

# Las suprarrenales en medicina nuclear

*José Luis Pérez Piqueras\*\**

*José María Cordero Peinado\**

*Ignacio Secades Ariz\**

*Pedro La Banda Tejedor*

*Jose Luis Martínez Aedo Sáez de Hormijana\**

*Manuel Santa Ursula Puerta\*\*\**

## RESUMEN

Comienza el presente trabajo con un breve resumen anatómo-fisiológico de la corteza y médula suprarrenales. Posteriormente se describen las diferentes técnicas analíticas y morfológicas que para su estudio se realizan en un Servicio de Medicina Nuclear, y a continuación se indican sus aplicaciones clínicas e interpretación de resultados, con objeto de facilitar la labor del clínico general, poco habituado a este tipo de exploraciones.

## INTRODUCCION

En 1849, Thomas Addison describió el síndrome clínico secundario a la destrucción de las glándulas suprarrenales (GSR), iniciándose así el interés científico por el estudio de las mismas. En 1856 Brown Sequard produjo la muerte inmediata en animales de experimentación al extirparles las GSR. Posteriormente se comprobó que las hormonas mantenedoras de la vida se segregaban en la corteza, ya que se observaron alteraciones significativas al destruir exclusivamente la médula.

Ya en el presente siglo (1927-1930) se consiguieron extractos de corteza suprarrenal (Hartmann, Rogoff y Stewar Pfiffner, etcétera) y posteriormente Kendall, Grollman y Reichstein cris-

talizan esteroides. En 1937 Steicer y Reichstein sintetizan el primer esteroide natural, la 11-desoxicorticosterona. Es en 1954 cuando Simpson y Tait, en colaboración con Reichstein, identifican la aldosterona. Más adelante se aisló y sintetizó la ACTH.

Las GSR son un órgano par, en forma de capuchón, situadas sobre el polo superior renal, constando de dos partes:

— Corteza: derivada del mesodermo, compuesta por células epiteliales ricas en vitamina C y lípidos, estando a su vez formada por tres capas: glomerular, fasciculada y reticular, productoras sucesivamente de los mineralo, gluco y androcorticoides.

— Médula: derivada del ectodermo, perteneciendo, por tanto, al sistema simpático, siendo sus células similares a las neuronas postganglionares. Está constituida por una red capilar que encierra en sus mallas estrechos cordones de células ricas en granula-

ciones cromafines (se tiñen de amarillo parduzco con el bicarbonato potásico —Henle— o en verde con el percloruro de hierro —Vulpian—). Las hormonas secretadas por la médula son la adrenalina y noradrenalina. La primera fue aislada por Takamine y Aldrich en 1901 y sintetizada por Stolz tres años más tarde. La existencia de la noradrenalina fue demostrada casi cincuenta años después.

## BIOSINTESIS, METABOLISMO Y REGULACION

### I. HORMONAS CORTICALES

#### 1.º Biosíntesis

Tienen como estructura el núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno, consistente en tres anillos hexano y un anillo pentano.

El precursor es el colesterol, derivado de la dieta y procedente de la síntesis

\* *Capitán Médico.*

\*\* *Comandante Médico.*

\*\*\* *Coronel Médico.*

H. M. «Generalísimo Franco».

## BIOSINTESIS DE LAS HORMONAS CORTICOSUPRARRENALES

sis endógena a través del acetato, siendo el principal compuesto inicial en la estereogénesis. Ello se ha demostrado perfundiendo una GSR con colesterol marcado. La extracción de sangre en la vena eferente demuestra la presencia de cortisol marcado.

### a) Zona fasciculada: vía glucocorticoide

La primera etapa es la ruptura de la cadena lateral del colesterol entre C-20 y C-22 para dar la delta-5-pregnenolona. El colesterol es un esteroide que tiene una cadena lateral en C-17. Es una ruptura enzimática compleja, que requiere una doble hidroxilación por acción de una desmolasa, precisando para ello energía proporcionada por las uniones ricas en energía del ATP (ácido adenosintrifosfórico) y una cadena transportadora de energía, el TPNH (trifosfopiridinucleótido), que se obtiene por la degradación de la glucosa-6-fosfato, en presencia de la glucosa-6-fosfodeshidrogenasa.

La reacción es activada por la presencia de iones magnesio (Mg+) y, sobre todo, de ACTH, que aumenta el rendimiento en un 1.800%.

A partir de la delta-5-pregnenolona se producen cuatro reacciones enzimáticas fundamentales:

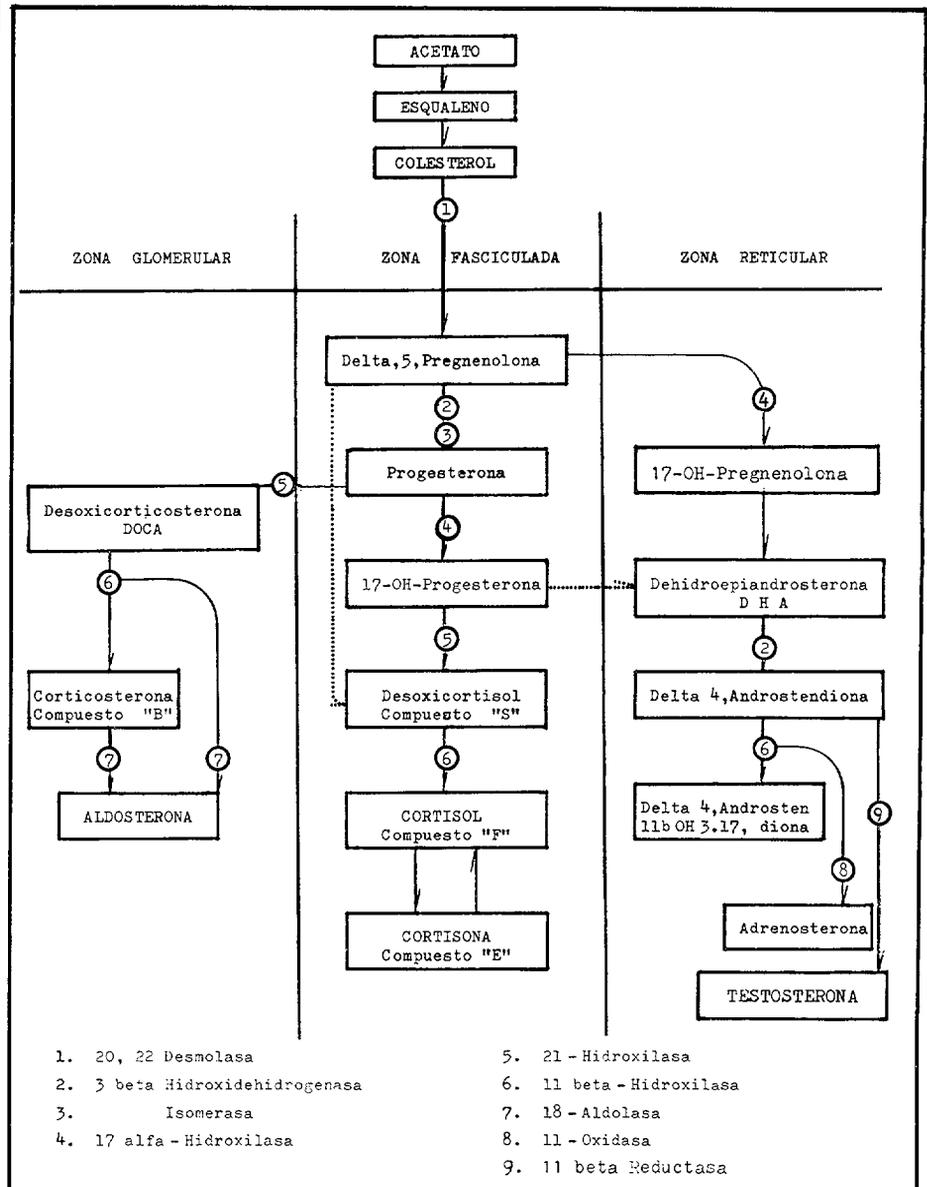
1. Acción de un sistema formado por la 3-beta-OH-deshidrogenasa más isomerasa.
2. Acción de una 17-alfa-hidroxilasa.
3. Acción de una 21-alfa-hidroxilasa.
4. Acción de una 11-beta-OH-hidroxilasa.

Por las dos primeras reacciones la delta-5-pregnenolona se transforma en 17-OH-progesterona, pasando previamente por la 17-OH-pregnenolona o progesterona.

Esta 17-OH-progesterona, tras una hidroxilación en C-21, se transforma en desoxicortisol (compuesto 5), y por otra hidroxilación en C-11, en cortisol (compuesto F), que está en equilibrio con la cortisona (compuesto E) por deshidrogenación en C-11.

### b) Zona glomerular: vía mineralocorticoide

A partir de la progesterona y por la acción de una hidroxilasa en C-21, se forma la 11-desoxicorticoide. Posteriormente se hidroliza en C-11 para formar la corticosterona (compuesto B). Se introduce después un grupo hi-



droxilo en posición 18 para formar la 18-hidroxicorticoide. Con la conversión del grupo hidroxilo en C-18 a un grupo aldehído se forma el principal mineralocorticoide: la aldosterona.

### c) Zona reticular: vía androcorticoide

De la 17-alfa-hidroxipregnenolona por acción de una desmolasa 17-20 se forma la dehidroepiandrosterona (DHEA), que es la precursora principal de los 17-cetosteroides urinarios. Por acción de la 3-beta-hidroxideshidrogenasa y delta-5/delta-4 isomerasa, se transforma en androstendiona y ésta llega a convertirse directamente en testosterona como resultado de una reacción de hidrogenación en la posición C-17. Puede hidroxilarse en posi-

ción C-11, produciendo en este caso los 11-oxigenados 17-cetosteroides de origen suprarrenal.

### 2.º Metabolismo del cortisol

El cortisol se segrega en una cantidad comprendida entre 20 y 30 mg. en 24 horas, siguiendo un ritmo circadiano, con un máximo de secreción matutino en que alcanza unos niveles comprendidos entre 50 y 200 ng/ml. En el plasma se vehicula a una alfa-2-globulina, la transcortina o CBG (Cortisol Binding Globulin) de peso molecular 43000 y que transporta el 95% del cortisol, hallándose un 5% en forma libre y fijándose en una pequeña proporción en la albúmina.

No permanece mucho tiempo en sangre, ya que su vida media es de 100

minutos, de donde el hígado lo extrae para ser desnaturalizado por medio de una triple hidrogenación, transformándose en tetrahidro —y hexahidro—, y conjugándose posteriormente con el ácido glucurónico, que da lugar a los derivados glucurool-conjugados.

Posteriormente se elimina por el riñón una pequeña cantidad en forma libre (0,5%), un 40-65% en forma de tetrahidro —y hexahidro—, y el resto se elimina en forma de compuestos todavía desconocidos.

Estas sustancias llevan un grupo OH en C-17 y son globalmente dosificados en forma de 17-OH-corticoides (cromógenos de Porter y Silver). Parte de los metabolitos del cortisol se transforma en 17-cetosteroides y, por tanto, no son dosificados junto con los 17-OH.

### 3.º Regulación de la secreción del cortisol

Intervienen dos mecanismos esenciales:

A) CRH-ACTH: El hipotálamo segrega un factor estimulante, el CRH (Corticotrophin Releasing Hormon), que transportado por el sistema porta hipotálamohipofisario hasta la hipófisis estimula selectivamente la secreción de ACTH. La ACTH estimula la función suprarrenal como lo demuestra la atrofia de la corteza que produce una disminución de la eliminación urinaria de cortisol tras la hipofisectomía, corrigiéndose estos efectos por administración parenteral de ACTH.

B) El nivel de cortisol circulante: Actúa como retrocontrol o «feed-back», hecho demostrado por la experiencia de administrar cortisol a un ratón hemisuprarrenalectomizado, con lo que se impide la hipertrofia compensadora de la otra GSR. A esto se puede añadir la involución corticosuprarrenal observada en el transcurso de un tratamiento prolongado con corticoides. Inversamente, todo descenso en la secreción de cortisol produce una hipersecreción de ACTH.

No está totalmente dilucidada la importancia de los puntos de aplicación del «feed-back» a nivel de la hipófisis o del hipotálamo.

### 4.º Regulación de la secreción de aldosterona

La secreción de aldosterona se regula por el aporte de sodio. Una dieta

pobre en sal aumenta la secreción y aportes superiores a 60 mEq/día de sodio deprimen los niveles plasmáticos de aldosterona. Los efectos de los niveles de potasio son inversos, aunque menos intensos.

La reducción del volumen extracelular aumenta la secreción de aldosterona y su incremento la disminuye. Es debido a la intervención de los vasorreceptores que se encuentran en las paredes auriculares, en los vasos pulmonares y en las grandes venas.

La renina controla la secreción de aldosterona.

El descenso en la concentración de sodio o de la volemia estimulan el aparato yustaglomerular (situado en la arteria aferente del glomérulo) en la secreción de renina que actúa sobre el hígado transformándose en angiotensina I (decapeptido poco activo), que por medio de una enzima convertidora en el pulmón se transforma en angiotensina II, que es un octapéptido vasoconstrictor, el más intenso de los conocidos, y que tiene una vida media muy corta (un minuto), inactivándose por la acción de la angiotensinasa.

La angiotensina II actúa a su vez estimulando el paso de colesterol a delta-5-pregnenolona, poniendo en marcha la secreción de aldosterona que retiene sodio y agua del túbulo distal, restableciendo así la volemia y los niveles plasmáticos de sodio.

### 5.º Acciones fisiológicas del cortisol

a) Sobre el metabolismo de los glúcidos: el cortisol tiene una acción diabética,

- por aumento de la neoglucogénesis,
- por aumento de la glucogenólisis,
- por aumento de la liberación de glucosa hepática a la sangre.

b) Acción sobre el metabolismo de los prótidos: el cortisol produce un aumento del catabolismo proteico a nivel,

- muscular, que explica la amiotrofia observada en las hiperfunciones suprarrenales;
- óseo, que explica la osteoporosis;
- linfoide, que prueba la involución de los ganglios del bazo y del timo;
- conjuntivo, que explica en parte las arrugas de la piel.

c) Acción sobre el metabolismo de las grasas: el cortisol moviliza las grasas y las almacena en ciertos lugares del organismo.

d) Acción sobre el agua y electrolitos: su acción es más débil que la de la aldosterona. Produce retención de sodio y agua, y eliminación de potasio, actuando al parecer directamente sobre el túbulo renal. El cortisol disminuye la absorción intestinal del calcio.

e) Acción antiinflamatoria: es fundamental y explica su considerable empleo en clínica:

- se opone a las reacciones inflamatorias disminuyendo la permeabilidad celular e inhibiendo la exudación local y el aflujo leucocitario;
- por otro lado, inhibe la formación de tejido inflamatorio (sustancia fundamental, tejido de granulación y tejido fibroso).

f) Acción sobre la sangre y órganos hematopoyéticos: el cortisol estimula la eritropoyesis, con aumento de los granulocitos e inhibe los leucocitos distróficos. Produce eosinopenia intensa.

g) Acción antialérgica e inmunitaria: el cortisol es capaz de inhibir la reacción alérgica. Parece favorecer la degradación de los anticuerpos e incluso oponerse a su formación, pero no impide la unión de antígeno anticuerpo.

## II. HORMONAS MEDULARES

### 1.º Biosíntesis

Se trata de catecolaminas; es decir, 3,4-dihidroxifenilalaninas. La adrenalina está compuesta por un núcleo benzenico y una cadena lateral que posee en posición alfa un alcohol secundario y en beta una amina secundaria metilada. La noradrenalina es un compuesto desmetilado de la adrenalina y, por consiguiente, con una función amina primaria.

La biosíntesis de las catecolaminas es bien conocida:

- Parte de la tirosina que proviene de la oxidación en el hígado de la fenilalanina.
- Por oxidación, ya en la médula suprarrenal, la tirosina se transforma en dihidroxifenilalanina (DOPA), cuya descarboxilación conduce a la dopamina.
- Por oxidación de la cadena lateral y la aparición de una función alcohol secundaria se forma la noradrenalina, y por metilación de ésta, la adrenalina.

## 2.º Metabolismo de las hormonas medulares

Las hormonas quedan almacenadas en los gránulos y ligados particularmente al ATP. Su liberación la asegura la acetilcolina.

En reposo su secreción es muy débil, del orden de 10 milimicrog/kg/minuto para la adrenalina y de 2 milimicrog/kg/minuto para la noradrenalina (valores que varían mucho según los autores, opinando algunos sobre su inexistencia).

En casos de estrés, la secreción puede aumentar hasta 40 veces.

Se inactivan, fundamentalmente, al ser fijadas en los tejidos; fijación, por otro lado, que se bloquea por medio de la reserpina.

La degradación se realiza en dos etapas:

- La metilización, que las transforma en metaadrenalina y metanoradrenalina.
- La desaminación oxidativa, que las transforma en ácido vanilmandélico.

En la orina se encuentran:

- En forma libre en pequeña proporción.
- En forma de metaadrenalina y metanoradrenalina (50-150 gammas/día).
- En forma de ácido vanilmandélico que es el metabolito más importante (0,3 a 3 ng/día).

## EXPLORACION SUPRARRENAL

### I. EXPLORACION MORFOLOGICA

1.º Radiografía simple, suplementada en algunos casos con cortes tomográficos que permiten objetivar, en ocasiones, calcificaciones a nivel suprarrenal.

2.º La insuflación de 250 a 500 ml. de aire en la celda renal permite unas imágenes más nítidas.

3.º Retroneumoperitoneo, inyectando de 1.000 a 1.700 ml. de aire u oxígeno por vía presacra.

4.º Combinación de estas técnicas con urografía intravenosa.

5.º Angiografía suprarrenal, por aortografía retrógrada, que permite un estudio de la circulación en su fase arterial, capilar y venosa. Util para la investigación de tumores.

6.º Flebografía retrógrada, por cateterismo de las venas suprarrenales, que permite una más fácil visualización de adenomas pequeños.

7.º Ecografía suprarrenal: por su situación anatómica existe gran dificultad para visualizarlas correctamente. Es necesario identificar y diferenciar las estructuras adyacentes, grasa perirrenal retroperitoneal, riñón, hígado, cava inferior, aorta, etcétera.

8.º Tomografía axial computarizada: permite el estudio morfológico de masas tumorales suprarrenales. Por su precisión ha sustituido en parte a las técnicas radiológicas cruentas. Es una técnica específica, que debe ser tratada con detalle por los especialistas correspondientes.

9.º Gammagrafía suprarrenal:

A) *Antecedentes.* Apélgreen, haciendo estudios autorradiográficos en ratones, demuestra que el colesterol marcado con C-14 se concentra en la corteza suprarrenal en mayor proporción que otros esteroides análogos. Nagai y cols. determinan la distribución orgánica de varios esteroides marcados en el ratón, conejo y en el hombre.

Counsell, en 1969, sintetiza el 19-yodocolesterol marcado con I-131, logrando visualizar las glándulas suprarrenales en un paciente con enfermedad de Cushing en el Centro Médico de la Universidad de Michigan en 1970.

A partir de entonces se han utilizado con éxito una serie de preparados para la visualización de las glándulas suprarrenales, siendo los más utilizados el 19-yodocolesterol y el 6-yodometil-19-norcolesterol marcados con I-131 (Beierwales, Lieberman, Freitas), habiendo hecho intentos de marcaje con enzimas inhibidores de la corteza suprarrenal, utilizadas con éxito en animales, pero no en el hombre (Isoxazole C-14, por Goldman; Metopirona H-3, etcétera), así como intentos de visualización de la médula suprarrenal con precursores de la epinefrina marcados.

Actualmente se ha preconizado el uso del Se-75 en forma de selenocolesterol, invocando sus ventajas de: alta captación por las glándulas suprarrenales normales, vida media más larga, espectro de fácil manejo en gammacámara, almacenaje a temperatura normal durante un tiempo de seis semanas y no requerir bloqueo previo del tiroides.

Como los preparados más utilizados y con los que se posee más experiencia son el yodocolesterol y el 6-yodometil-19-norcolesterol marcados con I-131, a ellos nos referiremos con preferencia.

B) *Fundamentos.* El colesterol, como ya ha quedado expuesto, es el principal precursor de los esteroides suprarrenales y se almacena en la corteza suprarrenal en las células del cuerpo lúteo del ovario y en las de Sertoli de los testículos.

Como en el caso de cualquier órgano que se desee visualizar, debe procurarse que la relación de concentración órgano diana/fondo sea lo más alta posible. En experiencias en perros, estimulados con ACTH e inyectados con yodocolesterol I-125, los índices de actividades suprarrenales/hígado fueron de hasta 168:1, y los de suprarrenal/riñón, de hasta 300:1.

El yodocolesterol I-131 debe conservarse en frío, en forma de solución y en lugar oscuro, porque a temperatura ambiente la desyodación aumenta mucho, debiendo hacerse control cromatográfico y evitando su utilización cuando la cantidad de yodo libre aumenta por encima del 10%.

La dosis de radiación recibida es relativamente grande; si bien no es excesiva a nivel de suprarrenales, la gonadal es elevada.

Estudios de Kirschner y cols. sobre el metabolismo del 19-yodocolesterol I-131 en el organismo y el reparto del trazador en diversos tejidos muestran dosis suprarrenales del orden de 49 rad/mCi y del orden de 7 radmCi, 5 rad/mCi y 21 rad/mCi para el hígado, testículos y ovarios, respectivamente. Según otros autores (Thrall y cols.), la captación suprarrenal en sujetos normales es aproximadamente del 0,16% de la dosis administrada, equivalente a 27,5 rad para el yodometil-6-norcolesterol I-131.

Por ello, debe limitarse esta exploración exclusivamente a las indicaciones precisas, no utilizándola como técnica de despistaje.

C) *Indicaciones.* La gammagrafía suprarrenal permite no sólo un estudio morfológico, sino también funcional de la glándula. Dados los problemas dosimétricos, debe evitarse en pacientes jóvenes y en mujeres en período de capacidad reproductora.

Los datos gammagráficos deben interpretarse siempre en directa correlación con los antecedentes clínicos, medicación, sintomatología y datos de laboratorio.

La exploración es útil fundamentalmente para la comprobación y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing, hiperaldosteronismos primarios e hiperandrogenismos, siendo de menor utilidad en patología medular.

## NIVELES PLASMATICOS DE ACTH TRAS ESTIMULO CON INSULINA

Pueden hacerse pruebas funcionales, repitiendo la gammagrafía tras la supresión con dexametasona, con objeto de frenar la ACTH hipofisaria y tras la administración de ACTH para el estudio de la capacidad funcional autónoma de los tumores suprarrenales.

Esta exploración evita en muchos casos el proceder diagnóstico invasivo de la arteriografía o flebografía suprarrenal, con gran morbilidad.

D) *Técnica.* Es conveniente preparar al paciente administrando solución de Lugol (III gotas dos veces al día) desde 2 días antes de la prueba hasta 10 días después, con objeto de aumentar el «pool» de yoduros y bloquear el tiroides para que no capte el yodo libre marcado.

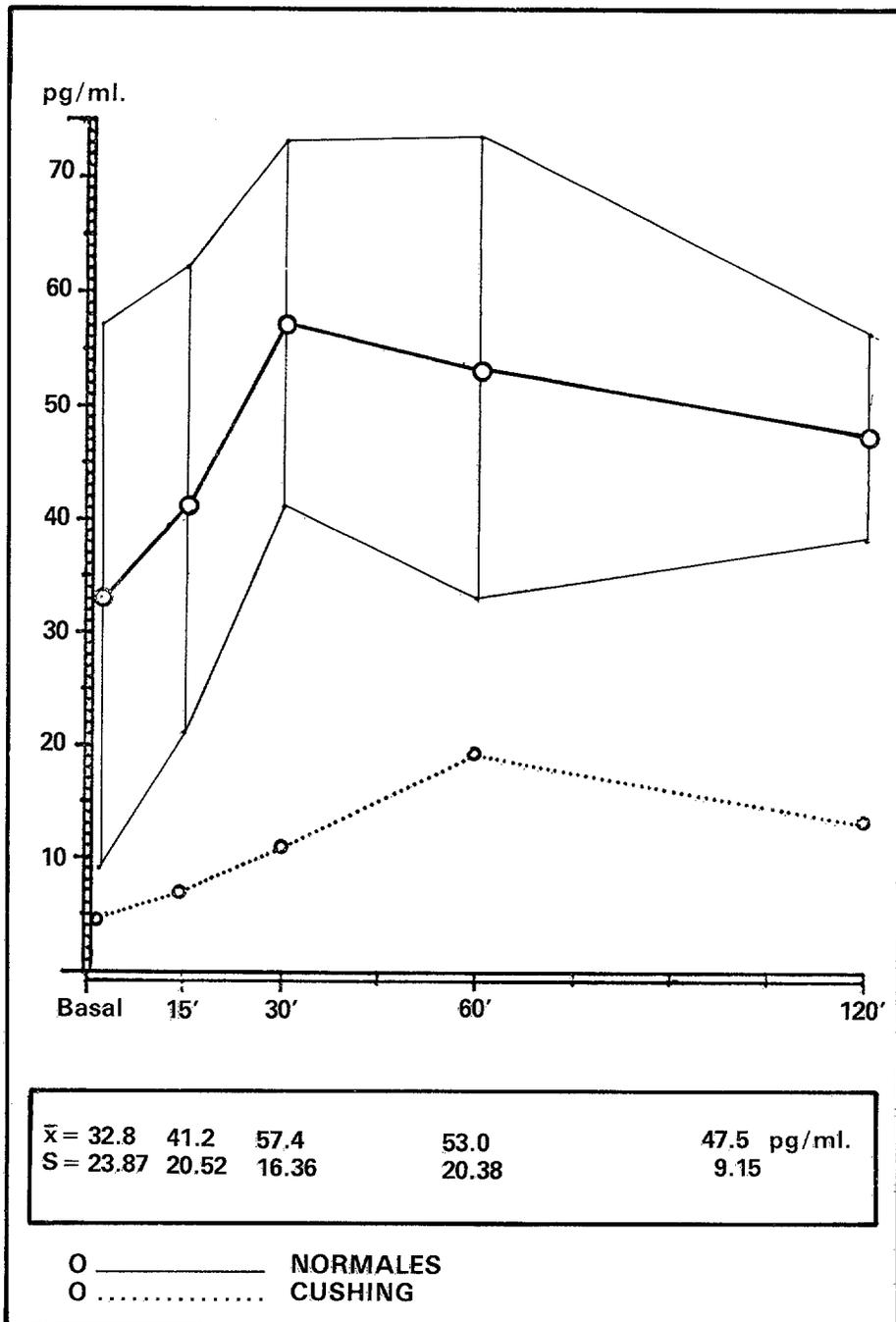
La dosis de radioyodocolesterol es de 1 mCi/60 kg. de peso, de alta actividad específica (1 a 5 mCi/mg.), debiéndose administrar el preparado por vía endovenosa lenta.

El estudio se comienza a los cuatro días de la inyección del radiofármaco, con el objeto de que baje la actividad de fondo de los tejidos, fundamentalmente el hígado, vesícula y colon, administrando laxantes suaves o enemas si persiste el trazador en el intestino.

Se sitúa al paciente en la gammacámara, con colimador paralelo de alta energía, seleccionando una ventana del 15-20% centrada en 360 KeV. A ser posible, debe disponerse de un computador para el estudio de los porcentajes de captación, cuyo cálculo se hace de forma análoga al del tiroides, determinando los contajes netos de cada glándula y relacionándolos con las curvas estándar de captación porcentual obtenidas en estudios con fantasmas.

La proyección clásica es la posteroanterior, estando el paciente en posición prona, supina o sentado, y con la gammacámara centrada en la XII-D e I-L. Si se precisa, pueden hacerse proyecciones laterales o anteriores para interpretar mejor los defectos de captación producidos por la distinta profundidad de ambas suprarrenales. Cada proyección debe mantenerse hasta acumularse un mínimo de 50.000 cuentas, o durante unos 20 minutos. Las imágenes se obtienen a diario o cada 2 días, hasta los 10 días, encontrándose habitualmente las mejores imágenes entre el 7.º y 10.º días.

Es conveniente, al principio o al final del estudio, efectuar gammagrafía combinada renal-suprarrenal tras la administración de DMSA-Tc 99m,



DTPA-Tc 99m o Hippuran I-131 para comprobar la situación de las glándulas suprarrenales.

En caso de precisarse la prueba funcional de supresión con dexametasona para frenar la ACTH hipofisaria, ésta se realiza administrando 2 mg. de dexametasona cada 6 horas desde 2 días antes de la inyección del yodocolesterol hasta el final de la prueba.

E) *Patrones normales.* Habitualmente la suprarrenal derecha tiene forma circular y se encuentra situada algo más elevada que la izquierda, siendo la captación algo mayor que la de

ésta, que habitualmente tiene forma ovalada. El predominio de captación de la suprarrenal derecha parece deberse a la suma de captación de fondo del hígado, así como a su posición anatómica con respecto al riñón, que la aproxima más al colimador.

Las captaciones normales de cada glándula no están bien establecidas hasta la fecha. Varían según el preparado administrado, siendo algo mayores para el 6-yodometil-norcolesterol (0,073/0,259% de la dosis administrada) que para el 19-yodocolesterol (0,12/0,16%).

Los preparados farmacológicos de corticoides pueden bloquear la captación, por lo que siempre se precisará de una información de la medicación a que está sometido el paciente.

## II. EXPLORACION FUNCIONAL

### 1. Determinaciones basales

a) *17-hidroxi-corticosteroides urinarios (17-OH)* —reacción de Porter Silver—. Son metabolitos del cortisol y de la cortisona. Permiten la valoración cuantitativa de la actividad secretora corticosuprarrenal global en 24 horas.

Sus valores oscilan entre 8 y 11 mg/24 horas en la mujer y 9 y 17 mg/24 horas en el varón. En la insuficiencia funcional disminuyen, encontrándose elevados en la enfermedad de Cushing, pero también pueden aparecer altos en la obesidad, depresión, hipertiroidismo, etcétera.

b) *Esteroides 17-Cetogénicos*. Son también metabolitos de los glucocorticoides. Son menos específicos que los anteriores, aunque algunos autores los prefieren en la prueba de la metopirona.

Los niveles medios urinarios oscilan entre 10 y 20 mg/24 horas en el varón y 7 y 17 mg/24 horas en la mujer.

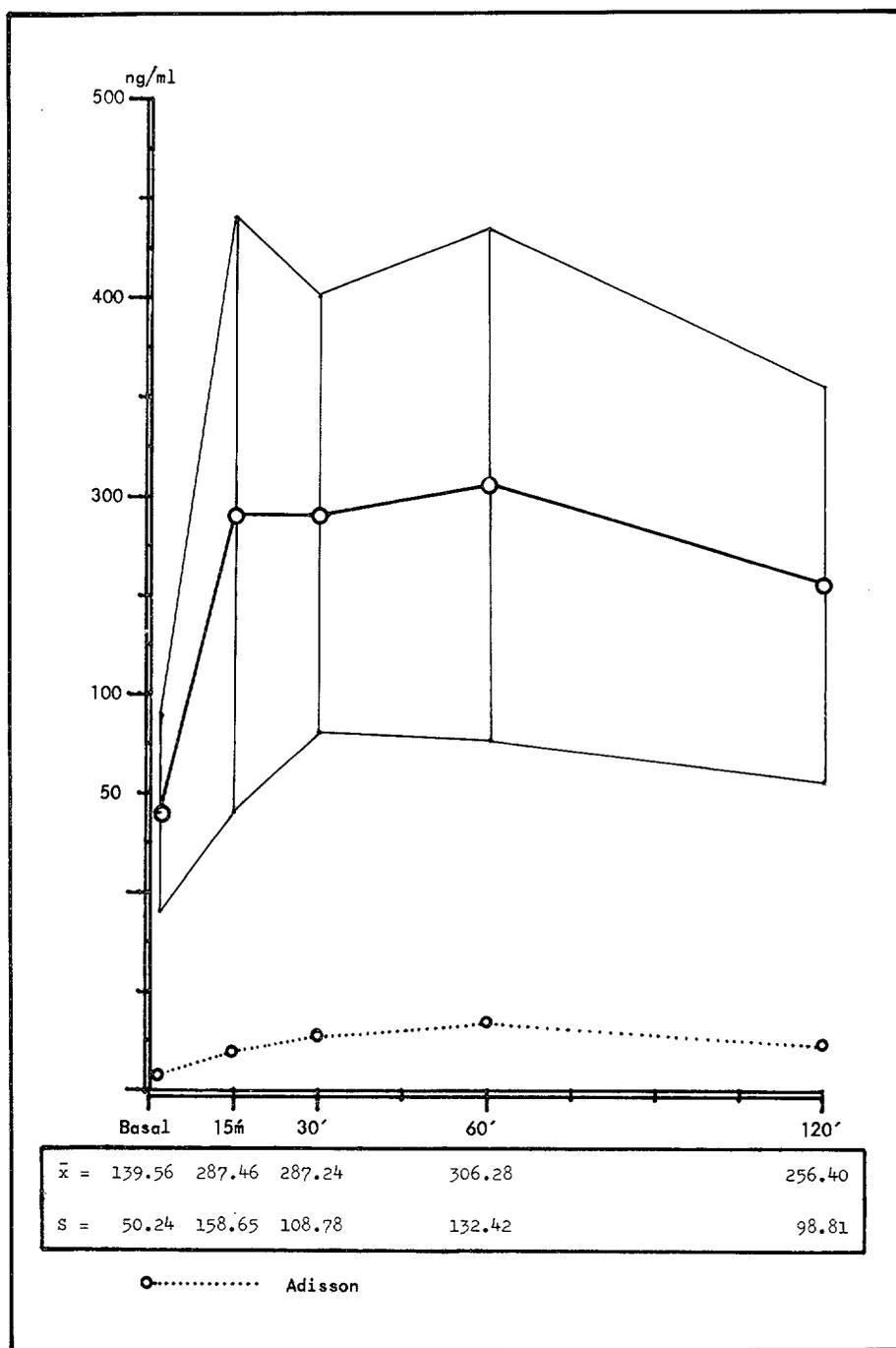
c) *17-Cetosteroides (17-K)*. Son metabolitos de los andrógenos suprarrenales en dos terceras partes y de los testículos en una tercera. Incluyen también la androsterona, eticolanona y fundamentalmente la dehidroepiandrosterona. Miden, por tanto, una secreción débilmente androgénica.

Sus valores medios oscilan entre 6 y 15 mg/24 horas en la mujer y entre 8 y 20 mg/24 horas en el hombre. Aparecen elevados en los hipercorticismos, sobre todo en los tumores virilizantes y disminuidos en las insuficiencias funcionales.

d) *Cortisol libre urinario*. Es un índice para medir la secreción de cortisol, puesto que refleja de una manera indirecta los niveles de cortisol libre biológicamente activo en los tejidos, lo que nos permite distinguir entre los incrementos de cortisol encontrados en el embarazo, durante la ingesta de estrógenos o espirolactonas y el de la enfermedad de Cushing, en la que el cortisol urinario aparece francamente elevado.

Se determina por RIA. Por reacción cruzada con la cortisona, que se encuentra en la orina en concentraciones iguales o superiores, existe un proble-

## NIVELES PLASMATICOS DE CORTISOL TRAS ESTIMULO CON ACTH



ma de especificidad, que puede soslayarse con purificación, por cromatografía.

Sus valores normales oscilan entre 150 y 350 microg/24 horas.

e) *Cortisol plasmático total*. Puede determinarse por RIA, que supera a los otros métodos: colorimétricos, fluorimétricos, análisis por competición («C.P.B.» —Competitive Protein Binding—), etcétera, que no son del todo exactos, ya que incluyen la determinación de otros esteroides y pueden

verse influidos los primeros por situaciones clínicas (como diabetes, ictericia, etcétera).

Por RIA no se requiere preparación especial en la toma de muestras. El cortisol es estable a temperatura ambiente hasta unas tres horas e indefinidamente si se mantiene el suero en congelación.

De las distintas técnicas de RIA disponibles en la actualidad, la mayoría no requieren extracción previa, permitiendo la dosificación tanto en plasma

como en orina, y diferenciándose en el procedimiento de separación del complejo Ag-Ac (fundamentalmente por doble anticuerpo). Las reacciones cruzadas más importantes son: 11-desoxicortisol (15%), progesterona (4%), cortisona (5%), corticosterona (2%). La sensibilidad del método está en 50 pg.

Valoramos el cortisol total, o sea, la fracción unida a la transcortina y la fracción libre; esta última representa entre el 2 y el 5% del total y es la biológicamente activa.

En personas normales los valores de cortisol plasmático a las 9 de la mañana están comprendidos entre 50 y 200 ng/ml., descendiendo alrededor del 50% en las últimas horas de la tarde.

En la enfermedad de Cushing, el cortisol basal suele estar elevado, pero, en algunos casos a causa de las fluctuaciones de la actividad adrenal, es posible encontrarlos normales, lo que aconseja reiterar las determinaciones. No se encuentra nunca el ritmo nictameral, con valores nocturnos superiores a los habituales.

El cortisol plasmático se encuentra también elevado en la obesidad, depresión, embarazo y en la ingesta de productos que aumentan el cortisol ligado a las proteínas como los anticonceptivos.

f) *11 Desoxicortisol*. En condiciones fisiológicas carece de interés su determinación.

Es útil para el diagnóstico de carcinoma SR, hiperplasia SR congénita, asociada a déficit de 11 beta-hidroxilasa y para el estudio de la reserva hipofisaria con el test de la metopirina.

La determinación se realiza por RIA, con algún problema de sensibilidad y especificidad, que se intenta obviar con diferentes técnicas analíticas.

Los niveles plasmáticos están siempre por debajo de 1.000 ng/100 ml. en adultos, obteniéndose incrementos importantes en los casos mencionados.

g) *17 OH progesterona*. Es útil para el diagnóstico de los déficit de 21 hidroxilasa, que impide el paso de 17 OH progesterona a 11 desoxicortisol, quedando expedita la vía de los androcorticoides.

Se determina por RIA, con unos niveles normales en hombres que oscilan entre 35 y 140 ng/100 ml. y en mujeres entre 19 y 230 ng/100 ml., con niveles más elevados en la segunda fase del ciclo, probablemente por reacción cruzada con la progesterona ovárica.

h) *Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S)*. Las concentraciones de DHEA-S exceden a las de otras hormonas esteroideas y llegan a ser hasta de 100 veces las de su precursor, la DHEA. Hay grandes variaciones durante el día de los niveles de DHEA debido al rápido aclaramiento renal de la misma. Pero no hay variaciones diurnas de la DHEA-S y sus niveles cambian muy lentamente debido a la larga vida media y a su bajo aclaramiento renal.

Los niveles de DHEA-S son altos en el nacimiento, pero bajan mucho durante la infancia y la juventud. Durante el período prepuberal hay un progresivo incremento y los niveles en el adulto son algo superiores. Debido a su aclaramiento placentario durante el embarazo, la DHEA-S progresivamente va disminuyendo a medida que se acerca el final del mismo. Después de la menopausia, los niveles de DHEA-S se reducen.

El papel fisiológico de la DHEA-S no ha sido todavía definitivamente señalado, pero se cree que tiene importancia en la aparición del vello axilar y púbico.

Las indicaciones clínicas de la determinación de la DHEA-S están limitadas a las siguientes áreas:

- En los hipocorticismos está descendida, indicando el grado de afectación de la zona reticular.
- En hipercorticismos: en el síndrome adrenogenital, la DHEA-S está elevada. Es útil su determinación junto con el cortisol en el test de frenado con dexametasona, para valorar la respuesta de la vía androgénica. En mujeres con hirsutismo, a menudo se encuentran elevaciones de los niveles séricos de la DHEA, pero no de otros andrógenos.

Los valores normales en recién nacidos de ambos sexos son de 1.650 a 3.650 ng/ml. En varones prepuberales, entre 100 y 600, y adultos, desde 1.950 a 3.350. En mujeres normales en fase prepuberal, de 100 a 600 ng/ml.; en adultas fértiles, de 800 a 3.400; al final del embarazo, de 230 a 1.170, y en menopáusicas, de 110 a 610.

En la mayor parte de los pacientes con tumores suprarrenales secretores de andrógenos se encuentran niveles plasmáticos alrededor de los 7.000 ng/ml.

Las reacciones cruzadas más importantes son DHEA (68%), sulfato de

androsterona (15%), androsterona (11%), androstendiona (1,5%) y testosterona (0,1%).

La sensibilidad del método es de 125 ng/ml.

i) *ACTH plasmática*. La determinación de ACTH por RIA es muy útil para diferenciar si la enfermedad de Cushing es ACTH-dependiente o autónoma por tumor suprarrenal.

En la hiperplasia secundaria a un exceso de ACTH hipofisaria o ectópica, los niveles se encuentran muy elevados. En caso de tumor suprarrenal, la ACTH plasmática se encuentra deprimida. En la polimicroadenomatosis aparece baja, pero en menor proporción que en el caso de los tumores. Las muestras deben recogerse sobre EDTA (1 mg/ml. de sangre). Tanto las jeringas como los tubos de centrifuga deben estar fríos. Debe centrifugarse inmediatamente y se congela el suero lo antes posible. No es necesario el uso de inhibidores enzimáticos. La sensibilidad del test está en  $10 \pm 4$  picog/ml. Valores normales:  $160 \pm 60$  pg/ml.

j) *Aldosterona*. Los valores medios obtenidos por RIA en el plasma, en reposo, oscilan entre 15 y 125 pg/ml., y tras deambulación, entre 70 y 300. Estos valores están claramente elevados en el síndrome de Conn.

Los valores normales en la orina de 24 horas oscilan entre 5 y 20 microg., valores que pueden elevarse hasta 70 en el síndrome de Conn. Por RIA no se observan reacciones cruzadas apreciables.

k) *Renina*. En reposo se obtienen valores entre 0,1 y 2 ng/ml/hora, elevándose tras deambulación entre 1,5 y 5,6.

En el hiperaldosteronismo primario se obtienen unos valores de renina deprimidos junto con el incremento de los de aldosterona. En los secundarios se obtienen niveles altos de renina y aldosterona.

l) *Actualmente* se determinan por RIA múltiples precursores hormonales Sr. como la DHEA, androstendiona, 11 desoxicorticosterona, etcétera, que son de utilidad en algunos casos de la patología SR como en trastornos adrenogenitales, etcétera. No se realiza su determinación de forma rutinaria, dada la escasa frecuencia de estos procesos.

Cuando las determinaciones basales se hacen en orina, hay que tener en cuenta:

- Que la recogida de orina sea completa.

- Que la orina sea mantenida en frío.
- Que los valores obtenidos dependen de la función renal y hepática.
- Si se determinan 17-OH, que en hipofuncionales suprarrenales las cifras se superponen, en muchos casos, con los valores de sujetos normales.
- Que se encuentran disminuidos en hepatopatías, hipotiroidismos y con la administración de algunos medicamentos (diuréticos, anticonceptivos, hipotensores, etcetera).
- Que están aumentados con la ingesta de espirolactona, alcohol, en obesos, hipertiroideos y en el «stress».
- Que los valores de cortisol libre urinario se superponen, en algunos casos de enfermedad de Cushing, con los normales y los obesos.

En las determinaciones *plasmáticas* aisladas debemos tener en cuenta que:

- El cortisol está aumentado en los «stress», hipertiroidismo, obesidad androidea, embarazo y durante la administración de estrógenos o anticonceptivos.
- Se encuentra disminuido en el tratamiento con ciertos corticoides y en algunas hiperplasias suprarrenales congénitas.
- En un considerable número de obesidades cushingoides se encuentra elevado, mientras que en algunos pacientes con enfermedad de Cushing los valores son normales.
- Por otra parte, existen sujetos normales con valores bajos.
- En cuanto a la determinación del ritmo circadiano, prueba que cuando es normal puede ser útil, hay que tener presente que puede estar inhibido:
- En algunas personas normales, obesos e hipertiroideos.
- En niños antes de los 3 años.
- Durante el tratamiento con antiepilépticos, hipotensores, barbitúricos, etcétera.

## 2. Pruebas dinámicas

Las determinaciones basales de ACTH, cortisol o sus metabolitos urinarios presentan los inconvenientes citados, que dificultan su interpretación y exigen, a nuestro juicio, la realización de pruebas dinámicas para la obtención de diagnósticos más exactos.

1.º Que miden la **reserva de ACTH** y estudian, por tanto, el mecanismo de retroregulación.

a) *Pirógeno de Engel*. La administración intravenosa de 0,20 mg. de Pyrexal (pirógeno polisacárico bacteriano) actúa como un «stress», estimulando a través de la corteza la secreción de CRH, posteriormente ACTH y cortisol con incremento de los 17-hidrocorticoides urinarios.

Cuando la insuficiencia es de origen hipofisario, no se producen incrementos de las cifras plasmáticas de ACTH. Cuando es de origen suprarrenal, se obtienen valores altos de ACTH, no observándose elevaciones en las cifras de cortisol ni de los 17-OH.

b) *Hipoglucemia insulínica*. El mecanismo de actuación es idéntico al anterior.

En esta prueba no debe realizarse en enfermos con epilepsia, cardiopatía isquémica o alteraciones en el ECG. Además de valorar la reserva a ACTH, estudia la secreción de GH y PRL.

Técnica:

Pacientes en ayunas. Se realizan dos determinaciones basales, inyectándose a continuación 0,15 UI por kg. de peso en adultos y 0,10 UI por kg. de peso en niños. Se obtienen muestras de sangre a los 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos. Para que la prueba tenga valor es necesario que los niveles de glucemia desciendan al menos al 50% de los valores basales. Debe mantenerse la observación durante la realización de la prueba, teniendo preparado suero glucosado (5 al 25%) para su administración intravenosa inmediata.

Se considera una respuesta normal cuando la ACTH se eleva al doble o al triple del valor basal, lo que sucede entre los 30 y 45 minutos.

El valor de esta prueba es muy superior al de la anterior.

c) *Prueba de la metopirona*. Se fundamenta en la inhibición de la 1 $\beta$ -beta-hidroxilasa que impide la formación de cortisol, elevándose, por tanto, por vía retrógrada, los niveles de CRH, ACTH endógena, los andrógenos suprarrenales, el 11-desoxicortisol y los productos de degradación (17-OH, 17-K, esteroides, 17-ceto-génicos, etcétera).

Técnica:

Extracción de sangre para valorar los niveles de ACTH, cortisol o bien recogida de orina de 24 horas durante uno o dos días para dosificar los niveles basales de 17-OH, 17-K o esteroides, 17-cetogénicos.

La administración de metopirona puede realizarse por vía intravenosa

(Gold, 30 mg/kg. de peso durante 4 horas) o por vía oral (Little, entre 500 y 1.000 mg. cada 4 horas durante un día). Por esta vía tiene el problema de la variabilidad de la absorción.

Resultados: Las insuficiencias hipofisarias no responden a la metopirona o la harán de una manera insuficiente.

d) *Prueba de la lisin-vasopresina*. La administración de hormona anti-diurética (Pitresin) actúa estimulando los niveles de ACTH por tener una estructura similar al CRH.

Técnica (Landon):

Administración en infusión intravenosa durante dos horas de 3 a 5 U/hora, seguida de posterior extracción de muestras para dosificación de ACTH y cortisol.

En los normales se obtienen incrementos de los niveles de ACTH, cortisol y 17-hidroxi similares a los obtenidos con la hipoglucemia insulínica.

## 2.º De estimulación de la corteza

Estas pruebas se utilizan cuando existe sospecha de hipofunción corticosuprarrenal.

a) *Test de estímulo con ACTH, Nuvacthen* (Thorn). Interesa recordar que durante años, y hasta que no están destruidas las 910 partes de la corteza suprarrenal, la sintomatología es muy escasa, necesitando para el diagnóstico las determinaciones hormonales y especialmente con pruebas dinámicas, siendo la de estímulo con ACTH o Nuvacthen la más específica para estudiar la reserva suprarrenal y la secreción de gluco e incluso androcorticoides.

Técnica:

Se administra en solución 25 UI de ACTH durante 8 horas o mejor en una sola administración intravenosa 0,25 mg. de Nuvacthen, con recogida de muestras a los 30, 60, 90 y 120 minutos. La respuesta normal se obtiene entre los 90 y 120 minutos, duplicándose o triplicándose el valor basal.

Interpretación de resultados:

- Cortisol basal normal y respuesta positiva al estímulo: paciente normal.
- Cortisol basal normal y ausencia de respuesta al estímulo: hipofunción suprarrenal primara parcial. Las suprarrenales mantienen niveles basales normales, pero al no tener reserva se hacen insuficientes ante situaciones de mayor requerimiento.
- Cortisol basal bajo y respuesta positiva al estímulo: hipofunción suprarrenal de origen central.
- Cortisol basal deprimido y au-

sencia de respuesta al estímulo: insuficiencia suprarrenal primaria total. Esta misma respuesta puede observarse, también, en la insuficiencia suprarrenal de origen central por atrofia suprarrenal secundaria.

En estos casos se realiza la *prueba de estimulación prolongada*, que consiste en la administración de 1 mg. de Nuvacthen durante tres días consecutivos, recogiendo muestras plasmáticas antes y unas 4 ó 6 horas después de cada inyección todos los días. En la insuficiencia suprarrenal de origen hipofisario se obtiene una respuesta gradual. En la enfermedad de Addison no hay respuesta.

La prueba puede realizarse dosificando los niveles de cortisol, DHEA-S o los catabolitos urinarios (17-OH, 17-K) o bien observando la respuesta de los eosinófilos plasmáticos (test de Thorn), que sigue siendo útil en ausencia de laboratorios especializados.

En los normales se obtienen, a las 4 horas de la administración del ACTH o Nuvacthen, una reducción del 50% de eosinófilos provocada por los corticoides liberados. Cuando esta respuesta es pobre o no se presenta por hipofunción suprarrenal, no hay descenso del número de eosinófilos.

b) *Test de Robinson*. Es una prueba inespecífica, ya que se altera en nefropatías, hepatopatías, etcétera, pero que tiene su utilidad en los centros médicos aislados, que carecen de medios más específicos para el estudio de la corteza suprarrenal.

#### Técnica:

Se administran en ayunas 20 ml. de agua por kg. de peso (en adultos, aproximadamente 1,2 litros), recogiendo muestras de orina cada hora.

En personas normales, la diuresis aumenta. En la enfermedad de Addison la diuresis no supera a la orina emitida durante las 8 de la tarde y las 8 de la mañana anteriores; se observa, por tanto, un retraso en la diuresis u opsiuria suprarrenal.

### 3.º De supresión de la corteza

Pruebas de gran utilidad para el diagnóstico del Cushing y del síndrome adrenogenital.

a) *Prueba de supresión con dexametasona*. Se basa en la acción supresora de la dexametasona sobre la

ACTH hipofisaria y, por tanto, sobre el cortisol y sus metabolitos. Se utiliza la dexametasona porque su potencia biológica hace que se requieran dosis muy pequeñas y porque no interfiere la medición de los esteroides endógenos.

Puede realizarse de las siguientes maneras:

α) Supresión con 1 mg. de dexametasona. Se determina el cortisol plasmático a las 9 de la mañana y a las 11 de la noche se administra, por vía oral, 1 mg. de dexametasona, con nueva determinación de cortisol a las

9 de la mañana del día siguiente.

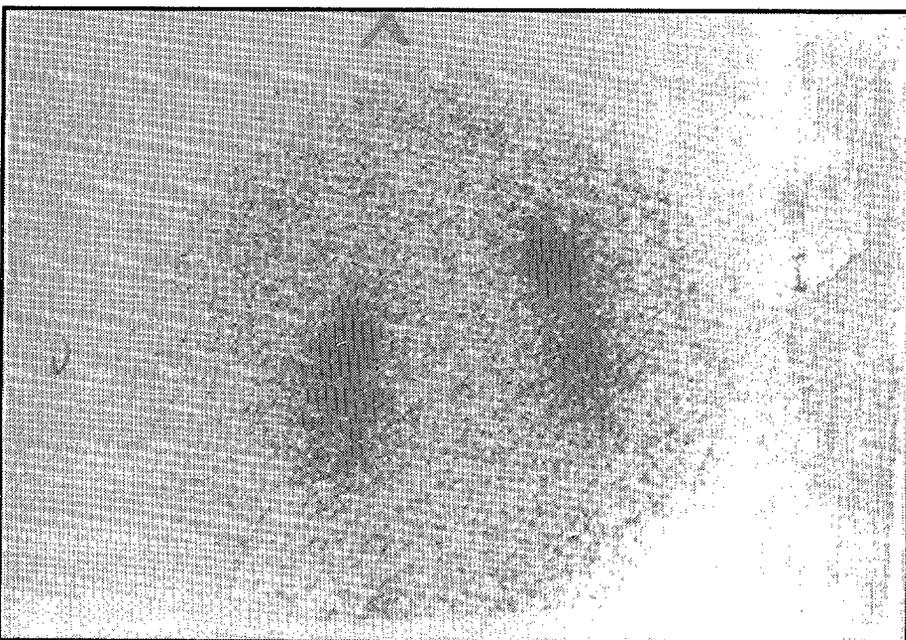
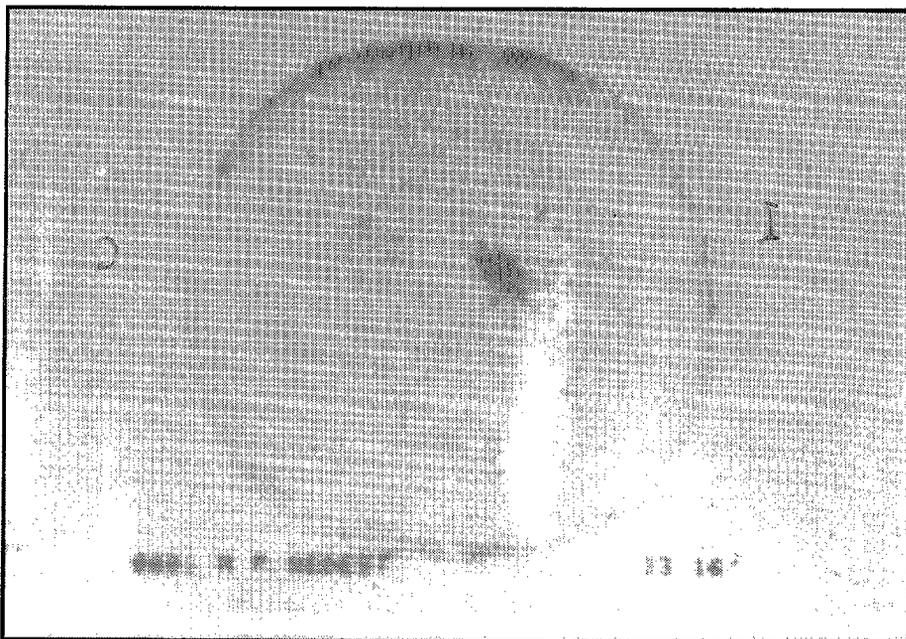
En los normales se produce la supresión de, al menos, el 50%.

En la enfermedad de Cushing no aparece supresión.

Es una prueba útil que puede realizarse de forma ambulatoria, y una respuesta positiva descarta cualquier patología corticosuprarrenal.

Una ausencia de respuesta puede encontrarse en algunos casos de obesidad o de depresión, debiendo realizarse en éstos:

β) Supresión con 4 mg. de dexametasona (Liddle). Consiste en la



Adenoma SR izquierdo. Síndrome de Cushing. Anulación funcional de la SR derecha. Recuperación funcional tras la administración de ACTH (imagen n.º 2, realizada con Hippuran I-131, para localización correcta). Imágenes obtenidas el 8.º día.

administración de 0,5 mg. de dexametasona cada 6 horas durante 2 días consecutivos. Determinación previa y posterior del cortisol o bien de los 17-OH o 17-K.

En los normales se produce el segundo día una reducción de los 17-OH, en menor proporción de los cetos y del cortisol.

En la enfermedad de Cushing permanecen elevados, así como en algunos casos de depresión nerviosa.

γ) Supresión con 16 mg. de dexametasona. Administración oral de 2 mg. de dexametasona cada 6 horas durante 2 días consecutivos. Determinaciones basales previas de cortisol, 17-OH y 17-K. En la enfermedad de Cushing con hiperplasia suprarrenal secundaria o no a un exceso de ACTH hipofisaria se produce una disminución de los niveles de cortisol, 17-OH y 17-K al 50%. Cuando la producción de cortisol es autónoma, casos de adenomas y carcinomas, no se obtiene respuesta.

En la hiperplasia nodular la respuesta es variable, pero generalmente no existe supresión.

#### 4.º De la función mineralocorticoide. Renina y aldosterona

a) Prueba de la *infusión intravenosa de suero salino*. Administración de 1.000 ml. durante 4 horas, que en los individuos normales deprime los niveles de aldosterona. En los hiperaldosteronismos primarios, la respuesta es muy débil o nula.

Esta prueba de sobrecarga salina no debe realizarse en pacientes con hipertensión grave, insuficiencia cardíaca y en aquellas circunstancias en que el potasio plasmático se halle por debajo de 3 mEq/l. Si es posible, para mayor precisión de la prueba, se suspende previamente toda medicación diurética, antihipertensiva, así como preparados estrogénicos durante 2 ó 3 semanas.

b) Prueba de la *dieta hiposódica*. Los pacientes son sometidos previamente y durante 4 días a una dieta rica en sodio (20 mEq/día), pasando posteriormente a una dieta pobre en sodio (10 mEq/día) y al 3.º-5.º día se realiza la extracción.

Puede completarse el estímulo con la hipovolemia provocada por la administración de 40 mg. de furosemida.

También puede realizarse el estímulo con deambulación entre una y cuatro horas.

#### Interpretación:

En el hiperaldosteronismo primario continúan elevadas las cifras de aldosterona y no se obtiene respuesta de la renina, que permanece baja. En los normales se observa una respuesta de la renina al estímulo.

5.º **De la función medular suprarrenal.** Tiene su aplicación en el diagnóstico del feocromocitoma. En la actualidad han caído en desuso por permitir un diagnóstico en la mayoría de los casos las determinaciones en orina de 24 horas de los metabolitos de las catecolaminas (ácido vanilmandélico y derivados meta) y por el riesgo que entrañan.

a) *Pruebas de frenado:* Con administración i.v. de regitina o fentolamina.

b) *Pruebas de estimulación.* Se han preconizado diversos procedimientos: posturales, exposición al frío, administración de propanolol, histamina, tiramina, glucagón, etcétera.

### APLICACIONES EN PATOLOGIA

#### CLASIFICACION:

##### 1.º CORTEZA

###### 1.A) Hiper corticisimos

1. Cushing: Primario o síndrome de Cushing. Secundario o enfermedad de Cushing.

2. Síndrome adrenogenital: Congénito. Adquirido.

3. Hiperaldosteronismos: Primario o síndrome de Conn. Secundario.

###### 1.B) Hipocorticisimos

1. Enfermedad de Addison: Primaria. Secundaria.

2. Síndrome adrenogenital: Descenso glucocorticoides. Aumento de androcorticoides.

3. Hipoaldosteronismos aislados (bloqueos enzimáticos) —muy raros.

##### 2.º MEDULA

###### 2.A) Hiperfunción

— Feocromocitoma.

###### 2.B) Hipofunción

— Enfermedad de Addison: Ausencia de clínica por compensación del resto del sistema adrenérgico.

##### 1.A) HIPERCORTICISMOS

###### 1.A.1. CUSHING

###### 1. Concepto:

Síndrome producido por hipersecreción de glucocorticoides. Puede ser:

1) *Primario o síndrome de Cushing*, producido por

— Tumor suprarrenal: Adenomas (10%), carcinomas (15%), polimicroadenomatosis (7%).

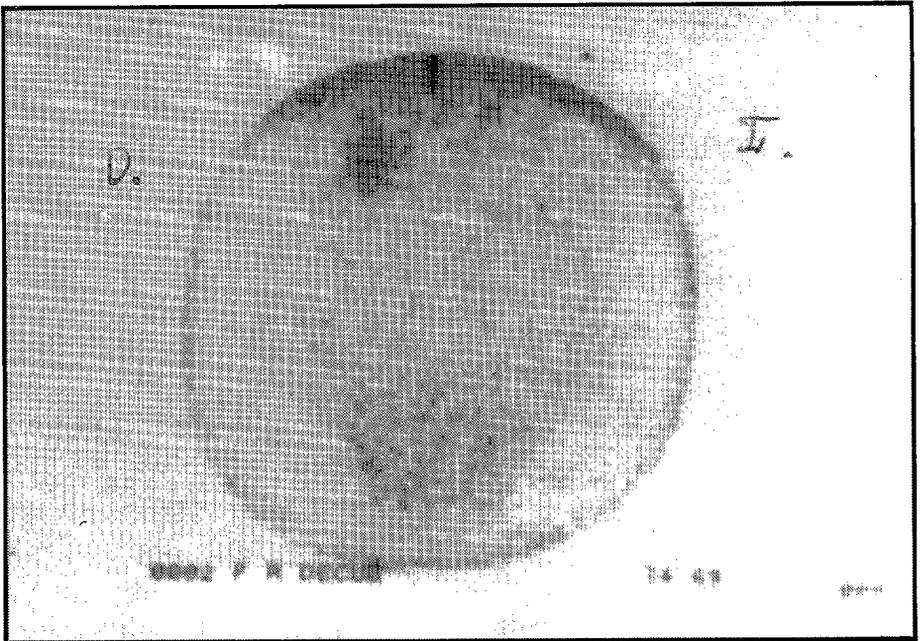
— Hiperplasia bilateral (50%).

Junto con el incremento del cortisol plasmático, se caracterizan por el descenso consecutivo de la ACTH.

2) *Secundario o enfermedad de Cushing*, producido por

— Adenoma basófilo de adenohipófisis (18%).

Existe un incremento del cortisol se-



Hiperaldosteronismo primario de SR izquierda, que aparece completamente destruida. No hay respuesta a la ACTH. Imagen obtenida el 9.º día.

cundario a la elevación de la ACTH endógena.

3) *Secreción ectópica de ACTH*, o sustancias similares, producidas por tumores de pulmón, páncreas, tiroides, etcétera.

4) *Yatrogenia*, por terapia cortisónica.

Generalmente, aparecen entre los 20 y 30 años y es más frecuente en mujeres.

## 2. Clínica:

Suele cursar con astenia intensa y escasa fuerza muscular por la neogluco-genesis esteroidea, que contrasta con el aspecto plétórico y de «buena salud».

Es característica la cara de «luna llena», así como la obesidad acentuada en la nunca («jiba de búfalo») y tronco, pero no de extremidades.

Son características igualmente las estrías cutáneas rojo-azuladas en abdomen, caderas, brazos, hombros y cuello. La piel es atrófica, se transparentan las vénulas con acrocianosis en codos y rodillas. Hay hipertensión arterial con hipertrofia cardíaca, poliglobulia, osteoporosis que conduce a dolores óseos, son frecuentes fracturas y deformaciones (cifosis).

En ocasiones se observa un síndrome diabetoide con polidipsia, poliuria, hiperglucemia y glucosuria (diabetes esteroide). Se observa inapetencia y, en múltiples ocasiones, amenorrea con hipertrichosis y acné. Tendencia a hemorragias.

Fallecen a los cinco años por depauperación lenta, con fracturas vertebrales, paraplejías, insuficiencia cardíaca, accidentes vasculares, infecciones intercurrentes, etcétera.

## 3.º Diagnóstico:

— *Bioanalítico*: En el Cushing se observa eosinopenia, poliglobulia, hiperglucemia, etcétera.

— *RIA y estudio de catabolitos urinarios*: Cortisol total plasmático, libre urinario, DHEA-S, 7-OH y 17-K y esteroides, 17 cetogénicos elevados, aunque en los casos poco manifiestos, y debido a las fluctuaciones de la actividad adrenal, pueden encontrarse normales. Por otro lado, pueden aparecer elevados en obesos, depresivos, embarazo y en tratamientos con estrógenos. Ambos casos aconsejan completar la exploración con determinación del ritmo circadiano (que desaparece en el Cushing) y los tests de supresión con 1, 4 y 16 mg. de dexametaso-

na, que diferencian, además, las hiperplasias reactivas de los tumores.

Los niveles de ACTH están elevados en los secundarios y deprimidos en los primarios, sin respuesta a los estímulos con insulina y lisinasopresina, pero sí a la metopirona.

— *Radiología*: Se observan osteoporosis generalizadas, siendo características las vértebras calciformes o «de pescado» y las deformaciones de columna vertebral.

— *Ecografía*: La diferencia entre hiperplasia y normal es difícil, aunque puede identificarse la presencia de masas sólidas tumorales, cuyo patrón ecográfico no es característico, pudiendo aparecer hipoeogénico o mixto.

— *TAC*: Permite objetivar tumores o hiperplasias.

— *Gammagrafía suprarrenal*: No debe realizarse antes de tener el diagnóstico analítico y clínico muy orientados.

Los hallazgos gammagráficos son los siguientes:

— Visualización de ambas glándulas, en general acompañadas de aumento de captación de las mismas; es típico de la enfermedad de Cushing por exceso de ACTH debido a causa hipotalámica, hipofisaria o producción de ACTH ectópica. La captación en general es simétrica para ambas glándulas y si existe asimetría ésta puede ser debida, al igual que en sujetos normales, a alteraciones anatómicas o diferente profundidad glandular, o a antecedentes de cirugía suprarrenal, dato que previamente debe estar reseñado en la historia clínica.

— No visualización de una glándula, en general con aumento de captación por parte de la otra; es el patrón característico del adenoma suprarrenal productor de corticoides que frena la secreción de ACTH, obedeciendo la glándula contralateral con anulación de su función.

— Ausencia de visualización de ambas glándulas; es el patrón característico de los carcinomas de corteza suprarrenal. La ausencia de captación se explica por la escasa capacidad de concentración del yodocolesterol por el tejido tumoral, que, sin embargo, gracias a su gran volumen y a pesar de que la secreción por gramo de tejido es pobre, es capaz de elevar los niveles de cortisol plasmático, franando la ACTH e inhibiendo el tejido cortical sano. Debe descartarse, en presencia de no visualización glandular, la administración terapéutica de corticoides.

— Esta exploración es, asimismo, útil para el rastreo de restos de tejido

glandular suprarrenal tras intervenciones en síndrome de Cushing y, en algunos casos, para la detección de metástasis de origen suprarrenal.

## 1.A.2. HIPERALDOSTERONISMOS

Pueden ser:

— Primario (síndrome de Conn): Adenoma suprarrenal hipersecretor de aldosterona.

— Secundarios.

### a) Síndrome de Conn:

#### 1. Concepto:

El incremento de los niveles plasmáticos de aldosterona produce las siguientes alteraciones electrolíticas:

— Hipernatremia por retención de sodio en el túbulo contorneado distal renal.

— Hipopotasemia por aumento de la eliminación de potasio.

— Alcalosis secundaria a las anteriores.

#### 2. Clínica:

Debido a la hipernatremia hay un mayor acúmulo intercelular de sodio que conduce a:

— Aumento de la tensión arterial, que puede acabar en esclerosis renal y uremia, con cardiomegalia, retinopatía, cefalalgias, edemas.

— Hipervolemia, responsable del descenso de la renina.

— Hipopotasemia, por la mayor eliminación renal, que provoca una reducción del potasio intracelular, responsable de los siguientes trastornos:

— Sistema muscular: paresia intensa y transitoria de las cuatro extremidades (tetraparesia intermitente), junto con debilidad, mialgias y alteraciones del ECG.

— Sistema nervioso: parestesias intensas, con alguna crisis de tetania y cefaleas.

— Riñón: hipostenuria, isostenuria, poliuria, nicturia, proteinuria y polidipsia.

— Alcalosis, con aumento de la reserva alcalina y del pH produce edemas y parestesias.

#### 3. Diagnóstico:

— Bioanalítica: Hipernatremia por encima de 144 mEq/l, hipokaliemia, aumento del pH y de la reserva alcalina, hiponatriuria e hiperpotasuria.

— RIA: Niveles elevados de aldosterona, junto con depresión de la actividad de renina plasmática en muchos casos hasta límites indetectables, sin respuesta a los estímulos con deambu-

lación, dieta hiposódica, hipovolemia, etcétera.

— Otras exploraciones con valor diagnóstico son las alteraciones características de los trastornos hidroelectrolíticos (sobre todo, por hipokaliemia) del ECG, signos de tetania latente, detección de masas a nivel suprarrenal por TAC y ecografía, etcétera.

— Ecografía: Dado su habitual pequeño volumen, pasan desapercibidos en múltiples ocasiones, valorando solamente su presencia cuando su tamaño es considerado.

— Gammagrafía suprarrenal: Dado que la secreción de aldosterona es independiente de la secreción de ACTH, no existiendo «feed-back» para esta hormona con la hipófisis, los patrones observados en la hiperplasia y adenoma secretores de aldosterona son semejantes, ya que en este último no se produce anulación funcional de la glándula contralateral, observándose, en ambos casos, captación por las dos glándulas, en general asimétricas.

— En los carcinomas productores de aldosterona (o andrógenos), al contrario de los carcinomas productores de cortisol, se objetiva una captación normal, salvo en la zona destruida de la corteza suprarrenal por el tumor, que aparece como no captante, dependiendo esta zona fría del tamaño de la lesión.

— Para el diagnóstico diferencia de hiperplasia y adenoma se utiliza el test de supresión con dexametasona, siguiendo la pauta ya comentada. Aunque la experiencia no es muy grande, los patrones más frecuentes son de captación bilateral a partir del cuarto día en el caso de hiperplasia macronodular, captación bilateral puesta de manifiesto más tardíamente en el caso de hiperplasia micronodular y visualización precoz de la suprarrenal con adenoma con ausencia de captación en la glándula contralateral.

#### b) *Hiperaldosteronismos secundarios:*

Que cursan con elevación de la aldosterona por causas extrasuprarrenales:

— Por mecanismos de compensación, como sucede en casos de deshidratación, hemorragias, diarreas, sobrecargas de potasio, depleción de sodio, etcétera.

— Patológicos. Como en los casos de insuficiencia cardíaca, nefrosis y cirrosis hepáticas. En estos casos hay una reducción de la presión osmótica

intravascular secundaria a hipoprotei-nemia, que produce edemas y reducción de la volemia, que estimula la secreción yustaglomerular de renina, que pone en marcha el mecanismo de producción de aldosterona.

Análíticamente, por tanto, se encuentran elevadas las cifras de renina y aldosterona.

#### 1.A.3. SINDROME ADRENOGENITAL

Debido a elevación de la secreción de andrógenos suprarrenales.

Puede ser congénito (antes del nacimiento), que conduce a una hiperplasia, o adquirido, secundario a un tumor, con clínica diferenciada si el comienzo es pre o postpuberal.

#### a) *Síndrome adrenogenital congénito:*

##### 1. *Concepto:*

Aparece en la vida embrionaria o primeros años de la vida y es debido a un trastorno enzimático congénito con defecto de la 21-hidroxilasa, que bloquea las cadenas de secreción de glucocorticoides y mineralocorticoides, con descenso de las cifras plasmáticas de cortisol y elevación reactiva secundaria de la ACTH que provoca la hipersecreción de los androcorticoides.

En otras ocasiones, el trastorno enzimático está a nivel de la 11-hidroxilasa o del 3-beta-ol-deshidrogenasa, obteniéndose en el primero de los casos unos niveles altos de 11-desoxicortisol por RIA.

##### 2. *Clínica:*

En *niñas* se produce una masculinización genital, con clítoris grande, que puede confundirse con el pene, dando lugar a un pseudohermafroditismo androide.

Hay fusión de la vagina y la uretra, produciéndose un conducto común («seno urogenital») que puede confundirse con hipospadias y presunción de criptorquidia. Generalmente se le educa como niño, pudiendo descubrirse el error por laparoscopia con el hallazgo de ovarios.

Los *niños* cursan con macrogenitosmia precoz, crecimiento prematuro del pene y del vello axilo-pubiano. Fuerte desarrollo muscular, conociéndose como «niños hércules». Es debido a la acción anabolizante de los andrógenos, produciéndose un crecimiento estatural exagerado, pero con talla definitiva inferior a la normal por cierre precoz de la epífisis.

En el 30% de los casos se observa un cuadro clínico addisoniano.

#### 3. *Diagnóstico:*

— RIA y determinación de catabolitos urinarios.

Están elevados los niveles de DHEA-S y testosterona, así como, en algunos casos, el 11-desoxicortisol. En orina están elevados el pregnandiol y los 17-K.

Por el contrario, está bajo el cortisol plasmático y el libre urinario, y su respuesta al estímulo con ACTH es negativa.

#### *Gammagrafía suprarrenal:*

En niños con síndrome adrenogenital congénito por deficiencia de 21-hidroxilasa se observa un aumento de la captación bilateral y simétrica.

#### b) *Síndrome adrenogenital adquirido:*

— *Prepuberal.* Cuando el tumor suprarrenal se desarrolla antes de la pubertad en la *niña* se produce virilización, con hipertrofia de clítoris, aumento de talla, musculatura exagerada, esqueleto robusto e hipertricosis. Junto con voz grave, amenorrea primaria, escaso desarrollo mamario y tendencia homosexual.

En el *niño* hay una macrogenitosmia, con un cuadro de pubertad precoz.

— *Postpuberal.* En los adultos se produce, en la mujer, una virilización, con calvicie, acné, amenorrea, obesidad musculosa, etcétera.

#### *Diagnóstico:*

— El cuadro analítico es similar al anterior.

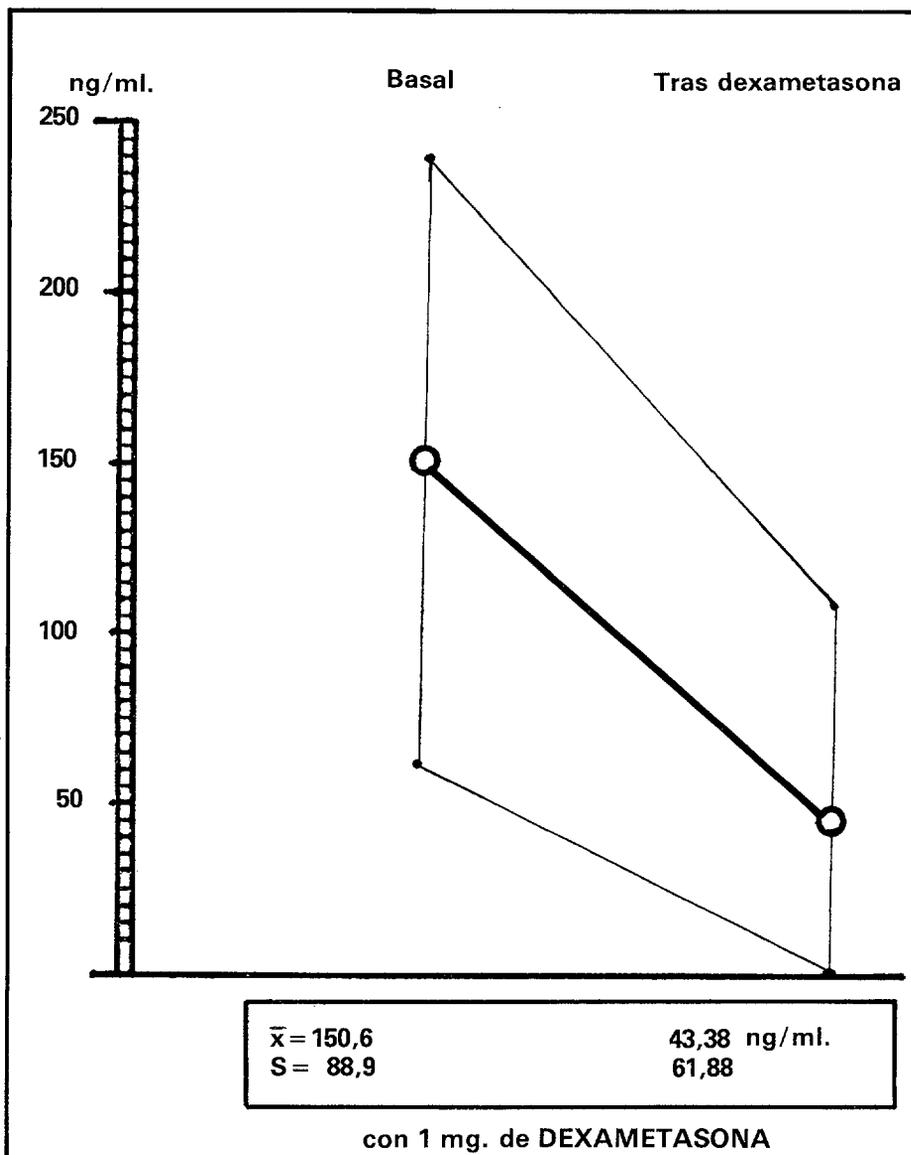
— Gammagrafía suprarrenal.

Aunque ya hemos comentado que en los carcinomas suprarrenales productores de andrógenos se objetiva una captación normal, salvo en la zona destruida por el tumor, que aparece como «fría», la gammagrafía suprarrenal con técnicas de frenado con dexametasona se ha utilizado en otros casos de hiperandrogenismo con participación suprarrenal (y/o ovárica) en mujeres que presentan hirsutismo, observándose tres tipos de patrones:

— Ausencia de captación antes de tres días, considerado como normal.

— Captación bilateral antes de tres días, en concordancia con hiperplasia suprarrenal demostrada por cateterismo venoso, con aumento de los niveles de testosterona.

## CORTISOL BASAL Y TRAS FRENADO CON DEXAMETASONA EN NORMALES



— Captación precoz unilateral, que debe interpretarse como adenoma adrenocortical.

### 1.B) HIPOCORTICISMOS

Pueden ser, por su origen, primarios y secundarios, y por su evolución, agudos y crónicos.

#### 1.B.1. HIPOFUNCION SUPRARRENAL PRIMARIA CRONICA O E. DE ADDISON

1. *Concepto.* Descrita por Thomas Addison en 1885, es una enfermedad poco frecuente (1 de cada 200.000 habitantes), que aparece en la edad media de la vida, aunque puede observarse también en niños, y que tiene un comienzo tórpido.

2. *Etiología.* La causa actual más frecuente de la enfermedad de Addison es la *atrofia primitiva* de las suprarrenales.

Le sigue, en frecuencia, la *tuberculosis* suprarrenal masiva bilateral, que coexiste generalmente con antiguas diseminaciones hematógenas de origen urogenital, ósea o pleural latentes, más que con grandes lesiones de tuberculosis pulmonar.

Como factores etiológicos, pueden encontrarse en raras ocasiones la amiloidosis, sífilis, micosis, metástasis, degeneración grasa, embolias, flebotrombosis, etcétera. Todas en conjunto representan el 5% de los casos.

3. *Anatomía patológica.* En los casos de atrofia primitiva de origen autoinmune se observa una atrofia idiopática sin afectación medular. En las fases iniciales hay una infiltración linfocitaria de células plasmáticas y de monocitos, y en las fases terminales queda una estrecha banda de tejido fibroso.

En las de origen tuberculosos se observa necrosis caseosa sin delimitación fibrosa y con escasa reacción granulomatosa.

4. *Clínica.* Para que exista repercusión clínica es necesaria la destrucción previa del 90% al menos del tejido funcionante suprarrenal, por lo que se requieren varios años de evolución antes de manifestarse clínicamente.

Los síntomas clínicos más significativos son:

— Debilidad muscular progresiva, con gran fatiga vespertina, apatía intelectual y disminución de la memoria.

— Dispepsia con meteorismo, náuseas, inapetencia, diarreas.

— Pérdida de peso secundaria a la anorexia y, en parte, por deshidratación.

— Disminución de la pilosidad axilo-pubiana. La función genital está conservada durante bastante tiempo, aunque al final aparece amenorreas e impotencia.

— Pigmentación cutánea llamativa en las regiones descubiertas más expuestas a la luz o bien en las zonas de presión mecánica (cinturón, etcétera). Aparecen hiperpigmentadas las zonas cutáneas fisiológicamente oscuras, como genitales, márgenes del ano, aureola mamaria, que a veces alternan con zonas de vitiligo.

— Pigmentación mucosa: labios, paladar, lengua, encías, conjuntiva.

Estas pigmentaciones son secundarias al acúmulo de pigmento melánico

sin hierro en las capas profundas del cuerpo de Malpigio.

En principio, se pensaba que la hipofunción suprarrenal conducía a una escasa producción de adrenalina y, por tanto, a un exceso de los precursores de la misma que se transformaban en pigmento melánico.

Actualmente se sabe que la depresión de la cortisolemia conduce a un incremento reactivo de las cifras de ACTH y de MSH —hormona melanocitoestimulante.

— Corazón pequeño, con alteraciones electrocardiográficas consistentes en disminución del voltaje, prolongación del espacio P-R y Q-T y alteraciones en la repolarización.

— Hipotensión arterial que conduce a lipotimia. En los hipertensos previos se observa normalización tensio-nal.

— Hipoglucemias en ayunas, responsables de crisis de sudoración, debilidad, sensación de hambre e, incluso, pérdida de conocimiento.

— Se observa nerviosismo, irritabilidad y alteraciones en el EEG, como ritmo alfa lento.

Debe establecerse un diagnóstico frente a otras enfermedades que cursan con hiperpigmentación:

— Cloasma uterino - gestación.

— Color oscuro de la piel debido a parásitos.

— Melanosis arsenical.

— Basedow.

— Mucomatosis.

La clínica y los antecedentes de intoxicación nos ayudan a realizar el diagnóstico diferencial.

En la insuficiencia central no hay melanodermia y suele asociarse con fallo gonadal y tiroideo.

En la de origen tuberculoso hay disfunción de corteza y médula, lo que no sucede en la idiopática.

#### 5. Diagnóstico:

— *Bioanalítica*: Se observa hiponatremia, generalmente inexplicable, ligada a una hiperkaliemia y a urea elevada.

La combinación de ambas es altamente sugestiva, pero muchos enfermos con insuficiencia corticosuprarrenal crónica tienen cifras de potasio, de urea y de sodio normales, por lo que su valor diagnóstico es reducido.

Se observa con frecuencia anemia normocroma e hipoglucemia.

— RIA y estudio de catabolitos urinarios: se detectan unas cifras de 17-OH y 17-K reducidas, aunque pueden observarse valores normales.

Los valores plasmáticos de cortisol pueden estar deprimidos hasta límites indetectables, bajos o normales. Generalmente no aparecen variaciones circadianas y tienden a descender con el esfuerzo. La determinación aislada tiene escaso valor y son siempre necesarias ulteriores pruebas de estimulación.

— Test de estímulo con ACTH: Tanto el hipocortisolismo de origen central, como el periférico, pueden ser negativos a la prueba de estimulación con 0,25 mg. de Nuvacthen.

La estimulación prolongada realiza el diagnóstico diferencial, al observarse respuesta positiva en los centrales, salvo en los casos de evolución muy larga y atrofia suprarrenal secundaria.

La aldosterona está deprimida y no responde a los estímulos.

Los niveles de ACTH están bajos cuando la insuficiencia es de origen

central y claramente elevados cuando el origen es periférico.

Están deprimidos los niveles de DHEA-S.

— Gammagrafía suprarrenal: Carece de interés diagnóstico.

### 1.B.2. HIPOFUNCION CORTICOSUPRARRENAL AGUDA

#### 1. Concepto:

Síndrome multicéntrico que se caracteriza por un déficit brusco de la secreción de hormonas suprarrenales y de gravedad extrema, que conduce generalmente a la muerte.

#### 2. Etiología:

— Crisis addisoniana por descompensación aguda de una enfermedad de Addison, consecutiva a un estrés operatorio, infeccioso, interrupción del tratamiento, etcétera.

— Suprarrenalectomía total o subtotal, sin terapia de suplencia.

— Infarto hemorrágico de las glándulas suprarrenales, como sucede en los casos de septicemia y, fundamentalmente, por meningococos (Waterhouse-Friderichsen) o bien en recién nacidos con partos difíciles por trombosis suprarrenal.

#### 3. Clínica:

— Implantación brusca con síntomas digestivos como vómitos y diarreas, dolores abdominales violentos. Es necesario realizar un diagnóstico diferencial con el abdomen agudo quirúrgico.

— Se observa también hipotensión arterial, debilidad, pulso filiforme, colapso, indiferencia, postración, síndromes pseudomeníngeos, cianosis generalizada, y en las formas sépticas, manchas purpúreo-equimóticas.

— El diagnóstico analítico se debe hacer rápidamente, y se caracteriza

por un fallo suprarrenal con depresión de cortisol y catabolitos urinarios, con elevación de la ACTH.

## 2. MEDULA SUPRARRENAL

### 2.A) HIPERFUNCION: FEOCROMOCITOMA

#### 1. Concepto:

Tumor de médula suprarrenal (o de células cromafines del sistema nervioso simpático aberrantes) productor de catecolaminas.

#### 2. Clínica:

Se caracteriza clínicamente por crisis paroxísticas de hipertensión, que cursan con cefalalgias, ansiedad, sudoración, epigastralgias, precordalgias, etcétera, por descargas paroxísticas de catecolaminas.

#### 3. Diagnóstico:

— Bioanalítico: En orina se encuentran incrementos de las cifras de ácido vanililmandélico, así como las catecolaminas y los metaderivados.

— Ecografía: Aunque se encuentran falsos negativos, dado que habitualmente tienen un volumen considerable, pueden ser detectados por este proceder.

— Gammagrafía suprarrenal: En patología de médula suprarrenal, dado que el trazador es selectivo de la corteza, los patrones hallados en casos de feocromocitomas, paragangliomas, etcétera, son poco característicos; mostrando únicamente variaciones de morfología, volumen o situación aisladas o bilaterales producidas por desplazamiento o destrucción de la corteza por el proceso medular.

### 2.B) HIPOFUNCION

Suele dar escasa sintomatología clínica por compensación funcional por parte del resto del sistema cromafín (p.e., Addison).

## BIBLIOGRAFIA

Williams: *Tratado de Endocrinología*. Ed. Salvat.

Harrison: *Medicina Interna*, tomo I. Ed. La Prensa. Méjico, 5.ª ed., 1979.

Charro: *Exploraciones funcionales endocrinometabólicas*. Ed. Toray, 1979.

Bayliss: *Investigación sobre trastornos endocrinos*. Clín. Endocr. Salvat.

Oriol Bosch: *Avances en Endocrinología*. Salvat, 1980.

Freedman: *Radioimmunoassay*. Grune and Stratzer, 1975. Sem. Med. Nucl.

Quevauvilliers: *Cuadernos de fisiología normal y patológica*. Tomos I y II. Toray-Masson, 3.ª ed., 1977.

Thrall, M. D.; Freitas, J. E.; Swanson, D. P., y cols.: «Gammagrafía suprarrenal». *Semin. Nucl. Med.*, 8, 1978.

Gross, M. D.; Freitas, J. E.; Beierwaltes, W. H.: «Gammagrafía suprarrenal en hiperandrogenismos con técnica de supresión con dexametasona». *Nucl. Med.*, 22: 12-17-1.º, 1981.

Rothfeld: *Nuclear Medicine-Endocrinology*, 1978.