

FORMACIÓN CONTINUADA-ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

Manejo de la patología suprarrenal en Atención Primaria

M.P. Pérez Unanua^{a,*}, Y. Muñoz González^b, C. Mateo Pascual^b y A.I. García García^b

^aMedicina Familiar y Comunitaria, Endocrinología y Nutrición, Centro de Salud Dr. Castroviejo EAP Peñagrande, Área 5, Madrid, España

^bMedicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Dr. Castroviejo EAP Peñagrande, Área 5, Madrid, España

Recibido el 21 de abril de 2009; aceptado el 16 de junio de 2009
Disponible en Internet el 9 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Patología adrenal;
Atención Primaria;
Glucocorticoides;
Mineralocorticoides

KEYWORDS

Adrenal disorders;
Primary care;
Glucocorticoids;
Mineral
corticosteroids

Resumen

Las glándulas suprarrenales constituyen un órgano par situado en el espacio retroperitoneal superpuestas al polo superior renal. En las suprarrenales se distinguen 2 unidades funcionales: la corteza y la médula, con distinto origen embriológico. Las suprarrenales constituyen un sistema hormonal que regula numerosas funciones esenciales para el organismo. Los glucocorticoides tienen efectos sobre el metabolismo, sistema inmunológico, procesos de crecimiento, los mineralocorticoides controlan el balance del sodio y el potasio, regulando la presión arterial y los andrógenos suprarrenales contribuyen a la iniciación de la pubertad. En la médula adrenal se sintetizan catecolaminas que intervienen en el control de la tensión arterial y respuesta ante el estrés. El objetivo de este artículo es realizar una revisión práctica de los principales cuadros clínicos de la patología suprarrenal y que con más frecuencia se pueden observar dentro del ámbito de la Atención Primaria.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

Management of adrenal disorders in primary care

Abstract

The adrenal glands are made up by a paired organ in the retroperitoneal space overlapping the upper pole of the kidney. Two functional units are distinguished in the adrenal glands: the cortex and medulla, with different embryological origin. The adrenal glands make up a hormone system that regulates many essential functions for the body. The glucocorticoids have effects on the metabolism, immune system, growth processes, the mineral corticosteroids control the sodium and potassium balance, regulating the blood pressure and the adrenal androgens contribute to the initiation of puberty. In the adrenal medulla, catecholamines are synthesized, these participating in the blood pressure control and the

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mpperezunanua@hotmail.com (M.P. Pérez Unanua).

response to stress. This article has aimed to perform a practical review of the principal clinical pictures of the adrenal disorders and that are observed within the Primary Care setting more frequently.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Introducción

Las glándulas suprarrenales constituyen un órgano par situado en el espacio retroperitoneal superpuestas al polo superior renal. En las suprarrenales se distinguen 2 unidades funcionales: la corteza y la médula, con distinto origen embriológico. Anatómicamente en la corteza suprarrenal se observan 3 zonas diferenciadas: la capa glomerular (5%) es la responsable de la producción de mineralocorticoides, fundamentalmente aldosterona; la capa fascicular (70%) y la capa reticular (25%) constituyen una unidad funcional, que segrega fundamentalmente cortisol y andrógenos. La médula representa el 10% del la suprarrenal, sus células cromafines producen catecolaminas. Las suprarrenales constituyen un sistema hormonal que regula numerosas funciones esenciales para el organismo. Los glucocorticoides tienen efectos sobre el metabolismo, sistema inmunológico, procesos de crecimiento, los mineralocorticoides controlan el balance del sodio y el potasio, regulando la presión arterial y los andrógenos suprarrenales contribuyen a la iniciación de la pubertad. En la médula adrenal se sintetizan catecolaminas que intervienen en el control de la tensión arterial y respuesta ante el estrés. Las enfermedades de la corteza suprarrenal se caracterizan por hiper e hipofunción de los glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos, así como por procesos no funcionantes que también se

comentarán. Las enfermedades de la médula suprarrenal tienen que ver con la activación del sistema simpático suprarrenal y la producción excesiva de catecolaminas: adrenalina y noradrenalina.

Recuerdo anatomofuncional¹

Todas las hormonas esteroideas derivan del colesterol. La esteroidogénesis suprarrenal se efectúa a través de 4 enzimas de la familia del citocromo P450. El primer paso, que es fundamental y limitante, en la biosíntesis hormonal es la transformación del colesterol en pregnenolona. Está controlado por los factores reguladores más importantes: hormona adrenocorticotropa (ACTH), niveles de potasio y angiotensina II. La pregnenolona, posteriormente, se transformará dependiendo de la vía enzimática que siga. En la zona glomerular (producción de mineralocorticoides) la pregnenolona pasa a progesterona, 11-desoxicorticosterona, corticosterona y aldosterona. En la zona fasciculada y reticular la pregnenolona pasa a 17 hidroxipregnenolona, y puede seguir 2 caminos: a) vía glucocorticoidea: 17 hidroxiprogesterona, 11 desoxicortisol y cortisol y b) vía androgénica: dehidroepiandrosterona (DHEA), androstendiona, testosterona y estradiol (fig. 1).

Los esteroides son segregados a la circulación en forma de hormona libre, uniéndose a las proteínas transportadoras

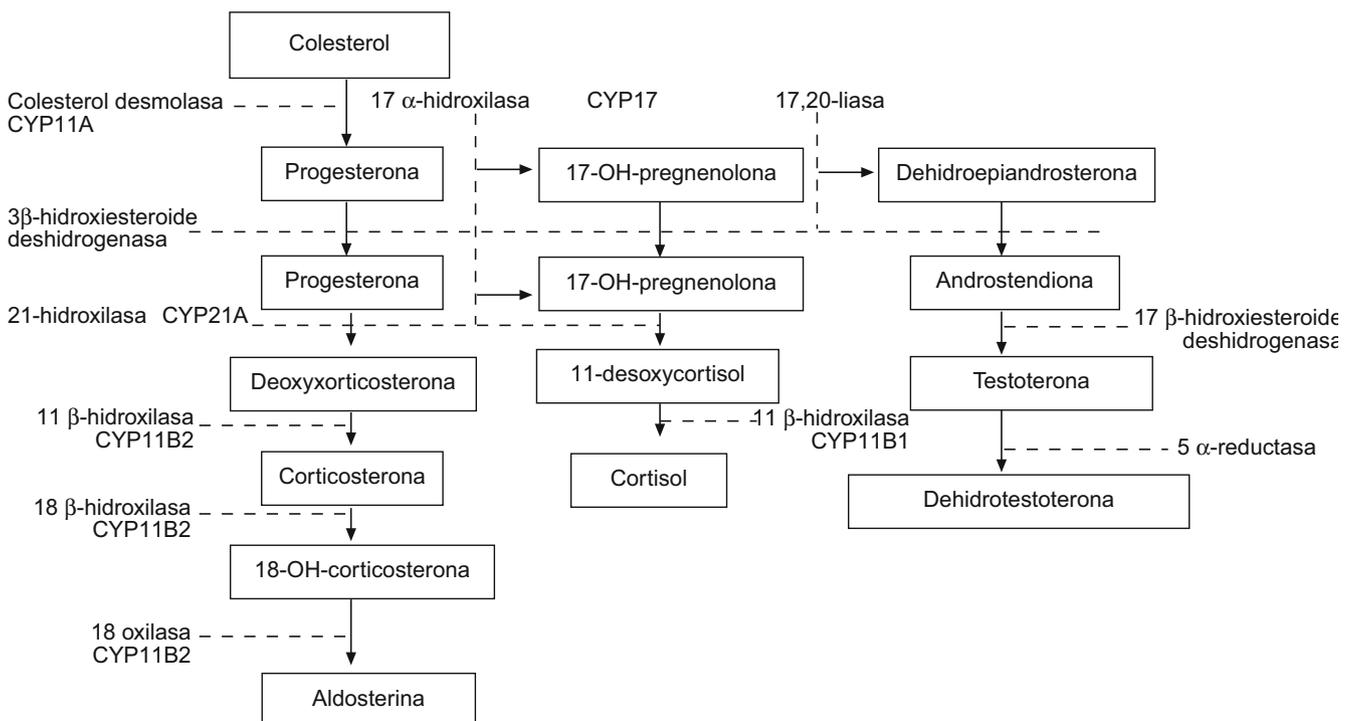


Figura 1 Biosíntesis de las hormonas esteroideas⁵.

que los vehiculan, son metabolizados por el hígado y excretados por el riñón. Los esteroides (naturales y artificiales) son hormonas liposolubles y difunden libremente a través de la membrana celular. El efecto glucocorticoide y mineralocorticoide asociado dependerá de la afinidad por los distintos tipos de receptores citosólicos. La regulación de los mineralogluco corticoides y andrógenos sigue caminos diferentes. El cambio en el volumen plasmático y el metabolismo hidrosalino es fundamental en la regulación de los niveles de aldosterona, los estímulos más importantes son los niveles de angiotensina II y los de potasio. La ACTH constituye el principal mecanismo de regulación para los glucocorticoides y andrógenos. La secreción de ACTH, a su vez, está regulada por varios factores: la hormona liberadora de corticoprime (CRH) hipotalámica, la tasa de cortisol libre en plasma, el ritmo circadiano y el estrés. La ACTH se libera de forma pulsátil a lo largo del día. Las concentraciones de ACTH y cortisol son máximas de madrugada y a primera hora de la mañana, disminuyendo por la tarde y la noche. Los principales andrógenos segregados por la corteza suprarrenal son la DHEA, sulfato DHEA (SDHEA) y androstendiona. La androstendiona y la DHEA tienen un ritmo circadiano igual que el cortisol, lo que indica la influencia de la ACTH, no así la SDHEA que tiene una vida media plasmática mayor. En la [tabla 1](#) se reflejan las pruebas más importantes para el estudio de la función suprarrenal².

Cuadros clínicos más frecuentes en Atención Primaria

Incidentaloma suprarrenal

Se define incidentaloma suprarrenal como el hallazgo de una masa suprarrenal descubierta casualmente en una prueba de imagen abdominal (ecografía, tomografía axial computarizada [TAC] o resonancia magnética [RM]) realizada por algún motivo en un individuo asintomático desde el punto de vista de la función suprarrenal o sin síntomas de la suficiente importancia como para haber consultado por ese motivo³. La frecuencia ha aumentado al realizarse con más frecuencia estudios radiológicos. Su hallazgo constituye un problema diagnóstico y terapéutico, aunque la mayor parte de ellos corresponderán a un adenoma adrenocortical no funcionante, es obligatorio descartar malignidad y/o alteraciones hormonales subyacentes. En la [tabla 2](#) se reflejan las principales causas de los incidentalomas suprarrenales. La historia clínica y la exploración física deben ser minuciosas, estar orientadas para valorar signos y síntomas de hipersecreción hormonal e indagar si existe sospecha de malignidad⁴.

Valorar la funcionalidad de la masa: el 85% de las masas suprarrenales incidentales son *no funcionantes*, pero se debe realizar un exhaustivo estudio de función suprarrenal, ya que en ocasiones puede ponerse de manifiesto patología adrenal inicial o larvada. En Atención Primaria podemos: 1) *descartar síndrome de Cushing* (supresión con 1 mg nocturno de dexametasona y determinación de cortisol basal, determinación de cortisol libre urinario [CLU]; 2) *descartar hiperaldosteronismo* (sodio y potasio en plasma y en orina de 24h); 3) *descartar carcinoma suprarrenal virilizante* (SDHEA, 11-desoxicortisol, androstendiona, testosterona, 17-beta estradiol); 4) *screening de hiperplasia*

adrenal congénita: déficit de 21-OH (17-OH progesterona), o 5) *descartar feocromocitoma* (catecolaminas y metanefrinas en orina de 24h).

Características de la masa: los adenomas suelen ser redondeados, homogéneos de bordes bien definidos y con un tamaño inferior a 3 cm. Los carcinomas suelen ser masas sólidas mayores de 6 cm con contornos irregulares, heterogéneos y con realce tras contraste. Los feocromocitomas suelen presentar un tamaño entre 2 – 5 cm de diámetro y pueden ser bilaterales, están muy vascularizados con gran captación de contraste. La ecografía es menos sensible que el escáner o la RM para detectar masas suprarrenales, sobre todo, si son menores de 3 cm, no permite diferenciar datos de malignidad/benignidad, pero sí puede resultar útil en el seguimiento de masas benignas. La punción aspiración con aguja fina (PAAF) se realiza en el caso de sospecha de enfermedad metastásica en pacientes con historia previa oncológica, una vez realizado el estudio funcional. Es obligatorio descartar la existencia de un feocromocitoma antes de realizar un TAC con contraste o una PAAF por el riesgo de desencadenar una crisis hipertensiva.

Tratamiento

Si se sospecha que el incidentaloma es funcionante o datos de malignidad, si es mayor de 4 cm o ha crecido más de 1 cm durante el seguimiento, el tratamiento es quirúrgico. Una vez completado el estudio, a los pacientes con incidentalomas suprarrenales no funcionantes y benignos es obligado realizar un seguimiento con pruebas de imagen a los 6, 12 y 24 meses del diagnóstico y una valoración funcional anual durante al menos 4 años, ya que puede presentarse hiperfunción hormonal durante el seguimiento hasta en el 20% de estos pacientes.

Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal (IS) primaria (enfermedad de Addison) consiste en un déficit en la producción de glucocorticoides y mineralocorticoides por destrucción o disfunción de las glándulas suprarrenales. Afecta a 5 de cada 100.000 personas y la causa más frecuente es una adrenalitis autoinmune. La IS secundaria se produce por un déficit en la producción de ACTH. No hay disminución en los niveles de mineralocorticoides pues éstos dependen fundamentalmente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La causa más frecuente es la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal por la administración crónica de corticoides exógenos.

Los síntomas clínicos más frecuentes son debilidad, astenia, anorexia, pérdida de peso, náuseas y vómitos, hipotensión arterial, hiponatremia e hipoglucemia debido al déficit de glucocorticoides; hiponatremia e hiperpotasemia, acidosis metabólica, apetencia por la sal y deshidratación por déficit de mineralocorticoides; hiperpigmentación de piel y mucosas debida al exceso de ACTH que estimula la producción de melanina, exclusivamente en la IS primaria. La IS aguda cursa con un deterioro importante del estado general, náuseas, vómitos, astenia intensa, dolor abdominal y cuadro confusional. Suele existir una enfermedad intercu-

Tabla 1 Principales pruebas de laboratorio para el estudio de la función de la corteza suprarrenal

Función glucocorticoide	
ACTH basal	La secreción de ACTH mantiene un ritmo circadiano y pulsátil. Es aconsejable determinar conjuntamente con los niveles de cortisol para valorar adecuadamente los resultados. Es útil para diferenciar el SC y también se utiliza en el estudio de la IS primaria
CP	Prueba de elección como despistaje de IS
• CB	Se mide CB entre las 8:00 y las 9:00 en dos días diferentes
• Cortisol nocturno (23 h)	IS < 3 µg/dl, si es > 18 µg/dl quedaría descartado el diagnóstico SC cortisol nocturno > 7 µg/dl al menos dos noches
Cortisol libre urinario	Orina de 24 h. Cifras superiores a 300 µg/dl son altamente sugestivas de SC
Pruebas de estimulación de la reserva de glucocorticoides	
Test de ACTH rápido (250 mcg, Synacthen®) normal > 18 µg/dl	Se determina CP a los 0 y 30 min En la IS primaria hay una ausencia de elevación del cortisol y la ALD. En la IS secundaria el cortisol no responde pero la ALD muestra una respuesta normal.
Prueba de estimulación con CRH (1 ug/kg i.v. de CRH)	Valora la reserva hipofisaria de ACTH. CP y ACTH a los 15, 30, 60 y 90 min. La falta de respuesta de la ACTH indica una insuficiencia primaria hipofisaria o una insuficiencia funcional por supresión provocada por un exceso de glucocorticoides
Test de estimulación prolongada con ACTH (250 mcg/8 h × 48 h)	Este test puede diferenciar la IS primaria y secundaria ya que la glándula suprarrenal atrófica puede recuperar su capacidad secretora si está crónicamente expuesta a ACTH
Pruebas de supresión del eje hipofiso-adrenal	
Test de Nuggent (1 mg DXM nocturna)	Se mide CB a las 8 h de la mañana del día siguiente, debe ser inferior a 2 µg/dl. Existen falsos positivos en alcoholismo, depresión, obesidad, etc.
Prueba de supresión con dosis bajas de DXM (0,5 mg/6 h, v.o. × 2 días):	Se usa para diferenciar pacientes con SC de aquellos con una función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal normal. Se mide CLU y CP. En pacientes normales el CLU desciende a menos de 10 ug/d o en plasma < 1,8 µg/dl
Prueba de supresión fuerte con dosis altas de DXM (2 mg/ 6 h, v.o. × 2 días),	Se mide CLU y cortisol plasmático. Si suprime indica enfermedad hipofisaria, si no hay supresión, indica una patología adrenal o producción ectópica de ACTH
Pruebas que miden la respuesta del eje hipófisis-suprarrenal	
Hipoglucemia insulínica (0,05 a 0,1 U/kg de insulina rápida i.v.)	CP, ACTH y glucosa a los 0,15, 30, 60 y 90 min. Esta prueba debe realizarse siempre bajo la supervisión de un médico
Prueba de la metirapona (750 mg/4 h v.o. × 2 días)	La metopirona inhibe la formación de cortisol y estimula la liberación de ACTH de forma secundaria. Su principal indicación actualmente es el diagnóstico etiológico del SC
Función mineralocorticoide: para su correcta interpretación es necesario suspender previamente el tratamiento antihipertensivo que interfiera con el SRAA, se deben tener en cuenta los cambios posturales y el aporte de sodio y potasio de la dieta	
ALD	Normal < 10 ng/dl, su secreción es pulsátil, presenta ritmo circadiano y está muy influenciada por los cambios hemodinámicos y el estrés
Excreción urinaria de la ALD	Es el mejor parámetro para evaluar la secreción integrada de la ALD durante las 24 h (< 20 µg/d)
Actividad de renina plasmática	En el hiperaldosteronismo la ARP está disminuida (1 ng/ml/h)
Relación ALD/ARP	La determinación debe hacerse por la mañana, tras haber permanecido el paciente en la cama. Se utiliza como test de screening del hiperaldosteronismo
Prueba de reserva de mineralocorticoides y estimulación del SRAA. Se provoca una reducción de la volemia por restricción de sodio, diuréticos o con bipedestación. Tras tres días la secreción de ALD tiene que elevarse 2 o 3 veces sobre los valores basales.	
Función androgénica:	
Determinación de DHEA, SDHEA, androstendiona, testosterona plasmática y testosterona libre	
Determinación de 17-hidroxioprogesterona	
ALD: aldosterona plasmática; ARP: actividad de renina plasmática; CB: cortisol basal; CLU: cortisol libre urinario; CP: cortisol plasmático.	

rente que precipite el cuadro. En la [tabla 3](#) se reflejan la clasificación etiológica de la IS.

Para establecer el diagnóstico se tendrán en cuenta las diferencias entre la IS primaria y secundaria⁶: a) diagnóstico de la IS primaria: en la analítica general aparece hipoglucemia, hiponatremia, hiperpotasemia, elevación de urea plasmática, hipercalcemia (6%), anemia normocítica y normocrómica. Ante la sospecha clínica se debe realizar un estudio hormonal de la función adrenal que permita establecer el diagnóstico: *cortisol basal*: es la prueba de elección como despistaje de IS, *determinación simultáneamente ACTH y cortisol basal y prueba de estimulación con*

ACTH; b) diagnóstico de la IS secundaria: será necesaria una evaluación completa de la función hipofisaria, *cortisol plasmático basal, prueba de estimulación con ACTH* en la IS secundaria, el cortisol no responde pero la aldosterona muestra una respuesta normal; *test de estimulación con dosis bajas de ACTH, test de estimulación prolongada con ACTH, test de metopirona, hipoglucemia insulínica, estimulación con CRH*.

Tratamiento

El tratamiento⁷ de la IS consiste en la administración de suplementos de corticoides. El tratamiento clásico de sustitución se realiza con hidrocortisona 20 – 30 mg/d. La dosis se reparte en 2 o 3 tomas diarias, con mayores aportes en horario matinal para simular el ritmo circadiano del cortisol, 66% en horario matinal y 33% en horario de tarde. En la actualidad se están utilizando corticoides de vida media más larga (dexametasona 0,25 – 0,75 mg/d por la noche, prednisona 5 – 7,5 mg/d o metilprednisolona 4 mg/d, ambas repartidas en dos dosis 2/3 en desayuno, 1/3 con la merienda) para evitar las fluctuaciones en los niveles plasmáticos de cortisol y mejor control de la secreción de ACTH. En ocasiones, si fuera necesario, se puede administrar conjuntamente fludrocortisona 0,5 – 2 mg/d por su intensa acción mineralocorticoide. El ajuste de la dosis de tratamiento se realiza en función de datos clínicos del paciente, se debe dar la menor dosis posible que consiga un control de los síntomas del déficit hormonal y de la hiperpigmentación.

Hay diversas situaciones clínicas especiales importantes para el manejo de la IS: a) crisis suprarrenal aguda: se trata de una situación de riesgo vital para el paciente. El objetivo inicial es corregir la hipotensión y alteraciones hidroelectrolíticas, buscar causas desencadenantes y tratarlas. b) cirugía, estrés o enfermedades intercurrentes: regla 3 × 3: durante una enfermedad menor (infección respiratoria) o intervención menor (extracción dental) el paciente

Tabla 2 Causas de los incidentalomas suprarrenales

Origen	Causas más frecuentes
Corteza suprarrenal	<ul style="list-style-type: none"> • Adenoma adrenocortical • Hiperplasia nodular • Carcinoma suprarrenal
Médula suprarrenal	<ul style="list-style-type: none"> • Feocromocitoma • Ganglioneuroma
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Adenomiolipoma • Metástasis (mama, pulmón, leucemia, linfoma) • Quistes • Hiperplasia suprarrenal congénita • Hemorragia adrenal
Falsa imagen suprarrenal	<ul style="list-style-type: none"> • Masa renal • Adenopatía retroperitoneal • Masa hepática • Bazo accesorio

Tabla 3 Etiología de la insuficiencia suprarrenal

Insuficiencia suprarrenal primaria <i>Enfermedad de Addison</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Autoinmune (75%) <ul style="list-style-type: none"> ○ Aislada ○ Síndrome poliglandular autoinmune (SPGA) <ul style="list-style-type: none"> – SPGA tipo 1: adrenalitis autoinmune, candidiasis mucocutánea crónica y/o hipoparatiroidismo – SPGA tipo 2: adrenalitis autoinmune, enfermedad tiroidea autoinmune y diabetes mellitus tipo 1 • Tuberculosis (20%) • Otras (5%): histoplasmosis, hemorrágicas, SIDA, metástasis, linfoma, hemocromatosis, amiloidosis, leucodistrofia adrenal, radioterapia, adrenalectomía bilateral
Insuficiencia suprarrenal secundaria	<ul style="list-style-type: none"> • Suspensión del tratamiento prolongado con corticoides • Patología hipofisaria: cirugía, tumores hipofisarios y del SNC, necrosis postparto, silla turca vacía, infiltrativas: sarcoidosis, histiocitosis X, hemocromatosis, micosis, sífilis, tuberculosis

Tabla 4 Causas de hipertensión e hipopotasemia

Hiperaldosteronismo primario Aldosterona ↑ +ARP ↓	<ul style="list-style-type: none"> • Aldosteronoma (Sd. Conn) (65%) • Hiperplasia bilateral (30%) micro o macronodular, más raramente unilateral. (hiperaldoesteronismo idiopático) • Hiperaldosteronismo familiar tipo 1. Autosómico dominante. Dependiente de ACTH. Se trata con corticoides • Hiperaldosteronismo familiar tipo 2 • Carcinoma suprarrenal
Hiperaldosteronismo secundario Aldosterona ↑ +ARP ↑	<ul style="list-style-type: none"> • HTA hiperreninémica: HTA vascularrenal, tumor productor de renina, HTA maligna • Sin hipertensión o con hipotensión arterial: <ul style="list-style-type: none"> ○ Edemas (cirrosis, Sd. nefrótico, ICC) ○ Sd. Bartter ○ Sd. Gitelman ○ Nefropatía pierde sal
Otras causas de hipertensión e hipopotasemia Aldosterona ↓ +ARP ↓ Tratamiento diurético (causa más frecuente)	<ul style="list-style-type: none"> • Sd. Liddle • Tumores productores de DOCA • Déficit de 11 y 17 hidroxilasa • Ingesta de regaliz y carbenoxolona • Sd. Cushing • Sd. Resistencia primaria al cortisol

incrementará la dosis de corticoide dos o tres veces la habitual durante 3 días. En caso de enfermedad moderada se debe aumentar la dosis de hidrocortisona a 50 mg/12 h. Si se trata de una enfermedad grave y durante los procedimientos quirúrgicos se debe administrar hidrocortisona intravenosa 100 mg/8h, la dosis se debe ir disminuyendo paulatinamente durante los días siguientes para posteriormente pasar a la vía oral; c) embarazo: si existe hiperémesis gravídica y durante el tercer trimestre pueden requerirse dosis ligeramente superiores. En el momento del parto se debe administrar hidrocortisona intravenosa. Después del parto se puede volver al tratamiento habitual en el plazo de 3 días.

Hiperaldosteronismos

Los niveles elevados de aldosterona estimulan la pérdida renal de potasio y la reabsorción de sodio. El hiperaldosteronismo está presente hasta en un 15% de los pacientes hipertensos, la mayoría de los casos son hiperaldosteronismos secundarios reflejo de una respuesta normal de la suprarrenal a la hiperestimulación del sistema renina angiotensina aldosterona (tratamiento diurético, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, hipertensión vascularrenal, hipertensión maligna). El hiperaldosteronismo primario es una enfermedad infrecuente, menos del 1% de los pacientes con hipertensión. La causa más frecuente es el adenoma único (síndrome de Conn), se presenta con mayor frecuencia en mujeres (2:1) en la edad media de la vida. La segunda causa es la hiperplasia nodular bilateral, con predominio en varones a partir de los 40 años, se conoce como hiperaldosteronismo idiopático⁸.

Los síntomas del hiperaldosteronismo son muy inespecíficos: debilidad, cansancio, parestesias, malestar general, cefaleas, hipertensión moderada, polidipsia, poliuria y nicturia. Es muy importante recoger una adecuada historia clínica donde queden reflejados el tratamiento farmacológico y productos de herbolario, ingesta de regaliz o tabaco mascado. La clasificación del hiperaldosteronismo se muestra en [tabla 4](#).

Referente al diagnóstico^{2,9}: 1) indicaciones para el despistaje: pacientes con hipertensión e hipopotasemia severa espontánea o inducida por diuréticos, hipertensión sin tratamiento y potasio bajo o límite bajo de la normalidad, incidentalomas suprarrenales, niños y jóvenes con hipertensión. En primer lugar, se establecerá un diagnóstico sindrómico (¿es un hiperaldosteronismo primario?) y, posteriormente, un diagnóstico etiológico (¿de que tipo?); 2) pruebas diagnósticas: *niveles de potasio sérico (3,5 – 4,5 mM/l)* y *niveles de aldosterona y actividad de renina plasmática (ARP)*; 3) pruebas para el diagnóstico etiológico: *test del ortostatismo, determinación de 18-hidroxycortisol y estudio genético* para el diagnóstico de hiperaldosteronismo remediable con corticoides. Pruebas de imagen: TAC abdominal, cateterismo de venas suprarrenales, gammagrafía con yodo-colesterol.

Tratamiento

En el aldosteronoma y la hiperplasia unilateral el tratamiento de elección es la cirugía, se define curación cuando la tensión arterial se mantiene inferior a 140/90 mmHg una vez pasados 6 – 12 meses tras la cirugía. Si existe contraindicación para la cirugía o el paciente lo rechaza, y en el

caso de los pacientes con hiperplasia adrenal bilateral se utiliza el tratamiento farmacológico con diuréticos ahorradores de potasio: espironolactona 25 – 400 mg/d, efectos adversos a nivel digestivo, ginecomastia e impotencia. En estos casos se puede utilizar eplerenona 50 – 100 mg/d, triamtireno 25 mg/d y amiloride 5 mg/12 h. Si no se controla la tensión arterial se asociaran otros fármacos, preferiblemente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), antagonistas del receptor de aldosterona (ARA II) y antagonistas del calcio.

Síndrome de cushing

El síndrome de Cushing está producido por la hipersecreción del cortisol y de andrógenos suprarrenales. El cuadro clínico de hipercortisolismo puede deberse a: 1) aumento de la administración exógena de corticoides o ACTH de forma facticia o yatrógena y 2) aumento de la producción endógena de corticoides, condicionado bien por una producción anormal de ACTH de origen hipotálamo-hipofisario o ectópica por tumores de distinto origen o bien por una producción autónoma de la suprarrenal.¹⁰ La incidencia de la enfermedad de Cushing hipofisaria se estima en uno por cada 100.000 habitantes/año. No se conoce la incidencia real del síndrome de Cushing yatrógeno ni del ectópico maligno, ya que muchas veces queda sin diagnosticar. El 75% de los casos con síndrome de Cushing son dependientes de la secreción de ACTH hipofisaria, con una incidencia media entre los 30 y 40 años y con afectación predominantemente femenina (7:1). Los tumores suprarrenales constituyen el 20% de los casos, con una frecuencia similar para adenomas y carcinomas. La edad media de presentación es de 40 años. La hiperplasia macronodular autónoma es excepcional¹¹.

Manifestaciones clínicas

No existen datos patognomónicos del síndrome de Cushing, siendo los más frecuentes poco específicos. Se debe plantear la existencia de hipercortisolismo cuando estos síntomas aparecen o empeoran simultáneamente. Las manifestaciones clínicas más relevantes son obesidad central, cara de luna llena, hipertensión arterial, estrías abdominales, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado: intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, trastornos menstruales, hirsutismo, debilidad muscular, edemas, acné, osteoporosis y trastornos mentales (ansiedad, depresión, episodios maniacos, psicosis).

Diagnóstico bioquímico del SC

Indicaciones de despistaje de SC: Manifestaciones clínicas sugestivas, enfermedades causadas o agravadas por el hipercortisolismo: osteoporosis, diabetes, síndrome ovario poliúístico, incidentaloma suprarrenal. La secuencia diagnóstica sería la que se muestra a continuación⁸: 1.º) *test de Nuggent: supresión nocturna con 1 mg de dexametasona*, 2.º) *CLU* Cifras superiores a 300 µg/dl son altamente sugestivas de síndrome de Cushing. 3.º) *Cortisol nocturno plasmático y en saliva*, y 4.º) *prueba de supresión débil con*

dexametasona (0,5 mg/6 h × 2 d) Es la prueba de referencia para confirmar el síndrome de Cushing. El diagnóstico etiológico se basa en la interpretación de las pruebas hormonales (*niveles de ACTH*) y de las pruebas de imagen (RM craneal, TAC multicorte, gammagrafía con yodocolesterol, gammagrafía con octreótide, tomografía con emisión de positrones (PET) y cateterización de senos petrosos inferiores en casos muy seleccionados y que no hay sido posible establecer el diagnóstico por otros procedimientos).

Tratamiento

La enfermedad de Cushing hipofisaria se trata con la extirpación quirúrgica del adenoma por cirugía transesfenoidal, si no se normalizan los niveles de cortisol se administrará radioterapia hipofisaria. El tratamiento farmacológico que se suele utilizar es el *ketoconazol*, un antifúngico que inhibe varias enzimas de la esteroidogénesis suprarrenal, vía oral 600 – 1.200 mg/d. Los efectos secundarios incluyen cefalea, náuseas, vómitos, ginecomastia, disminución de la libido e impotencia. También pueden utilizarse la metirapona (500 – 750 mg/8 h) y la aminoglutetida (250 mg/8 h). El mitotane es un fármaco adrenolítico que prácticamente se reserva su uso al tratamiento paliativo del carcinoma suprarrenal^{11,12}. Tras la intervención el hipocortisolismo debe ser tratado con dosis sustitutivas de hidrocortisona hasta que se establezca el eje hipofiso-suprarrenal. En los casos en los que se logra recuperar el ritmo circadiano y la respuesta al estrés, las posibilidades de recidiva de la enfermedad de Cushing son menores.

Feocromocitoma

El feocromocitoma es un tumor de las células enterocromafines de la médula adrenal. Entre un 0,1 – 1% de los pacientes con HTA tienen un feocromocitoma⁹. Un 10% son bilaterales, los tumores únicos suelen ser del lado derecho, un 10% son malignos y un 10% tienen una localización extraadrenal (paragangliomas)¹³. La mayoría secretan adrenalina y noradrenalina aunque puede darse el caso de secreción exclusiva de noradrenalina (típico de extraadrenales), adrenalina (asociados a neoplasia endocrina múltiple, MEN 2A o dopamina (malignos). Las formas familiares constituyen el 20% de los casos, la herencia es autosómica dominante y se encuentra la forma familiar aislada o bien asociada a MEN 2A, a enfermedad de Von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1, o al síndrome de Beckwith-Wiedemann, en estos casos familiares debe realizarse estudio genético¹⁴.

El síntoma clínico más frecuente es la hipertensión arterial, que puede ser mantenida o en crisis. También es típica la triada sudoración, cefalea y taquicardia. Además puede haber intolerancia hidrocarbonada, elevación del hematocrito, leucocitosis, fiebre, taquiarritmias, rabdomiolisis, hipercalcemia, síndrome de Cushing, etc. El diagnóstico diferencial se establece con numerosas situaciones clínicas: menopausia, hipertiroidismo, hiperaldosteronismo, crisis de ansiedad, mastocitosis, etc.¹⁵

Para el diagnóstico se determinan *catecolaminas y metanefrinas en orina de 24h*, *ácido vanilmandélico en*

orina de 24h, acidificada, protegida de la luz y conservada en el frigorífico¹⁵. Esta prueba puede presentar falsos positivos (consumo de cocaína, anfetaminas, cafeína, ejercicio, labetalol, síndrome carcinoide, ciertos alimentos como la vainilla o los plátanos, etc.) Las catecolaminas plasmáticas en plasma normales no excluyen el feocromocitoma si el paciente se encuentra asintomático. Si existen dudas se pueden realizar test dinámicos de provocación con glucagón y de supresión con clonidina, potencialmente peligrosos y raramente indicados. En cuanto a las técnicas de imagen se solicitarán TAC abdominal sin contraste para evitar crisis hipertensivas, RM, gammagrafía yodo-colesterol (MIBG-I¹³¹ - ¹²³), octreoscan, ecografía abdominal y cateterismo venoso.

Tratamiento

El tratamiento de las crisis hipertensivas debe realizarse en el ámbito hospitalario. Una vez establecido el diagnóstico de feocromocitoma el tratamiento es quirúrgico, la terapia farmacológica de elección previa a la intervención son los alfbloqueantes (doxazosina y prazosin), betabloqueantes y antagonistas del calcio para intentar normalizar las cifras de presión arterial. En los tumores benignos la supervivencia a los 5 años es del 95% aunque pueden recidivar un 5 – 10% de los casos, por lo que es necesario realizar un seguimiento anual con determinación de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 h. En los tumores malignos se recomienda una resección amplia, se puede administrar quimioterapia y

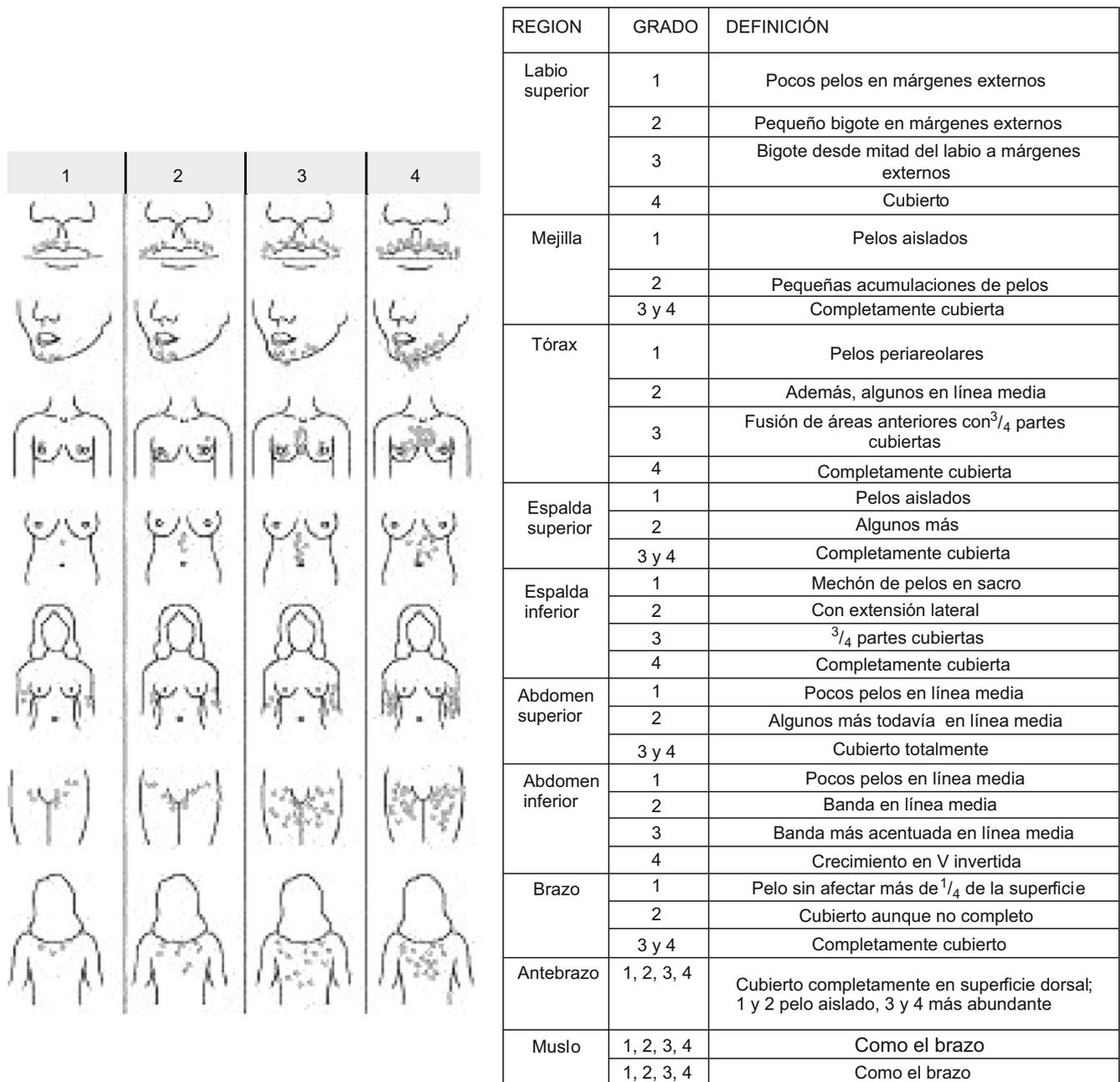


Figura 2 Graduación del hirsutismo según la clasificación de Ferriman y Gallwey.

radioterapia coadyuvante, la supervivencia a los 5 años se sitúa en un 25 – 45%.

Hirsutismo y virilización de origen suprarrenal

El hirsutismo se define como la presencia de vello terminal en la mujer con un patrón de distribución masculino, la hipertricosis, sin embargo, refleja un aumento en la densidad y grosor del vello pero con una distribución normal en la mujer, no suele reflejar patología hormonal y la causa más frecuente es secundaria a fármacos o enfermedades sistémicas. La virilización es la aparición de caracteres sexuales típicamente masculinos: hirsutismo, acné, alopecia, clitoromegalia y aumento de labios mayores. La producción androgénica suprarrenal en el varón es insignificante pues la función testicular es mucho más importante, sin embargo en la mujer constituye el 50% pudiendo causar diversos grados de virilización e hirsutismo, característicos de los síndromes adrenogenitales. Las causas de hirsutismo más frecuentes son el síndrome de ovario poliquístico (80%), hirsutismo idiopático (10%), déficit tardío de 21-OH (2 – 10%), hiperandrogenismo con insulinoresistencia y acantosis, farmacológico (3%), neoplasias, causas no androgénicas (acromegalia, síndrome de Cushing, Porfirio, etc.)¹⁶.

En la historia clínica se debe recoger antecedentes personales y familiares de hirsutismo, infertilidad, alteraciones menstruales, diabetes, tiempo de evolución, tratamiento farmacológico, anticonceptivos, realizar una exhaustiva exploración física valorando signos de virilización, distribución de grasa corporal, masas abdominales. Para cuantificación del hirsutismo se utiliza la escala de Ferriman-Gallway¹⁷, se considera patológica si el resultado es mayor de 8 puntos (fig. 2).

Se solicitará una analítica en fase folicular precoz (5.º – 9.º día del ciclo) que incluya determinaciones basales de testosterona total y testosterona libre, androstendiona, SDHEA, prolactina, hormona tirotrópica (TSH), hormona luteinizante (LH); hormona folículo estimulante (FSH); 17-OH-progesterona (siglas), para valorar la existencia de ovulación las determinaciones se harán en la fase lútea del ciclo (días 22 – 24), la progesterona > 6 ng/ml indica que sí se ha producido la ovulación. Los tumores virilizantes suprarrenales aumentan los niveles de SDHEA, la elevación de la testosterona sugiere patología tumoral ovárica, en estos casos se deben solicitar pruebas de imagen: ecografía, TAC o RM abdominal.

El tratamiento del hirsutismo es fundamentalmente dermatocósmético, además se pueden administrar fármacos como los antiandrógenos (acetato de ciproterona, espirolactona, finasteride, flutamida), anticonceptivos orales y análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH). Los resultados del tratamiento médico no son objetivables hasta pasados al menos 4 meses, en ocasiones puede ser necesario combinar varios fármacos y deben ser mantenidos a largo plazo.

Hiperplasia suprarrenal congénita

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva, causada por el déficit enzimático de alguna de las enzimas que participan en la esteroidogé-

nesis suprarrenal. Hay una elevación de ACTH secundaria al déficit de cortisol, lo que produce una hipertrofia de la corteza suprarrenal con aumento de los esteroides previos al bloqueo enzimático. La causa más frecuente es el déficit de 21-OH (90 – 95%) y se debe a mutaciones del gen del citocromo P450 (CYP 21) del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) del cromosoma 6¹⁸. Se distingue una *variante clásica* con déficit enzimático severo y síntomas desde el nacimiento, los recién nacidos presentan hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia y acidosis («pierde sal»), genitales ambiguos las niñas desde el nacimiento y pseudopubertad precoz los varones («virilizante»). En la *forma no clásica* el fallo enzimático es moderado y los síntomas aparecen más tardíamente en la pubertad, la clínica más frecuente es el hirsutismo, alteraciones menstruales y acné, se puede confundir con el síndrome de ovario poliquístico. El diagnóstico se establece con la determinación de niveles de 17-OH progesterona en plasma. Si el valor es normal se determinará 11-desoxicortisol (déficit de 11-OH) y 17-OH pregnenolona (déficit de 3beta-OH-esteroide deshidrogenasa). El tratamiento consiste en la administración de glucocorticoides (dexametasona 0,25 – 0,75 mg/d, en el caso de los niños hidrocortisona 10 – 20 mg/m²/día y fludrocortisona 0,05 – 0,1 mg/d en la forma pierde sal, con suplementos orales de 2 g/d de cloruro sódico [NaCl], sal común). Se debe dar consejo genético y/o comenzar el tratamiento en la etapa prenatal en los casos conocidos.

Bibliografía

- Rodés Teixidor J, Guardia Massó J. Enfermedades de la corteza suprarrenal. En: Medicina Interna 2ª, ed. Barcelona: Elviesier; 2004. p. 2492.
- Arnao B, Soto A, Feijoo L, et al. Pruebas de función suprarrenal. Guías Clínicas Fisterra. 2004;4.
- Young Jr WF. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med. 2007;356:601–10.
- Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). Ann Intern Med. 2003;138:424–9.
- Modificada de <http://ninosmedicine.wordpress.com/2008/10/>.
- Manual de Endocrinología y Nutrición. Botella JI, et al. SVP: 122/07 L- CM, Depósito legal: M- 50937-2007.
- Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. Endocrinol Metab Clin North Am. 2006;35:767–75.
- Arnao Morales B, Soto González A, Feijoo Fuentes L. Hiperaldosteronismo primario y secundario. Guías Clínicas Fisterra. 2004;4.
- Young Jr WF. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. Rev Endocr Metab Disord. 2007;8:309–20.
- Orth DN. Cushing's syndrome. N Engl J Med. 1995;332:791–803.
- Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008;37:135–149.
- Kuruba R, Gallagher SF. Current management of adrenal tumors. Curr Opin Oncol. 2008;20:34–46.
- Strong VE, Kennedy T, Al-Ahmadie H, Tang L, Coleman J, Fong Y, et al. Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytomas: clinical, histopathologic, and cell cycle/apoptosis gene expression analysis. Surgery. 2008;143:759–68.

14. Fung MM, Viveros OH, O'Connor DT. Diseases of the adrenal medulla. *Acta Physiol (Oxf)*. 2008;192:325–35.
15. Rodés Teixidor J, Guardia Massó J. Enfermedades de la médula suprarrenal. En: *Medicina Interna 2ª ed*. Barcelona: Elviesier; 2004. p. 2513.
16. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med*. 2005;353:2578–88.
17. Ferriman DM, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol*. 1961;21:1440–7.
18. Barzon L, Maffei P, Sonino N, Pilon C, Baldazzi L, Balsamo A, et al. The role of 21-hydroxylase in the pathogenesis of adrenal masses: review of the literature and focus on our own experience. *J Endocrinol Invest*. 2007;30:615–23.