volver a esterificarse en vacuolas para utilizarlo en cualquier otro momento. Como mencionamos, la síntesis y secreciones de las hormonas suprarrenales, está dirigida por el eje HHS principalmente en la síntesis de cortisol y el sistema renina-angiotensina-aldosterona en la síntesis de aldosterona. <sup>4</sup>

La ACTH participa desde el comienzo de la síntesis de las hormonas esteroideas. Como recordamos, ésta hormona actúa activando a la adenilil ciclasa en la membrana plasmática de las células de la corteza suprarrenal, lo que induce a la formación de AMPc, que actúa como un segundo mensajero, activando proteínas en el citosol como la proteína cinasa A, que se encarga de estimular a la enzima desmolasa para el inicio de la conversión del colesterol. Además, también estimula la síntesis de colesterol *de novo*. <sup>13</sup>

La síntesis de las hormonas esteroideas está mediada por seis enzimas que se encuentran en la mitocondria y en el reticulo endoplasmático que pertenecen a la familia del citocromo-P450. Además, estas enzimas se clasifican de acuerdo con su localización en la célula en dos tipos:

- Enzimas mitocondriales (tipo I): Incluyen a la enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol, desmolasa o CYP11A1 P450<sub>ssc</sub>, 11 $\beta$ -hidroxilasa y aldosterona sintetasa.
- Enzimas microsomales (tipo II): Incluyen a la 17 $\alpha$ -hidroxilasa y 21-hidroxilasa y se localizan en el retículo endoplásmico. <sup>2</sup>

El colesterol libre es transportado hasta la membrana externa de la mitocondria por una proteína denominada StArD4 e ingresada desde la membrana externa a la interna por la proteína mitocondrial denominada proteína StAR. Una vez dentro de la membrana mitocondrial, el colesterol es convertido en pregnenolona por la enzima desmolasa o también llamada enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol, CYP11A1 P450<sub>ssc</sub>. A partir de la

pregnenolona, se pueden sintetizar los tres grupos de hormonas esteroideas (figura 24).<sup>4</sup>

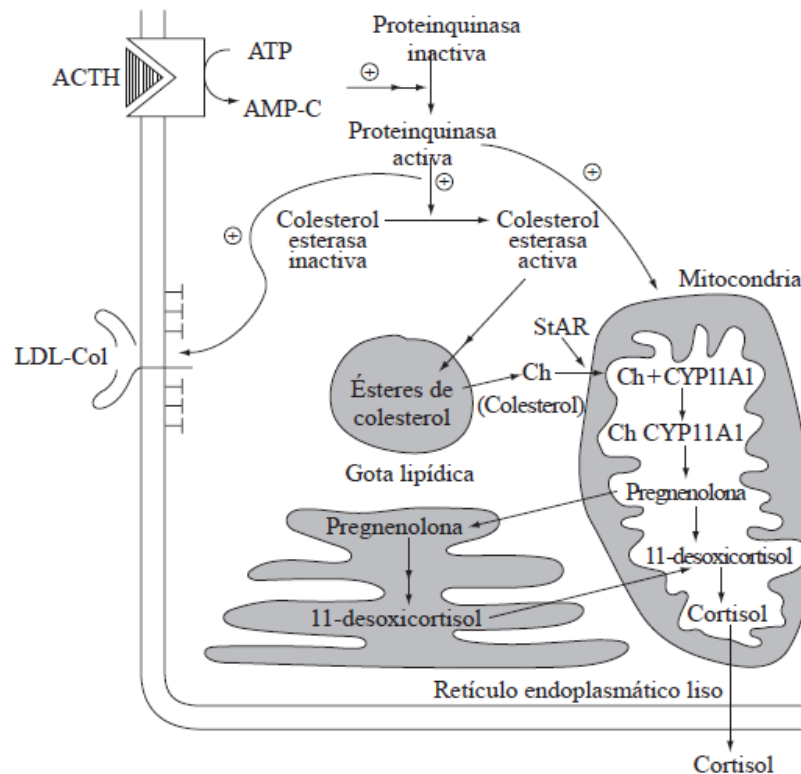


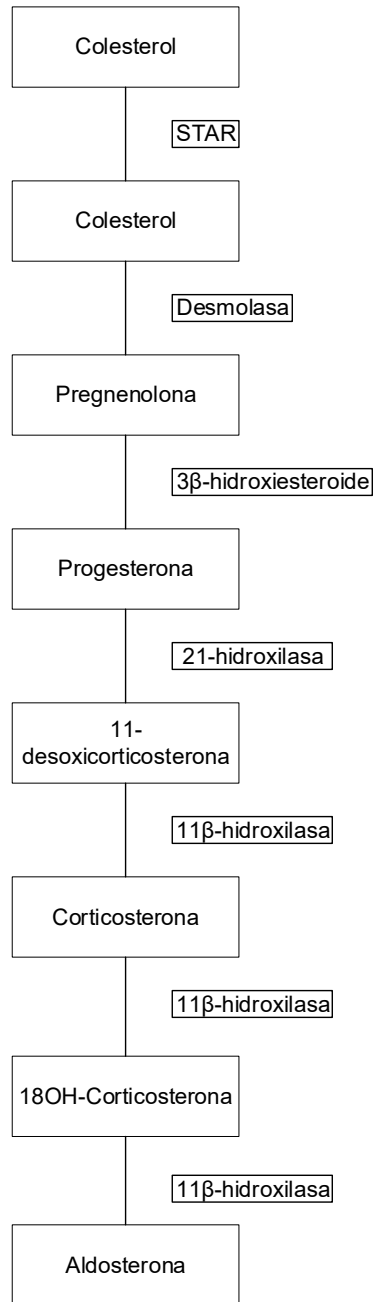
Figura 24 Síntesis de hormonas esteroideas.

## 7.1 Biosíntesis de aldosterona

A partir de la pregnenolona, la enzima 3- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD3B2), convertirá la pregnenolona en progesterona. Después, la enzima 21-hidroxilasa (CYP21A1), convertirá la progesterona en 11-desoxicorticosterona.<sup>4</sup>

Los últimos tres pasos están mediados por la enzima 11- $\beta$  hidroxilasa o aldosterona sintetasa (CYP11B2), que únicamente se encuentra en la zona glomerular de la corteza suprarrenal para la síntesis de aldosterona. La aldosterona sintetasa convierte la 11-desoxicorticosterona en corticosterona, posteriormente, hay una 18-hidroxilación, convirtiendo corticosterona en

18OH-corticosterona y finalmente una 19-metiloxidación que formará finalmente a la aldosterona (figura 25).<sup>4</sup>



*Figura 25 Biosíntesis de aldosterona.*

## 7.2 Biosíntesis de cortisol

La pregnenolona pasa a la vía de síntesis del cortisol cuando es convertida en 17OH-pregnenolona por la enzima 17 $\alpha$ -hidroxilasa. Esta, a su vez, es convertida en 17OH-progesterona por acción de la enzima 3- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD3B2). Posteriormente, la enzima 21-hidroxilasa (CYP21A2) la convertirá en 11-desoxicortisol y éste, finalmente es convertido en cortisol por la enzima 11 $\beta$ -hidroxilasa (CYP11B1). El cortisol puede convertirse en cortisona, que no tiene actividad corticoide, por la enzima 11- $\beta$  hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo II (HSD11B2) y está a su vez, convertirse de nuevo en cortisol por la acción de 11- $\beta$  hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I (HSD11B1) (figura 26).<sup>4</sup>

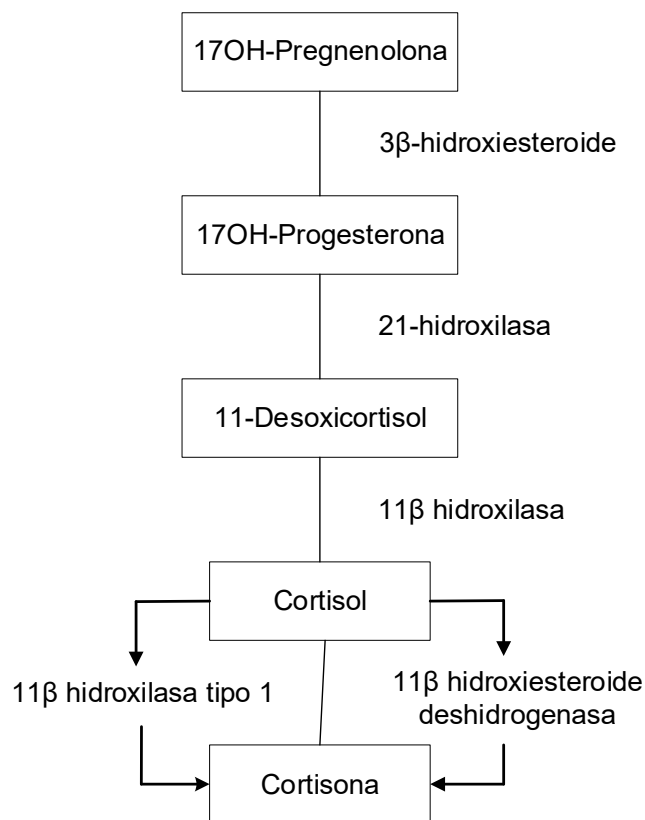


Figura 26 Biosíntesis de cortisol.

### 7.3 Biosíntesis de andrógenos suprarrenales

La 17OH-pregnenolona, puede convertirse en DHEA en la zona reticular por la acción de la enzima 17 $\alpha$ -hidroxilasa-17/20 liasa (CYP17A1). Una vez en la zona reticular, es transformada por 3- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD3B2) en androstenediona, un andrógeno débil que, a su vez, por la acción de la enzima 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD17B) puede convertirse en testosterona, en cantidades mínimas (figura 27).<sup>4</sup>

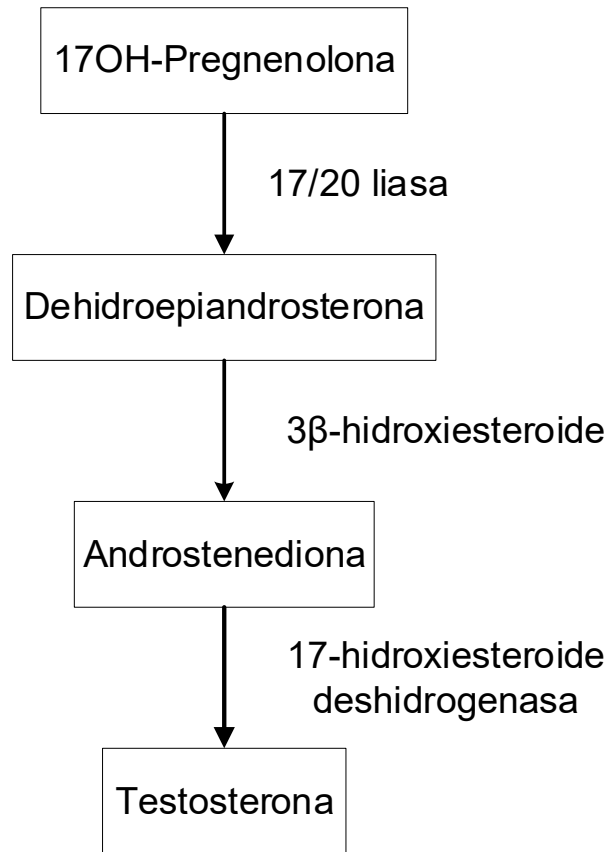


Figura 27 Biosíntesis de andrógenos suprarrenales.



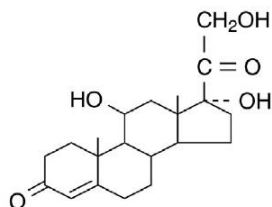
## CAPÍTULO 8 GLUCOCORTICOIDES, MINERALOCORTICOIDES Y ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

En este apartado, describiremos el transporte plasmático de los corticoesteroides suprarrenales, así como su metabolismo, los mecanismos de acción en los tejidos efectores y sus acciones generales en el organismo.

### 8.1 Transporte plasmático de cortisol, aldosterona y dehidroepiandrosterona

Una vez sintetizados, los corticoesteroides suprarrenales salen de la glándula suprarrenal hacia el compartimiento vascular, para llegar a los tejidos efectores. <sup>4</sup>

El cortisol, principal glucocorticoide secretado por la glándula suprarrenal, circula unido a proteínas plasmáticas en un 90-95%, en donde solo el 20% corresponde a proteínas plasmáticas como la albúmina, mientras que en un 70% permanece unido a una glucoproteína llamada transcortina o CBG (por sus siglas en inglés, *cortisol binding globulin*). Esta glucoproteína le confiere al cortisol mayor durabilidad en el plasma, con una semivida de 90 minutos. Aproximadamente, el 10% del cortisol se encuentra libre en el plasma para realizar sus acciones en las células efectoras. <sup>4</sup> Figura 28



**Cortisol**

*4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona*

*Figura 28 Estructura química del cortisol. <sup>2</sup>*

La aldosterona, principal mineralocorticoide secretado por la glándula suprarrenal, circula unida a proteínas plasmáticas en un 60%, en donde únicamente el 20% permanece unida a CBG, mientras que el 40% se encuentra unida a la albúmina. Aproximadamente, un 40% de la aldosterona se encuentra libre en el plasma, lo que hace que se degrade con mayor rapidez, teniendo una semivida de 15 minutos. <sup>4</sup> Figura 29

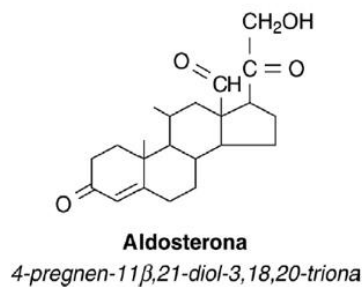


Figura 29 Estructura química de la aldosterona y DHEA. <sup>2</sup>

## 8.2 Metabolismo de cortisol, aldosterona y dehidroepiandrosterona

El cortisol se metaboliza principalmente en el hígado. Los mecanismos son variados e incluyen procesos de oxidación, reducción e hidroxilación, para que puedan producirse metabolitos hidrosolubles que puedan eliminarlo por la vía renal. También en el riñón, el cortisol puede eliminarse gracias a la acción de la enzima HSD11B2, que convierte al cortisol en cortisona, que no tiene actividad glucocorticoide, para evitar que éste ocupe el lugar de la aldosterona en los receptores MR (por sus siglas en inglés, *mineralocorticoid receptor*) en el riñón y sea fácilmente excretado. <sup>18 13</sup>

La aldosterona va a metabolizarse gracias a su conjugación con ácido glucurónico para eliminarse fácilmente por la orina. En el caso del metabolismo de los esteroides suprarrenales, la DHEA se convierte en androstenediona y

esta a su vez, se degrada a androsterona y eticolanolona, que pueden eliminarse también por la vía renal.<sup>13</sup>

### 8.3 Aldosterona: mecanismo de acción y sus acciones fisiológicas en el organismo

La aldosterona llega a las células del epitelio tubular renal desde el plasma sanguíneo y una vez ahí, ingresa fácilmente a la célula por difusión pasiva gracias a la naturaleza liposoluble de su estructura. En el citosol, se va a unir a un receptor nuclear denominado receptor mineralocorticoide, MR (por sus siglas en inglés, *mineralocorticoid receptor*). Este receptor es afín tanto a mineralocorticoides como glucocorticoides así que, cuando el cortisol llega al riñón y desea ocupar los espacios del receptor MR, es convertido a cortisona por la enzima HSD11B2. Una vez acoplados, la aldosterona y el receptor MR ingresan al núcleo para comenzar la síntesis de ARNm de genes asociados al transporte de sodio y potasio. Posteriormente, el ARNm es llevado a los ribosomas donde se induce la formación de proteínas como el ATP de la bomba  $Na^+ - K^+$  ATPasa en la membrana basolateral, además de proteínas que participan en el canal de sodio epitelial.<sup>4, 22</sup> Figura 30

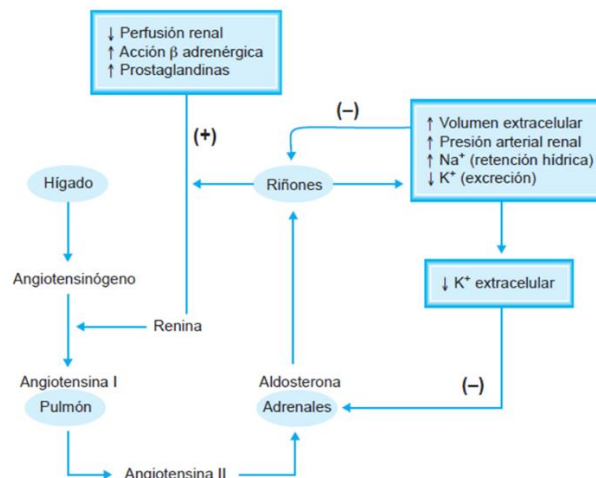


Figura 30 Sistema renina-angiotensina-angiotensina-aldosterona.<sup>13</sup>

El tejido diana de la aldosterona es el riñón, la aldosterona ejerce su acción en el túbulo contorneado distal y el túbulo colector en la nefrona, y actúa en la reabsorción de sodio y la excreción de potasio por las células principales, para la conservación del equilibrio hidroelectrolítico.<sup>13</sup>

La función de la aldosterona es vital para la supervivencia, ya que sin la secreción de la hormona tendremos un aumento en la concentración de potasio, con la disminución exagerada de sodio y cloro. Esto tiene como consecuencia, una disminución del volumen extracelular y del volumen sanguíneo, provocando una caída de la presión arterial, shock hipovolémico y la muerte.<sup>18</sup>

La disminución en los niveles de aldosterona también provoca alteraciones en otros tejidos, como en el corazón, en donde la secreción excesiva de potasio en el plasma provoca una toxicidad grave, dando como consecuencia arritmias e insuficiencia cardíaca.<sup>4</sup>

El exceso de aldosterona también provoca alteraciones importantes en el organismo, como una mayor pérdida de potasio y un aumento considerable en la reabsorción de sodio, lo que desencadena rápidamente un aumento del volumen extracelular y sanguíneo, elevando la presión arterial. En este caso, ocurre un fenómeno denominado natriuresis por presión y diuresis por presión, que consiste en el esfuerzo del organismo por compensar los niveles de sodio en el líquido extracelular, excretando mayor cantidad de sodio y agua para el restablecimiento normal del volumen extracelular. En la literatura se menciona que antes de este fenómeno, la presión arterial por exceso de aldosterona puede elevarse entre 15-25 mmHg por cada 5-15% de aumento en el volumen extracelular.<sup>18</sup> Además, el exceso de aldosterona también provoca otros trastornos como hipopotasemia, ya que induce un descenso importante en la concentración de potasio, por lo que puede provocar debilidad muscular grave y alcalosis metabólica, por la concentración de hidrógeno en consecuencia con el intercambio de sodio.<sup>18</sup>

## 8.4 Cortisol: mecanismo de acción y sus funciones en el organismo

El cortisol tiene un impacto en muchas células del organismo, por lo que el tejido diana puede variar de acuerdo con la acción fisiológica que se requiera. El cortisol, al llegar a la célula diana, ingresa por la membrana plasmática por medio de difusión pasiva gracias a su liposolubilidad. Ya dentro de la célula, se une con receptores nucleares, denominados receptores glucocorticoides o GR (por sus siglas en inglés, *glucocorticoid receptor*). Los receptores GR contienen varios sitios de acoplamiento para el cortisol, y cuando éste no se encuentra en la célula efectora, los sitios son ocupados por proteínas de choque térmico como hsp90, que evita la traslocación del receptor GR al núcleo. Al igual que en el caso de los mineralocorticoides, al acoplarse el complejo hormona-receptor, va a ingresar al núcleo celular, donde se unirán a sitios denominados factores de transcripción dependientes de ligando, y fomentarán o reducirán la síntesis de proteínas de acuerdo con los requerimientos fisiológicos. Los efectos del cortisol no son inmediatos, ya que la síntesis de proteínas tarda entre 30-60 minutos, y puede retrasarse incluso horas o días.<sup>18, 22</sup>

Por otro lado, los glucocorticoides tienen numerosos efectos en el organismo así que los describiremos de acuerdo con su acción fisiológica.

Metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos

- Estimulación de la gluconeogénesis en el hígado: La estimulación se establece por la activación de la transcripción de enzimas que participan en este proceso, así como la captación de aminoácidos extrahepáticos como el músculo esquelético.<sup>4</sup>
- Formación de glucógeno, activando la enzima glucógeno sintetasa e inactivando la glucogenólisis.<sup>4</sup>

- Disminución de la masa del músculo esquelético por la proteólisis para la captación de aminoácidos y su posterior conversión en glucosa por el hígado. <sup>4</sup>
- Aumento de la síntesis de ácidos grasos en el hígado. <sup>4</sup>
- Aumento de tejido adiposo por la diferenciación de preadipocitos en adipocitos, además de redistribución de la grasa corporal. <sup>4</sup>
- Mantenimiento de la glucemia en condiciones de estrés, disminuyendo la entrada de glucosa en tejidos periféricos con excepción del corazón y el sistema nervioso. <sup>4</sup>
- Aumento de la resistencia a la insulina provocando una afección llamada diabetes suprarrenal en condiciones de hipercortisolismo. <sup>4, 18</sup>

#### Sistema inmunitario:

Los glucocorticoides tienen como objetivo la modulación fisiológica de la respuesta inmunitaria y lo hacen gracias a su acción en diferentes mecanismos: <sup>18</sup>

- Aumento de la concentración de cortisol en situaciones de estrés, para atenuar respuestas inmunológicas exacerbadas.
- Inhibe la síntesis de prostaglandinas, evitando la producción de ácido araquidónico.
- Disminuye la liberación de histamina, lo que provoca una reducción casi total de edema e infiltración leucocitaria.
- Disminuye la formación de fibrina y colágeno, lo que provoca un retardo en la cicatrización y una posible diseminación de la infección.
- Evita las reacciones antígeno-anticuerpo, pudiendo evitar así, las reacciones por alérgenos. <sup>13, 2</sup>

#### Sistema óseo:

- Disminuye la matriz orgánica y contribuye a la desmineralización ósea, reduciendo la síntesis de osteoblastos y estimulando la síntesis de osteoclastos, lo que dificulta la reparación ósea.
- Disminuye la absorción intestinal de calcio y favorece su excreción por la vía renal. Además, aumenta la secreción de paratohormona, que, en conjunto con el cortisol, fomentarán la resorción ósea. <sup>13, 2</sup>

#### Trastornos oculares:

- Aumenta la presión intraocular en personas con glaucoma, e induce la producción de humor acuoso que puede desencadenar la formación de cataratas. <sup>13, 2</sup>

#### Sistema nervioso:

- Los efectos en el sistema nervioso por corticosteroides se relacionan con el ánimo y el comportamiento.  
La falta de corticosteroides produce apatía, depresión e irritabilidad; mientras que la administración de corticosteroides puede producir al inicio una sensación de bienestar, y en algunos casos, insomnio, inquietud y euforia. <sup>13, 2</sup>

A continuación, se muestra un diagrama simplificado de las acciones fisiológicas de los corticosteroides en el organismo (figura 31).<sup>2</sup>

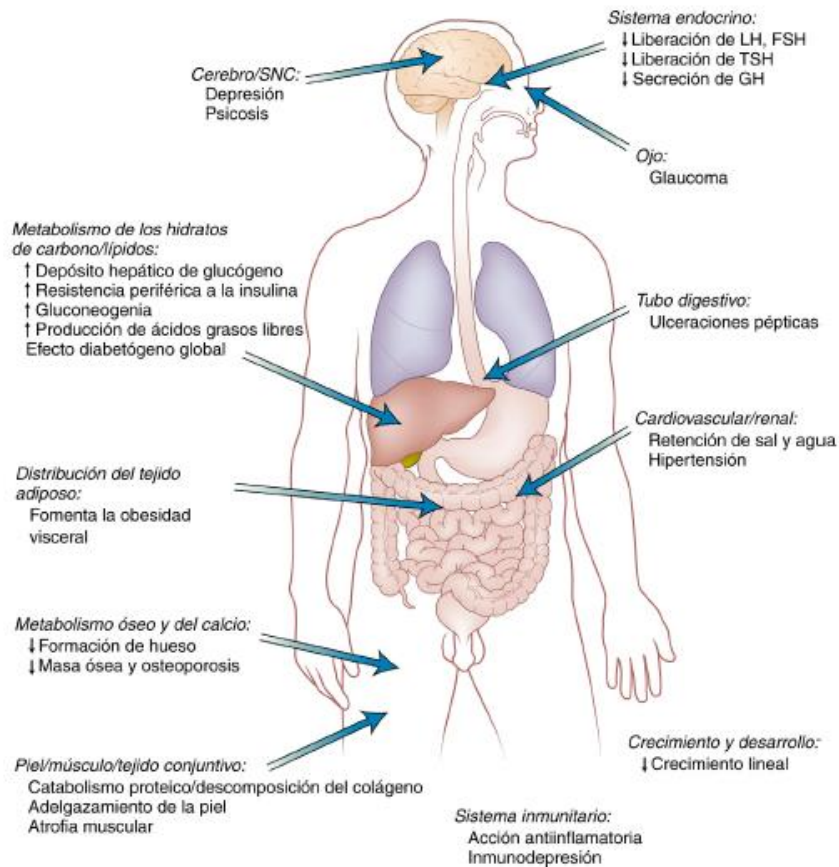


Figura 31 Efectos del cortisol en el organismo.

#### 8.4.1 Corticosteroides sintéticos

Gracias al estudio de los corticosteroides y de sus acciones fisiológicas, se crearon esteroides sintéticos útiles para el tratamiento no solo de alteraciones en la función suprarrenal, sino también para su uso terapéutico en reacciones inflamatorias e inmunitarias.

Las modificaciones químicas del cortisol han permitido que sus derivados sintéticos obtengan características especiales como mayor potencia y mayor durabilidad en el organismo.<sup>23</sup>



A continuación, podemos observar algunas de las características principales de los esteroides sintéticos en comparación con los esteroides naturales o endógenos (tabla 1).<sup>23</sup>

Tabla 1 Actividad de los glucocorticoides sintéticos.					
ACTIVIDAD					
Fármaco	Antiinflamatoria	Tópica	De retención de sal	Dosis oral equivalente (mg)	Presentaciones disponibles
<b>Glucocorticoides de acción corta</b>					
Hidrocortisona	1	1	1	20	Oral, inyectable, tópica
Cortisona	0.8	0	0.8	25	Oral
Prednisona	4	0	0.3	5	Oral
Metilprednisolona	5	4	0.3	5	Oral, inyectable
Meprednisona	5	5	0.25	4	Oral, inyectable
<b>Glucocorticoides de acción intermedia</b>					
Triamcinolona	5	5 <sup>3</sup>	0	4	Oral, inyectable, tópica
Parametasona	10		0	2	Oral, inyectable
Fluprednisolona	15	7	0	1.5	Oral
<b>Glucocorticoides de acción prolongada</b>					
Betametasona	25-40	10	0	0.6	Oral, inyectable, tópica
Dexametasona	30	10	0	0.75	Oral, inyectable, tópica
<b>Mineralocorticoides</b>					
Fludrocortisona	10	0	250	2	Oral
Acetato de corticosterona	0	0	50		Inyectable, gránulos

El uso terapéutico de los corticoides sintéticos en trastornos que no involucran alteraciones en la función suprarrenal, deben de prescribirse con precaución debido a su toxicidad y efectos secundarios.<sup>23</sup>

Principalmente, se describen dos efectos tóxicos importantes en la administración de corticosteroides, la interrupción súbita de corticosteroides después de su administración a dosis suprafiológicas, de dos a cuatro semanas, desencadena la exacerbación de la enfermedad primaria tratada y también, puede causar insuficiencia suprarrenal aguda debido a la supresión del eje HHS. Los síntomas tardan en desaparecer en cuestión de semanas, meses o incluso años.<sup>23</sup>

Por su parte, el uso ininterrumpido de corticosteroides a dosis suprafiológicas, desencadena la supresión del eje HHS, y puede llevar al paciente a desarrollar síndrome de Cushing exógeno, con alteraciones como hipertensión, hiperglucemia, osteoporosis, aparición de úlceras pépticas, además de trastornos conductuales y del crecimiento.<sup>23</sup>

Las enfermedades en donde se administran corticosteroides sintéticos son los siguientes:

- Padecimientos reumáticos como lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide.
- Enfermedades alérgicas.
- Enfermedades dermatológicas.
- Neumopatías en recién nacidos.
- Uso conjugado con quimioterapia para tratamientos de linfomas, ya que los corticosteroides ejercen un efecto anti linfocitario.
- Uso en el trasplante de órganos en conjunto con fármacos inmunosupresores.<sup>23, 2</sup>

## **8.5 Andr6genos suprarrenales: acciones fisiol6gicas en el organismo**

El principal andr6geno producido en la corteza suprarrenal es la DHEA. Este andr6geno, se secreta principalmente en la zona reticular de la corteza suprarrenal y representa menos del 5% de los andr6genos en el organismo. La secreci6n de DHEA se observa principalmente en el periodo fetal, siendo el principal corticosteroide secretado. Durante el desarrollo, el nivel de andr6genos suprarrenales es bajo, pero hay un aumento s6bito en la fase del desarrollo inicial de los 6rganos sexuales, conocido como adrenarquia.<sup>4, 18</sup>

En la adrenarquia, hay un aumento fisiol6gico en la secreci6n de andr6genos suprarrenales, esta secreci6n comienza a partir de los 6-8 a6os y tiene un decremento progresivo a partir de los 25 a6os. La manifestaci6n inicial de la secreci6n adrenal involucra el desarrollo de vello p6bico y axilar.<sup>4</sup>

## CAPÍTULO 9 MÉDULA SUPRARRENAL Y CATECOLAMINAS

La médula suprarrenal se encuentra en la parte central de la glándula suprarrenal y constituye un 10% de su volumen. Se le considera un ganglio especializado que forma parte del sistema nervioso autónomo, en su división simpática, y se encarga de secretar catecolaminas, como adrenalina, noradrenalina y dopamina.<sup>2</sup>

El sistema nervioso simpático tiene como objetivo responder ante situaciones de lucha y huida. Esto lo hace a través de la liberación de catecolaminas, que provocarán diversos efectos en el organismo como un incremento en la presión arterial y del volumen sanguíneo, una redistribución sanguínea hacia el musculo esquelético, aumento de la ventilación y de glucosa en la sangre, así como el aumento de la actividad mental y del estado de alerta.<sup>19</sup> Figura 32

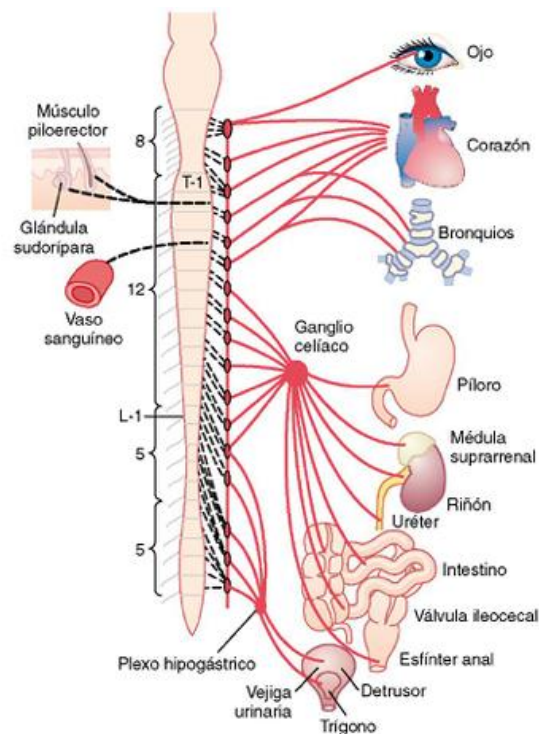


Figura 32 Sistema Nervioso autónomo.<sup>6</sup>

El sistema nervioso autónomo contiene dos tipos de neuronas principales, las neuronas preganglionares, cuyos cuerpos celulares se encuentran en el sistema nervioso central, y las neuronas posganglionares, que se localizan en los tejidos, órganos o ganglios diana, y tienen una conexión directa por sus axones. <sup>19</sup>

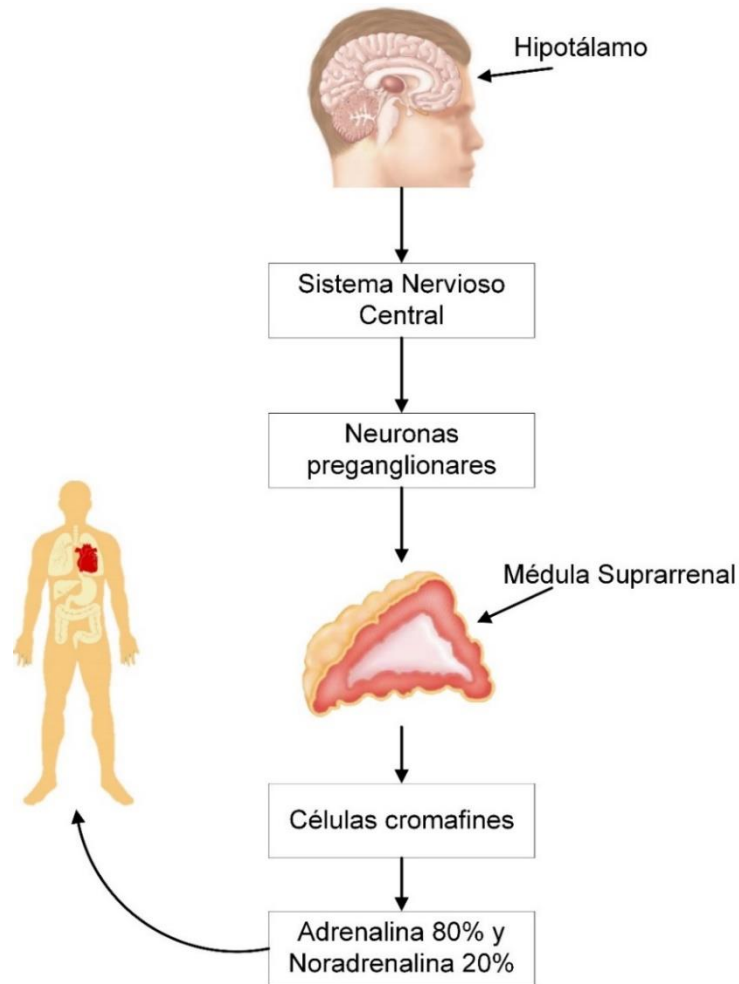
Las neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático secretan principalmente acetilcolina. Para la secreción de los productos de la médula suprarrenal, las neuronas simpáticas preganglionares, localizadas en la médula espinal troncular, en las vértebras T4-T9, reciben estímulos sinápticos a través de neuronas del hipotálamo, la protuberancia y el bulbo raquídeo. <sup>19</sup>

Después, los axones de las neuronas preganglionares torácicas atraviesan la cadena simpática y el ganglio celíaco sin hacer sinapsis, y llegan a través del nervio esplácnico hacia las células cromafines de la médula suprarrenal. <sup>19</sup>

Las células cromafines, al recibir el impulso, secretan acetilcolina para activar a los receptores muscarínicos, y posteriormente secretar adrenalina y noradrenalina. <sup>19</sup>

Las catecolaminas son neurotransmisores que están compuesto por catecol u orto-dihidroxibenceno y una cadena lateral amino. Estas tienen un efecto cardiovascular y metabólico, provocando principalmente un incremento en la frecuencia y conducción cardíaca y presión arterial. Principalmente tenemos tres tipos de catecolaminas, adrenalina, que solo se sintetiza en la médula suprarrenal, noradrenalina, que se sintetiza y se secreta en la médula suprarrenal y los nervios simpáticos periféricos y la dopamina, precursor de noradrenalina en los nervios simpáticos periféricos. <sup>19</sup>

A continuación, se muestra un diagrama en donde podemos observar el mecanismo de liberación de catecolaminas (figura 33).<sup>4</sup>



*Figura 33 Liberación de catecolaminas.*

Las catecolaminas tienen receptores denominados receptores adrenérgicos, que se localizan en todo el organismo y están acoplados a proteínas G. Existen dos tipos de receptores adrenérgicos,  $\alpha$ ,  $\beta$ , que a su vez contienen subtipos,  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ .<sup>19</sup>

A continuación, podemos observar los sitios donde se encuentran los diferentes tipos de receptores adrenérgicos y sus acciones (tabla 2).<sup>19</sup>

Tabla 2 Receptores adrenérgicos.			
Receptor adrenérgico	Subtipo	Localización	Acción
$\alpha$	$\alpha_1$	Musculo liso vascular, esfínteres y vejiga, musculo radial, iris, tracto gastrointestinal.	Vasoconstricción y contracción, en piel y musculo. Midriasis. Aumento de la presión arterial.
	$\alpha_2$	Neuronas adrenérgicas presinápticas y tracto gastrointestinal.	Inhibición de noradrenalina, vasodilatación y relajación en musculo liso.
$\beta$	$\beta_1$	Corazón, riñón, glándulas salivales, tejido adiposo.	Medidor de efectos cardiacos. Aumento de renina en el riñón, aumento de la presión arterial. Aumenta la secreción salival. Lipólisis de tejido adiposo.
	$\beta_2$	Musculo esquelético, bronquiolos, vejiga, hígado.	Dilatación de musculo esquelético y bronquiolos. Relajación de musculo liso en las paredes del tracto gastrointestinal y de las paredes de la vejiga, glucogenólisis en el hígado.

### 9.1 Síntesis de catecolaminas

Las células cromafines se encargan de sintetizar y secretar catecolaminas. La síntesis comienza a través de L-tirosina que se obtiene principalmente de la dieta o a través de fenilalanina en el hígado, que se incorpora a la célula a través de transporte activo. Esta es hidroxilada por medio de la enzima tirosina hidroxilada, en conjunto con oxígeno y tetrahydropteridina (TH4) y es convertida en 3-4 dihidroxifenilalana o L-Dopa.<sup>19</sup>

La TH4 ejerce una acción de retroalimentación, ya que las propias catecolaminas y el oxígeno ejercen una oxidación, lo que inhibe la producción de más catecolaminas. <sup>19</sup>

En el citoplasma, la L-Dopa es convertida en L-dihidroxi-feniletilamina o dopamina. La dopamina es convertida en L-noradrenalina por la enzima dopamina  $\beta$  hidroxilasa (DBH) en las vesículas neurosecretoras. <sup>19</sup>

La L-noradrenalina puede convertirse en adrenalina por la acción de la enzima feniletanolamina-N-metiltransferasa o PNMT, estimulada por acción de los glucocorticoides, y que solo se encuentra en la médula suprarrenal, es por eso por lo que la secreción de adrenalina en la médula suprarrenal es de un 80%. La adrenalina, es liberada a la circulación sanguínea por medio de exocitosis por la estimulación colinérgica de los nervios esplácnicos. <sup>19</sup> Figura 34

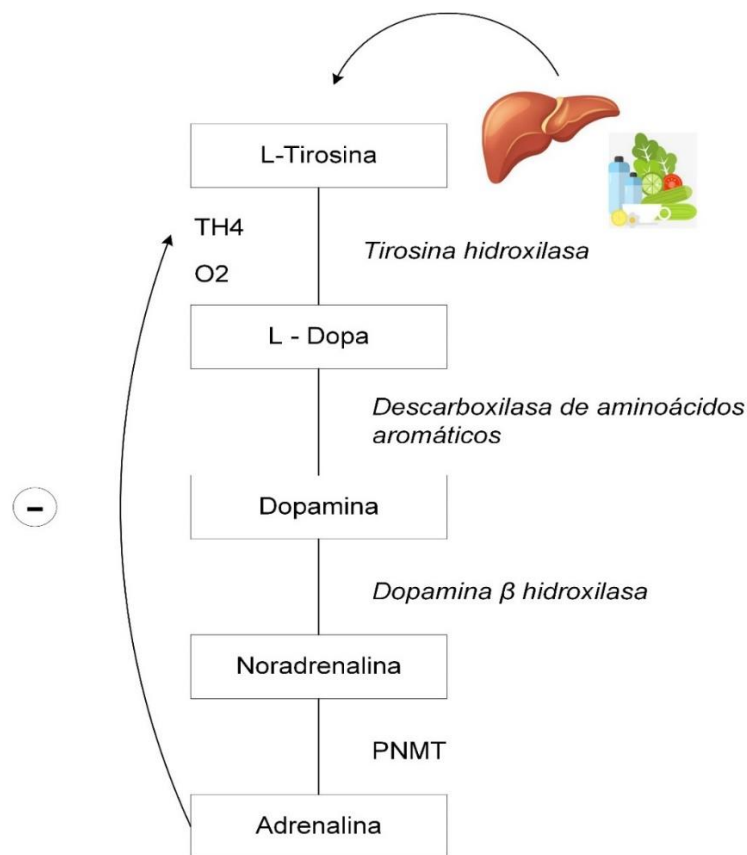


Figura 34 Síntesis de catecolaminas. <sup>4</sup>



La alteración más frecuente en la médula suprarrenal se conoce como feocromocitoma, que es un tumor secretor de catecolaminas, cuya incidencia es de 2-8 casos por millón de personas <sup>2</sup>. Los síntomas relacionados a este padecimiento incluyen ansiedad, disnea, cefaleas, hipertensión arterial, palpitaciones y temblores. Su diagnóstico se establece con pruebas de medición de catecolaminas en orina y en sangre, así como resonancia magnética o tomografía computarizada para comprobar alguna masa suprarrenal. El tratamiento es, en la mayoría de los casos, la resección quirúrgica de la glándula suprarrenal. <sup>4, 2</sup>

## **CAPÍTULO 10 INSUFICIENCIA SUPRARRENAL**

### **10.1 Definición**

La insuficiencia suprarrenal (IA) se define como un trastorno caracterizado por una alteración de la función corticosuprarrenal con el consecuente déficit de glucocorticoides, mineralocorticoides y/o andrógenos suprarrenales. <sup>24</sup>

### **10.2 Tipos de insuficiencia suprarrenal**

De acuerdo con el origen de la alteración, podemos clasificar a la insuficiencia suprarrenal en tres tipos:

- Insuficiencia suprarrenal primaria (IAP) o Enfermedad de Addison. Es consecuencia de alteraciones intrínsecas en la corteza suprarrenal.
- Insuficiencia suprarrenal secundaria (IAS). Es provocada por cualquier proceso que involucre a la hipófisis anterior y que afecte la secreción de ACTH.
- Insuficiencia suprarrenal terciaria (IAT). Es consecuencia de trastornos que afectan la secreción de CRH en el hipotálamo. <sup>24</sup>

La literatura sugiere que la insuficiencia suprarrenal secundaria y terciaria pueden clasificarse únicamente como insuficiencia suprarrenal central o secundaria, y se estudia su diagnóstico y tratamiento en conjunto. <sup>24</sup>

### **10.3 Insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison**

La insuficiencia suprarrenal primaria (IAP) es la manifestación clínica de la deficiencia de glucocorticoides, mineralocorticoides y/o andrógenos. Es una enfermedad de baja incidencia, con 4-6 casos: 1,000,000 de habitantes en el mundo, y en nuestro país, no existen cifras oficiales de la prevalencia e incidencia de los trastornos suprarrenales. La enfermedad de Addison afecta principalmente a mujeres entre 30 y 50 años. <sup>25</sup>

### **10.3.1 Causas de la insuficiencia suprarrenal primaria**

La IAP tiene principalmente dos orígenes etiológicos, la adrenalitis autoinmune, que se presenta aproximadamente en un 80-90% de los casos en países desarrollados, y la adrenalitis secundaria a una infección por tuberculosis.<sup>25</sup>

#### **Adrenalitis secundaria a tuberculosis**

A pesar de que en México no se tienen cifras oficiales de la prevalencia de enfermedades suprarrenales, el Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE), registró en su Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica que, en el 2016, hubo 21,184 casos nuevos de tuberculosis en todas las formas a nivel Nacional, con una tasa de morbilidad de 17.3: 100,000 habitantes<sup>26</sup>. Según Coras<sup>27</sup>, la adrenalitis secundaria a tuberculosis, está presente en un 5-6% de los casos de tuberculosis activa; estas cifras pueden indicar que la prevalencia en nuestro país puede ser aún mayor.<sup>26</sup>

La adrenalitis secundaria a tuberculosis es causada por la diseminación hematógna de *Mycobacterium tuberculosis*, desde otras zonas del organismo. Esta infección ocurre de manera gradual y es clínicamente latente, hasta que la destrucción alcanza aproximadamente un 90% del volumen de la glándula suprarrenal. Inicialmente, existe un aumento glandular por infiltración de células inflamatorias y hay formación de granulomas. Posteriormente, hay una sustitución del tejido glandular por nódulos caseosos y fibrosis. Si esta condición permanece, habrá una reducción del parénquima de la glándula suprarrenal (figura 35).<sup>27</sup>



*Figura 35 TAC mostrando un aumento en el volumen de la glándula suprarrenal.*

El diagnóstico inicial se realiza con las pruebas de cortisol basal y pruebas de estimulación de ACTH, así como pruebas para la detección de tuberculosis como biopsia, baciloscopia, cultivo y PCR, además del diagnóstico imagenológico con tomografía axial computarizada (TAC), cuyos resultados dependerán de la progresión de la enfermedad (figura 36).<sup>27</sup>



*Figura 36 Lesión nodular en glándula suprarrenal derecha.*

### **Adrenalitis autoinmune**

La adrenalitis autoinmune es la destrucción de la corteza suprarrenal por mecanismo inmunitarios mediados por células. Entre el 60-75% de los casos

se establece por la creación de anticuerpos frente a enzimas esteroideogénicas, principalmente la enzima 21-hidroxilasa. A continuación, se muestra la progresión de la patogénesis en la adrenalitis autoinmune (figura 37).<sup>28</sup>

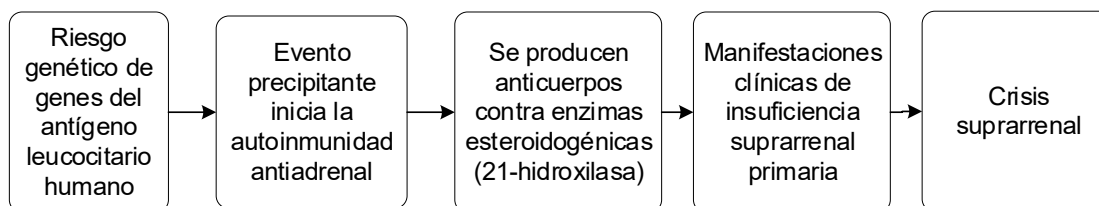


Figura 37 Patogénesis de adrenalitis autoinmune por anticuerpos.

Además, existen otras enfermedades autoinmunes que también desencadenan una adrenalitis suprarrenal como el síndrome poliglandular autoinmunitario (SPI), que se clasifica en dos tipos, SPI tipo I, que presenta candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo crónico y adrenalitis autoinmunitaria, y SPI tipo II, que presenta adrenalitis autoinmunitaria, patología tiroidea autoinmunitaria y/o diabetes mellitus.<sup>4</sup> A continuación, se enlistarán otras causas de la IAP (tabla 3).<sup>29</sup>

Tabla 3 Causas de la insuficiencia suprarrenal primaria.	
Tipo de IAP	Mecanismos patogénicos
Adrenalitis autoinmune	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SPI tipo I y II</li> <li>- Deficiencia de hormonas esteroideogénicas como 21-hidroxilasa, 11<math>\beta</math> hidroxilasa, 17<math>\alpha</math>-hidroxilasa, P450 oxirreductasa</li> </ul>
Adrenalitis infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adrenalitis secundaria a tuberculosis.</li> <li>- Adrenalitis secundaria a infecciones oportunistas por VIH.</li> <li>- Adrenalitis secundaria a infección por <i>Treponema pallidum</i>.</li> <li>- Adrenalitis por infecciones micóticas.</li> </ul>

continúa...

continúa...

Tabla 3 Causas de la insuficiencia suprarrenal primaria.	
IAP inducida por fármacos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anticoagulantes (heparina y warfarina) que provocan hemorragia suprarrenal.</li> <li>- Aminoglutetimida: inhibe CYP19A1</li> <li>- Trilostano: Inhibe la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2</li> <li>- Ketoconazol, fluconazol, y etomidato: Inhiben las enzimas mitoconiales tipo I (CYP11A1, CYP11B1)</li> <li>- Fenitoína, rifampicina, carbamazepina, hierba de San Juan, troglitazona: Incrementan el metabolismo del cortisol</li> </ul>
Otras causas de IAP	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemorragia suprarrenal bilateral</li> <li>- Metástasis suprarrenal bilateral</li> <li>- Adrenalectomía bilateral por masas suprarrenales, feocromocitoma, o por síndrome de Cushing no resuelto.</li> <li>- Trastornos genéticos como adrenoleucodistrofia, que es la acumulación de ácidos grasos de cadena larga en el sistema nervioso, glándulas suprarrenales y testículos asociada en niños y adrenomieloneuropatía asociada en adultos</li> <li>- Enfermedad de Wolman, produce calcificación bilateral suprarrenal y hepatoesplenomegalia.</li> </ul>

## 10.4 Insuficiencia suprarrenal secundaria

### 10.4.1 Causas de la insuficiencia suprarrenal secundaria o central

La IAS se presenta cuando hay algún proceso anómalo, que involucre a la glándula hipófisis y con ello, la secreción de ACTH, al igual que cualquier proceso que involucre al hipotálamo e interfiera con la secreción de CRH o vasopresina. Los procesos que involucran a la hipófisis normalmente se relacionan con la deficiencia en la secreción de otras hormonas hipofisarias.<sup>25</sup>

Las lesiones en la hipófisis contribuyen a una disminución en la secreción de ACTH, como en el caso de quistes, adenomas, meningiomas, hipopituitarismo o por lesiones en el tallo hipofisario debido a trauma. Por otro lado, la cirugía hipofisaria y radiaciones para eliminar tumores también provocan una deficiencia en la secreción de ACTH, así como infecciones o procesos infiltrativos como hipofisitis linfocítica, tuberculosis, meningitis, sarcoidosis, actinomicosis, entre otras. <sup>25, 28</sup>

Los desórdenes genéticos también pueden alterar la transcripción de factores en la secreción de la glándula hipófisis. La mutación del gen T-Box, que controla la transcripción de POMC, precursor de ACTH, puede desencadenar una deficiencia congénita de ACTH y provocar otros signos como obesidad, hiperfagia y los individuos poseen características fenotípicas como cabello rojo y tez pálida (figura 38). <sup>30</sup>



*Figura 38 Paciente con deficiencia congénita de POMC.*

En el hipotálamo, los procesos que afectan la secreción de las hormonas son principalmente por la supresión del eje HHS, como consecuencia de la administración prolongada de glucocorticoides exógenos y su interrupción súbita, además de la pérdida de potencia en la afinidad de los receptores GR y los cambios en los tejidos diana. <sup>28</sup> Por otro lado, fármacos como la mifepristona en exceso, pueden causar deficiencia de glucocorticoides, y la

clorpromazina e Imipramina, pueden inhibir la transcripción génica de glucocorticoides. <sup>25</sup>

La IAS también puede causarse por tumores hipotalámicos, metástasis desde otros órganos, principalmente por cáncer de mama, cirugía hipotalámica, infecciones o procesos infiltrativos como tuberculosis, meningitis, sarcoidosis, además de trauma como fracturas en la base de cráneo. <sup>28</sup>

### **10.5 Manifestaciones clínicas de la insuficiencia suprarrenal**

Las manifestaciones clínicas de la IA están relacionadas con la deficiencia de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos y dependen del grado de afectación glandular y de la preservación del eje HHS. <sup>24</sup>

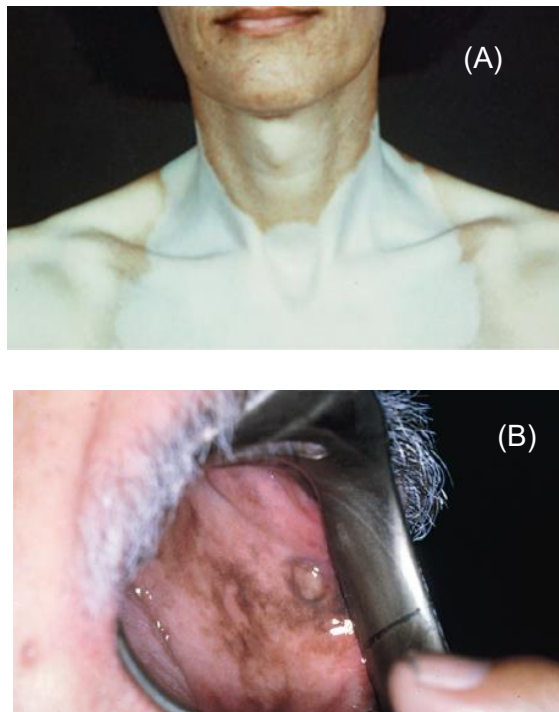
Los síntomas son inespecíficos, lo que dificulta el diagnóstico y puede desencadenar una crisis suprarrenal o insuficiencia suprarrenal aguda. Los individuos con IA pueden presentar fatiga, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, pérdida de peso, trastornos gastrointestinales como dolor estomacal, náuseas y vómito, además de trastornos psiquiátricos como alteración de la memoria, depresión y ansiedad. <sup>25, 2</sup>

Existen algunas diferencias importantes entre la IAP y la IAS, por ejemplo, en la IAP, la adrenalitis comenzará por destruir la zona glomerular, ya que es la zona más externa de la corteza suprarrenal y por su tamaño, la degradación suele ser más rápida <sup>25</sup>. Esto se traducirá en trastornos de deficiencia de mineralocorticoides, donde los pacientes experimentarán deseos de ingesta de sal, trastornos en el equilibrio electrolítico como diarreas y vómitos, mareos, hipotensión postural, deshidratación, y una disminución en la presión sanguínea. Además, encontraremos elevados los niveles de creatinina en suero, una alta actividad de renina y niveles bajos de aldosterona, hiponatremia e hipercalcemia. <sup>25</sup>



En la IAS, la secreción de mineralocorticoides no se verá afectada, ya que la deficiencia de ACTH afecta principalmente al eje HHS, y la zona glomerular está controlada principalmente por el sistema renina-angiotensina-aldosterona. <sup>28</sup>

Por otro lado, los pacientes con IAP presentan hiperpigmentación en zonas de presión como en codos, nudillos, pliegues, estrías, labios y mucosa bucal, por la acción que ejerce la secreción excesiva de ACTH en los receptores de melanocortina 1. En cambio, en la IAS, no hay hiperpigmentación o puede presentarse vitíligo, por la deficiencia de POMC. <sup>25</sup> Figura 39



*Figura 39 Paciente con IAP. Presenta hiperpigmentación y vitíligo. (A) Paciente con IAP. Presenta hiperpigmentación en la mucosa bucal y vitíligo en piel (B). <sup>2</sup>*

Además de los síntomas principales, la deficiencia de glucocorticoides también puede desencadenar una baja respuesta al estrés, fiebre, anemia y eosinofilia. La deficiencia de andrógenos suprarrenales puede provocar trastornos psiquiátricos y disminución de vello axilar y púbico en mujeres. <sup>25</sup>

A continuación, se enlistan los principales síntomas de la insuficiencia suprarrenal con el porcentaje de la frecuencia de aparición (tabla 4).<sup>4</sup>

<i>Tabla 4 Síntomas de la IA y su frecuencia.</i>	
Características	Frecuencia (%)
Debilidad, cansancio. fatiga	100
Anorexia	100
Síntomas gastrointestinales	92
Nauseas	86
Vomito	75
Estreñimiento	33
Dolor abdominal	31
Diarrea	16
Deseo de ingesta de sal	16
Mareos posturales	12
Dolores musculares o articulares	13
Pérdida de peso	100
Hiperpigmentación	94
Hipotensión	88-94
Vitíligo	10-20
Alteraciones electrolíticas	92
Hiponatremia	88
Hiperpotasemia	64
Hipercalcemia	6
Anemia	40
Eosinofilia	17

### **10.6 Diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal**

Después de la evaluación diagnóstica de un paciente con sospecha de IA, se deben aplicar estudios de laboratorio que confirmen la existencia de la

enfermedad, así como la identificación de la existencia de alguna afectación en cualquier parte del eje HHS y su etiología. <sup>24</sup>

### **10.6.1 Determinaciones hormonales basales**

#### **Determinación de cortisol basal sérico**

La determinación de cortisol basal sérico es la primera prueba que puede confirmar o descartar la existencia de IA, sin ser invasiva ni poner en riesgo al paciente. <sup>24</sup>

Como hemos mencionado, la secreción de cortisol responde a un ritmo circadiano con niveles máximos en las primeras horas de la mañana, entre 6:00-8:00 am, horario en que debe realizarse la prueba. <sup>24</sup>

Los niveles normales de cortisol basal sérico se consideran entre 10-20µg/dL. <sup>25</sup> aunque un valor de >15 µg/dL descarta la IA. La confirmación de IA se establece con niveles < 3-5 µg/dL <sup>24</sup>

En esta prueba tenemos que tomar en consideración las circunstancias que puedan alterar la determinación de cortisol sérico. El cortisol se encuentra unido a proteínas en un 90% y circula libre en el plasma en un 10%. La principal proteína transportadora de cortisol es la CBG y el aumento o disminución de esta proteína altera la concentración total de cortisol. Por ejemplo, trastornos como el hipotiroidismo, sepsis y enfermedad hepática, disminuye la síntesis de CGB, lo que se traduce en un valor de cortisol falsamente disminuido. En cambio, el uso de anticonceptivos orales, hipotiroidismo y el embarazo, aumentan la síntesis de CGB, lo que se traduce en valores de cortisol falsamente aumentados. <sup>24</sup>

#### **Determinación de cortisol libre en saliva**

Otra prueba que se puede realizar es la medición de cortisol en saliva, que, si bien no se encuentra totalmente estandarizada, permite una medición de cortisol realizada por el propio paciente, en el mismo horario que la prueba de

determinación de cortisol basal sérico. Esta medición determina solo la concentración de cortisol libre. El valor normal de cortisol libre en saliva es de  $>0,58 \mu\text{g/dL}$  y un valor de  $<0,18 \mu\text{g/dL}$  puede confirmar IA. <sup>24</sup>

### **10.6.2 Pruebas dinámicas**

#### **Prueba de hipoglucemia insulínica**

Esta prueba consiste en la determinación del cortisol basal sérico, mediante una hipoglucemia inducida con administración de insulina. Se considera una prueba estándar, porque puede evaluar la integridad de todo el eje HHS, ya que el estado de hipoglucemia puede estimular la secreción de CRH y ACTH, lo que provoca un aumento en la secreción de cortisol. <sup>25, 24</sup>

En este caso, los valores normales de cortisol basal sérico serán  $>18 \mu\text{g/dL}$ , mientras que valores menores a  $3-5 \mu\text{g/dL}$  confirman el diagnóstico de IA. <sup>24</sup>

Se realiza administrando al paciente vía intravenosa de  $10-15 \text{ U/ kg}$  de insulina y se realizan mediciones del cortisol basal sérico antes de la administración y a los 30,45,60 y 90 minutos. Es necesario que el paciente se encuentre en hipoglucemia, con niveles de glucosa por debajo de los  $40 \text{ mg/dL}$ , por lo que esta prueba debe de realizarse bajo estricta supervisión médica y no puede ser realizada en pacientes con riesgo a complicaciones graves, como adultos mayores de 60 años, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial y durante el embarazo. <sup>25, 24</sup>

#### **Prueba corta de estimulación con ACTH sintética**

Esta prueba se encarga de realizar un estímulo agudo por ACTH al cortisol sérico, midiendo su respuesta.

La prueba consiste en administrar  $250 \mu\text{g}$  de ACTH sintética vía intramuscular o intravenosa. Usualmente se utilizan dos análogos sintéticos de ACTH, tetracosáctido (Synacthen®, Novartis Pharma) o cosyntropin (Cortrosyn® Amphastar Pharmaceuticals). En esta prueba se puede identificar tanto una

IAP como IAS, ya que, en esta última, a pesar de la administración de ACTH, la glándula suprarrenal no puede responder al estímulo <sup>25, 31</sup>. Se consideran normales los niveles superiores a 18 µg/dl. <sup>24</sup>

Esta prueba solo se debe realizar cuando haya sospechas IAS mayor a 6 semanas, cuando exista destrucción de la corteza suprarrenal. En el diagrama 7, se describe el algoritmo para el diagnóstico de la IA. <sup>24</sup>

### **Otras pruebas de diagnóstico**

El diagnóstico se complementa con las manifestaciones clínicas de la IAP e IAS, además, si se sospecha de adrenalitis autoinmune, se puede realizar una prueba de demostración de autoinmunidad, principalmente para anticuerpos de la enzima 21-hidroxilasa. Esta prueba se realiza mediante inmunofluorescencia y radioinmunoanálisis. <sup>24</sup>

Por otro lado, si se sospecha de adrenalitis secundaria a infecciones como tuberculosis, o trastornos que produzcan alteraciones en el tamaño de la glándula suprarrenal, pueden realizarse pruebas de imagen, como TAC o resonancia magnética (RM) para confirmar el diagnóstico. <sup>24</sup>

Las pruebas de imagen en la IAS se realizan para descartar presencia de tumores, lesiones o adenomas, en hipotálamo o hipófisis. Si las pruebas de laboratorio arrojan sospechas de IAS, se realizarán tanto, TAC como RM, para determinar la naturaleza etiológica y el posible tratamiento a seguir después del diagnóstico confirmatorio. <sup>24</sup>

A continuación, se muestra un algoritmo para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal mediante las pruebas de laboratorio descritas anteriormente (figura 40). <sup>24</sup>

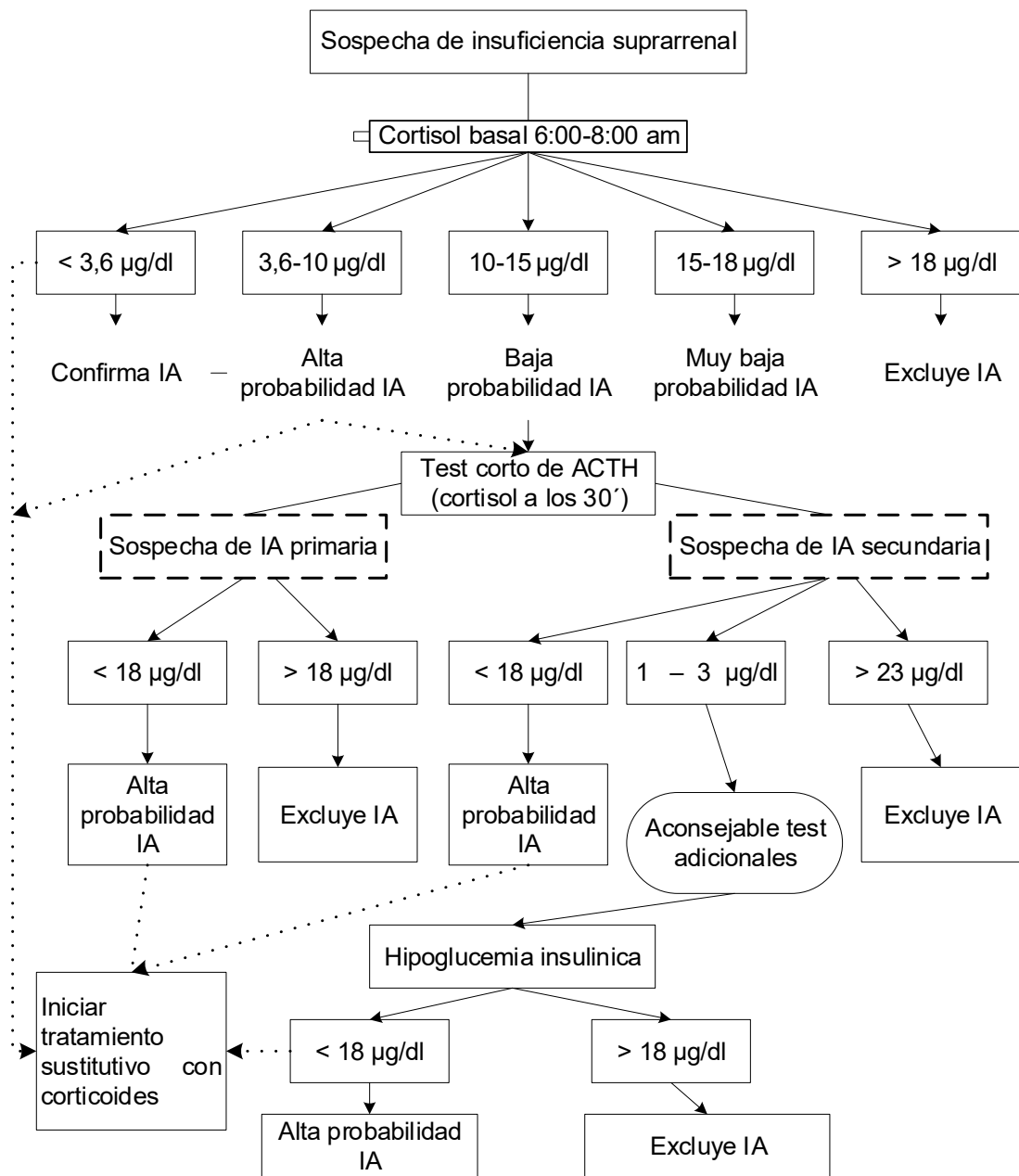


Figura 40 Algoritmo diagnóstico de insuficiencia suprarrenal.

## **10.7 Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal**

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal se basa en la restitución de los corticosteroides en dosis fisiológicas inmediatamente después del diagnóstico.

### **10.7.1 Manejo de la crisis suprarrenal**

La IA tiene un avance crónico, pero la disminución de corticosteroides en situaciones de estrés puede provocar una insuficiencia suprarrenal aguda o crisis adrenal. La crisis suprarrenal puede definirse como las alteraciones fisiológicas que ocurren cuando los niveles circulantes de hormonas son insuficientes para cubrir los requerimientos fisiológicos y es considerada una emergencia médica que puede llegar a ser mortal.<sup>31</sup>

Desgraciadamente, debido a los síntomas inespecíficos que puede presentar la IA, en un gran número de casos, el diagnóstico se realiza después de la aparición de una crisis suprarrenal y es más común en la IAP que en la IAS, por la conservación de la secreción de aldosterona.<sup>31</sup>

La crisis suprarrenal se caracteriza por su compromiso hemodinámico provocando un estado de shock, hipotensión, náuseas, vomito, dolor abdominal y fiebre. Además de alteraciones bioquímicas como hiponatremia, hipercalcemia e hipoglucemia.<sup>31</sup>

El tratamiento consiste en la restitución rápida de glucocorticoides, administrando solución salina fisiológica para la rehidratación y monitoreo cardíaco. Además, se administran 100 mg de hidrocortisona por vía intravenosa, seguida de 100-200 mg de hidrocortisona en glucosa al 5% para continuar con la infusión continua intravenosa.<sup>25</sup>

En el caso de una crisis suprarrenal, no se requiere remplazo con mineralocorticoides ya que la dosis de hidrocortisona administrada tiene actividad mineralocorticoide.<sup>25</sup>

### 10.7.2 Tratamiento en la insuficiencia suprarrenal crónica

El reemplazo de glucocorticoides tiene diferencias considerables de acuerdo con el tipo de IA que el paciente presente.

En pacientes con IAP el tratamiento consiste en la administración de 20-25 mg de hidrocortisona al día, divididas en tres dosis, siguiendo el régimen fisiológico del ritmo circadiano, administrando la mitad de la dosis por la mañana, y las otras dosis, repartidas entre la tarde y la noche.<sup>29</sup>

En pacientes con IAS el tratamiento consiste en la administración de 15-20 mg de hidrocortisona al día, también siguiendo el régimen fisiológico del ritmo circadiano, y si las concentraciones de cortisol se encuentran en el límite de la prueba de ACTH, solo se administran 10 mg de cortisol bajo un estrecho monitoreo médico.<sup>25</sup>

La hidrocortisona es el glucocorticoide por elección, pero también pueden administrarse otros glucocorticoides como acetato de cortisona y prednisona, aunque esta última tiene una mayor potencia y hay más posibilidades de que pueda ejercer efectos de exceso de glucocorticoides en el organismo. En la tabla 5, se enlistan las recomendaciones de dosificación del tratamiento con otros glucocorticoides.<sup>31</sup> A continuación, se muestra una tabla con las recomendación de dosificación y reparto del tratamiento con glucocorticoides (tabla 5).<sup>23</sup>

Tabla 5 Recomendaciones de dosificación y reparto del tratamiento con glucocorticoides.				
GC	Características	Vida Media (h)	Dosis recomendada	Frecuencia recomendada
Hidrocortisona.	Glucocorticoide fisiológico. Liberación moderada.	1-2	20-25 mg en IAP 15-20 mg en IAP	2 o 3 dosis/día

continúa...



continúa...

Tabla 5 Recomendaciones de dosificación y reparto del tratamiento con glucocorticoides.				
Acetato de cortisona	Prohormona (conversión en cortisol tras paso hepático)	-	25-37,5 mg	Una vez, por la mañana
Prednisona	Mayor potencia antiinflamatoria que mineralocorticoide	12-36	3-5 mg	Una vez, por la mañana
Dexametasona	Sin efecto mineralocorticoide	36-72	No recomendado	No recomendado

Por otro lado, los pacientes con insuficiencia suprarrenal tienen que mantener un contacto con el médico para la evaluación de síntomas por dosis insuficientes de glucocorticoides como pérdida de peso, fatiga, náuseas, mialgia o síntomas por dosis excesivas como aumento de peso, obesidad central, estrías, osteopenia, osteoporosis e hipertensión.<sup>29</sup>

El reemplazo de mineralocorticoides solamente se prescribirá en la IAP y solo se administrará cuando se administren dosis menores a 50 mg de hidrocortisona.<sup>29</sup>

La restitución consiste en la administración de 100 mg de fludrocortisona en una unidosis matutina, en conjunto con la hidrocortisona. Al igual que con los glucocorticoides, el médico debe evaluar la presencia de síntomas asociados con una dosis insuficiente de mineralocorticoides como hipotensión postural, hipotensión arterial >20 mmHg de la medición habitual del paciente, pérdida de peso, deshidratación, además de la evaluación de los niveles de renina en plasma e hiponatremia, así como los síntomas asociados a un exceso de mineralocorticoides como aumento de peso, aumento de la presión arterial, hipernatremia, y la supresión de la actividad de la renina en el plasma.<sup>29, 25</sup>

La restitución de andrógenos es importante en mujeres, ya que la DHEA es la principal fuente de andrógenos. Se ha informado que la restitución de DHEA mejora el estado de ánimo y mejora la calidad de vida, además puede ser administrado en pacientes adolescentes que padezcan de IA. <sup>29, 25</sup>

Normalmente se prescribe una sola toma de DHEA de 25-50 mg por las mañanas, este tratamiento tiene que ser monitoreado y las pacientes tienen que informar si existen efectos androgénicos, para modificar u omitir su administración. <sup>25, 29</sup>

### **10.7.3 Monitoreo y educación al paciente con insuficiencia suprarrenal**

Una parte fundamental en el tratamiento de la IA es la educación del paciente y su familia para evitar complicaciones como la crisis suprarrenal. Los pacientes necesitan entender la importancia de la toma de los medicamentos, así como la necesidad del incremento de la dosis en situaciones de estrés, así como informar al médico u odontólogo de su condición, en procedimientos de rutina o quirúrgicos. <sup>29, 32</sup>

Es importante que el paciente porte una tarjeta de emergencia de esteroides, así como un pulsera o collar de alerta médica, se sugiere que esta última lleve la leyenda "*Insuficiencia suprarrenal: ¡Necesita esteroides!*". <sup>29</sup>

Por otro lado, se debe instruir al paciente en su modo de actuar ante situaciones de estrés. Por ejemplo, en situaciones donde el paciente experimente fiebre o enfermedades que requieran de reposo, la dosis de glucocorticoides deberá duplicarse. También debe duplicarse cuando necesite la administración de antibióticos o cuando se someta a algún procedimiento dental. Si se trata de una intervención quirúrgica, enfermedad grave, traumatismo o ayuno para un procedimiento, el paciente deberá inyectarse 100 mg de hidrocortisona, ya sea por vía intravenosa o intramuscular, más dosis en bolo repetidas cada 6 horas. <sup>29</sup>

El paciente y su familia deben de conocer los síntomas asociados a una crisis suprarrenal y la importancia de acudir al hospital después de una inyección de emergencia. Además, debe tener siempre con él un kit de emergencia de hidrocortisona que contenga viales de 100 mg de hidrocortisona sódica, jeringas y agujas, además de supositorios de hidrocortisona, en caso de que el paciente pierda el conocimiento.<sup>29</sup>

# CAPÍTULO 11 SÍNDROME DE CUSHING

## 11.1 Definición

El síndrome de Cushing o hipercortisolismo se define como la expresión clínica de una exposición crónica y excesiva de glucocorticoides. El síndrome de Cushing es una enfermedad rara, con una incidencia de 2-5: 1,000,000 de habitantes y con una mayor prevalencia en mujeres de 3:1.<sup>33</sup>

## 11.2 Etiopatogenia

El síndrome de Cushing tiene dos formas de presentación, el síndrome de Cushing de origen exógeno, que es causado por el exceso de corticoides sintéticos y el síndrome de Cushing de origen endógeno, que es provocado por un exceso de secreción de corticotropina, de diferente origen etiopatogénico, (dependiente de ACTH) o por una sobreproducción suprarrenal de cortisol (independiente de ACTH).<sup>34</sup> Figura 41

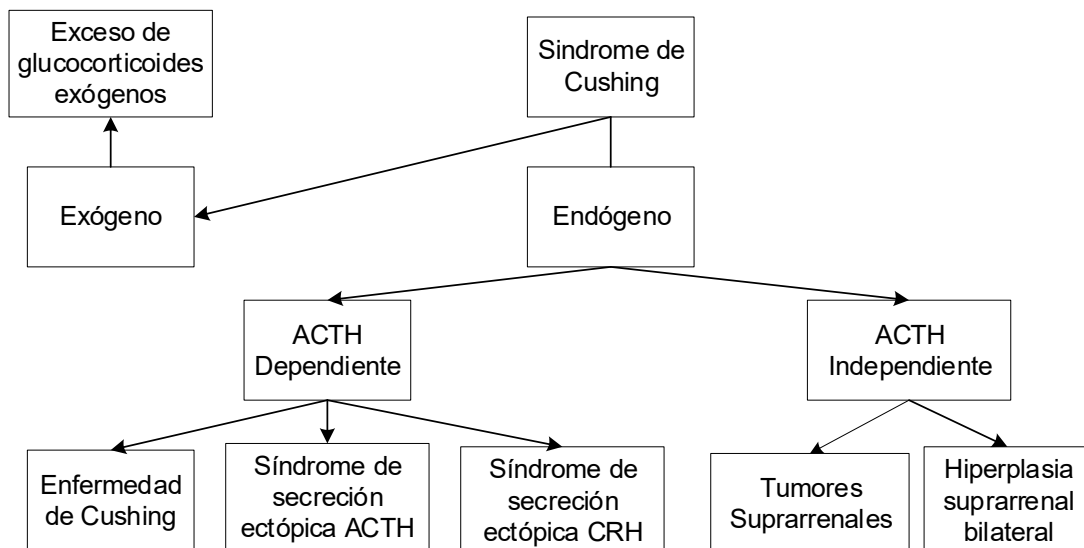


Figura 41 Etiopatogenia del síndrome de Cushing.<sup>4</sup>

### **11.2.1 Síndrome de Cushing dependiente de corticotropina**

Representa el 80% de los casos de síndrome de Cushing. Esta condición es provocada por varias causas: <sup>34</sup>

- Hipersecreción crónica de ACTH hipofisaria o Enfermedad de Cushing: Es consecuencia de un adenoma corticotropo hipofisario y representa aproximadamente del 65-70% de los casos de Síndrome de Cushing. <sup>4</sup> En la enfermedad de Cushing, existe una pérdida del ritmo circadiano por la hipersecreción de ACTH, ya que el aumento de ACTH provoca una hiperplasia suprarrenal bilateral e hipersecreción de glucocorticoides. También existe otra variante de la enfermedad de Cushing que se asocia directamente con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1. <sup>35</sup> Normalmente se presenta en forma de microadenomas menores a 1 cm.
- Secreción ectópica de ACTH: Existe hiperplasia e hipersecreción de glucocorticoides por la hipersecreción de ACTH por tumores no hipofisarios. La causa principal de secreción ectópica de ACTH es por carcinoma microcítico de pulmón, carcinoides bronquiales, tumores insulares de páncreas y carcinomas tímicos. <sup>35</sup>
- Secreción ectópica de CRH: Extremadamente rara, representa menos del 1% de los casos, la hipersecreción de CRH origina hiperplasia e hipersecreción de las células hipofisarias, lo que aumenta la secreción de ACTH, provocando una hipersecreción de cortisol y una hiperplasia suprarrenal bilateral. <sup>35, 4</sup>

### **11.2.2 Síndrome de Cushing independiente de corticotropina**

Representa el 20% de los casos de síndrome de Cushing. Esta condición es provocada por varias causas:

- Tumores suprarrenales: Pueden producirse carcinomas y tumores por activación de protooncogenes. Los adenomas suprarrenales tienen

como característica, la expresión anómala de receptores, lo que provoca una sobreestimulación de cortisol. <sup>4</sup>

- Hiperplasia suprarrenal micronodular bilateral. Es una enfermedad poco común (1%). Puede presentarse por una enfermedad autosómica dominante denominada complejo de Carney, que es provocada por una mutación en el gen de la proteína cinasa A, PRKARIA. Las manifestaciones clínicas del complejo de Carney son, hiperpigmentación cutánea, neoplasias endocrinas como tumores suprarrenales o hipofisarios, afectación de las glándulas endocrinas, mixomas, etc. <sup>35, 4</sup>
- Hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral: Aparición de nódulos benignos, mayores a 5 mm, con un agrandamiento en la glándula suprarrenal e hipersecreción de cortisol. <sup>4</sup>

### **11.3 Manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing**

El diagnóstico del Síndrome de Cushing depende de la identificación de manifestaciones clínicas en los pacientes. Si bien no hay síntomas patognomónicos del síndrome de Cushing, la aparición de varios síntomas en conjunto y la realización de una buena historia clínica, pueden ayudarnos a diagnosticar de manera precoz. <sup>35</sup>

Los síntomas del síndrome de Cushing están asociados al exceso de glucocorticoides en los tejidos y van a depender de la duración y grado de hipercortisolismo. <sup>35</sup>

Uno de los síntomas principales en el síndrome de Cushing es la obesidad progresiva. Los pacientes suelen tener una distribución de grasa centrípeta, que afecta al tronco, cuello y rostro. Esta obesidad faciotroncular, se identifica por el depósito de grasa en el rostro, llamado "cara de luna llena" y depósito de grasa dorsocervical llamado "joroba de búfalo". En algunos pacientes puede existir un depósito de grasa en la zona retroocular, que puede provocar

exoftalmos. Además, hay una atrofia muscular en las extremidades, lo que dificulta la movilidad de los pacientes.<sup>35</sup> Figura 42



*Figura 42 (A y B) Obesidad con atrofia muscular. (C) Acumulación de grasa supraclavicular. (D) estrías abdominales vinosas gruesas. (E) foliculitis cutánea.<sup>2</sup>*

Por otro lado, se pueden presentar alteraciones cutáneas como atrofia con adelgazamiento del estrato córneo, lo que permite visualizar vasos sanguíneos subcutáneos, además hay un retraso en la cicatrización de heridas. La atrofia cutánea puede causar estrías gruesas de color púrpura y la fragilidad capilar provoca la presencia de hematomas. Si hay hipersecreción de ACTH podemos encontrar hiperpigmentaciones principalmente en zonas expuestas como cara, cuello y el dorso de las manos, así como en zonas de presión como codos y rodillas.<sup>35</sup> Figura 43



*Figura 43 Estrías en paciente con síndrome de Cushing.*<sup>38</sup>

Los pacientes presentan frecuentemente osteoporosis, ya que el aumento de glucocorticoides provoca absorción intestinal de calcio, y un aumento en la reabsorción ósea, lo que puede provocar algunas fracturas, tanto por compresión cervical como en los huesos largos.<sup>35</sup>

Las mujeres pueden presentar amenorrea y síntomas de hiperandrogenismo principalmente cuando existe carcinoma suprarrenal, ya que este estimulará la hipersecreción de andrógenos provocando hirsutismo, acné y disminución de la libido.<sup>35</sup>

Por otra parte, la mayoría de los pacientes pueden presentar diabetes mellitus tipo II e intolerancia a la glucosa, por la neoglucogénesis inducida por cortisol. Además, también existen síntomas neuropsiquiátricos como depresión, irritabilidad, ansiedad, paranoia, e insomnio inducido por los altos niveles de cortisol y ausencia de ritmo circadiano.<sup>35</sup>



A continuación, se enlistan los principales signos y síntomas del síndrome de Cushing, en función con la incidencia de aparición (tabla 6).<sup>36</sup>

Tabla 6 Signos y síntomas del síndrome de Cushing, en función de prevalencia.	
<b>Signo o síntoma</b>	<b>Incidencia publicada (%)</b>
Obesidad central	79-97
Plétora facial	50-94
Intolerancia a la glucosa	39-90
Debilidad, miopatía proximal	29-90
Hipertensión arterial	74-87
Cambios psicológicos	31-86
Fragilidad capilar	23-84
Hirsutismo	64-81
Oligoamenorrea o amenorrea	55-80
Impotencia	55-80
Acné o seborrea	26-80
Estrías abdominales	51-71
Edema maleolar	28-60
Dolor de espalda, colapso vertebral o fractura	40-50
Polidipsia, poliuria	25-44
Cálculos renales	15-19
Hiperpigmentación	4-16
Cefalea	0-47
Exoftalmos	0-33
Tiña versicolor	0-30
Dolor abdominal	0-21

#### **11.4 Diagnóstico del síndrome de Cushing**

Una vez que exista presunción de síndrome de Cushing por las manifestaciones clínicas, el paciente se someterá a pruebas de escrutinio para la demostración del aumento de cortisol.

### **11.4.1 Pruebas de escrutinio**

La Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, estableció un consenso en 2007 acerca del diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing, y sugirieron que se realicen pruebas de escrutinio en pacientes con diabetes mellitus tipo II e hipertensión arterial de difícil control, pacientes con obesidad de rápida progresión y pacientes menores de 65 años con osteoporosis severa. <sup>36</sup>

La primera prueba para realizar es la medición de cortisol libre en orina de 24 horas y la prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (PSDBD).

#### **Medición de cortisol libre en orina de 24 horas**

En esta prueba es posible cuantificar la producción diaria de cortisol libre. La muestra puede ser procesada mediante separación de metabolitos con cromatográfica, pero en México la mayoría de los laboratorios utiliza radioinmunoanálisis como método de detección. <sup>36</sup>

Se considera normal un nivel menor a 100 µg/día. Un nivel superior nos hace sospechar de síndrome de Cushing y tendrán que realizarse otras pruebas de escrutinio para confirmar el diagnóstico. <sup>36</sup>

#### **Prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (PSDBD)**

La prueba de supresión con dosis baja de dexametasona tiene un alto nivel de sensibilidad. Se basa en la supresión que realiza la dexametasona en pacientes con síndrome de Cushing, expresando la alteración del eje HHS. <sup>4</sup>

Esta prueba se realiza con la administración de 1 mg de dexametasona en una dosis única oral, a las 23:00 horas, con una medición sérica de cortisol a las 8:00 horas. <sup>36</sup>

Se considera normal un nivel de cortisol sérico menor de 1.8 µg/dl después de la administración de dexametasona. <sup>36</sup>

- Un nivel normal de cortisol libre en orina de 24 y la medición de cortisol en el plasma en la PSDBD menor a 1.8 µg/dl, descartan presencia de hipercortisolismo.
- Un nivel elevado de cortisol libre en orina de 24 y la ausencia de supresión de cortisol sérico, confirman la presencia de hipercortisolismo.
- Si existen discordancias en los resultados, los pacientes pueden someterse a una prueba de medición de cortisol nocturno, que consiste en la toma de muestra sanguínea a las 23 horas. El paciente tiene que estar libre de estrés y canalizado, por lo que esta prueba debe de realizarse en hospitales. El nivel normal de cortisol es menor de 1.8 µg/dl. <sup>36</sup>

Con estas pruebas de escrutinio, es posible descartar o confirmar la presencia de síndrome de Cushing y se realizarán pruebas adicionales para conocer la etiología de este padecimiento. <sup>36</sup>

#### **11.4.2 Pruebas de localización**

Se realizan únicamente después de la confirmación del hipercortisolismo. La prueba inicial es la determinación basal de ACTH, se realiza para establecer el tipo de hipercortisolismo, ya sea dependiente de ACTH o independiente de ACTH. <sup>36, 4</sup>

Esta prueba se realiza con ensayos ultrasensibles que permitan detectar niveles bajos de ACTH. Para garantizar su integridad y evitar niveles falsos, la muestra es tomada con tubos de EDTA. <sup>36</sup>

- Un nivel de ACTH menor de 5 pg/ml confirma un diagnóstico de Cushing independiente de ACTH, y no hay necesidad de realizar pruebas bioquímicas adicionales, así que se recomienda realizar TAC de las glándulas suprarrenales, para confirmar presencia de adenomas.

- Un nivel de ACTH superior a 15 pg/ml confirma el diagnóstico de Cushing dependiente de ACTH y para determinar si es hipofisario o ectópico se realizan otras pruebas bioquímicas. <sup>36</sup>

En México se realiza la prueba de supresión con dosis altas de dexametasona (PSDAD) ya que es una prueba accesible. <sup>36</sup>

La prueba se realiza con la medición de cortisol sérico a las 8:30 h y a las 23:00 se administran 8 mg de dexametasona vía oral. A la mañana siguiente, a las 9 h se realiza la medición de cortisol sérico nuevamente. <sup>36</sup>

- La supresión > 68% del cortisol sérico y la evidencia de un tumor en la hipófisis identificado en una resonancia magnética, sugieren el diagnóstico de enfermedad de Cushing
- La supresión menor del 68% y la ausencia de tumor en la hipófisis, identificado en una resonancia magnética sugieren síndrome de Cushing ectópico. <sup>36</sup>

La última prueba por realizarse es el muestreo bilateral de los senos petrosos. Esta prueba tiene alta especificidad y tiene que ser realizada solo por médicos radiólogos expertos, ya que es totalmente invasiva. Además, es la única que permite con seguridad, la diferenciación de Cushing dependiente de ACTH hipofisario y ectópico. En México, pocos centros poseen CRH sintética, así que en esos casos se recomienda la administración de desmopresina. <sup>36</sup>

La prueba se realiza mediante la cateterización de senos petrosos, en donde se realiza la medición sérica de ACTH, antes y después de la administración intravenosa de 100 µg CRH a los 3,5, 10 y 15 minutos. <sup>36</sup>

- Un gradiente en el nivel de ACTH central mayor a 3 sugiere enfermedad de Cushing.

- Un gradiente en el nivel de ACTH central menor a 3 sugiere Cushing ectópico y se sugiere TAC de tórax y abdomen para localizar adenomas o tumores. <sup>36</sup>

A continuación, se muestra el algoritmo para el diagnóstico del síndrome de Cushing mediante exámenes de laboratorio descritos (figura 44). <sup>36</sup>

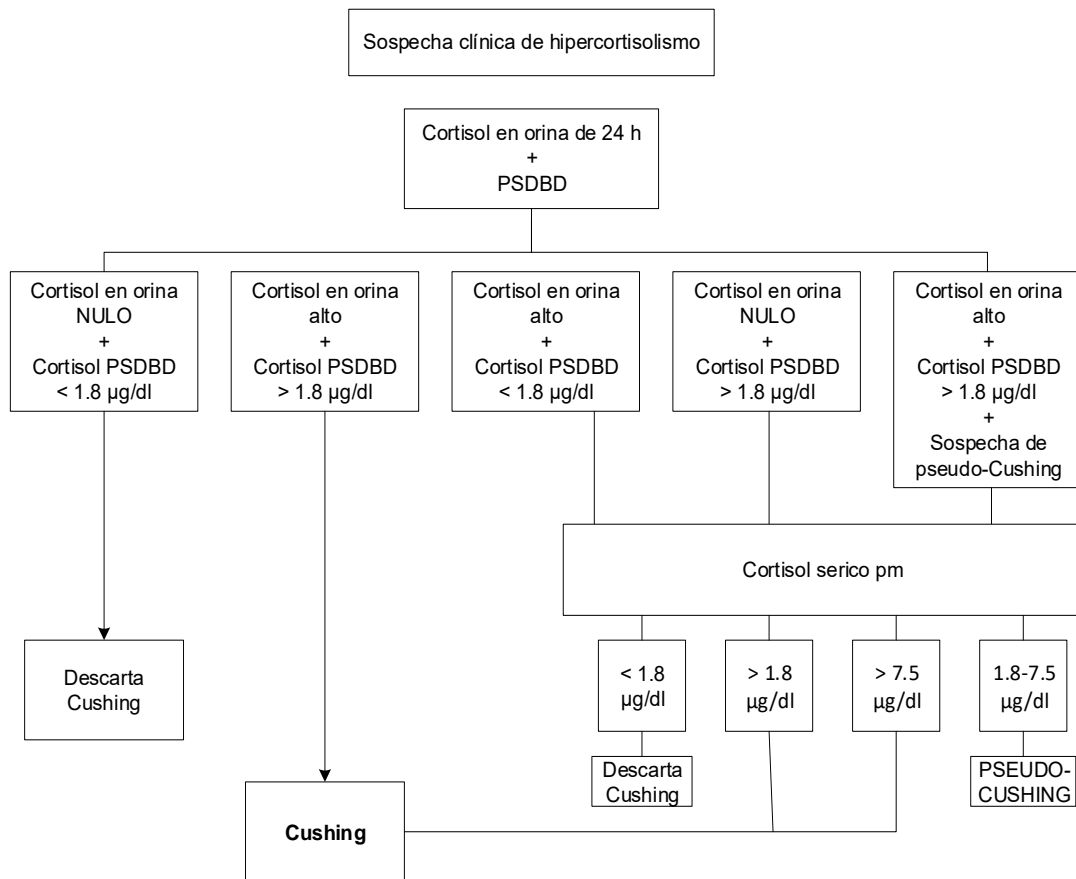


Figura 44 Diagnóstico del síndrome de Cushing.

En el siguiente algoritmo, se muestran las pruebas de laboratorio para identificar la etiopatogenia del síndrome de Cushing (figura 45).<sup>36</sup>

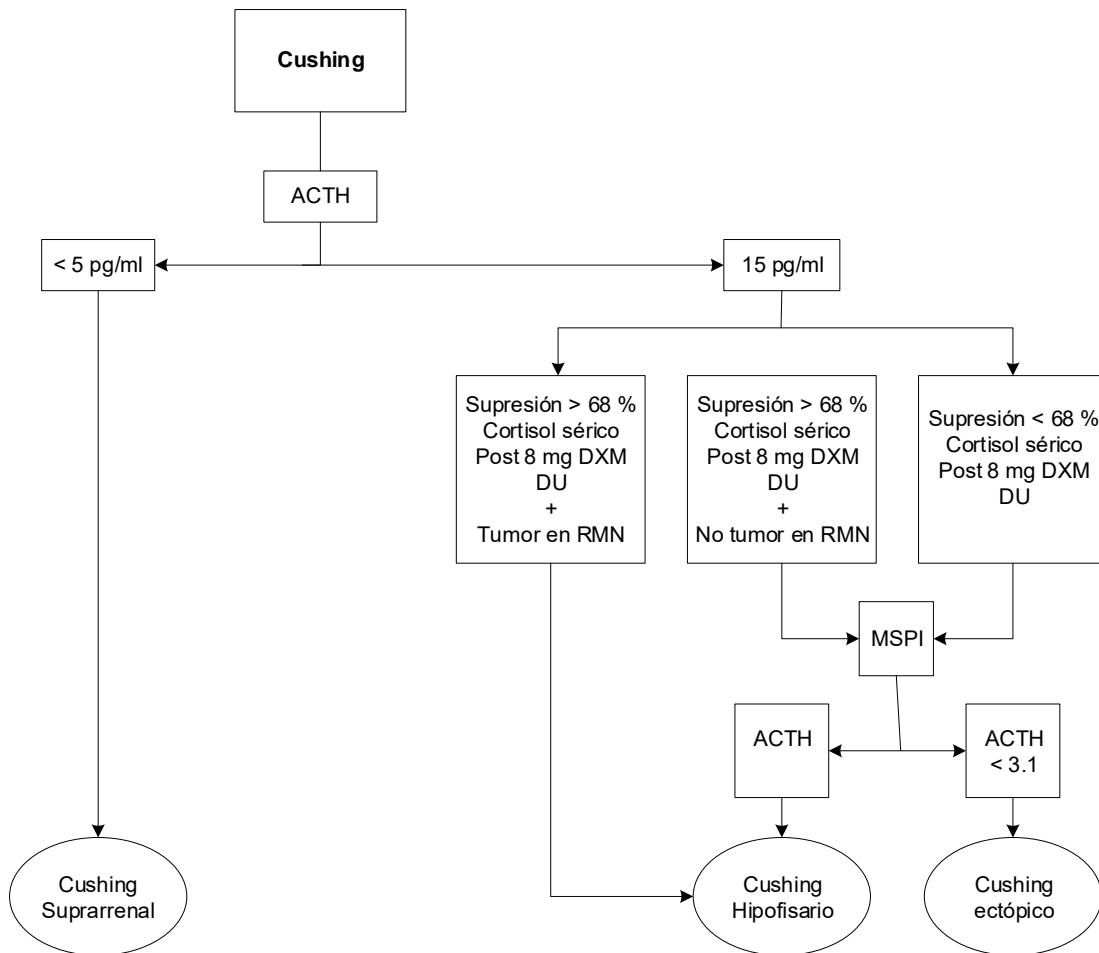


Figura 45 Diagnóstico del síndrome de Cushing.

## 11.5 Tratamiento del síndrome y enfermedad de Cushing

El tratamiento del síndrome de Cushing consiste en tres alternativas, cirugía, radioterapia y tratamiento farmacológico.<sup>4</sup>

### **11.5.1 Cirugía**

#### **Cirugía transesfenoidal**

La cirugía transesfenoidal se realiza como tratamiento de primera elección en la enfermedad de Cushing. Normalmente no se realiza hipofisectomía total, y se opta por una adenomectomía si se ha localizado el microadenoma hipofisario o en su defecto, una hipofisectomía parcial decidiendo la laterización de acuerdo con el gradiente de ACTH. <sup>4</sup>

Desgraciadamente el procedimiento tiene un porcentaje alto de remisiones de un 59-90% por la experiencia del equipo quirúrgico, la localización del microadenoma y su tamaño. <sup>4</sup>

#### **Suprarrenalectomía**

La adrenalectomía unilateral laparoscópica se sugiere en pacientes con adenoma suprarrenal aislado. Si el diagnóstico de la masa suprarrenal resulta ser un carcinoma adrenocortical, este tiene un mal pronóstico. <sup>34</sup>

La suprarrenalectomía bilateral se indica en pacientes con una hipofisectomía ineficaz, cuando una cirugía hipofisaria es técnicamente imposible y en pacientes con síndrome de Cushing ectópico, en donde el tumor no puede ser localizado o extirpado en su totalidad. Después de la suprarrenalectomía, los pacientes pueden presentar un tumor productor de ACTH en la hipófisis, llamado síndrome de Nelson. <sup>34, 4</sup>

### **11.5.2 Radioterapia**

La radiación hipofisaria se administra principalmente a pacientes que no pueden someterse a cirugía hipofisaria o cuando existe falla en los tratamientos farmacológicos. El término radiación convencional se refiere al haz de fotones fraccionado de radioterapia, y se realiza a través de una técnica de tres campos, dos laterales y un frontal, para administrar una dosis de 45 Gy durante 6 semanas. Este tratamiento también produce una alta remisión, con

un porcentaje de hasta 83% en pacientes adultos, de 6-60 meses después del tratamiento.<sup>37</sup>

En los últimos años, se ha utilizado el uso de radiación estereotáctica de dosis única denominada "radiocirugía" Esta se realiza en un solo día y confiere al paciente menos riesgo por exposición a la radiación en las estructuras cerebrales.<sup>37</sup>

### **11.5.3 Tratamiento farmacológico**

La terapéutica farmacológica en el síndrome de Cushing trata de lograr una estrategia de bloqueo y reemplazo de cortisol. Esto consiste en la reducción a niveles mínimamente detectables de cortisol en el plasma, y después, se agregan glucocorticoides para el reemplazo fisiológico.

Medicamentos para inhibir la esteroidogénesis:<sup>33, 4</sup>

**Ketoconazol:** Es uno de los medicamentos de elección en el tratamiento del síndrome de Cushing, que, además de tener acción antimicótica, altera la esteroidogénesis suprarrenal al inhibir las enzimas 17,20 liasa y la 11- b hidroxilasa. La dosis de ketoconazol es de 200-400mg por día y normalmente se divide su dosificación de tres a cuatro tomas, normalizando los niveles de cortisol en orina y cortisol en un 70%.

**Metopirona:** Inhibe la enzima 11-b hidroxilasa. La metopirona controla la hipercortisolemia en un 50-75% de los pacientes con síndrome de Cushing. Se administran 500 mg -6 g cada 24 horas en intervalos de dosificación de 6-8 horas.

**Mitotane:** Se usa principalmente para tratar el carcinoma suprarrenal. El mitotane inhibe la secreción del CYP11A1, que se encarga principalmente de la conversión de colesterol a pregnenolona, además tiene acción adrenalítica. Su dosis inicial es de 500 mg por día, y posteriormente irá aumentando hasta alcanzar dosis de 2-3 gr por día.



El efecto terapéutico se produce después de 3-5 meses de tratamiento y su duración es de 6-9 meses.

**Etomidate:** Indicado para el hipercortisolismo grave en pacientes que no son candidatos a cirugía y que no pueden tomar medicamentos orales, además, también puede administrarse en pacientes con insuficiencia respiratoria o psicosis grave. El etomidate se utiliza como anestésico general y es un derivado de imidazol. Su acción en la esteroidogénesis consiste en la inhibición de la enzima 11- $\beta$  hidroxilasa.<sup>33, 4</sup>

## CONCLUSIONES

Las glándulas suprarrenales son esenciales para el funcionamiento óptimo del organismo. Los procesos fisiológicos que lleva a cabo, en conjunto con el sistema nervioso, como el hipotálamo e hipófisis, así como el sistema renal, suelen ser complejos para el alumno de segundo semestre, ya que éste se ve obligado a recopilar información de diferentes áreas del conocimiento como: anatomía, fisiología e histología en diferentes libros y fuentes, y posteriormente tiene que integrar el conocimiento adquirido.

Esta actualización y revisión de la literatura de la glándula suprarrenal tiene como objetivo, facilitar la comprensión de los temas, sintetizando la información de modo que resulte más sencillo y práctico para el alumno integrar todos los conocimientos.

Los alumnos de licenciatura de la Facultad de Odontología, así como los odontólogos de práctica general y especialista del área, deben conocer los procesos de salud-enfermedad que pueda presentar el paciente para su manejo adecuado y evitar complicaciones en la consulta dental. El odontólogo debe evitar la prescripción de corticosteroides en pacientes con inflamación leve y optar por el uso de AINE'S. Solo si se justifica su uso, se debe prescribir el fármaco con una dosis de disminución gradual y evitar prescribirlo por más de dos semanas.

Las crisis suprarrenales pueden presentarse ante situaciones de estrés en el consultorio dental y provocar una emergencia médica, así que se sugiere la realización de una historia clínica completa para identificar síntomas relacionados con la insuficiencia suprarrenal y el síndrome de Cushing, además de contar con un kit de emergencia en el consultorio dental, con dosis de hidrocortisona y solución salina, así como los números de emergencia actualizados.

A los pacientes que indiquen que tienen alguno de estos padecimientos, se les debe recordar que deben de duplicar la dosis de corticosteroides en la visita al consultorio dental y triplicarla incluso, en caso de infecciones o antes de un procedimiento quirúrgico y normalizar la dosis dos días después de finalizar el proceso.

Los pacientes con síndrome de Cushing tienen mayores posibilidades de presentar osteoporosis, diabetes mellitus e hipertensión arterial, además de ser más propensos a infecciones por inmunosupresión y tener alteraciones en la cicatrización, así que se recomienda la realización de estudios de laboratorio en caso de realizar procedimientos quirúrgicos, además de la toma de glucosa y presión arterial antes de comenzar cualquier procedimiento dental.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miller WL. The hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: A Brief History. *Horm Res Paediatr.* 2018; 89: p. 212-223.
2. Sholmo M. Williams, *Endocrinología Médica.* 3rd ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
3. Miller WL. A brief history of adrenal research Steroidogenesis - The soul of the adrenal. *molecular cellular endocrinology.* 2013; 37(1-2): p. 5-14.
4. Dieguez C, Yturriaga R. *Glándulas Suprarrenales México:* McGraw-Hill Education; 2008.
5. Santoyo RF, Galindo SDL. *Corpus, Anatomia humana general.* 3rd ed. México: Editorial Trillas; 1997.
6. Tortora GJ. *Principios de anatomía y fisiología.* 15th ed. México: Editorial Medica Panamericana; 2018.
7. Abdominal Key. *Abdominal Key.* [Online].; 2016 [cited 2019 Marzo 22. Available from: <https://abdominalkey.com/adrenal-glands/>.
8. Latarjet M, Liard AR. *Anatomia Humana.* 3rd ed. México: Editorial Medica Panamericana; 1995.
9. Wojciech P. Ross, *Histologia Texto y atlas, Correlación con biología molecular y celular.* 7th ed. México: Wolters Kluwer; 2015.
10. Loukas M, Benninger B. *Gray Guia fotografica de disección del cuerpo humano México:* Elsevier; 2013.

11. Gartner L. Histología: atlas en color y texto. 7th ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2010.
12. Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, UNAM. Atlas Digital de Histología; 2019 citado 2019 Marzo 21. <http://www.facmed.unam.mx/deptos/biocetis/atlas2013A/tomo1.html>.
13. Dorantes A, Martinez C. Endocrinología Clínica de Dorantes y Martinez. 5th ed. México: Manual Moderno; 2016.
14. Barret KE, Barman SM. Ganong, Fisiología Médica. 24th ed. México: McGraw Hill Lange.
15. Sandler TW. Embriología Médica. 13th ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
16. Ross IL, Louw GJ. Embryological and Molecular Development of the Adrenal Glands. Clin Anat. 2015; 28(2): p. 235-242.
17. Busada JT, Cidlowski JA. Mechanisms of glucocorticoid action during development. Curr Top Dev Biol. 2017; 125: p. 147-170.
18. Hall JE. Guyton & Hall, tratado de fisiología médica. 13th ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
19. Costanzo LS. Fisiología. 6th ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
20. Fox SI. Fisiología humana. 14th ed. México: McGraw Hill Interamericana; 2016.
21. Lyanarachichi K, Ross R. Human studies on hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017; 31(5): p. 459-473.

22. Funder JW. Minireview: Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors: Past, Present, and Future. *Endocrinology*. 2010; 151(11): p. 5098-5102.
23. Goodman LS. *Las bases farmacéuticas de la terapéutica*. 12th ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2012.
24. Novoe PdM, et a. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en el adulto. *Endocrinol Nutr*. 2014; 61(Supl.1): p. 1-35.
25. Charmandari E, Nicolaidis NC. Adrenal Insufficiency. *Lancet*. 2004; 383(9935): p. 2152-2157.
26. Sistema Unico de Información para la vigilancia epidemiológica. Centro Nacional de programas preventivos y control de enfermedades CENAPRECE. [Online]. [cited 2019 Marzo 08-14 Marzo. Available from: <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/8CasosTbTodas16.pdf>.
27. Coras N, Samocurcio J. Tuberculosis primaria de la glándula suprarrenal: comunicación de dos casos. *An Fac Med*. 2013; 74(3): p. 221-226.
28. Grossman AB. The diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(11): p. 4855-4863.
29. Bornstein SR, Allulio B. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. ; 101(2): p. 364-389.
30. Krude H, Grüters A. Implications of proopiomelanocortin (POMC) mutants in humans: The POMC deficiency syndrome. *Trends endocrinol metab*. 2000; 11(1): p. 15-22.

31. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crisis: perspectives and research directions. *Endocrine*. 2005; 55(2): p. 336-345.
32. Michaels A, Michaels N. Addison disease: early detection and treatment principles. *Am Fam Physician*. 2014; 89(7): p. 563-568.
33. Lacroix A, Feelders RA. Cushing Syndrome. *Lancet*. 2015; 336(10045): p. 649.
34. Nieman LK, Biller BNK. The diagnosis of cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 93(5): p. 1526-1540.
35. Vargas ML, Costa CVD. Prevalencia, etiología y cuadro clínico del síndrome de Cushing. *Endocrinol Metab*. 2009; 56(1): p. 32-39.
36. Espinosa de los Monteros-Sánchez A, Valdivia-Lopez J, Mendoza-Zubieta V. Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing. *Rev Endocrinol Nutr*. 2007; 15(4 Supl. 2): p. 1526-1540.
37. Nieman LK, Biller B. Treatment of cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrin Metab*. 2015; 100(8): p. 2807-2831.
38. Daniel E, Newel-Price J. Cushing Syndrome. *Medicine*. 2017; 45(8): p. 475-479.