

FISIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

O. González-Albarrán, J. Fraile y R. García Robles

Servicio de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Introducción

Las glándulas suprarrenales se localizan en el retroperitoneo, por encima o mediales a los polos superiores renales. Presentan un peso aproximado de 8-10 g. La corteza externa representa el 90% del peso y la médula el 10% restante. La corteza suprarrenal está muy vascularizada y recibe su irrigación arterial principal a partir de las arterias frénica inferior, renales y aorta. El drenaje venoso se realiza mediante una vena central para cada glándula. La vena suprarrenal derecha drena directamente a la cava y la suprarrenal izquierda a la vena renal izquierda. Debido a esta diferencia, el cateterismo de la vena suprarrenal izquierda es más fácil. Desde el punto de vista histológico se pueden distinguir tres zonas en la corteza adrenal:

1. *Zona glomerulosa*. Encargada de la producción de aldosterona; en ella, la actividad de la 17- α -hidroxilasa es deficiente y, por tanto, no puede producir cortisol ni andrógenos.

2. *Zona fascicular*. Es la zona de mayor grosor, y produce cortisol y andrógenos. Las células que la componen son grandes y ricas en lípidos denominándose células claras.

3. *Zona reticular*. Rodea a la médula y secreta también cortisol y andrógenos. Las células de esta zona son pobres en lípidos pero contienen granos de lipofucsina. Es importante recordar que tanto la zona fascicular como la reticular están reguladas por hormona adrenocorticotropa (ACTH). Se postula que la zona fasciculada puede responder de manera aguda a la secreción de ACTH, mientras que la reticular mantendría la secreción basal de glucocorticoides.

La zona medular, es la encargada de liberar adrenalina y noradrenalina tras la estimulación a través de los nervios simpáticos. Por término medio, alrededor del 80% de la secreción es adrenalina y el 20% noradrenalina, aunque estas proporciones pueden cambiar considerablemente en diferentes situaciones fisiológicas.

La corteza suprarrenal secreta un grupo de hormonas llamadas corticosteroides. Estas hormonas se sintetizan a partir del colesterol y tienen fórmulas químicas parecidas. Sin embargo, pequeñas diferencias de sus estructuras moleculares les confieren funciones distintas.

La corteza suprarrenal secreta principalmente dos tipos de hormonas, los mineralocorticoides y los glucocorticoides, además de pequeñas cantidades de andrógenos cuyos efectos son similares a los de la testosterona. En condiciones fisiológicas, estos andrógenos no son muy importantes, pero en algunas anomalías de la corteza suprarrenal pueden secretarse en grandes cantidades y producir efectos masculinizantes.

Esteroidogénesis

La síntesis de las hormonas esteroideas se inicia con el colesterol. Las lipoproteínas del plasma son las que originan el colesterol suprarrenal, aunque también se lleva a cabo la síntesis en el interior de la glándula a partir de acetato. Una pequeña cantidad de colesterol libre dentro de la suprarrenal está disponible para la síntesis rápida de esteroides cuando se estimula esta glándula.

Las células absorben el colesterol a través de la membrana celular por endocitosis. Esta membrana tiene receptores específicos para las lipoproteínas de baja densidad que contienen grandes cantidades de colesterol, y la fijación de estas lipopro-

teínas a la membrana favorece el proceso endocitótico. Ya dentro de la célula, la conversión del colesterol a pregnenolona es el paso limitante en la esteroidogénesis, y es la etapa principal de acción de la ACTH sobre la suprarrenal. Este paso ocurre en la mitocondria e incluye dos hidroxilaciones, y después la rotura de la cadena lateral del colesterol. Este proceso está mediado por una sola enzima, la P450 scc.

Síntesis de cortisol

La síntesis de cortisol procede de la 17- α -hidroxilación de la pregnenolona por la P450c 17 dentro del retículo endoplásmico para formar 17- α -hidroxipregnenolona. Posteriormente, este esteroide se convierte a 17- α -hidroxiprogesterona por la acción de la 3- β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa. El siguiente paso incluye la 21 hidroxilación para formar 11-desoxicortisol; este compuesto se hidroxila más aún por la 11- β -hidroxilación para formar cortisol.

Síntesis de mineralocorticoides

La aldosterona se sintetiza en la zona glomerular a partir de la progesterona. Ésta se transforma en 11-desoxicorticosterona (DOC) por acción de la 21- α -hidroxilasa, y posteriormente a corticosterona por acción de la 11- β -hidroxilasa para después por acción de la 18- β -hidroxilasa producir 18-hidroxicorticosterona y finalmente aldosterona (fig. 1).

Efecto del cortisol sobre el metabolismo intermediario

Hidratos de carbono

La hiperglucemia es con mucho el efecto más conocido de los corticoides. Los corticoides a nivel hepático aumentan la gluconeogénesis al favorecer tanto la estimulación de las enzimas glucogenéticas, como la sensibilidad a las mismas. Así mismo facilitan la liberación de sustratos de tejidos periféricos, sobre todo aminoácidos procedentes del músculo, que alcanzarían las células hepáticas para intervenir en el proceso de gluconeogénesis. Por otra parte, el cortisol aumenta la síntesis

ENFERMEDADES ENDOCRINOLÓGICAS (VII)

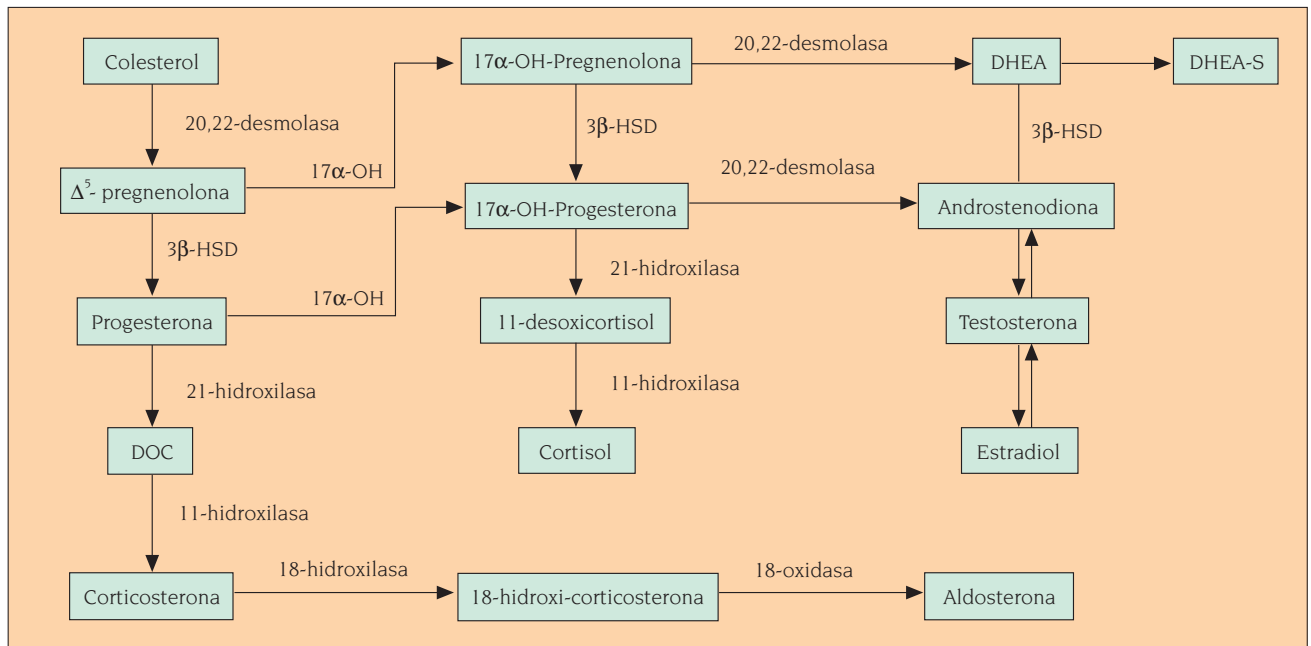


Fig. 1. Esteroidogénesis. DOC: 11-desoxicorticosterona; DHEA: dehidroepiandrosterona.

del glucógeno hepático y su almacenamiento, inhibiendo en menor grado su liberación.

Otro efecto que contribuye a la hiperglucemia es la disminución de la captación periférica de glucosa y de su ritmo de utilización por parte del músculo y del tejido adiposo.

En conclusión, podríamos decir, que el efecto final de la hiperglucemia se produciría por el efecto de la suma del aumento de producción y disminución del consumo periférico.

Metabolismo lipídico

El cortisol fomenta la movilización de ácidos grasos desde el tejido adiposo. Esta movilización se realiza por un mecanismo directo y otro indirecto, ya que al disminuir la captación de glucosa en los tejidos el organismo se ve obligado a utilizar vías alternativas para la obtención de energía, utilizando ácidos grasos; esto ocurriría de manera fisiológica en casos de estrés o inanición. Sin embargo, es bien conocido el incremento del depósito de grasa que producen estas sustancias. Esto podría explicarse por un aumento del apetito más el efecto lipogénico derivado de la insulina. Ahora bien, se desconoce el porqué del depósito y distribución anormal de la grasa, lo cual da lugar a los rasgos cushingoides (cara de luna llena, giba de búfalo).

Metabolismo proteico

En general podríamos decir que el cortisol produce una disminución en la reserva proteica de casi todos los tejidos del organismo, exceptuando el hepático. Este efecto depende de:

1. El aumento del catabolismo de proteínas celulares y la disminución de su síntesis.
 2. La disminución del transporte de aminoácidos hacia tejidos extrahepáticos.
 3. La disminución de síntesis de ARN principalmente en músculo y tejido linfoide.
- Mientras los demás tejidos del organismo pierden proteínas, el hígado las gana. Una vez en el hígado, el cortisol produce los siguientes efectos:

1. Incremento en la desaminación de los aminoácidos.
2. Aumento de la producción hepática de proteínas plasmáticas.
3. Transformación de aminoácidos en glucosa.

Efectos y funciones del cortisol sobre los distintos tejidos del organismo

Tejido conjuntivo

Los glucocorticoides en exceso inhiben a los fibroblastos, condicionan pérdida de

colágeno y originan adelgazamiento de la piel, aparición de estrías, así como retraso en la curación de las heridas.

Tejido óseo

Los glucocorticoides inhiben de manera directa la formación del hueso, al disminuir la proliferación celular, la síntesis de ARN, proteínas, colágeno e hialuronato. También estimulan las células osteoclasticas, lo que conlleva la osteólisis y aumento de la excreción urinaria de hidroxiprolina. Por otra parte, al potenciar la acción de la parathormona (PTH) y de 1,25 dihidroxicolecalciferol en el hueso, contribuyen más aún a la resección total de hueso.

Metabolismo del calcio

Los glucocorticoides reducen la absorción intestinal de calcio, disminuyendo por tanto el calcio sérico con activación secundaria de la secreción de PTH, aunque los glucocorticoides estimulan de manera directa la liberación de PTH.

Crecimiento y desarrollo

En los tejidos fetales, los glucocorticoides favorecen el crecimiento y diferenciación de los tejidos a través, por ejemplo, de acciones como aumento del surfactante pulmonar y aceleración de la producción

de enzimas hepáticas y gastrointestinales. Sin embargo, en niños, los glucocorticoides inhiben el crecimiento, efecto secundario a tener muy presente en caso de utilización terapéutica.

La inhibición se realiza como:

1. Acción directa sobre el tejido óseo.
2. Indirecta, disminuyendo la circulación de la hormona del crecimiento (GH) y aumentando la somatomedina.

Células sanguíneas

Serie roja

El efecto de los glucocorticoides sobre la producción de eritrocitos y concentración de hemoglobina no es muy importante. Sin embargo, en caso de exceso de glucocorticoides se observa ligera policitemia y anemia en el caso de insuficiencia suprarrenal.

Serie blanca

Los glucocorticoides aumentan el número de leucocitos intravasculares debido, por un lado, a que potencian la liberación por parte de la médula ósea hacia la sangre y, por otro, disminuyen la migración desde el compartimento vascular hacia otros tejidos.

Con respecto a los linfocitos, monocitos y eosinófilos ocurre lo contrario, pues en este caso disminuyen sus cifras en sangre ya que su circulación hacia los tejidos está favorecida.

Sistema inmunológico

La influencia de los glucocorticoides sobre el sistema inmunológico se produce a distintos niveles:

1. Actúan sobre la movilización y función de los leucocitos.
2. Bloquean la liberación de interleucina 1 (IL-1).
3. Disminuyen la producción de anticuerpos y su procesamiento.
4. Disminuyen la proliferación linfocitaria afectando fundamentalmente a los linfocitos T.

Todas estas acciones producen una disminución en el nivel de inmunidad frente a múltiples patógenos. Sin embargo, la capacidad para actuar sobre el sistema inmunológico es la base de muchas de sus indicaciones terapéuticas.

Sistema cardiovascular

Los glucocorticoides producen un aumento del gasto cardíaco por varios mecanismos:

1. Aumento del tono vascular favoreciendo la respuesta vascular de las catecolaminas e incrementando la expresión de receptores adrenérgicos.
2. Incremento del volumen extracelular a expensas del efecto mineralocorticoide.
3. Inducen la síntesis de angiotensinógeno a nivel hepático (sustrato de la renina).

Función renal

El cortisol actúa de forma decisiva en la distribución y eliminación del agua orgánica. Contribuye a mantener el volumen del líquido extracelular, ya que interfiere con el paso de agua al interior celular y fomenta el aclaramiento de agua libre, suprimiendo la producción de vasopresina, aumentando la tasa de filtración glomerular y actuando directamente sobre el túbulo renal. De esta manera, el cortisol evita la intoxicación hídrica y aumenta la depuración de agua libre de solutos. Los glucocorticoides poseen también propiedades mineralocorticoideas débiles, por lo que el aumento de la dosis se asocia a reabsorción tubular renal de sodio y eliminación urinaria de potasio.

Los esteroides pueden influir de diferente manera en la función renal dependiendo del tipo de receptor sobre el cual actúen: así, sobre el receptor mineralocorticoide (tipo I) producen retención de Na^+ , hipopotasemia e hipertensión arterial (HTA); sobre el receptor glucocorticoide (tipo II) producen aumento del índice de filtración glomerular.

Sistema nervioso central

El cortisol suprime la secreción de POMC (proopiomelanocortina), de sus derivados peptídicos (ACTH, β -endorfina y β -lipotropina) y la secreción de factor liberador de corticotropina (CRH) y vasopresina del hipotálamo.

Un exceso de glucocorticoides produce inicialmente euforia, pero la exposición prolongada produce inestabilidad emocional y depresión o, más raramente, estado hipercinético o maniaco llegando incluso a verdadera psicosis. Otros efectos observados en estados de hiperfunción son

aumento del apetito, disminución de la libido e insomnio.

En el caso de una disminución del nivel de glucocorticoides se pueden observar estados de apatía, depresión, irritabilidad, negativismo, anorexia con aumento de la sensibilidad del gusto y olfato.

Interacción con otros sistemas hormonales

Eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo

Los esteroides no modifican habitualmente los niveles de hormona estimulante del tiroideo (TSH); sin embargo, están descritos los siguientes efectos:

1. Inhibición de la síntesis y liberación de TSH.
2. Disminución de la respuesta de TSH a hormona liberadora de tirotropina (TRH).
3. Disminución de la T_4 total debido a una disfunción de la globulina fijadora de la tiroxina, sin modificación de las concentraciones de T_4 libre.
4. Las concentraciones de T_3 total y libre pueden estar disminuidas ya que los esteroides disminuyen la conversión de T_4 a T_3 y aumentan la conversión de rT_3 .
5. Clínicamente las alteraciones propias de la hipofunción tiroidea no son aparentes.

Eje gonadal

En los varones producen inhibición en la secreción de gonadotropinas por una respuesta disminuida a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y disminución de la concentración plasmática de testosterona.

En las mujeres pueden producir inhibición de la ovulación y amenorrea debido a la supresión de la respuesta de hormona luteínica (LH) a la GnRH.

Andrógenos suprarrenales

Los andrógenos regulan los caracteres sexuales secundarios en el varón mientras que en la mujer producen virilización. Los principales son:

1. Dehidroepiandrosterona (DHEA).
2. Androstendiona.
3. 11-dihidroandrostendiona.

En cuanto a la estructura química, están compuestos de 19 átomos de carbono.

ENFERMEDADES ENDOCRINOLÓGICAS (VII)

Desde el punto de vista cuantitativo, el andrógeno más importante es la testosterona. Las células testiculares de Leydig sintetizan más del 95% y el resto es producido por las suprarrenales.

En el organismo podemos distinguir tres fuentes fundamentales de hormonas sexuales:

1. Secreción testicular.
2. Secreción suprarrenal.
3. Conversión periférica.

En el caso de secreción suprarrenal, ésta se encarga de producir el 90% de DHEA y menos del 1% de testosterona.

Síntesis

Se originan a partir de progesterona y pregnenolona, y requiere la 17- α -hidroxilación. Esto no ocurre en la zona glomerulosa.

La mayor producción de andrógenos es por la conversión de la 17- α -hidroxipregnenolona al compuesto de 19 carbonos DHEA y su conjugado DHEA sulfato.

La androstendiona se produce a partir de la 17- α -hidroxiprogesterona por la 17,20 desmolasa y en menor medida a partir de DHEA.

La androstendiona puede convertirse en testosterona. Esta síntesis contribuye a la androgenicidad no por su actividad intrínseca, sino por la conversión periférica a andrógenos más poderosos (testosterona y dihidrotestosterona).

Aunque la DHEA y el sulfato de DHEA se secretan en mayores cantidades, la secreción de androstendiona es más importante, pues su conversión periférica a testosterona es más rápida.

Transporte

La androstendiona, DHEA y sulfato de DHEA circulan unidas débilmente a la albúmina.

La testosterona se fija ampliamente a una globulina específica, la globulina fijadora de hormonas sexuales SHBG (*sex hormone binding globulin*).

Conjugación hepática

1. La DHEA se convierte en sulfato de DHEA en las suprarrenales, hígado o riñón; puede transformarse en Δ 4 androstendiona y metabolizarse a Δ 5 androstenediol.

2. La androstendiona puede convertirse en testosterona o bien en androsterona y ésta a su vez en androstenediol.

En resumen, los metabolitos se conjugan como glucurónicos o sulfatos y se excretan en la orina.

Excreción urinaria

Se excretan en la orina como 17 cetosteroides. La medición de 17 cetosteroides en la orina es una estimación de la secreción suprarrenal, pues el 70%-80% de los mismos proceden del metabolismo de esteroides suprarrenales mientras que sólo el 20%-30% derivan del metabolismo de la testosterona.

Efectos en los varones

En varones normales la conversión de androstendiona a testosterona es responsable de menos del 5% del índice de producción de esta hormona.

En caso de exceso de andrógenos suprarrenales en varones adultos, no se producen manifestaciones clínicas.

En caso de varones jóvenes, produce desarrollo temprano de caracteres secundarios y crecimiento prematuro del pene.

Efectos en las mujeres

A diferencia del varón, en las mujeres la contribución de la suprarrenal al total de andrógenos es muy importante.

En casos de exceso de andrógenos suprarrenales las manifestaciones clínicas fundamentales son virilización, hirsutismo y acné.

Mineralocorticoides

Biosíntesis y regulación

La aldosterona se forma en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal mediante la oxidación de la corticosterona y formación de un aldehído en la posición 18. El precursor 11-desoxicorticosterona posee ya actividad mineralocorticoide, aunque su potencia es el 3% de la aldosterona.

El cortisol como ya se ha indicado tiene también actividad mineralocorticoide. La

aldosterona se sintetiza en la zona glomerular controlada principalmente por angiotensina y potasio. En la zona fascicular bajo control de ACTH se produce DOC y cortisol; éste también posee actividad mineralocorticoide pero su acción se debilita por una degradación total a nivel renal. En la práctica clínica se emplea el derivado sintético fludrocortisona, que se administra por vía oral, y la desoxicorticosterona para la vía parenteral. La espirolactona se comporta como un antagonista específico.

La biosíntesis y secreción diaria de aldosterona es de 30-150 μ g. No depende tan intensamente de la secreción de ACTH como depende el cortisol, pero la actividad hipofisaria, a través de algunos fragmentos de POMC que contengan ACTH, puede facilitar su secreción. El estímulo mayor es la angiotensina II formada tras la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) sobre el angiotensinógeno estimulada por la renina.

La angiotensina activa receptores específicos localizados en las células de la glomerulosa, induciendo la activación del ciclo de los fosfoinosítidos y participación del calcio, como consecuencia aparece la activación de la desmolasa y de la conversión de la corticosterona en aldosterona.

De lo expuesto se desprende que la regulación de la secreción de aldosterona depende muy directamente de los factores que regulan la secreción de renina. Los factores estimuladores son: la depleción de Na y del líquido extracelular, la reducción en la presión de la arteria renal, la actividad adrenérgica β , las prostaglandinas, la sobrecarga de K; el K puede estimular incluso la secreción de la aldosterona por acción directa sobre la corteza suprarrenal. Por el contrario, la expansión del líquido extracelular o el aumento de la presión de perfusión en la arteria renal reducen la producción de renina. La actividad de la glomerulosa puede ser inhibida directamente por la acción de la dopamina, lo que explicará que la activación de receptores dopaminérgicos induzcan inhibición de la reabsorción de Na, y que inhibidores dopaminérgicos como la metoclopramida lleguen a facilitar la secreción de aldosterona.

A diferencia de la aldosterona, la secreción de corticosterona depende exclusivamente del control hipofisario.

Mecanismo de acción

La aldosterona activa un receptor específico cuya naturaleza está menos identificada que la de los demás receptores esteroideos, quizá porque se encuentra en muy baja concentración en las células aldosterona-sensibles.

La activación del complejo aldosterona-receptor en el núcleo desencadena probablemente la síntesis de enzimas que en último término van a facilitar el transporte de Na.

La proteína formada por la activación del receptor aldosterónico estimularía por ejemplo la ATPasa Na-K dependiente localizada en la membrana basal, que bombea Na desde el interior celular hacia el líquido extracelular.

Acciones mineralocorticoides

A nivel del túbulo contorneado distal la aldosterona facilita la reabsorción de sodio y la eliminación de potasio, amonio, magnesio y calcio. El efecto neto de aumento de reabsorción de Na genera un potencial más negativo en la luz del túbulo que estimula la secreción de K^+ y H^+ . Por eso en situaciones de hiperaldosteronismo el balance de Na es positivo, hay expansión del volumen líquido extracelular, hipocaliemia, alcalosis, contracción del volumen extracelular e hidratación celular, ya que el líquido extracelular se hace hipoosmótico y el agua se desplaza al compartimiento intracelular.

Para que haya pérdida de K bajo la acción de la aldosterona tiene que llegar a una carga suficiente de Na al túbulo distal, pero si la ingesta de Na es pequeña, la carga que llega al túbulo distal es insuficiente para que la facilitación de la reabsorción genere el potencial necesario para eliminar K.

Por otra parte, los mineralocorticoides no influyen por sí mismos sobre la hemodinámica intrarrenal; son los glucocorticoides quienes mantienen adecuadamente el flujo renal y la velocidad de filtración glomerular, lo que explica que el cortisol, a pesar de tener acción mineralocorticoide y facilitar por tanto la reabsorción de Na pueda en ocasiones incrementar la diuresis.

A nivel intestinal, los glucocorticoides parecen desempeñar un papel más importante que la aldosterona en el transporte iónico; tras la activación de receptores corticólicos y aldosterónicos, facilitan la reabsorción de Na y la eliminación de K; reducen también la absorción de Ca que contribuye junto con otros factores ya comentados, a provocar la desmineralización ósea.

La aldosterona reduce la concentración de sodio y aumenta la de potasio tanto en la saliva como en el sudor.

Características farmacocinéticas

Como se ha dicho, la aldosterona no se utiliza por su escasa manejabilidad. Se fija poco a las proteínas del plasma y tiene una vida media de 15-20 minutos, la aldosterona libre comprende el 30%-50%, mientras que las fracciones libres de esteroideos fasciculares son del 1%-10%. Se metaboliza en el hígado y se inactiva con rapidez con la formación de tetrahydroaldosterona.

En el riñón se produce otro metabolito, la aldosterona 18-glucurónico; por lo común representa del 5% al 10% de la aldosterona secretada. Una cantidad pequeña de aldosterona libre aparece en la orina y puede medirse con facilidad. Los índices de secreción de aldosterona varían de 50 mg/día a 250 mg/día con ingesta normal de sodio en valores de 100 a 150 mmol/día.

La DOC como el cortisol se fija casi por completo a la globulina transportadora de corticoides (CBG) y menos del 5% aparece libre. Se metaboliza en el hígado a tetrahydrodesoxicorticosterona, conjugada con ácido glucurónico y excretada en la orina. Virtualmente, no hay DOC libre detectable en orina. La aldosterona y la DOC tienen muy semejante afinidad por los receptores mineralocorticoides y circulan en concentraciones bastante similares, pero desde un punto de vista cuantitativo la aldosterona es la más importante porque se encuentra libre una mayor cantidad de ésta. El cortisol tiene una afinidad por el receptor similar a la de la aldosterona y circula a concentraciones 100 veces mayores. Debido a esto el cortisol es el principal esteroide que ocupa los receptores

mineralocorticoides en muchos tejidos como son la hipófisis y el corazón; sin embargo, a concentraciones normales el cortisol no contribuye mucho a la acción mineralocorticoide en los tejidos "blancos" clásicos (riñón, colon, glándulas salivares), en razón de su conversión local (vía la 11- β -hidroxiesteroides deshidrogenasa) a cortisona. El cortisol puede originar hipertensión mineralocorticoide cuando esta conversión desaparece por deficiencia o inhibición de esta enzima.

Manifestaciones clínicas

El exceso de producción de mineralocorticoides (a diferencia de los corticoides) no provoca un fenotipo físico característico.

El paciente suele consultar por malestar general, debilidad o haberse objetivado hipertensión en un examen físico.

Como se ha reseñado anteriormente producen retención de sodio y agua pudiendo aparecer HTA, edemas (en raras ocasiones), cefaleas e hipertrofia ventricular izquierda que suele ser mínima.

Los pacientes pueden presentar clínica derivada de depleción de potasio sérico como cansancio, debilidad, incluso si la depleción es grave pueden presentar aumento de sed, poliuria nocturna y parestesias.

El grado de HTA puede variar pero la hipertensión acelerada (maligna) es rara, así como la hemorragia retiniana.

La depleción de potasio e hidrogeniones produce una alcalosis metabólica acompañada de hipopotasemia.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Daniels GH, Martin JB. Regulación neuroendocrina y enfermedades de la hipófisis anterior y del hipotálamo. Principios de Medicina Interna (vol. II). Ed. Interamericana, 1994; 331: 2.180-2.211.
- Findling JW, Aron DC, Tyrell JB. Glucocorticoides y andrógenos suprarrenales. Endocrinología básica y clínica. Ed. El Manual Moderno, 1998; 9: 361-411.
- Guyton AC. Hormonas corticosuprarrenales. Tratado de Fisiología Médica. Ed. Interamericana, 1992; 77: 879-891.
- Lingappa VR, Mellon SH. Síntesis y liberación de hormonas. Endocrinología básica y clínica. Ed. El Manual Moderno, 1998; 2: 43-65.