

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**“ANÁLISIS DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA CON  
GLUCOCORTICOIDES EN INSUFICIENCIA  
SUPRARRENAL; BASADO EN EFECTIVIDAD Y  
BIOSEGURIDAD EN PACIENTES MAYORES DE 40  
AÑOS”**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN  
FARMACIA**

**EILYN REBECA ALFARO VARGAS**

**Tutor:**

**Dr. Luis Diego Brenes Vargas**

**Lector:**

**San José, Costa Rica**

### **Código de Ética**

La suscrita Eilyn Rebeca Alfaro Vargas, graduada de la carrera de Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas, se compromete a cumplir, durante el ejercicio profesional, con el Código de Ética de la Institución, que se rige por los siguientes principios:

**PROBIDAD:** Actuar siempre con rectitud y honradez.

**PRUDENCIA:** Actuar con pleno conocimiento de la materia sometida a su consideración.

**JUSTICIA:** Permanente disposición hacia las funciones de la profesión, bajo los lineamientos legales que debe respetar todo profesional.

**RESPONSABILIDAD:** Cumplir con los deberes, tanto en calidad como en oportunidad.

**DISCRECIÓN:** Guardar respeto sobre los hechos o informaciones de los que tenga conocimiento con motivo del ejercicio profesional, sin que esto perjudique las funciones y responsabilidades.

**INDEPENDENCIA DE CRITERIO:** No involucrarse o comprometerse con situaciones, intereses o actividades contrarias a la moral, a la sana crítica y que, por ley, sean incompatibles con las funciones profesionales correspondientes.

**DIGNIDAD Y DECORO:** Actuar con sobriedad y moderación.

**TOLERANCIA:** Evidenciar una actitud paciente y de comprensión ante las opiniones divergentes que pueden expresar otras personas.

**EQUILIBRIO:** Desempeñar las funciones profesionales con sentido práctico, buen juicio y equidad.

**ACTUALIZACIÓN:** Comprometer parte del tiempo en actualizar los conocimientos y adaptarlos en el desarrollo de la actividad profesional.

## Pensamiento

*“Pronto te darás cuenta que lo que hoy parece un sacrificio terminará siendo el mayor logro de tu vida”.*

*Anónimo*

## Agradecimientos

*En primer lugar, le agradezco a Dios infinitamente por darme salud, inteligencia, sabiduría y mucha fuerza para llegar hasta este momento, y permitirme ver culminar mis estudios en lo que me gusta; gracias, porque, aunque en momentos se veía difícil lo logré con la ayuda de Él.*

*No me alcanzaría la vida para agradecerles a mis padres, Mario Alfonso Alfaro Alfaro y Yolanda Vargas Alfaro, porque con muchísimo esfuerzo hoy me regalan la mejor herencia que un hijo puede recibir: el estudio. Gracias por sacrificar tantas cosas con tal de verme terminar mi carrera, por el apoyo incondicional, el amor y la paciencia que me brindan día a día. Hoy les puedo decir que les viviré eternamente agradecida por apoyarme en todos mis proyectos de vida, por enseñarme que las cosas que me proponga se pueden lograr con mucho esfuerzo y trabajo constante, por enseñarme a aprovechar la vida y las oportunidades que esta nos brinda y por ser mi mayor ejemplo a seguir; los amo.*

*A mi hermano, Mario Alfonso Alfaro Vargas, a mis hermanas Lina Alfaro Vargas y Susan Alfaro Vargas, por enseñarme lo valioso que es el estudio y enseñarme a aprovechar cada día de vida, por creer en mí para obtener este título y ayudarme cuando los necesité.*

*Gracias a tía Carmen, José Rodolfo, Sofía y Dayana, por ser un gran apoyo en este proceso y brindarme ayuda de muchas maneras; gracias por compartir momentos difíciles juntos y momentos de felicidad como este.*

*Agradezco a mis primas y amigas Ingrid y Sofía, por ser, más que eso, unas hermanas que siempre me apoyaron y conocieron mis debilidades, por ayudarme a seguir siempre adelante, gracias.*

*A las amigas y amigos que me deja la Universidad, Lizzy, Karla, Diana, Marcela, Sofía y José, gracias por hacer de este proceso de estudio algo más divertido y ameno, por todos los momentos de angustia que compartimos y por esos días en que tanto nos reímos.*

*Gracias a mi tutor, el Dr. Luis Diego Brenes Vargas, por toda la paciencia que me brindó, los consejos y la sabiduría que me compartió para alcanzar esta meta.*

## **Dedicatoria**

*Este logro se lo dedico a Dios, por darme la vida y permitirme iniciar y terminar mi etapa de estudio de una manera éxitos. A mi padre, Mario Alfonso Alfaro Alfaro y a mi madre, Yolanda Vargas Alfaro, porque hoy se terminan años de esfuerzo de los tres, porque Dios me premió con unos padres maravillosos como ellos y hoy les puedo devolver el esfuerzo y la lucha que realizaron por un título profesional. Gracias infinitas.*

## CONTENIDO

.....	ii
Declaración jurada.....	ii
Pensamiento.....	vii
Agradecimientos.....	viii
Dedicatoria.....	x
CONTENIDO.....	xi
CONTENIDO DE ILUSTRACIONES.....	xiii
CONTENIDO DE TABLAS.....	xiii
Resumen.....	21
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	24
Planteamiento del problema.....	27
Objetivos.....	31
Objetivo General.....	31
Objetivos Específicos.....	31
Justificación.....	33
Antecedentes.....	37
Proyecciones.....	50
CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA.....	50
Sistema Endocrino.....	51
Insuficiencia suprarrenal.....	59
Tipos de insuficiencia suprarrenal.....	61
Insuficiencia suprarrenal primaria.....	61
Insuficiencia suprarrenal secundaria.....	64
Principales síntomas.....	67

Diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal .....	70
Muestra de cortisol en sangre.....	72
Muestra de cortisol en saliva.....	72
Prevalencia .....	73
Complicaciones .....	75
Tratamiento farmacológico .....	76
Glucocorticoides.....	78
Mecanismo de acción .....	82
Efectos secundarios .....	87
Terapias alternativas.....	89
CAPÍTULO III. MARCO MEDODOLÓGICO .....	93
Enfoque.....	93
Diseño.....	94
Fuentes de información .....	94
Criterios de Inclusión y Exclusión .....	95
Categorías de análisis .....	96
Procedimiento de recolección y análisis de datos .....	98
Fase I .....	98
Fase II.....	98
Fase III .....	99
Fase IV .....	99
Fase V.....	99
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....	100
Efectividad.....	100
Bioseguridad.....	108
Densidad mineral ósea .....	109
Aumento de la Glicemia e insulinemia .....	113
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	117

Conclusiones.....	117
Recomendaciones.....	119
Referencias .....	123

## **CONTENIDO DE ILUSTRACIONES**

Ilustración 1. Ubicación de las glándulas suprarrenales.....	54
Ilustración qq282. Composición de las glándulas suprarrenales.....	57
Ilustración 3. Estructura de los glucocorticoides.....	80
Ilustración 4. Receptores de Glucocorticoides y mineralcorticoides.....	86
Ilustración 5. Representación de la hidrocortisona de acción prolongada .....	90
Ilustración 6. Producción de cortisol durante el día en paciente sano.....	104
Ilustración 7. Administración de Hidrocortisona en tres dosis diarias.....	106

## **CONTENIDO DE TABLAS**

Tabla 1. Hormonas secretada por las glándulas suprarrenales.....	59
Tabla 2. Causas de insuficiencia suprarrenal primaria.....	62
Tabla 3. Causas de insuficiencia suprarrenal secundaria .....	65
Tabla 4. Categorías de análisis .....	96
Tabla 5. Resumen de insuficiencia suprarrenal.....	116

## Resumen

El trabajo de graduación que se presenta a continuación es titulado “Análisis de la terapia farmacológica con glucocorticoides y mineralcorticoides en insuficiencia suprarrenal idiopática, basado en efectividad y bioseguridad en pacientes mayores de 40 años”, y tiene como objetivo general analizar los distintos grupos farmacológicos para el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal idiopática en pacientes mayores de 40 años, y se presentan, como objetivos específicos, identificar la efectividad que brinda los glucocorticoides como primera línea de tratamiento farmacológico para tratar la insuficiencia suprarrenal idiopática en pacientes mayores de 40 años, y describir la bioseguridad que poseen los fármacos glucocorticoides en cuanto a reacciones adversas para los pacientes mayores de 40 años.

Este trabajo pretende brindar, por medio de revisiones bibliográficas de libros y artículos científicos, qué tan efectivo le resulta a un paciente con insuficiencia suprarrenal utilizar, ya sea glucocorticoides o mineralcorticoides o ambos, para tratar dicha patología y, además y no menos importante, la seguridad que estos le van a brindar al paciente que los consume y. por este motivo. se decide plantear la siguiente

pregunta: ¿Cuáles son los tratamientos farmacológicos con mejor efectividad y seguridad que existen en el mercado para tratar la insuficiencia suprarrenal?

Para realizar dicha investigación se plantearon ciertos criterios, tanto de inclusión como de exclusión; dentro de los criterios a incluir recalcan: insuficiencia suprarrenal idiopática, tipos de insuficiencia suprarrenal, características principales, corticoesteroides, terapias alternativas, toda esta información que se encontrara dentro del periodo de los años 2012 al 2017, y se excluían las referencias bibliográficas que no contuvieran los temas que estaban incluidos en la investigación, o que se encontraran en un período mayor a diez años.

Al finalizar el trabajo de investigación, y luego de obtener los principales resultados con respecto a lo que se deseaba investigar, se pudo llegar a concluir que la insuficiencia suprarrenal tiende a generarse mayormente en pacientes mayores a los 40 años, y que se debe mantener un tratamiento adecuado con glucocorticoides para evitar complicaciones graves; además, que su principal fármaco a administrar es la hidrocortisona cada 8 horas, para evitar efectos secundarios fuertes para el paciente y, además, se recomienda que se considere el tema de gran importancia y que se le

administre al paciente una información más amplia y enriquecedora, con el fin de brindarle una mejor calidad de vida.

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

La siguiente investigación se encuentra basada en la realización de un análisis bibliográfico acerca de la insuficiencia suprarrenal idiopática y su tratamiento farmacológico aplicado, en estos casos con glucocorticoides, buscando realizar una evaluación de la efectividad que estos tienen sobre dicha patología y, además, logrando determinar cuál fármaco de este grupo será de mejor uso para este caso. De igual manera se evaluará la bioseguridad que estos fármacos le van a brindar al paciente durante su consumo, tomando en cuenta que la administración de tratamiento para este tipo de patología es para toda la vida; por lo tanto, se busca que el mismo tenga una seguridad total o al menos segura para el paciente.

En el primer capítulo se desarrollan los motivos y delimitaciones por los cuales surge esta investigación; es decir, las preocupaciones que se tienen en la actualidad acerca de la insuficiencia suprarrenal y sus posibles tratamientos. También se presentan las posibles soluciones que se pueden dar con respecto al tema de desarrollo, con el fin de obtener, tanto en pacientes que padecen de dicha enfermedad como en sus familiares, la atención para conocer más sobre esto; de igual manera se presentan los objetivos a los que se desea llegar con la investigación, y parte de la historia e

investigaciones realizadas anteriormente sobre temas similares a los de la investigación desarrollada en este documento.

El capítulo II presenta una explicación y argumentación de los principales temas que conforman el tema a investigar, y que son necesarios para lograr un mejor entendimiento del tema, basado en distintos autores que expresaron sus conocimientos en esta área investigada. Se continúa en el capítulo III con un breve análisis metodológico; es decir, la manera y las distintas etapas en las que se fue desarrollando la investigación.

Seguido a esto, en el capítulo IV se realiza un análisis de resultados basado en investigaciones ya realizadas, donde se tomaron en cuenta los objetivos que fueron planteados en dicha investigación; es decir, se tomaron en cuenta varias investigaciones anteriores para emitir un criterio acerca de la efectividad y bioseguridad que desarrolla el uso de glucocorticoides en los pacientes que presentan insuficiencia suprarrenal idiopática.

Para finalizar la investigación se realizó el capítulo V, en el cual se mencionan las principales conclusiones, a las cuales se llegó luego del desarrollo total del tema y

de obtener los resultados principales que se pretendían; además de que se exponen ciertas recomendaciones, dirigidas a las personas que lean dicho trabajo de investigación, con el fin de que estas sean tomadas en cuenta y que sean de gran ayuda para pacientes que presenten o tengan dudas sobre la patología aquí expuesta y su tratamiento farmacológico.

## **Planteamiento del problema**

El presente trabajo de investigación está basado en estudios clínicos-científicos, en el que se aborda el tema de la terapia farmacológica con glucocorticoides en insuficiencia suprarrenal idiopática. La idea de esta investigación surge al observar que, dentro de la gran cantidad de fármacos existentes, la insuficiencia suprarrenal idiopática solo es tratada con glucocorticoides; sin embargo, no se han realizado estudios previos que logren determinar o evaluar cuán tan efectiva será la terapia con estos tratamientos y qué tanta seguridad le pueden ofrecer al paciente que presenta esta patología, analizando los efectos secundarios y reacciones adversas que estos le pueden producir al mencionado paciente.

Charmandari, Nicolaidis y Chrousos (2014), mencionan que: “La insuficiencia suprarrenal es la manifestación clínica de la producción o acción deficiente de los glucocorticoides, con o sin deficiencia también en mineralcorticoides y andrógenos suprarrenales” (p. 2152).

Debido a esta deficiencia, que muestra el paciente en glucocorticoides y mineral corticoides, es que se ofrece como primera opción de tratamiento farmacológico una sustitución de ellos mismos, pero de manera administrada, variando la dosis a administrar dependiendo del grado de deficiencia que muestre el paciente.

Según los estudios realizados por Fernández, Bernabeub, Guillín y Casanueva en el 2016, para lograr determinar que la insuficiencia suprarrenal idiopática es una enfermedad que no presenta una alta incidencia entre la población, aproximadamente de 30 a 60 casos se tienden a desarrollar con esta enfermedad por cada millón de habitantes (p. 776).

Por lo que, según estos datos, se podría decir que no serían muchos los riesgos de que la población desarrolle dicha enfermedad; sin embargo, según estudios, se ha demostrado que los pacientes corren el riesgo de desarrollar otras enfermedades secundarias a causa de esta deficiencia de glucocorticoides.

Araya (2013) complementa lo mencionado anteriormente explicando:

‘En diversos estudios se ha descrito que más de la mitad de los pacientes que presentan insuficiencia suprarrenal autoinmune pueden llegar a desarrollar un

síndrome poliglandular autoinmune tipo 2, en el cual se asocian enfermedad de Addison, tiroiditis crónica y en alrededor del 50% de los casos, diabetes tipo 1'''. (p. 772).

Estos datos nos impulsan a hacer nacer la duda de cuán importante resulta mantener controlada con tratamiento farmacológico una insuficiencia suprarrenal, en caso de padecerla, con el fin de evitar los padecimientos que describe el actor anteriormente mencionado; además, que se puede observar qué efecto adverso más grave es una diabetes, lo cual le generaría al paciente una mayor complicación para la administración de tratamientos.

Los datos mencionados por Araya (2013) acerca de las patologías que se pueden desarrollar, secundarias a una insuficiencia suprarrenal, los complementan Fernández, Bernabeub, Guillín y Casanueva en el 2016, mencionando que se tiende a desarrollar, de manera muy común, de un 70 a 90% de los casos la adrenalitis autoinmune; además, mencionan, como ya lo dijo Araya, que se suelen desarrollar múltiples casos de síndromes poliglandulares autoinmunes, además de patologías endocrinas y no endocrinas. (p.776).

Es de suma importancia conocer, aparte de la prevalencia que tiene la insuficiencia suprarrenal, sus posibles patologías secundarias y, además, conocer la población que corre un mayor riesgo a desarrollarla.

Para esto, los autores Fernández, Bernabeub, Guillín y Casanueva (2016) mencionan que la insuficiencia suprarrenal tiende a desarrollarse en cualquier edad; sin embargo, se ha podido observar un ligero aumento en pacientes mayores a 40 años y tiende a ser más desarrollada en pacientes femeninas, lo anterior se puede deber a la forma y funciones que cumplen las hormonas femeninas en el organismo (p. 776).

Con lo mencionado anteriormente, se puede determinar que la insuficiencia suprarrenal implica de mucho cuidado al ser identificada en un paciente; el cuidado de un paciente va más allá del tratamiento farmacológico; un tratamiento farmacológico adecuado pero administrado de mala manera no permitirá el avance de la salud del paciente; por el contrario, se verá una recaída de la salud del mismo, y es por esto que la educación para la salud es primordial en este tipo de patología.

Esto genera en el paciente una mayor preocupación y nace la necesidad de conocer los tratamientos para dicha patología, tanto los actuales como los

que se proponen para el futuro. En los estudios realizados anteriormente no se ha realizado una comparación de los glucocorticoides y su eficacia y bioseguridad, para brindar una mejor y más fácil administración de este tratamiento.

Es de este tipo de problema, que se presenta, donde surge la pregunta de investigación: ¿Cuáles son los tratamientos farmacológicos con mejor efectividad y seguridad que existen en el mercado para tratar la insuficiencia suprarrenal?

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Analizar los distintos tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal idiopática, en un periodo comprendido entre el 2012 y el 2017, en pacientes mayores de 40 años.

### **Objetivos Específicos**

Identificar la efectividad que brinda los glucocorticoides como primera línea de tratamiento farmacológico, para tratar la insuficiencia suprarrenal idiopática en pacientes mayores de 40 años, en un periodo comprendido del 2012 al 2017.

Describir la bioseguridad que poseen los fármacos glucocorticoides en cuanto a reacciones adversas, para los pacientes mayores de 40 años que presentan insuficiencia suprarrenal idiopática en un periodo del 2012 al 2017.

## Justificación

En esta investigación se pretende brindar una manera sencilla y completa, en la que se realice un análisis de la efectividad y bioseguridad que ofrece el tratamiento farmacológico a base de glucocorticoides, para pacientes mayores de 40 años que presentan insuficiencia suprarrenal idiopática.

La realización de esta investigación pretende obtener una idea y una base para conocer más acerca de la insuficiencia suprarrenal, así como sus tratamientos, de manera que se logren conocer más a fondo los glucocorticoides; de igual manera, evaluar la seguridad que estos le pueden brindar al paciente que los utiliza conforme a su eficacia. Más allá de ser una simple investigación, se pretende profundizar en el tema ya que, por ser una patología en la cual los casos al año no son sumamente relevantes, no se investiga más, y debido a esto muchos de los pacientes que sufren de insuficiencia suprarrenal no llegan a conocer la importancia de su correcto manejo; además, que se fomenta una preocupación por el estudio a fondo de esta patología y su tratamiento al notar la incidencia que presenta al desarrollarse de manera autoinmune.

Aulinas, Casanueva, Goñi, *et al.* (2012) explican que:

“Antes de disponer del tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (1950) la tasa de supervivencia de estos pacientes era inferior al 20% al año del diagnóstico. Con el advenimiento del tratamiento sustitutivo con hidrocortisona su supervivencia mejoró claramente”. (p. 138).

Así, se puede observar que,, según estos datos años atrás no se le daba el tratamiento adecuado a esta patología, debido a que, por ser tan pocos casos los que la presentaban, se administraban otros tipos de fármacos, pero no los adecuados, lo cual se pudo observar cuando, al administrar el fármaco que sustituyera el problema que había, la calidad de vida mejoraba considerablemente para el paciente, un punto importante con estos datos para emprender mayores investigaciones en estos casos de patologías poco frecuentes.

Se debe tener en cuenta que la insuficiencia suprarrenal idiopática no solo debe ser tratada farmacológicamente hablando, sino que el proceso de calidad de vida al paciente conlleva varios tratamientos no farmacológicos, y para eso se necesita un paciente y familiares actualizados con la patología que le permitan tener una mejoría constantemente avanzada.

Sin embargo, en los pocos caso de pacientes que sobreviven a esta, se puede observar que, a pesar del correcto tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y mineralocorticoides, las condiciones que deben enfrentar estas personas son peores a las de la población sana; además, a pesar de que ya existe una clasificación de los distintos glucocorticoides, no se ha realizado una evaluación adecuada de cada uno, ni de su sitio de acción de preferencia, así tampoco una evaluación de su bioseguridad para con el pacientes.

Además de conocer los efectos positivos que trae consigo la administración de glucocorticoides en insuficiencia suprarrenal, no se puede olvidar y dejar atrás que la administración de estos puede generar consigo el desarrollo de osteoporosis, generalmente en mayores de 40 años; es por esto que se considera de vital importancia la administración de un medicamento profiláctico junto al glucocorticoide, con el fin de evitar o disminuir los daños secundarios al paciente, como la disminución de la densidad mineral ósea y consigo múltiples daños óseos.

Respecto a esto Machado, Alzate, Mondragón, et al. (2013) aportan que: ‘El manejo farmacológico con bifosfonatos ha evidenciado que aumenta la densidad

mineral ósea de un 3,8 a 5,4%, y previene la pérdida de densidad ósea en hasta 3,7%. Por otro lado, medicamentos como la vitamina D, la calcitonina y las terapias de remplazo hormonal incrementan la densidad ósea desde 1,9 a 3,8%, reduciendo así los riesgos de fractura e incapacidad hasta en 70%’’ (párr. 5).

Así, se puede observar la importancia de conocer más acerca del tema, y de que el paciente conozca sobre estos beneficios que se le pueden brindar con una terapia profiláctica.

Muchos de los pacientes diagnosticados con dicha patología no conocen sobre el tratamiento que se debe administrar, así como los médicos sí conocen, pero no se han detallado a evaluarlos; muchos de estos pacientes deben pasar por varias reacciones adversas antes de asimilar el tratamiento, así como en muchos casos deben probar con ciertos fármacos anteriormente o con algunos de este grupo farmacológico, pero, por no evaluar los fármacos anteriormente, se prescriben de manera errónea.

Debido a esto es que, por medio de esta investigación, se pretende llegar más allá del conocimiento científico de la patología y cautivar la atención tanto de los pacientes que presentan esta enfermedad como los familiares, y de igual forma

brindarles a los médicos especialistas, en el área de Endocrinología, una herramienta que permita utilizar los glucocorticoides de manera adecuada y con el conocimiento específico de la insuficiencia suprarrenal, con el fin de brindarle al paciente una calidad de vida mejor, disminuyendo los efectos secundarios a este tratamiento.



## **Antecedentes**

Para la recolección de los antecedentes nacionales e internacionales relacionados con esta investigación, se utilizaron bases de datos electrónicas tales como: BINASS, EBSCO, SCIELO, así como bibliotecas de universidades nacionales como la Universidad de Costa Rica y la UNIBE.

La insuficiencia suprarrenal se empezó a conocer como un síndrome clínico endocrino en el año 1849, por el señor Thomas Addison. Se empezó a notar en los pacientes debilidad, palidez, anemia, e inclusive en algunos casos se generaba la muerte. En estos pacientes que fallecieron se realizó la autopsia, la cual indicaba que las glándulas suprarrenales presentaban una afectación negativa. Se conoce que, conforme han pasado los años, esta enfermedad se ha desarrollado mayormente en pacientes femeninas. (Gil, Díaz y Coma) (párr. 1).

Desde los primeros descubrimientos de Thomas Addison, hasta el día de hoy se han desarrollado mejoras en los tratamientos de la insuficiencia suprarrenal y su diagnóstico, a pesar de la poca expresión clínica que esta patología manifiesta.

Erichsen.M, Løvås.K., Skinningsrud. B, et al., en el año 2009 realizaron una investigación acerca de la insuficiencia adrenal; la cual titularon ‘*Clinical, Immunological, and Genetic Features of Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency: Observations from a Norwegian Registry*’. Dicha investigación tenía como objetivo determinar las principales situaciones que causaban esta enfermedad ya que su conocimiento era mínimo y esta enfermedad era considerada rara para ese momento. Para esto se determinaron pacientes que padecieran de insuficiencia adrenal, y se les invitó a participar en una encuesta donde se evaluaban distintos puntos acerca de la salud. Para el estudio participaron 664 pacientes; la prevalencia de insuficiencia adrenal era de 144 personas por millón; para ese entonces el tratamiento de preferencia que administraban a los pacientes con esta enfermedad era de acetato de cortisona en dosis altas o fludrocortisona en dosis bajas.

En este antecedente se muestra una importancia, ya que nos empieza a introducir en lo que son las enfermedades adrenales y sus características clínicas; además, que se empiezan a observar tipos de glucocorticoides aplicados como tratamientos.

Martin. D. (2010) en su tesis llamada “Mecanismos moleculares involucrados en la modulación de la actividad del receptor de glucocorticoides”, de la Universidad de Buenos Aires, realizó una investigación, como se indica en el título, basada en evaluar los mecanismos que le permiten al organismo responder correctamente con el uso de glucocorticoides. Se utilizaron cuatro corticoides con diferentes actividades y evaluando cómo la estructura de cada uno afectaba la actividad del receptor de glucocorticoides. El autor Martin, por medio de los estudios que desarrolló previo a su investigación, explica que el receptor de melatonina también va a actuar como un posible receptor de glucocorticoides.

Este antecedente es muy importante para la realización de esta investigación, ya que permite explicar el mecanismo por medio del cual el glucocorticoide va a realizar su efecto deseado, así como los diferentes receptores que estos poseen en el cuerpo.

Parreño (2011) en su investigación realizada en la Universidad Nacional de Loja, la cual la nombró como “Cortisol urinario como prueba diagnóstica de enfermedades de la glándula suprarrenal”, comenta la importancia que presentan las glándulas suprarrenales, y las sustancias que estas producen, entre ellas el cortisol. El objetivo

principal de esta investigación propuesta por el autor anteriormente mencionado pretende establecer la utilidad clínica e importancia de utilizar la prueba de cortisol urinario en el diagnóstico de enfermedad de la glándula suprarrenal, la cual puede ser detectada a tiempo por medio de esta prueba.

El estudio fue basado en la medición de cortisol, en orina de 24 horas en 22 pacientes, que acudieron al laboratorio clínico del Hospital Metropolitano con algún tipo de patología a nivel de sus glándulas suprarrenales.

Este antecedente resulta ser importante para la investigación, ya que por medio de este nos permite conocer la opción de una prueba rápida y práctica que permita identificar una insuficiencia suprarrenal temprana, con el fin de utilizar la terapia farmacológica a tiempo.

Pedrero, en el año 2011, elaboró su trabajo de investigación nombrado “Valoración de la influencia de diversos factores de riesgo de osteoporosis, en mujeres con artritis reumatoide, tratadas con glucocorticoides”. Dicha tesis fue realizada en la Universidad de Salamanca. El autor de dicha tesis propuso, como objetivo de su investigación, estudiar la decadencia ósea en mujeres con artritis reumatoide de

Salamanca, evaluando el tratamiento con glucocorticoides como un factor de riesgo para generar osteoporosis.

En este estudio, Pedrero utilizó una muestra de 165 mujeres con artritis reumatoide. Los resultados indican que la fuerza de los huesos se veía disminuida considerablemente cuando se utilizaban glucocorticoides en edades mayores de los 40 años.

Este antecedente resulta ser de suma importancia para esta investigación, ya que se muestra un efecto negativo acerca del uso de glucocorticoides, por lo que se podría cuestionar el uso de estos fármacos para la insuficiencia suprarrenal, pues, a pesar de su efecto positivo, puede generar otras complicaciones a los pacientes, como, por ejemplo, la osteoporosis, por lo que en estos casos se debería tratar también el riesgo que estos fármacos le pueden generar al paciente.

Serra, Roganovich y Rizzo (2012) desarrollan un estudio en modo de artículo científico, el cual es denominado ‘‘Glucocorticoides: paradigma de medicina transnacional. De lo molecular al uso clínico’’, que se desarrolló en Buenos Aires; este estudio se basa en ampliar el conocimiento de los glucocorticoides, evalúa el

mecanismo de acción por medio del cual estos fármacos actúan, así como reacciones adversas, interacciones y otros.

Este estudio se realizó por el uso tan excesivo que poseen los glucocorticoides en el tratamiento de patologías. El objetivo de esta revisión es señalar los aspectos destacados de su farmacología para su uso racional en la práctica clínica.

Es por medio de este antecedente que se nos permite conocer sobre la acción de los glucocorticoides; por medio de imágenes se permite entender el mecanismo por el cual estos fármacos logran complementar la deficiencia de corticoides, cuando se produce una insuficiencia suprarrenal producida de manera autoinmune.

Aulina, Casanueva, Goñi, et al. (2012), en su investigación llamada “Insuficiencia suprarrenal y su tratamiento sustitutivo. Su realidad en España”, la cual fue realizada en Barcelona, España, propone la presencia de un nuevo medicamento para la insuficiencia suprarrenal, el que sería de liberación prolongada, lo cual le brindaría al paciente una mayor facilidad de tratamiento, ya que se trataría de una sola dosis diaria, lo que, según estos autores, permitiría que el tratamiento tenga

una mejor adherencia porque se evitarían el olvido de dosis, mejoraría la calidad de vida y podría hasta disminuir la mortalidad.

Se podría decir que esto sería la competencia farmacológica de los glucocorticoides para esta patología, la cual, si se piensa en el bienestar del paciente, trae consigo múltiples beneficios en cuanto a adherencia del tratamiento y comodidad para el paciente.

Otro estudio, realizado en el año 2013 por Machado, Alzate, Mondragón, et al., buscaba observar los efectos secundarios, principalmente basados en la osteoporosis generada por el uso de glucocorticoides en pacientes que utilizaran este tratamiento por más de tres meses y que pertenecían al servicio de salud general en Colombia, fue llamado ‘‘Baja frecuencia de prescripción de profilaxis para osteoporosis en pacientes en tratamiento crónico con corticoides’’; se aplicaron glucocorticoides en un grupo de pacientes con profilaxis; ese estudio tuvo mayor prevalencia de mujeres mayores de 40 años. Para este estudio se observó que el glucocorticoide más aplicado era prednisolona y el de profilaxis el calcitriol, pero se pudo observar que un gran porcentaje de paciente no recibía este tratamiento de profilaxis a pesar de ser

requerido; por esto los autores consideran que sería de gran ayuda implementar una mejor farmacovigilancia con el fin de evitarle las complicaciones al paciente.

González y González (2014) realizan un estudio en el Instituto Nacional de Endocrinología, en La Habana, Cuba, llamado “La educación terapéutica en pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica”, donde se basan en el estudio de las enfermedades adrenales. Para realizar adecuadamente el estudio, evalúan el estilo de vida del paciente; según este estudio, la cronicidad de las patologías, como la insuficiencia suprarrenal, se ve aumentada por el estilo de vida que tengan los pacientes. Igualmente, evalúan el tipo de educación que se les brinda a los pacientes que poseen dicha patología por parte del personal encargado.

Este antecedente brinda una perspectiva importante, más que a nivel farmacológico, a nivel social en los pacientes con insuficiencia suprarrenal, y permite que estos pacientes puedan aumentar la educación de la salud; que además de saber sobre el tratamiento con glucocorticoides, se conozca sobre las necesidades básicas del estilo de vida para manejar la patología.

Bruno (N.F.) elaboró un trabajo de investigación, al cual llamó “Corticoideoterapia”, en el que el autor se basó en estudiar las moléculas de los diferentes glucocorticoides, y por medio de esto evaluó los cambios que se le realizaban a cada molécula basándose en la molécula de cortisol y observar, por medio de eso, la eficacia y potencial de estos, así como su tiempo de duración. Además, luego de evaluar los glucocorticoides a nivel molecular, evaluó este grupo de fármacos como una terapia de tratamiento, donde se basó en explicar la fisiología, dosis, principales efectos, entre otras cosas que se deben conocer al utilizar este grupo de fármacos.

Este antecedente será de suma importancia para la elaboración de esta investigación, ya que permitirá estudiar las moléculas de glucocorticoides y desarrollar la investigación con base en eso, con el fin de evaluar el potencial y la duración de los glucocorticoides más utilizados en insuficiencia suprarrenal.

Wang y Chih (2007) elaboraron una investigación acerca de la enfermedad de Addison o insuficiencia suprarrenal primaria, a la cual se le llamó “Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Addison; ejemplo de su manejo clínico”. Dicha

investigación se elaboró en la Universidad de Costa Rica, y las autoras se basaron en esta patología y por medio de la investigación explican cómo surge dicha enfermedad, sus principales características; entre otros puntos importantes a conocer, mencionan que la principal causa de esta enfermedad es por un disfuncionamiento autoinmune y que suele diagnosticarse en periodos tempranos de la enfermedad, lo que permite realizar la terapia farmacológica.

En este antecedente se puede ver una clara investigación, donde se nos permite conocer más sobre una patología -en este caso un tipo de insuficiencia suprarrenal-; se nos permite también evaluar y conocer cómo debe de ser el tipo de abordaje que se le dé a dicha patología, con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente.

Rojas y Zúñiga, en el 2012, desarrollaron una investigación a la cual llamaron “Guía práctica de las principales consultas farmacéuticas en farmacia privada, síntomas y opciones de 23 tratamientos”. Dicha investigación fue realizada en la Universidad Iberoamericana (UNIBE). Los autores mencionados buscaban obtener una guía de las diferentes y principales patologías consultadas en las farmacias. La guía recomienda el uso de glucocorticoides a una dosis menor de 15mg y por periodos

de administración que no sean muy prolongados. Además, Rojas y Zúñiga explican que se deben administrar los glucocorticoides con otro fármaco para prevenir la osteoporosis generada por glucocorticoides.

## **Proyecciones**

Los objetivos de esta investigación van conllevados a evaluar la eficacia y bioseguridad del uso de glucocorticoides en insuficiencia suprarrenal idiopática, por lo que se pretende publicar la investigación en artículos de carácter significativo, como en la Revista de la Universidad Internacional de las Américas y, a nivel internacional, en revistas de relevancia clínica y farmacológica, con el fin de brindar una herramienta más fácil y con una información completa para elegir el mejor glucocorticoide para el tratamiento de los pacientes con esta patología.

## **CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA**

En este capítulo se presentan los conceptos básicos y científicos necesarios para un análisis específico sobre el uso de glucocorticoides en insuficiencia suprarrenal idiopática, por lo que, al referirnos sobre este tema, es importante dar a conocer las definiciones sobre el sistema endocrino, la patología de la insuficiencia suprarrenal, glucocorticoides, y desarrollar puntos importantes como lo son las complicaciones, la prevalencia, los tipos de tratamientos y sus alternativas, entre otros temas que se desarrollarán a continuación.

### **Sistema Endocrino**

Sanagustin (2015) define el sistema endocrino como ‘un conjunto de órganos que tienen como función regular y coordinar las acciones de muchos órganos del cuerpo a través de las hormonas’ (párr. 1). Es decir, el sistema endocrino es el encargado de hacer funcionar a distintos órganos del cuerpo por medio de la secreción de sustancias que van a desarrollar distintas funciones; se podría decir que es el motor general para producir las funciones necesarias.

El sistema endocrino tiene una función primordial para el desarrollo de múltiples funciones del cuerpo; este se encarga de mantener la homeostasis de todo el cuerpo mediante la coordinación de diferentes vías que brindan la señalización hormonal. Las glándulas endocrinas se encuentran ubicadas en todo el cuerpo humano, y estas secretan hormonas hacia la sangre mediante el líquido intersticial. Barrett.K., Barman S., Boitano.S. *et al.* (2013) (p. 297).

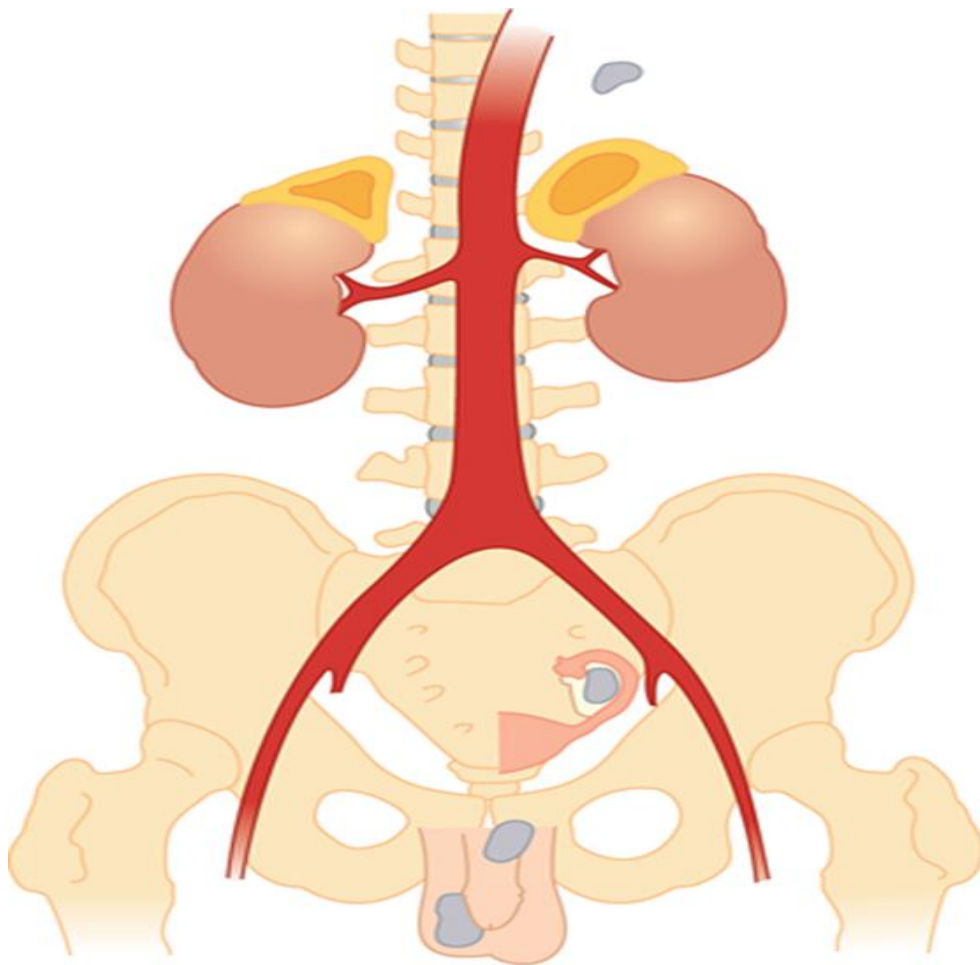
Dentro del sistema endocrino se encuentran las glándulas suprarrenales, las que son estructuras de suma importancia para la secreción de sustancias esenciales para el organismo, las cuales se ubican por encima de los riñones y poseen una forma distinta y específica. Parreño (2011) explica acerca de la anatomía de las glándulas suprarrenales lo siguiente:

Cada glándula suprarrenal mide de 3 a 5 cm de longitud aproximadamente y su peso es de 11-12gr en el hombre adulto y de 16-17gr en la mujer adulta, tienen color pardo gracias a la presencia de lípidos, la glándula derecha se localiza entre la vena cava inferior y el pilar anterior. La glándula suprarrenal izquierda tiene forma semilunar, y se apoya sobre el riñón por su parte

cóncava, existe una separación entre glándulas de 4 – 5 cm aproximadamente. (p. 12).

En la siguiente imagen se puede observar, de color amarillo, la ubicación de las glándulas suprarrenales, las cuales, como se mencionó anteriormente, se encuentran situadas por encima de los riñones.

### Ilustración 1. Ubicación de las glándulas suprarrenales



Fuente: Barrett.K., Barman.S., Boitano.S. et al (2013) (p. 354).

Al conocer la ubicación en el cuerpo de las glándulas suprarrenales se debe saber que estas glándulas están compuestas por una serie de capas o cortezas, las cuales se encargan, en cada zona, de producir o generar distintas hormonas esenciales para el correcto funcionamiento del cuerpo.

La corteza suprarrenal se encarga de sintetizar esteroides mediante la estimulación que le genera la hormona adrenocortropina, la cual es liberada como respuesta al estrés, además, esta representa alrededor del 90% del peso de la glándula suprarrenal; es decir, que es la parte de la glándula en la cual hay mayor producción de sustancias vitales, y por esto abarca la mayoría del espacio de la glándula.

Sanagustin (2015) comenta acerca de la formación de la corteza suprarrenal, en la cual menciona la división que esta posee y las sustancias que se producen en estas glándulas, lo siguiente:

La zona glomerular: mineralcorticoides (aldosterona), colabora con el equilibrio de sal y agua en el cuerpo, además de participar en la regulación de sangre y presión arterial. La zona fascicular: glucocorticoides (cortisol y corticosterona), los cuales ayudan al cuerpo con las señales de estrés, además de ser de vital importancia para la regulación de sangre y presión arterial. La zona reticular: andrógenos suprarrenales como dehidroepiandrosterona

(DHEA) y androstenediona, colaboran en el crecimiento del vello púbico y axilar en las mujeres. (párr. 51).

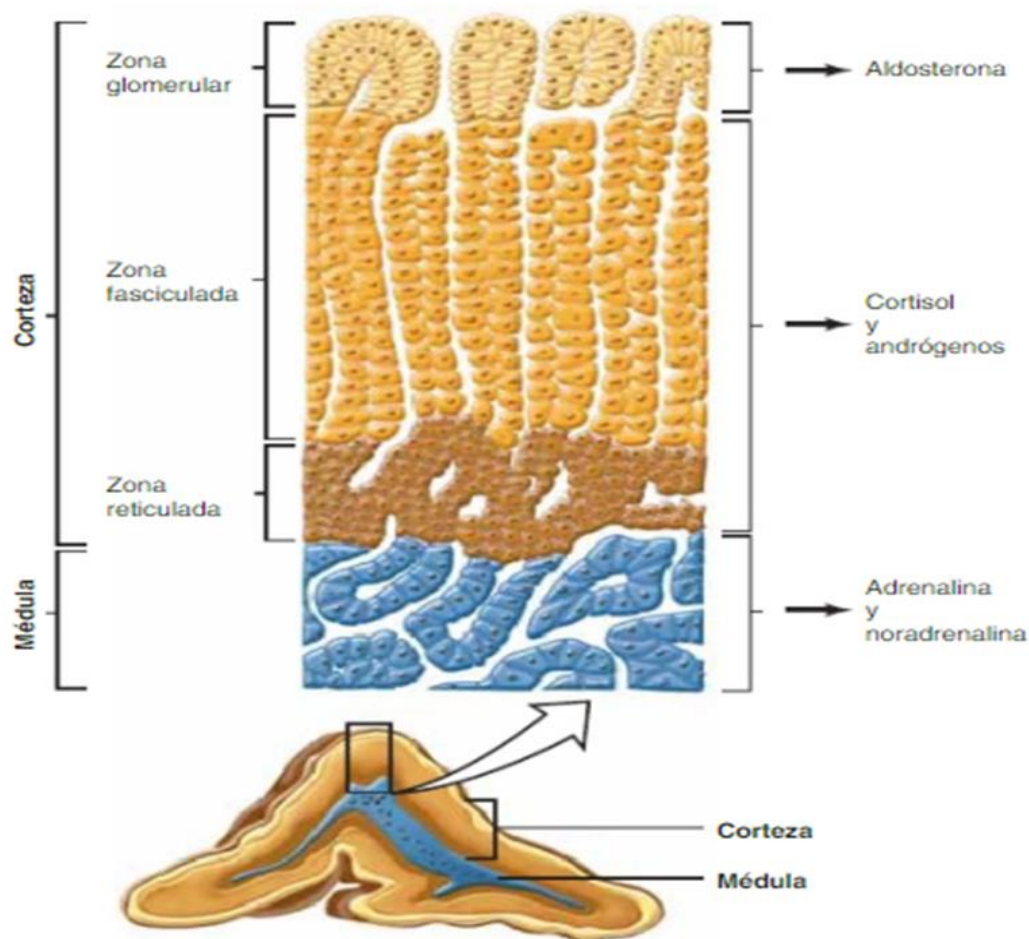
Se permite describir la principal función que le brinda el sistema endocrino, como lo son las hormonas al cuerpo, y permite conocer las partes que se estudiarán y valuarán por medio de las sustancias que estas producen. Se puede observar el control que implican estas hormonas para el adecuado funcionamiento del organismo.

Otra capa de las glándulas suprarrenales es comprendida por la médula suprarrenal, de la cual Barrett, Barma, Boitano, et al. (2013) explican lo siguiente: “La médula suprarrenal en realidad es un ganglio simpático en el que las neuronas posganglionares perdieron sus axones y se transformaron en células secretoras. Estas generan secreciones cuando son estimuladas por las fibras nerviosas preganglionares que llegan a la glándula en los nervios esplácnicos”. (p. 353).

Es decir, no son en sí una parte primordial; estas se van a encargar de generar secreciones de sustancias cuando exista alguna estimulación fuera de las normales, las cuales serían causadas por ciertos nervios específicos, y no por estimulaciones continuas, como sí sucede con la corteza.

Para entender mejor la composición de las glándulas suprarrenales y, en sí, el espacio comprendido por la corteza suprarrenal y la médula suprarrenal, se puede observar la siguiente imagen, en la cual se muestran la división de cada capa y sus divisiones, así como sus principales hormonas secretadas.

### Ilustración 2. Composición de las glándulas suprarrenales



Fuente: Barrett.K., Barman.S., Boitano.S. et al. (2013). (p. 354).

Al conocer cómo funciona en sí el sistema endocrino y la composición de las principales glándulas; es decir, las glándulas suprarrenales, se puede empezar a ampliar el conocimiento acerca de las principales afectaciones o problemas que se pueden dar en este sistema, como lo es el caso de la insuficiencia suprarrenal.

En la siguiente tabla se puede observar una división de la formación de las glándulas suprarrenales, así como las principales hormas secretadas en cada zona y el tipo de hormona, además de conocer su estructura, con el fin de entender mejor lo descrito anteriormente.

**Tabla 1. Hormonas secretada por las glándulas suprarrenales**

<b>Región</b>	<b>Estructura</b>	<b>Tipo de hormona</b>
Zona Glomerular	Racimos	Mineralcorticoide
Zona Fascicular	Cordones lo largo de los sinusoides sanguíneos	Glucocorticoides
Zona reticular	Células pequeñas en una red	Glucocorticoides
Médula suprarrenal	Red laxa de células	Catecolaminas

Fuente: Parreño. L. (2011). (p.16).

### **Insuficiencia suprarrenal**

Rica, Grau y Vela (2011), definen la insuficiencia suprarrenal como: “la incapacidad de la glándula para mantener una secreción hormonal adecuada no solo en situación basal sino también en situaciones de estrés” (p. 166).

Por otra parte, Charmandari, Nicolaidis y Chrousos (2014) explican: “La insuficiencia suprarrenal es la manifestación clínica de la producción o acción deficiente de los glucocorticoides, con o sin deficiencia también en mineralocorticoides y andrógenos suprarrenales” (p. 2152).

Es decir, la disminución de los glucocorticoides y mineralocorticoides en el organismo se da porque este no los produce o porque esta producción es muy disminuida para el adecuado funcionamiento del cuerpo. Es decir, se necesita una sustitución de mineralocorticoides y corticosteroides que permitan que el cuerpo continúe con sus funciones normales; la incorporación de estas sustancias permitirá que se continúe con el ciclo normal de funcionamiento de sistema endocrino.

Además, se puede entender que la insuficiencia suprarrenal es una enfermedad de cuidado, en la cual, si no se toma el debido control, puede generar la muerte del paciente debido a las alteraciones del eje hipotálamo-hipofisiario, la cual se produce por un déficit considerable de la actividad y producción de glucocorticoides en el cuerpo, existiendo o no una disminución de mineralocorticoides y andrógenos suprarrenales. (Charmandari, Nicolaidis, Chrouso.2015) (párr. 1).

Dicha patología se suele desarrollar en el paciente dependiendo del tipo de ausencia de hormona que esté presente, ya sea una ausencia total de secreción de hormonas o por una disminución de las mismas; dependiendo de esto este tipo de patología se presenta de dos maneras, principalmente como lo son la insuficiencia suprarrenal primaria y la secundaria, las cuales se explicarán más a fondo a continuación.

### **Tipos de insuficiencia suprarrenal**

Fernández, Bernabéu, Guillín y Casanueva (2016) mencionan que la insuficiencia suprarrenal se divide en dos tipos, los cuales son:

#### **Insuficiencia suprarrenal primaria**

También llamada enfermedad de Addison, se caracteriza por un déficit en la producción de todas las hormonas esteroideogénicas, incluyendo el déficit de mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos. (p. 776).

En la siguiente tabla se puede observar algunas de las principales causas de que se genere una insuficiencia suprarrenal primaria; es decir, la ausencia absoluta o temporal de mineralcorticoides y glucocorticoides.

**Tabla 2. Causas de insuficiencia suprarrenal primaria**

<p><b>Autoinmune</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome poliglandular autoinmune</li> </ul> <p>1 y 2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esporádica</li> </ul>
<p><b>Infecciosa</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Micobacterias: tuberculosis</li> <li>• Vírica: Citomegalovirus</li> </ul> <p>VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fúngica: Histoplasmosis</li> </ul> <p>Blastomicosis</p>
<p><b>Enfermedades de depósito</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiloidosis</li> <li>• Hemocromatosis</li> <li>• Sarcoidosis</li> </ul>

<b>Hemorragias</b> <b>o</b> <b>infartos suprarrenales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis meningococemia</li> <li>• Anticoagulantes</li> </ul>
<b>Yatrógenas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suprarrenalectomía quirúrgica bilateral</li> <li>• Suspensión brusca del tratamiento con glucocorticoides</li> </ul>
<b>Neoplasias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melanomas, colon, mama, pulmón, linfomas</li> </ul>
<b>Congénitas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperplasia o hipoplasia suprarrenal congénita</li> </ul>
<b>Fármacos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ketoconazol, fluconazol, fenitoína, barbitúricos</li> </ul>
<b>ACTH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormona adenocorticotrópica</li> <li>• Virus de inmunodeficiencia adquirida</li> </ul>

Fuente: Fernández, Bernabéu, Guillín y Casanueva. (2016).

### **Insuficiencia suprarrenal secundaria**

Producto de un déficit es de glucocorticoides y andrógenos, debido a la falta de estimulación por la hormona adrenocorticotropa, conservándose intacta la producción de mineralocorticoides, debido a que la regulación de la síntesis de mineralocorticoides es independiente de la ACTH y está gestionada por el sistema renina-angiotensina-aldosterona. (p. 776).

Algunas de las causas que pueden producir el desarrollo de una insuficiencia suprarrenal secundaria se muestran en la siguiente tabla:

**Tabla 3. Causas de insuficiencia suprarrenal secundaria**

<b>Tratamientos farmacológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoides exógenos</li> </ul>
<b>Hipopituitarismo</b>	
<b>Resección selectiva del tumor hipofisario productor de ACTH</b>	
<b>Apoplejía hipofisaria</b>	
<b>Síndrome de Sheehan</b>	
<b>Enfermedades granulomatosas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Tuberculosis</li> <li>• Irradiación hipofisaria</li> </ul>
<b>Déficit aislado de ACTH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopático</li> <li>• Genético</li> <li>• Hipofisítis linfocitaria</li> </ul>

**Fuente:** Aulinas, Casanueva, Goñi (2012). (párr. 3).

Se pueden observar, según las tablas 1 y 2, que la insuficiencia suprarrenal primaria presenta muchas situaciones por las cuales el paciente podría desarrollarla, causas que muchas veces el paciente desconoce; mientras que la insuficiencia suprarrenal secundaria presenta menos causas que la puedan generar; sin embargo, se puede observar que el uso de los glucocorticoides en exceso podría generar una insuficiencia tipo dos; es por esto que los tratamientos farmacológicos deben mantener una farmacovigilancia, con el fin de evitarle sobredosis al paciente.

Ambos tipos de insuficiencia suprarrenal se deben a que el cuerpo presenta una incidencia disminuida de corticoesteroides; sin embargo, se puede observar que en la insuficiencia suprarrenal secundaria la presencia de mineralcorticoides se encuentra normal sin alteraciones; no obstante, se presenta una disminución por la falta de estimulación, mientras que en la primaria las glándulas cesan por completo la producción de este tipo de hormonas.

Como se observa en la tabla anterior, existen muchas causas que le podrían generar al paciente una insuficiencia primaria, inclusive acciones y patologías que no suelen relacionarse con el sistema endocrino, lo cual hace que sea más común que se

genere una ausencia total de esteroides, mientras que una ausencia de la estimulación de las glándulas y, con ello, la producción de esteroides, resulta ser menos probable a desarrollarse en los pacientes.

Se puede decir que para el paciente resulta ser más complicado, en cuanto a cuidados y daños para la salud, el desarrollo de una insuficiencia suprarrenal primaria, ya que necesitaría una sustitución completa de las sustancias que estas glándulas se encargan de producir, mientras que para una insuficiencia suprarrenal secundaria se le podría realizar una estimulación de las glándulas como un tratamiento alternativo, sin necesidad de mucho medicamento.

### **Principales síntomas**

Cuando se presenta una insuficiencia suprarrenal puede suceder que los pacientes no lo logren detectar a tiempo, por causa de un desconocimiento de los síntomas que indican un desarrollo en dicha patología.

Araya (2013) menciona:

Los pacientes que comienzan a desarrollar una insuficiencia suprarrenal inician con síntomas y signos muy inespecíficos, lo que complica más su diagnóstico, como lo son: baja de peso, dolor abdominal, náusea, vómitos, diarrea, síntomas de hipoglicemia e hipotensión ortostática; junto a estos síntomas en muchos casos se unen otras que son más característicos de dicha patología, como lo suelen ser: hiperpigmentación de piel, pliegues y mucosas, melanoplaquias, astenia y avidez por la sal. (p. 772).

Es de suma importancia que se conozcan estos síntomas; tanto la insuficiencia suprarrenal primaria como secundaria comparten estos síntomas, por lo cual se deben identificar síntomas más específicos para lograr determinar en sí de qué tipo de insuficiencia se trata; esto para que en el momento en el que el paciente muestre al menos dos de estos síntomas, se empiece a desarrollar el tratamiento y las pruebas de diagnóstico que permitan obtener un resultado rápido para empezar la terapia farmacológica.

Según el Instituto de Diabetes y enfermedades digestivas y renales, el desarrollo de los síntomas de la insuficiencia suprarrenal se da en avances muy pequeños, los

cuales se pueden iniciar fatiga, debilidad muscular, disminución del apetito y pérdida de peso, mientras que otras personas desarrollan náuseas, vómitos y diarrea. (párr. 9).

Pero, además de presentar los síntomas anteriormente descritos, existen pacientes que van a presentar avances más progresivos, como lo pueden ser dolores en músculos y articulaciones, presión arterial baja que causa mareos al pararse, antojos de sal, debido al desequilibrio que se produce en el cuerpo entre la sal y el agua, y menstruaciones irregulares en la mujer. (párr. 9).

Para lograr determinar y clasificar el tipo de insuficiencia que presenta el paciente, Arteaga describe los efectos específicos que muestra cada tipo de insuficiencia, los cuales son:

“Insuficiencia suprarrenal primaria: va a presentar específicamente: hipotensión ortostática, hiponatremia, hipercalcemia, acidosis, hiperpigmentación, mientras que la insuficiencia suprarrenal secundaria desarrolla específicamente: amenorrea, hipogonadismo, hipotiroidismo secundario, cefalea, síntomas visuales y diabetes insípida”. (p. 66).

## **Diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal**

El paciente con insuficiencia suprarrenal no suele detectarse rápidamente con sus síntomas; en muchos casos se considera que se trata de síntomas pasajeros y no se tratan adecuadamente hasta que el paciente llega a correr un gran riesgo, y el diagnóstico de esta patología resulta ser de suma importancia.

Charmandari, Nicolaidis, Chrousos (2015) mencionan que, para lograr diagnosticar a un paciente con insuficiencia suprarrenal, es primordial que se confirmen tres puntos para poder dar el diagnóstico, los cuales son:

- Se debe presentar una secreción considerablemente baja de cortisol.
- Se debe conocer la diferencia entre los tipos de insuficiencia que existen, para poder diagnosticar específicamente qué tipo de ausencia hormonal presenta el paciente.

- Se deben conocer e identificar las características patológicas que pueda presentar el paciente, así como otros datos considerables para lograr identificar si se puede tratar o no de una insuficiencia suprarrenal. (párr. 44).

Sin importar la causa que esté generando la insuficiencia suprarrenal, el primer dato que se debe tener asegurado para poder diagnosticarla es que debe existir un secreción o producción inapropiada o disminuida del cortisol. En la actualidad la mayor parte de las pruebas de estimulación hormonal permite determinar la producción de cortisol por parte de las glándulas suprarrenales.

El cortisol liberado por las glándulas suprarrenales tiene un valor límite para considerarse normal o disminuido; para determinar esto existen técnicas que permiten detectar el nivel de cortisol que genera el paciente, y estas pruebas se deben realizar en horas de la mañana, ya que es donde hay mayor producción de cortisol.

Charmandari, Nicolaidis, Chrousos. G. (2015) explican dos de las pruebas, por medio de las cuales se puede determinar una insuficiencia suprarrenal en el paciente, las cuales son:

### **Muestra de cortisol en sangre**

“En las personas sanas, las concentraciones séricas de cortisol son más elevadas en la mañana temprano, aproximadamente de (100–200 µg/L). Una concentración sérica de cortisol baja (<30 µg/L) en una muestra de sangre a la mañana temprano es un fuerte indicador de Insuficiencia suprarrenal” (párr. 44).

### **Muestra de cortisol en saliva**

“ La concentración de cortisol salival >5,8 µg/L a las 08:00 horas excluye la insuficiencia suprarrenal, mientras que un valor <1,8 µg/L indica una alta probabilidad de insuficiencia suprarrenal” (párr. 45).

Pese a que estas dos pruebas mencionadas anteriormente son sumamente prácticas y van a brindar un valor determinado de cortisol, para poder determinar la presencia de una insuficiencia suprarrenal en el paciente, la prueba que está registrada como autorizada o admitida para dar un criterio válido de enfermedad es únicamente la de cortisol en sangre; la de saliva se puede utilizar como un segundo diagnóstico, para corroborar los resultados de la prueba en sangre, mas, sin embargo. no como una prueba única y absoluta.

Araya (2013) menciona que se podría utilizar para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal el cortisol basal; sin embargo, explica que no se puede utilizar como un diagnóstico único, y esto lo menciona de la siguiente manera: “ la medición del cortisol basal no suele ser un parámetro útil salvo cuando se encuentra bajo 3 µg/dl o bajo 15 µg/dl en situaciones de estrés importantes” (p. 772).

Esta prueba se podría considerar importante solo en los casos donde se presenta un nivel de estrés elevado, debido a que en situaciones del mismo se tiende a liberar mayor porcentaje de cortisol fisiológico, lo cual no sería normal que se encuentre disminuido, y en esos casos sí sería totalmente necesario realizar la prueba sanguínea para confirmar la sospecha.

## **Prevalencia**

La insuficiencia suprarrenal no suele ser una enfermedad que se presente muy seguido en los pacientes; por el contrario, son muy pocos los casos que se desarrollan, lo cual ha implicado que no se haya investigado mucho acerca del tema y que muchas veces su tratamiento sustitutivo sea administrado muy tarde; es decir, cuando ya la enfermedad ha avanzado considerablemente.

Como manifiestan Fernández, Bernabeub, Guillín y Casanueva (2016), la insuficiencia suprarrenal idiopática: ‘Es una enfermedad con una prevalencia baja, habiéndose estimado en nuestro medio entre 30 y 60 casos por cada millón de habitantes, con una incidencia anual de un caso por cada cien mil habitantes’’. (p. 776).

Es decir, esta patología no suele desarrollarse tan comúnmente en la sociedad, además de que en la insuficiencia suprarrenal idiopática no se conoce una causa específica del motivo por el cual se genera, lo cual implica un desafío para la sociedad para desarrollar un tratamiento para una patología con tan poca incidencia.

Fernández, Bernabeub, Guillín y Casanueva (2016 explican que la insuficiencia suprarrenal idiopática: ‘Afecta a personas de cualquier edad, aunque se ha descrito un pico de incidencia en la cuarta y quinta década de la vida y, al igual que la mayoría de la patología endocrina, tiene una predilección por el sexo femenino’. (p. 776).

A pesar de que se explica que suele desarrollarse en estas edades, y en la mayoría de casos en el sexo femenino, debido a los descontrolados hormonales que se generan a partir de esta edad, se debe conocer más sobre esta patología y sus

complicaciones, las cuales, si no se lleva un adecuado tratamiento, le pueden traer graves consecuencias al paciente; esto es con el fin de brindarle al paciente una estabilidad tanto de salud como emocional, al ser diagnosticado con insuficiencia suprarrenal.

### **Complicaciones**

Se pueden conocer ciertas complicaciones que pueden producirse al desarrollarse una insuficiencia suprarrenal; es decir, como un efecto secundario de la patología o por causa del uso de corticoesteroides como su tratamiento.

Araya. (2013) complementa: ‘‘utilización de una dosis de sustitución de hidrocortisona de 30 mg/día o mayor, presentaban una disminución de la densidad mineral o sea comparados con controles, principalmente en las mujeres postmenopáusica’’. (p. 773).

Lo anteriormente mencionado, Araya (2013) lo complementa explicando: ‘‘En diversos estudios se ha descrito que más de la mitad de los pacientes que presentan insuficiencia suprarrenal autoinmune pueden llegar a desarrollar un síndrome

poliglandular autoinmune tipo 2, en el cual se asocian enfermedad de Addison, tiroiditis crónica y en alrededor del 50% de los casos, diabetes tipo 1” (p. 772).

Resulta ser preocupante, tanto para el paciente como para los familiares, conocer que se presenta un riesgo por el consumo de tratamientos para patología, lo que podría generar una mala adición del tratamiento por parte del paciente y, al mismo tiempo, esto produciría un aumento en la prevalencia de la enfermedad y una disminución de la calidad de vida del paciente.

### **Tratamiento farmacológico**

Al diagnosticar una patología, inmediatamente se debe empezar un tratamiento farmacológico que le permita al paciente una mejor calidad de vida; por esto se toman en cuenta distintos criterios de autores sobre cómo tratar y mantener el cuidado de un paciente con insuficiencia suprarrenal.

Se puede observar que los autores Miralles, J. y De Leiva, A. (2001) presentaban un listado para tratar la insuficiencia suprarrenal primaria, iniciar con una

terapia sustitutiva de sueros para evitar la pérdida de sodio, utilizando suero salino isotónico más 50 gramos de glucosa; como segundo tratamiento se debe dar una administración del remplazo de hormonas, iniciando con hidrocortisona en el primer día en dosis altas de 100 mg, siguiendo el día dos con el mismo fármaco pero en dosis de 50 mg, y a partir del tercer día administrar hidrocortisona pero en dosis de 20 mg al día. (p. 164).

Araya (2013), en referencia a los tratamientos para insuficiencia suprarrenal primaria, explica lo siguiente.

Se deben sustituir cortisol y mineralocorticoides. La sustitución de andrógenos como la dehidroepiandrosterona (DHEA), se ha preconizado principalmente para mejorar la calidad de vida, sobre todo en mujeres, aumentando fuerza muscular, libido y densidad mineral ósea (DMO) pero, hasta ahora, los resultados no han sido concluyentes y no se recomienda ampliamente su uso por la falta de un preparado farmacéutico con calidad certificada. (p. 773).

Es por esta causa y las que se mencionan anteriormente, donde se explican los tipos de insuficiencia suprarrenal, que se necesita, como tratamiento principal, el uso de mineralcorticoides y glucocorticoides como primera elección de tratamiento farmacológico.

El objetivo principal del tratamiento con glucocorticoides en estos casos será brindarle y asegurarle al paciente un adecuado nivel de hormonas, para permitirle el desarrollo adecuado de las funciones que realizan las sustancias secretadas por las glándulas suprarrenales. (Diario de endocrinología clínica y metabolismo. (párr. 10).

## **Glucocorticoides**

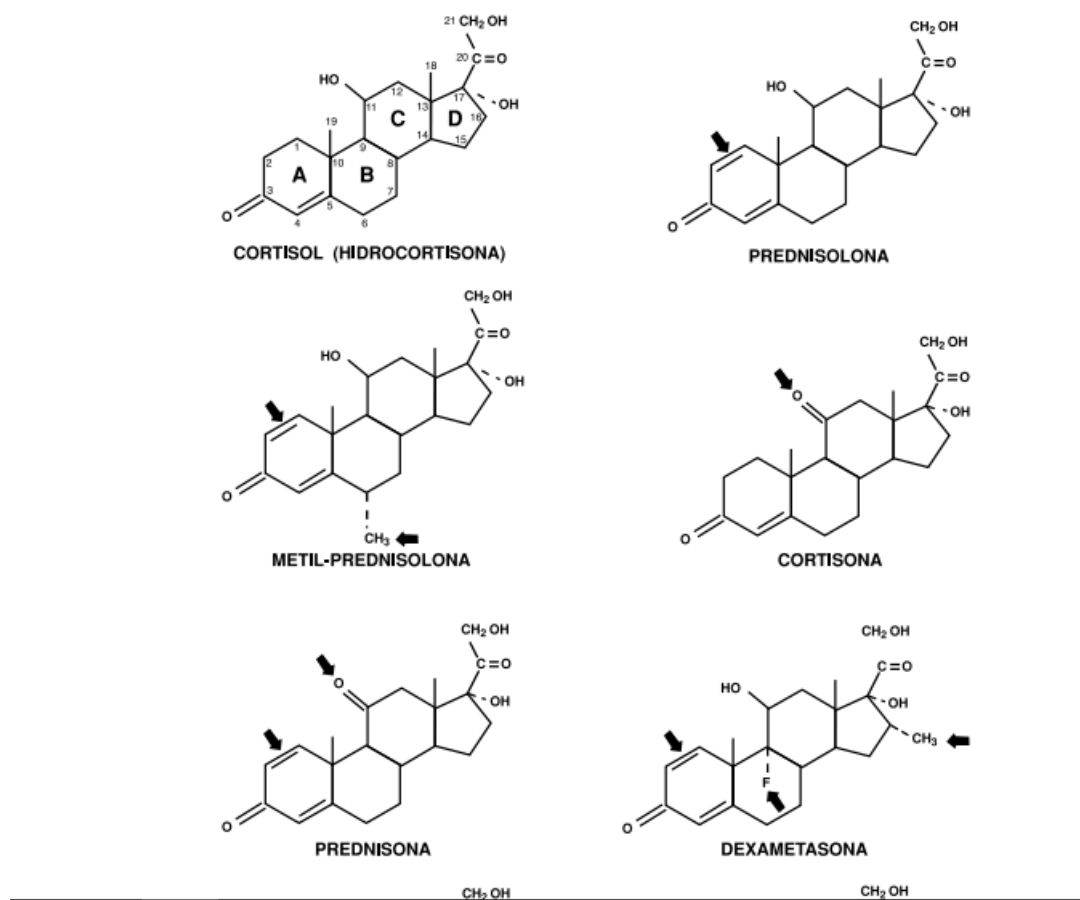
Para administrar una terapia farmacológica se debe conocer a fondo el medicamento o grupos de medicamentos que se van a administrar, tanto una explicación biológica como a nivel químico para conocer la manera en la que actuará este medicamento con el organismo.

Miralles.J. y De Leiva.A.*et al.* (2001) afirman, acerca de la estructura química de los esteroides generados por la corteza, lo siguiente:

Los esteroides gonadales y corticosuprarrenales son de tres tipos: los esteroides C21; los esteroides C19 y los esteroides C18. La corteza suprarrenal secreta de manera predominante esteroides C21 y C19 y la mayor parte de estos últimos tiene un grupo ceto en posición 17, por lo cual han sido llamados 17-cetoesteroides. A excepción de los demás esteroides mencionados, los esteroides C21 secretados por las glándulas suprarrenales tienen actividad tanto mineralocorticoide como glucocorticoide por igual. (p. 359).

Bruno. (s.f.), acerca de este tema explica: “Los glucocorticoides son moléculas de 21 átomos de carbono derivados de la estructura básica fundamental del ciclo-pentano-perhidrofenantreno. Todas las hormonas esteroides son sintetizadas en el organismo a partir del colesterol y tienen una configuración estructural de cuatro anillos interconectados (A, B, C y D)”. (p. 4).

### Ilustración 3. Estructura de los glucocorticoides



Fuente: Bruno, O. (s.f.). Corticoideoterapia.

En la figura anterior se muestran las estructuras de los principales glucocorticoides estudiados. Como lo explica el autor, estos provienen de una molécula base que es el colesterol y se realizan ciertas variaciones que permiten la actividad farmacológica de cada uno en específico.

Serra, Roganovich y Rizzo (2012) analizan el grupo de glucocorticoides desde una perspectiva más clínica y explican que: ‘‘Los glucocorticoides o corticosteroides son fármacos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores derivados del cortisol o hidrocortisona, hormona producida por la corteza adrenal’’ (p. 158).

Es de gran importancia conocer cómo el cuerpo se encarga de metabolizar los glucocorticoides administrados y luego proceder a la excreción de los mismos; para esto Barrett.K., Barman.S., Boitano.S. et al. (2013) explican que el hígado es el órgano encargado de metabolizar el cortisol, y es este mismo órgano quien se encarga de generar el catabolismo de este grupo farmacológico.

Igualmente, estos autores mencionan:

Gran parte del cortisol es reducido a la forma de dihidrocortisol y después a tetrahidrocortisol, para ser conjugado con ácido glucurónico. El sistema de glucuronil transferasa encargado de tal conversión también cataliza la formación de los glucurónidos de bilirrubina, así como diversas hormonas y fármacos. Se conocen, como mínimo,

dos formas de dicha enzima. El tipo 1 cataliza la conversión de cortisol en cortisona y la reacción inversa, aunque actúa fundamentalmente como reductasa, con formación de cortisol a partir de la corticoesterona. El tipo 2 cataliza casi de manera exclusiva la conversión unidireccional de cortisol en cortisona. (p. 363).

Así se explica la principal indicación que tiene este grupo de fármacos; sin embargo, se explica de dónde son derivados, y es ahí donde se entiende por qué son utilizados en la deficiencia de ellos mismos dentro del organismo; para conocer bien este grupo farmacológico es necesario entender el mecanismo de acción que permite realizar la sustitución necesaria en el organismo.

### **Mecanismo de acción**

Para administrar un fármaco es necesario conocer la manera en la que este va a actuar sobre el propio organismo, y su punto de acción para la patología correspondiente.

Barrett, Barman, Boitano. *et al* (2013) mencionan:

Cuando el fármaco es administrado este llega a la circulación rápidamente, en este momento el cortisol es unido a la globulina transcortina o globulina transportadora de corticoesteroide CBG, este tipo de medicamento no presenta unión a albúmina, pero sí a la corticosterona en un menor grado, el cortisol circula en sangre de 60 a 90 min, mientras que la corticoesterona circula alrededor de 50 min. (p. 362).

Los esteroides van a actuar de manera distinta dependiendo de si son glucocorticoides o mineralcorticoides. A pesar de ser derivados de la misma zona de la glándula suprarrenal, en ocasiones suelen desarrollar distintas actividades y, debido a esto, tienen ciertos receptores de acción que no se comparten; es decir, que son

propios ya sea de glucocorticoides (cortisol o cortisona) o de mineralcorticoides (aldosterona).

Serra, Roganovich y Rizzo (2012) comentan sobre el mecanismo de acción de los glucocorticoides lo siguiente:

A los glucocorticoides suelen atribuírseles dos mecanismos: uno genómico, lento, con latencia y persistencia del efecto por horas-meses, y otro no genómico, rápido, de inicio y persistencia fugaces. El primero se debe a proteínas modificadoras de la transcripción génica pertenecientes a la súper familia de receptores nucleares; el segundo a moléculas diferentes poco caracterizadas. (p. 160).

Es decir, los glucocorticoides presentan dos maneras de actuar: están los de acción rápida; es decir, se administra el medicamento y se realiza la acción en cierto tiempo específico; en estos fármacos se deben repetir dosis cada cierto periodo de tiempo para obtener la dosis de mantenimiento, mientras que existen los de acción

prolongada; es decir, aquellos que solo se administran una vez al día, y su liberación es continua en las dosis adecuadas para mantener el equilibrio adecuado.

Para explicar cómo actúan los mineralcorticoides, los autores Barrett.K., Barman.S., Boitano.S. *et al.* expresan:

La aldosterona se une a un receptor citoplásmico y el complejo receptor/hormona se desplaza al núcleo, en el cual altera la transcripción de los mRNA; ello a su vez, incrementa la producción de proteínas que alteran la función celular. Las proteínas estimuladas por la aldosterona tienen dos efectos: uno rápido, que aumenta la actividad de los conductos epiteliales de sodio, al aumentar su inserción en la membrana celular a partir del fondo común citoplásmico; y otro más lento, que intensifica la síntesis de dichos conductos. (p. 370).

En la imagen siguiente se puede observar un listado que presenta los nombres de cada receptor, tanto para mineralcorticoides como para glucocorticoides;

dependiendo de estos sitios de acción el fármaco va a presentar mayor acción por un grupo específico o por ambos.

#### Ilustración 4. Receptores de Glucocorticoides y mineralcorticoides

Receptor mineralocorticoide (MR)	Receptor glucocorticoide (GR)
Proteína 984 aa, pm 107 kDa, 2 isoformas: MR-A y MR-B (la B tiene 15 aa en el extremo N terminal por diferente promotor)	Proteína de 777 aa, pm 94 kDa, 2 isoformas: GR- $\alpha$ y GR- $\beta$ (difieren en exón 9, la $\beta$ tiene 15 aa menos en el extremo C terminal)*
Gen codificante NR3C2 en 4q31.1	Gen codificante NR3C1 en 5q31-32
Alta afinidad (Kd = 0.5-2 nM)	Baja afinidad (Kd = 10-20 nM)
<i>Ligandos endógenos:</i> Aldosterona, cortisol y corticosterona	<i>Ligandos endógenos:</i> Cortisol y corticosterona
<i>Agonista:</i> Fludrocortisona	<i>Agonista:</i> Dexametasona
<i>Antagonista:</i> Espironolactona	<i>Antagonista:</i> Mifepristona
Ubicación restringida: Tejidos de recuperación de Na <sup>+</sup> (TCD, colon, glándulas salivales) SNG (cortezas límbicas e hipotálamo)	Ubicación amplia en todos los tejidos
Ocupado casi todo (90%) a bajas concentraciones	Ocupado al pico matinal (30%) y casi todo (90-95%) bajo estrés

Fuente: Serra, Roganovich y Rizzo. (2012). (pp. 160,161).

La imagen anterior muestra los diferentes tipos de receptores para glucocorticoides según sea su acción; en muchos casos, si el fármaco actúa en otro lugar no debido, se pueden generar los efectos no deseados, los cuales es necesarios conocerlos antes de administrar un tratamiento farmacológico.

## **Efectos secundarios**

En el estudio realizado por Arteaga, J. (N.F.), explica, por medio de una imagen, los principales síntomas que se pueden dar con el uso de glucocorticoides para la insuficiencia suprarrenal; el autor menciona que tanto la insuficiencia primaria como secundaria pueden desarrollar debilidad, anorexia, náuseas, fatiga, mareos, depresión, confusión, anemia leve, linfocitos, entre otros, mientras que el autor también especifica y divide los síntomas de acuerdo con los tipos de insuficiencia suprarrenal en estudio. (p. 66).

Complementarios a estos síntomas, los autores Barrett.K., Barman.S., Boitano.S. *et al.* (2013) agregan que los pacientes pueden empezar a presentar aceleraciones en los ritmos electroencefalográficos básicos, psicosis, tóxicos evidentes y hasta síntomas mentales (p. 367).

Pero además de que el paciente presenta síntomas antes de consumir su tratamiento adecuado, el paciente corre el riesgo de sufrir otros síntomas tras la

administración de glucocorticoides, los cuales, a pesar de saber la efectividad que van a tener en insuficiencia suprarrenal, tienden a generar como efecto secundario la osteoporosis; en estos casos Machado, J., Alzate, V., Mondragón, A. et al. (2013) mencionan al respecto:

“La ingesta crónica de corticoides puede producir osteoporosis, se estima que más del 50% de pacientes que reciben tratamiento con corticoides presentan riesgo de osteoporosis y menos del 25% de estos pacientes reciben algún tipo de prevención farmacológica”. (párr. 3).

Es decir, que aún no se considera la importancia que implicaría administrar los tratamientos para insuficiencia suprarrenal con un fármaco, que aporte el calcio y vitamina D necesarios, para evitar quebraduras que generan mayores gastos, tanto para el paciente como para el hospital donde será tratado.

A pesar de que se conoce que la terapia primaria para insuficiencia suprarrenal será con glucocorticoides, se ha observado que existen opciones alternativas para un futuro que le brinden al paciente una mayor facilidad de su administración.

## **Terapias alternativas**

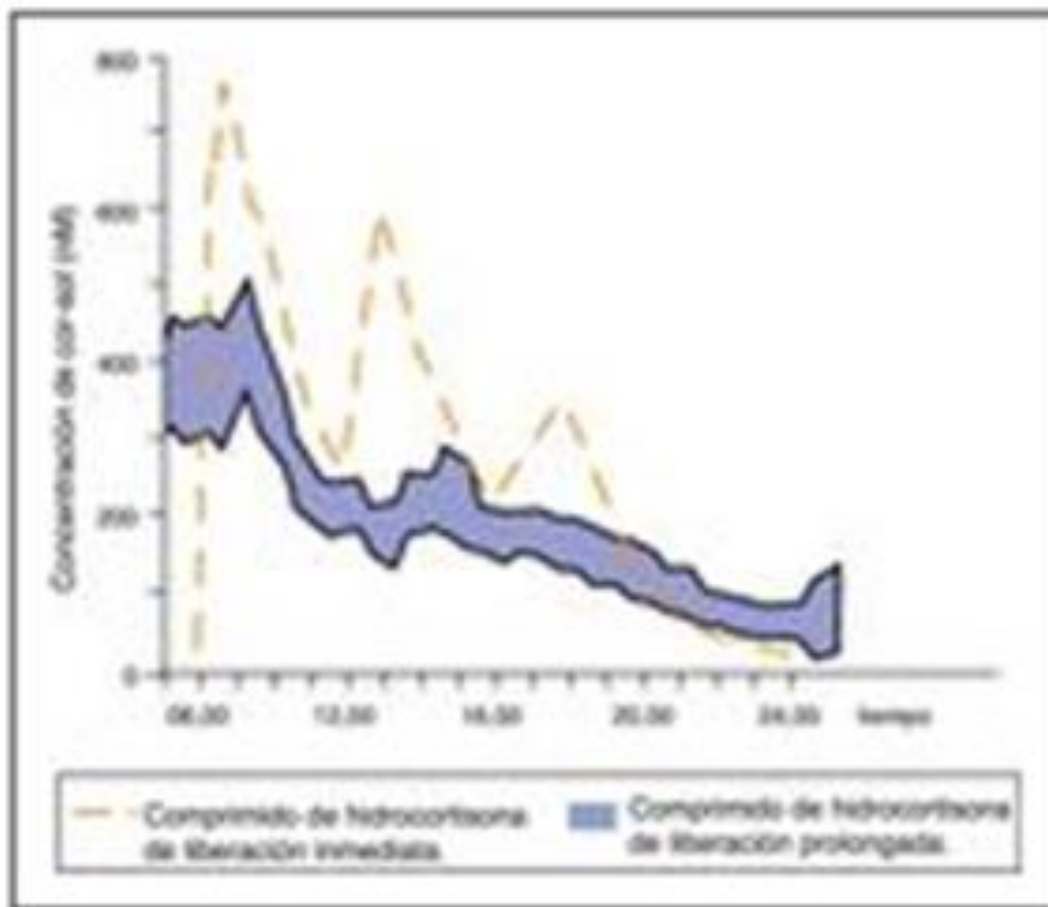
A los ya conocidos tratamiento con glucocorticoides para insuficiencia suprarrenal, conforme pasa el tiempo se va evolucionando en buscar cada día terapias alternativas y diferentes que muestren mayor bienestar para el paciente enfermo.

Aulina, Casanueva, Goñi, et al. (2012) explican que se ha desarrollado una nueva fórmula de hidrocortisona en tabletas de acción retardada; es decir, con una liberación modificada, que permite reproducir mucho mejor el perfil fisiológico de cortisol mediante una única toma diaria del fármaco, logrando que el paciente mantenga en una sola dosis su nivel necesario de glucocorticoide. (párr. 25).

Esta evolución de medicamento permitiría una mejor adhesión del tratamiento por parte del paciente, ya que al ser el fármaco que se administra comúnmente de vida media corta, se necesita administrar más veces al día, lo que puede producir que el paciente tenga olvidos en las dosis, mientras que las terapias alternativas farmacológicas de consumo diario permitirían que esos olvidos no se prolonguen, y la

adhesión del tratamiento sería mucho mejor ,y el paciente obtendría un mejor avance de su salud, así como su comodidad.

**Ilustración 5. Representación de la hidrocortisona de acción prolongada**



Fuente: Aulinas, Casanueva, Goñi (2012) (párr.38).

Como se muestra en la imagen, la producción de una hidrocortisona de acción prolongada sería de gran ayuda para el paciente, por ser una sola dosis la que se deba administrar y, además de esto, como se observa en la imagen, esta única dosis es lo más similar a la producción de cortisol fisiológico, ya que se puede observar el pico más alto en horas de la noche, y la producción va disminuyendo hasta que se vuelva a generar el nuevo pico el día siguiente.

Además de necesitar en terapia farmacológica, el paciente debe presentar una terapia no farmacológica sustituta que le brinde una mejor calidad y disfrute de la vida diaria.

Respecto a esto Arteaga, J. (N.F.) ve como una terapia sustitutiva: “La restitución de sodio y líquidos, así como el uso de soluciones dextrosadas cuando haya hipoglucemia asociada, constituyen la base del tratamiento”. (p. 69).

Tanto la sustitución de líquidos, como un nivel de vida tranquilo que permita que el estrés no se vea alterado para evitar un problema y complicación con la producción de cortisol. le pueden brindar al paciente una mejor calidad de vida, permitiendo que el portar una insuficiencia suprarrenal no sea un impedimento para que él desarrolle su vida de manera normal.

### **CAPÍTULO III. MARCO MEDODOLÓGICO**

En el siguiente capítulo se analizará la estructura que presenta dicha investigación; es decir, los puntos necesarios a considerar para poder desarrollarla, así como el tipo de investigación a realizar, además de que se explicará de dónde se obtuvieron las fuentes de información necesarias para dicho desarrollo.

#### **Enfoque**

La siguiente investigación presenta un enfoque cualitativo, en el cual, según Hernández, Fernández y Baptista (2014), dicha investigación posee ciertas características, y la que mejor se adapta a la investigación es que: “se plantea un problema, pero no se sigue un proceso definido” (p. 8). Dicho problema se plantea y se desarrolla por medio del análisis de la terapia farmacológica con glucocorticoides en insuficiencia suprarrenal idiopática, basado en eficacia y bioseguridad, en pacientes mayores de 40 años.

## **Diseño**

La investigación siguiente se podrá elaborar por medio de una revisión bibliográfica con un diseño fenomenológico. Hernández, Fernández y Baptista (2014) mencionan que en este tipo de investigación fenomenológica se identifica el fenómeno y luego se recopilan datos de las personas que lo han experimentado, para finalmente desarrollar una descripción compartida de la esencia de la experiencia para todos los participantes -lo que vivenciaron y de qué forma lo hicieron-. (p. 493).

Es decir, se toman en cuenta los criterios de los autores investigados, así como el razonamiento del autor de la nueva investigación, basada en la terapia farmacológica con glucocorticoides en insuficiencia suprarrenal idiopática, con base en eficacia y bioseguridad, en pacientes mayores de 40 años.

## **Fuentes de información**

Para el desarrollo de la presente investigación se realizó la recolección de información por medio de bases de datos electrónicas tales como: PUBMED,

BINASS, EBSCO, SCIELO, así como bibliotecas de universidades nacionales como: Universidad de Costa Rica y la Universidad Internacional de las Américas. Por el momento se cuenta con 7 antecedentes internacionales; entre ellos artículos científicos y tesis con un antecedente nacional.

### **Criterios de Inclusión y Exclusión**

Para elaborar la siguiente investigación se utilizaron artículos científicos, estudios clínicos, tesis, tesinas que posean las siguientes características:

Insuficiencia suprarrenal idiopática.

Tipos de insuficiencia suprarrenal.

Características principales.

Corticoesteroides.

Terapias alternativas.

Que se encontraran dentro del periodo de años 2012 al 2017.

Los criterios de exclusión comprenden todas las referencias bibliográficas que no contengan los temas mencionados anteriormente, o que se encuentran entre un período mayor a diez años.

### **Categorías de análisis**

En esta sección se presentan las diferentes categorías tomadas en cuenta para la investigación, según los objetivos planteados.

**Tabla 4. Categorías de análisis**

<b>Categorías de Análisis</b>	<b>Definición Conceptual</b>
Insuficiencia suprarrenal	“Manifestación clínica de la producción o acción deficiente de los glucocorticoides, con o sin deficiencia también en mineralocorticoides y andrógenos suprarrenales’’, Charmandari, Nicolaidis y Chrousos, 2014. (p. 2152).

Glucocorticoides	Fármacos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores derivados del cortisol o hidrocortisona, hormona producida por la corteza adrenal.  Serra, Roganovich y Rizzo. (2012). (p. 158).
Eficacia	Qué tanto un medicamento va a actuar adecuadamente para una patología específica.
Bioseguridad	Que el medicamento no produzca efectos secundarios para el paciente.
Reacciones adversas	Efecto contrario al deseado al aplicar un medicamento.

Fuente: Elaboración propia

## **Procedimiento de recolección y análisis de datos**

Se presenta un orden y explicación de los procesos realizados para la obtención de la información utilizada en la investigación.

### **Fase I**

La información se obtuvo por medio de la búsqueda en bibliotecas, libros, bases de datos y artículos científicos; luego de obtener la búsqueda se analizan las bibliografías consultadas. Los conceptos e ideas más importantes se plantean en el marco referencial, utilizando citas textuales de los autores; de igual manera se realizan comentarios personales acerca de lo mencionado en las referencias.

### **Fase II**

Se organiza la información y se clasifica de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Para esto es necesario que se cuente con los objetivos propuestos y que sirvan como argumento en el proceso de investigación.

**Fase III**

Se ordenan los estudios de acuerdo con las categorías de análisis en los temas establecidos en la investigación.

**Fase IV**

Se valoran los datos de las referencias utilizadas, los cuales serán de importancia para elaborar los resultados y conclusiones de dicha investigación.

**Fase V**

Se analizar los documentos utilizados como referencias para elaborar los resultados.

## CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En la siguiente sección se analizarán los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica de los artículos sobre la insuficiencia suprarrenal idiopática y su tratamiento con glucocorticoides; estos resultados se ordenaron y evaluaron de acuerdo con los objetivos planteados en el capítulo I.

Con respecto al primer objetivo planteado, se evalúa la efectividad del tratamiento farmacológico con glucocorticoides en insuficiencia suprarrenal.

### **Efectividad**

Al administrar un medicamento para obtener un efecto terapéutico sobre una patología, resulta ser de suma importancia para el paciente conocer acerca de la efectividad que este le pueda brindar; es decir, qué grado de efecto le va a producir para disminuir la patología que padece, con el fin de no estar administrando un medicamento sin ningún efecto positivo sobre sí mismo.

La insuficiencia suprarrenal fue considerada una enfermedad mortal hasta que se logró obtener información y estudios acerca de la terapia farmacológica de remplazo con glucocorticoides, la cual fue expuesta por primera vez por Kendall y Reichstein hace más de 60 años; desde ese momento se pudo empezar a observar que los pacientes que padecían esta patología empezaron a aumentar su calidad de vida y su tiempo de vida. También se consideraba que la supervivencia de estos pacientes se veía disminuida, ya que en esos momentos los estudios de efectividad de glucocorticoides eran pocos o nulos; se podía decir que la supervivencia era menor al 20% en los casos presentados al año, y se vio aumentada al administrar la terapia farmacológica basada en glucocorticoides. (Erichsen, Løvås, Skinningsrud, et al. 2009). (Aulinas, A, Casanueva, Goñi. 2012).

La importancia de mejorar la vida de los pacientes que se diagnosticaron y se diagnostican hasta el día de hoy con insuficiencia suprarrenal ,al haberse llegado a descubrir la terapia farmacológica con glucocorticoides, resultó ser un gran paso para la medicina y la farmacología; de no ser así, la vida de los pacientes diagnosticados sería en vano, y se mantendría una mortalidad aumentada en cuanto a esta patología

nos referimos; de aquí podemos partir a observar los principales glucocorticoides a utilizar, en cuanto a efectividad nos referimos.

En insuficiencia suprarrenal idiopática, ya sea primaria secundaria, se utiliza hidrocortisona como primera opción, debido al potencial como mineralcorticoide que este medicamento presenta; a pesar de que su vida media no es tan larga como la prednisona, se prefiere repetir la dosis dos o tres veces al día, pero obteniendo un efecto mayor en esta patología; por el contrario, si se utilizara la prednisona como tratamiento a pesar de que la dosis sería menos repetitiva, su efecto como mineralcorticoide se encuentra disminuido, en comparación con la hidrocortisona y la cortisona, la dexametasona tiene un gran efecto como intinflamatorio; es por esto que tiene gran uso cuando se presenta inflamación en distintas zonas. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia suprarrenal, la dexametasona no se debe considerar como un buen tratamiento, debido a que no tiene efecto como mineralcorticoide, a pesar de que presenta una vida media mayor a la hidrocortisina. (Rica, Grau y Vela 2011).

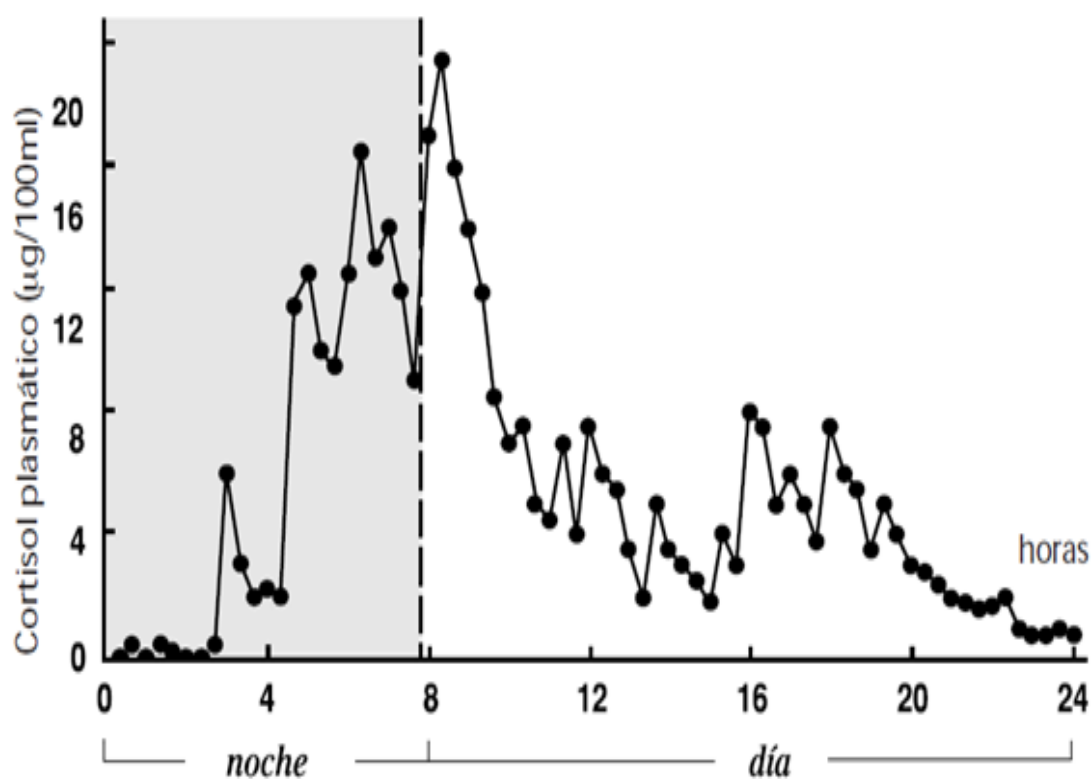
En pacientes donde la producción de glucocorticoides y mineralcorticoides se encuentra disminuida o nula, se administra hidrocortisona cada 12 horas o cada 8

horas, dependiendo del paciente y la crisis que presente, así como la manera más adecuada de simular la producción fisiológica del cortisol sano; como segunda opción está la prednisona, seguida del acetato de cortisona y la dexametasona. Se plantea también el utilizar como primera elección del tratamiento sustitutivo con glucocorticoides; de igual manera, hidrocortisona de acción corta, pero en dosis de 15 a 20 mg/día repartidos en 2-3 dosis, como se menciona; es decir, dosis más bajas y repetitivas, con el fin de lograr disminuir los efectos secundarios que se le podrían generar al paciente. (Fernández, Bernabéu, et al. 2016) (Aulinas, Casanueva, et al. 2012).

En Costa Rica, la insuficiencia suprarrenal generada por cualquiera de las causas ya mencionadas se realiza al igual que en otros países: mediante la sustitución con terapia de glucocorticoides, por medio de la administración de hidrocortisona, en una dosis oral de 10-12 mg/m<sup>2</sup> por día; sin embargo, la dosis debe ser vigilada por el médico, ya sea que se necesite aumentar o disminuir, dependiendo de las características que presente el paciente. (Wang y Chih, 2007).

Estas decisiones de tratamiento de primera elección para insuficiencia suprarrenal se pueden determinar como adecuadas cuando se realiza una evaluación farmacocinética de la hidrocortisona administrada en tres dosis, para justificar que sea elegido como tratamiento principal y una evaluación y comparación con el cortisol que produce un paciente sano, como se observa en la siguiente imagen.

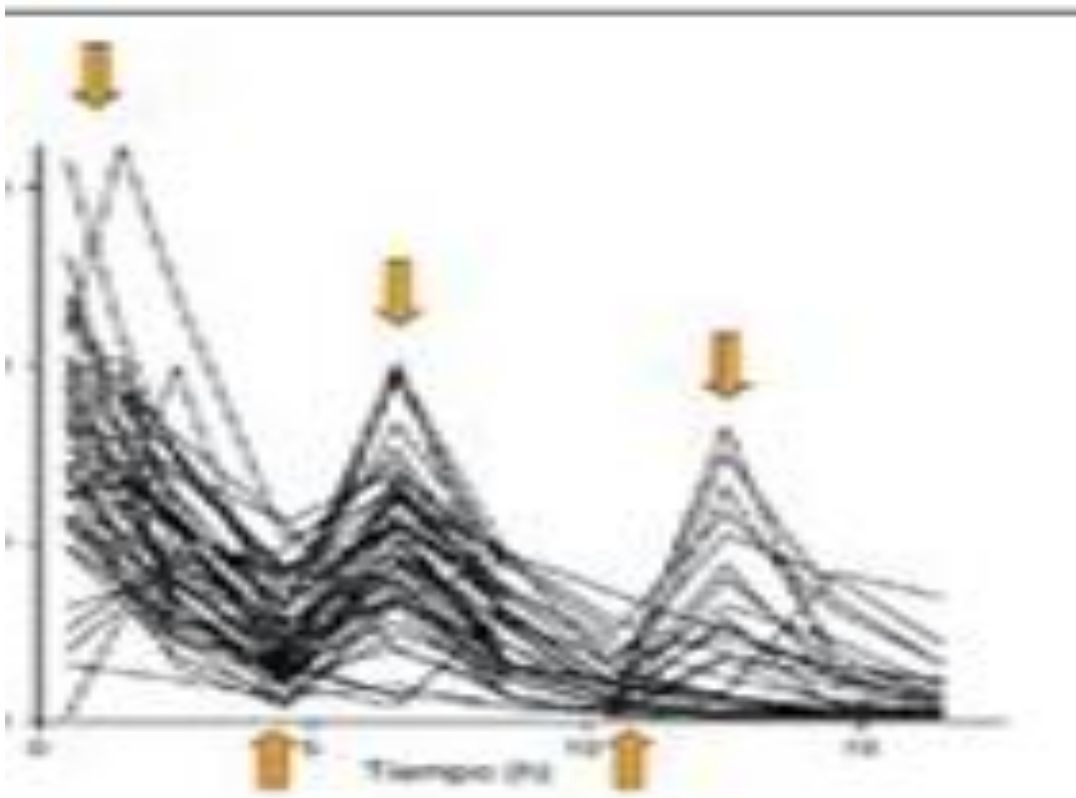
### Ilustración 6. Producción de cortisol durante el día en paciente sano



Fuente: Bruno. O. (N.F). Corticoideoterapia (p. 5).

Como se observa en esta ilustración, la producción mayor de cortisol se da entre las últimas horas de la noche y las primeras de la mañana, siendo su mayor pico cerca de las 8 a.m.; es por esto que se considera mejor la administración del fármaco en la noche, para que inicie su efecto en horas parecidas, obteniendo la concentración similar a la que se genera en pacientes sanos; es por esto que si lo comparamos con la administración de tres dosis de hidrocortisona durante el día, podremos observar una similitud y una concentración de cortisol en el cuerpo, posiblemente similar a la producción sana del mismo.

### Ilustración 7. Administración de Hidrocortisona en tres dosis diarias



Fuente: Aulinas, Casanueva, Goñi (2012) (párr. 31).

Como se observa en la ilustración, la administración de una primera dosis de 10 mg al iniciar el día genera un pico de cortisol similar al de la imagen anterior, mientras que las siguientes administraciones para completar la dosis, de igual manera, generan un pico, mas, sin embargo, esta concentración de cortisol se podría decir que es un poco menor a la primera; debido a esto es que este tipo de administración de hidrocortisona en 10 mg, 5 mg y 5 mg durante el día es lo más similar a la producción

de cortisol fisiológico en paciente sano, y dado este tipo de administración, el paciente no presentaría crisis por falta de cortisol, y se mantendría dentro de los valores óptimos.

De acuerdo con todos los autores e investigaciones mencionados anteriormente, y lo investigado con respecto a la producción fisiológica sana de cortisol en un paciente, lo ideal sería administrar la dosis de hidrocortisona en tres dosis- como primera opción- para el tratamiento de insuficiencia suprarrenal, y como segunda opción se tomaría la prednisona en dosis menos repetitivas. Los perfiles de dosificación que mejor simulan la producción de cortisol y, además, evitan mayor sintomatología, son tres dosis de hidrocortisona dividida en 10 mg, 5 mg y 5, mg, como lo observamos en la ilustración 7. Sin embargo, en estos pacientes tratados con hidrocortisona 3 veces al día es necesario mantener una farmacovigilancia que permita evaluar si estas administraciones les pueden estar ocasionando alteraciones o si se considera necesario disminuir o aumentar la dosis a aplicar.

En Costa Rica, la Caja Costarricense de Seguro Social, en su lista oficial de medicamentos (LOM), presenta la hidrocortisona en 6 presentaciones: hidrocortisona

al 0,5%, en tabletas de 5 mg y 20 mg, hidrocortisona base 0,25%, hidrocortisona base 1% e hidrocortisona base 100 mg. En cuanto a nivel de farmacia de comunidad, no existe la hidrocortisona para este tipo de patología; en estos casos si el tratamiento no es realizado dentro del servicio social de salud; el médico debe considerar otros glucocorticoides a elegir.

Para el segundo objetivo se evalúa la bioseguridad que les brindan lo medicamentos glucocorticoides a los pacientes que los consumen para tratar la insuficiencia suprarrenal.

### **Bioseguridad**

Al administrar un medicamento se pretende y se desea, además de lograr un efecto positivo sobre la patología, que el paciente no sufra efectos secundarios o patologías consecuentes a la administración de cierto medicamento; es por este motivo que se desean evaluar o conocer los posibles daños o efectos que puede desarrollar un paciente que se encuentre consumiendo glucocorticoides.

El uso prolongado de glucocorticoides puede desarrollar ciertas complicaciones para el paciente, tanto en efectos secundarios como efectos más graves para el mismo.

### **Densidad mineral ósea**

El tema de los efectos secundarios que pueden generar los glucocorticoides al paciente que los consume, suele aumentar cuando estos se administran por más de 3 meses. En el caso de la insuficiencia suprarrenal se necesita la administración de este tipo de medicamento de por vida; en estos casos uno de los principales riesgos que corre el paciente es desarrollar una osteoporosis; con más probabilidad, ya que la insuficiencia suprarrenal tiende a desarrollarse en la cuarta década de vida, y es ahí donde la densidad mineral ósea tiende a disminuir de manera natural y al consumir estos tratamientos se aumenta el riesgo.

Las fracturas vertebrales asociadas a pacientes que se mantienen con la administración de glucocorticoides en dosis diarias, especialmente de prednisolona de 2 a 8 mg al día, o en dosis más altas de este o algún otro tipo de glucocorticoides sin recibir una dosis de profilaxis para evitar la osteoporosis, más de un 30% de los

pacientes prescritos con glucocorticoides desarrollarán fracturas por fragilidad ósea, siendo destacable que el riesgo de fracturas vertebrales es particularmente elevado, y se ha estimado entre 2 a 5 veces mayor, dependiendo de la dosis diaria recibida (Machado, Alzate, Mondragón, et al. 2013).

Resulta ser un dato alarmante, ya que el consumo de glucocorticoides en estos casos no se puede suspender; y sin embargo se recalca la mayor complicación que presenta el paciente a quien se le realice una sustitución glucocorticoide es la densidad mineral ósea. Desde años atrás se ha descrito que la administración de hidrocortisona de 30 mg al día o más le provocaba al paciente gran disminución de la densidad mineral ósea, y consigo múltiples quebraduras. Los pacientes a los que se les administraba una dosis de glucocorticoides, pero en bajas cantidades, presentaban densidad mineral ósea dentro del rango normal, mientras que la administración de un glucocorticoide con la característica de tener una acción prolongada generaba que la densidad mineral ósea se viera considerablemente baja. (Araya 2013).

Los daños causados por el consumo a largo plazo de glucocorticoides se recalcan en la mayoría de investigaciones, y esto se explica al mencionar que el

consumo de glucocorticoides inhibe la actividad osteoblástica, estimula la actividad osteoclástica e inhibe la absorción intestinal de calcio dependiente de la vitamina D. Debido a esto el paciente empieza a generar su disminución de la densidad mineral ósea y consigo múltiples fracturas, lo cual le proporciona al paciente que mantenga una incomodidad, ya que la vida cotidiana cambiaría radicalmente. (Aulinas, Casanueva, Goñi, 2012).

Lo anterior fue demostrado mediante un estudio realizado con pacientes que tenían la enfermedad de Addison, en el cual se observó que ellos presentaban una disminución de la densidad mineral ósea en ciertas partes del cuerpo; se observó una relación directamente proporcional de la administración de hidrocortisona con la disminución de densidad mineral ósea; la gran mayoría de estudios aquí analizados presenta una misma razón y consecuencia del uso de glucocorticoides en insuficiencia suprarrenal; esto cuando el medicamento es administrado en periodos largos y en dosis relativamente altas.

Una comparación entre la administración, a dosis bajas de hidrocortisona, dividida en varias dosis al día, y los pacientes que se les administraba prednisolona en

una sola dosis por ser de acción prolongada, determinó la densidad mineral ósea que estos podrían generar en el paciente, y se observó, en los pacientes a quienes se les administraba prednisona, que los niveles de osteocalcina se encontraban bajos, en comparación con los pacientes a los que se le había administrado hidrocortisona. (Aulinas, Casanueva, Goñi. 2012).

. Otros estudios e investigaciones han demostrado que la dosis de glucocorticoides conlleva una relación directamente proporcional con la generación de la densidad ósea, en la cual, en pacientes a quienes se les administraban dosis mayores a 30 mg al día de hidrocortisona, se generaba la deficiencia ósea, en comparación con los que se les administraban aproximadamente 26 mg al día. Se dice que este tipo de complicación se puede desarrollar, en más casos, en pacientes a quienes se les administran corticosteroides de acción prolongada como, por ejemplo, la dexametasona. Debido a esto es que se decide o se recomienda la hidrocortisona por su acción corta. (Fernández, Bernabéu, Guillín y Casanueva. 2016).

### **Aumento de la Glicemia e insulinemia**

Al evaluar los efectos secundarios; es decir, la bioseguridad que le brindan los glucocorticoides a un paciente que desarrolla una insuficiencia suprarrenal, se debe conocer que, además de provocarle un desarrollo de osteoporosis causada por la disminución de la densidad mineral ósea, estos traen consigo problemas a nivel de glicemia y consigo un tipo de diabetes, lo cual debe manejarse con cuidado.

Un problema considerado sumamente importante en el consumo de glucocorticoides es la generación de una resistencia a la insulina, y consigo un aumento de glicemia. A pesar de que los casos estudiados para este problema no han sido sumamente grandes, en algunos casos se ha podido observar un cambio en cuanto al metabolismo de la glucosa. A pesar de que este cambio no ha sido notorio en todos los casos, se ha podido observar mayor porcentaje de obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa y dislipidemias, en estos casos comparados con controles que se han realizado a pacientes de las mismas edades, pero que se encuentran en estados de salud sanos. (Araya 2013)

De acuerdo con lo mencionado con respecto a las afectaciones del metabolismo de glucosa. Fernández, Bernabéu, Guillín y Casanueva expresan que los pacientes, quienes reciben sustituciones de glucocorticoides por insuficiencia suprarrenal primaria, presentan más tolerancia a la glucosa, consiguiente de obesidad abdominal y alteraciones en el perfil lípido, en comparación con pacientes sanos.

Los pacientes a quienes se les administra hidrocortisona tres veces al día tienden a presentar una tolerancia mayor a la glucosa y una menor sensibilidad a la insulina, lo que es asociado a la obesidad abdominal, a la aterosclerosis coronaria, al insomnio, a la disminución de la calidad del sueño, lo cual les implicaría -a los pacientes- una administración de fármacos que les complementen la acción negativa generada por los glucocorticoides, y consigo una menor calidad de vida. (Aulinas, A., Casanueva, F., Goñi, F. 2012).

Como se observa, son varios los estudios en los que se llega a una misma conclusión, y es el riesgo al que se exponen los pacientes con terapias con glucocorticoides; ante estos datos, ya expresados por distintos autores, no podemos dejar pasar el peligro al que son expuestos los pacientes que consumen tratamiento

para la insuficiencia suprarrenal; es por esto que, tomando en cuenta la prevalencia que tiene esta patología, y considerando que a partir de la cuarta década de vida se empieza a disminuir la densidad mineral ósea y suelen desarrollarse los problemas de glucosa, es primordial que el médico dé seguimiento al paciente, y considere como prioridad administrar, además de glucocorticoides, un tratamiento de profilaxis, tanto con fármacos que proporcionen calcio o que ayuden a mantener los huesos en condiciones adecuadas, como un tratamiento más detallado del control de la glicemia del paciente, con el fin de que si fuera necesario administraría medicamento para tratarla, con el fin de evitar los riesgos a los que este es expuesto por terapia con glucocorticoides.

A modo de resumen, en cuanto a efectividad y bioseguridad de la administración de glucocorticoides en insuficiencia suprarrenales, se muestra la siguiente tabla, con el fin de que sirva como guía en estos casos.

**Tabla 5. Resumen de insuficiencia suprarrenal**

<b>Tipo de Insuficiencia suprarrenal</b>	<b>Primaria</b>	<b>Secundaria</b>
<b>Hormona que se encuentra disminuida</b>	Glucocorticoides Mineralcorticoides	Glucocorticoides
<b>Principales síntomas</b>	Hipotensión ortostática Hiponatremia, Hipercalcemia Acidosis Hiperpigmentación	Amenorrea, hipogonadismo, hipotiroidismo secundario cefalea, síntomas visuales, diabetes insípida
<b>Tratamiento farmacológico</b>	Hidrocortisona primera opción, Prednisona segunda opción	
<b>Dosis</b>	10 mg, 5 mg, 5 mg cada 8 horas	
<b>Efectos secundarios de glucocorticoides</b>	Disminución de la densidad mineral ósea; osteoporosis y quebraduras, Aumento de la glicemia; posible diabetes.	

Fuente: Elaboración propia, basada en la investigación realizada.

## CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El siguiente capítulo muestra el desarrollo de las conclusiones que se obtuvieron tras la revisión bibliográfica del tema seleccionado. Posterior a esto, se presenta una serie de recomendaciones importantes a tomar en cuenta para profesionales de la salud o pacientes con insuficiencia suprarrenal.

### **Conclusiones**

La insuficiencia suprarrenal es un tipo de enfermedad que tiende a desarrollarse en la cuarta década de vida de los pacientes, principalmente en el sexo femenino, debido a los desórdenes que sufre la mujer en periodos de menopausia; a pesar de no ser una enfermedad de la cual se generen muchos casos al año, esta afecta a pacientes de manera drástica si no se administra el tratamiento adecuado.

Existen dos tipos de insuficiencia suprarrenal: primaria y secundaria; se debe conocer qué tipo de insuficiencia muestra el paciente para poder administrar el tratamiento farmacológico que sea de mayor beneficio para el mismo, ya sea que se necesite mayor acción como glucocorticoide o como mineralcorticoide; además, que

se debe saber si se necesita un remplazo absoluto de estos o solo remplazar la cantidad que las glándulas suprarrenales no producen, dependiendo de las condiciones que se muestren.

Se corroboró que los glucocorticoides son la primera opción como tratamiento farmacológico para insuficiencia suprarrenal; además, que se considera como opción más completa el uso de hidrocortisona cada 8 horas, de manera que esta produzca el nivel de cortisol necesario para el funcionamiento adecuado del sistema endocrino.

Los glucocorticoides de acción corta son más recomendados para tratamiento a largo plazo, como lo es para la insuficiencia suprarrenal, ya que se comprobó, según estudios ya realizados, que la administración de fármacos glucocorticoides de acción larga, como la dexametasona, tienden a generar efectos perjudiciales para el paciente.

El principal efecto secundario generado por glucocorticoides es la densidad mineral ósea; debido a esto se considera como tratamiento complementario a glucocorticoides la administración de calcio y vitamina D, para evitarle al paciente mayores complicaciones con la salud.

Se encuentra en proceso la realización de hidrocortisona de acción prolongada, la cual le generaría al paciente una mejor comodidad y una mejor adherencia del tratamiento, con el fin de evitarle olvido de dosis y una mejor comodidad en cuanto a la administración del mismo, la cual, al ser hidrocortisona, tiene mejor efecto como mineralcorticoide, y no produciría los efectos a largo plazo, como sí los produce la dexametasona.

## **Recomendaciones**

En la situación de la insuficiencia suprarrenal resulta ser sumamente complicada para el paciente, debido a los síntomas que esta le puede generar si no se encuentra controlada y, así mismo, el tener que administrar un medicamento de por vida le resulta de gran incomodidad, y provoca pérdidas de dosis y adherencias poco efectivas.

Es de suma importancia que el paciente, al momento de empezar a detectar los síntomas que se mencionaron, debe estar consciente de que se encuentra ante una

enfermedad que necesita de un control; por lo tanto, es importante que acuda al médico para realizar los exámenes adecuados.

El médico endocrinólogo, para lograr una mejor calidad de vida con el paciente, debe determinar correctamente qué tipo de insuficiencia suprarrenal presenta el mismo, y promover un horario de medicamento, de manera que lo pueda cumplir, con el fin de obtener un avance adecuado en su salud.

De igual manera, se recomienda que el médico de control observe y mantenga una relación más a fondo con el paciente, de manera que en cualquier momento en el que el paciente presente una recaída, este lo logre identificar rápidamente, y lograr la sustitución farmacológica adecuada en pro de la salud del mismo.

A la Universidad Internacional de las Américas, se le debe tomar en cuenta para realizar charlas acerca de la insuficiencia suprarrenal, ya que es una enfermedad que, a pesar de no presentar gran cantidad de casos desarrollados al año, puede provocar en el paciente -si no fuese tratada- inclusive la muerte, además de considerar el tema de los glucocorticoides y los diferentes mitos que existen acerca de los mismos, así como su uso a tiempos prolongados.

Incluir la insuficiencia suprarrenal dentro del programa de atención farmacéutica en los hospitales de la CCSS, con el fin de sensibilizar al paciente sobre la importancia de esta patología, así como de mantener una adherencia adecuada al tratamiento.

Analizar y fomentar la creación de clínicas especiales para patologías endocrinas, en donde participen especialistas en esta área; y por medio de estas el paciente logre obtener un diagnóstico y tratamiento correcto y oportuno.

## Referencias

Araya, V. (2013). Trastornos de la glándula suprarrenal. Diagnóstico y tratamiento. Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna. Clínica Las condes. (s.d.)

Arteaga, J.(N.F.). Insuficiencia suprarrenal en urgencias y cuidado crítico. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

Aulinas, A., Casanueva, F., Goñi, F. *et al.* (2012). Insuficiencia suprarrenal y su tratamiento sustitutivo, su realidad en España. Servicio de Endocrinología, Barcelona, España.

Barrett, K., Barman.S., Boitano.S. *et al.* (2013). Fisiología médica. 24 edición, McGraw-Hill Interamericana Editores. México.

Bruno, O. (s.f.). Corticoideoterapia. Facultad de medicina. Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Carrera de licenciatura en Enfermería. UNNE. Sistema endocrino, Capítulo XIII. Recuperado de:

<https://www.google.co.cr/definicion+de+sisteme+endocrino+segun+la+OMS>

Charandari, E., Nicolaidis, N., Chrousos, G. (2014). Adrenal Insufficiency, University of Athens Medics.

Charmandari, E., Nicolaidis, N., Chrousos, G. (2015). Insuficiencia suprarrenal. IntraMed. Recuperado de: [www.intramed.net](http://www.intramed.net).

Erichsen.M, Løvås.K., Skinningsrud. B, et al. (2009). Clinical, Immunological, and Genetic Features of Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency: Observations from a Norwegian Registry. Departamento de Medicina Genética. Universidad de Bergen. California.

Fernández, E., Bernabéu. I., Guillín. C. y Casanueva. F. (2016). Enfermedades de las glándulas adrenales. Insuficiencia suprarrenal primaria. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo hospitalario universitario de Ourense, España.

Gil. J., Díaz. R. y Coma, M. (NF). Otras alteraciones endocrinas. Feocromocitoma. Insuficiencia suprarrenal. Coma mixedematoso. Recuperado de: <https://www.uninet.edu>.

González, T. y González, K. (2014). La educación terapéutica en pacientes con insuficiencia adrenal crónica. Centro de atención al diabético del Instituto nacional de endocrinología. La Habana, Cuba. Vol. 25.

Machado, J., Alzate, V., Mondragón, A. et al. (2013). Baja frecuencia de prescripción de profilaxis para osteoporosis en pacientes en tratamiento crónico con corticoides en Colombia. Universidad Tecnológica de Pereira. Risaralda, Colombia.

Martin, D. (2010). Mecanismos moleculares involucrados en la modulación de la actividad del receptor de glucocorticoides. Biblioteca digital FCEN-UBA. Buenos Aires, Argentina.

Miralles, J., De Leiva, A. (2001). Enfermedades del sistema Endocrino y de la nutrición. Universidad de Salamanca. Primera edición. España.

Parreño, L. (2011). Cortisol urinario como prueba diagnóstica de enfermedades de la glándula suprarrenal. Universidad de Loja. Ecuador.

Pedrero, R. (2011). Valoración de la influencia de diversos factores de riesgo de osteoporosis, en mujeres con artritis reumatoide, tratada con glucocorticoides. (Tesis doctoral). Universidad de Salamanca, España.

Rica, I., Grau, G., Vela, A. (2011). Insuficiencia suprarrenal. Servicio de endocrinología infantil, Hospital de Cruces, Barakaldo.

Rojas, R. y Zúñiga, M. (2012). Guía práctica de las principales consultas farmacéuticas en farmacia privada, síntomas y opciones de tratamiento. (Tesis para optar licenciatura). Universidad Iberoamericana, Costa Rica.

Sanagustin. A. (2015). Sistema Endocrino: Órganos y funciones. Blog de medicina y salud. Recuperado de: <http://www.albertosanagustin.com/2015/03/sistema-endocrino-organos-y-funciones.html>

Serra, H., Roganovich, J. y Rizzo. L. (2012). Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional. De lo molecular al uso clínico. Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Católica Argentina.

Wang, P. y Chen.Chih. (2007). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Addison; ejemplo de su manejo clínico. Universidad de Costa Rica. Vol. 1. San José, Costa Rica.

Lista oficial de medicamentos. (2018). Caja Costarricense del Seguro Social. Costa

Rica. Recopilado de: <http://www.ccss.sa.cr/lom>