

Insuficiencia adrenal por infarto hemorrágico en síndrome antifosfolípido primario

Adrenal deficiency by hemorrhagic infarction in antiphospholipid syndrome

CAROLINA AGUILAR, JOHNNAYRO GUTIÉRREZ • MEDELLÍN (COLOMBIA)

Resumen

Describimos dos casos de insuficiencia adrenal primaria asociados a hemorragia uni o bilateral de las glándulas adrenales dentro del contexto de un síndrome antifosfolípido (SAF): un paciente con aparente cuadro infeccioso pulmonar y con diagnóstico posterior de falla adrenal, infarto pulmonar y SAF primario, y otra paciente con SAF de vieja data que ingresa a urgencias con cuadro de dolor abdominal, astenia, hipotensión e hiponatremia. Las imágenes de abdomen reportaron compromiso hemorrágico adrenal bilateral en un caso y unilateral en el otro. Ambos casos tenían niveles bajos de cortisol sérico y elevados de hormona adrenocorticotropa, y recibieron manejo con hidrocortisona, con mejoría de los síntomas, normalización de la presión arterial y del trastorno hidroelectrolítico. El síndrome antifosfolípido puede ser una causa de hemorragias y de trombosis en cualquier órgano, llevando a insuficiencia adrenal primaria como una de sus complicaciones. (*Acta Med Colomb 2014; 39: 378-382*).

Palabras clave: *insuficiencia adrenal, síndrome antifosfolípido*

Abstract

Two cases of primary adrenal insufficiency associated with unilateral or bilateral hemorrhage of the adrenal glands in the context of antiphospholipid syndrome (APS) are described: one patient with apparent picture of lung infection and subsequent diagnosis of adrenal failure, pulmonary infarction and primary APS and another patient with longstanding APS entering the emergency room with abdominal pain, asthenia, hypotension and hyponatremia. The abdominal images reported bilateral adrenal hemorrhagic commitment in one case and unilateral in the other. Both cases had low levels of serum cortisol and high adrenocorticotrophic hormone and received hydrocortisone management with improvement of symptoms and normalization of blood pressure and electrolyte disorder. Antiphospholipid syndrome can be a cause of bleeding and thrombosis in any organ, leading to primary adrenal insufficiency as one of its complications. (*Acta Med Colomb 2014; 39: 378-382*).

Keywords: *adrenal insufficiency, antiphospholipid syndrome*

Dra. Carolina Aguilar: Internista Universidad Pontificia Bolivariana, Residente de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia; Dr. Johnayro Gutiérrez: Internista y Endocrinólogo, Universidad de Antioquia. Hospital Pablo Tobón Uribe, Docente Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia. Medellín (Colombia). Correspondencia: Dra. Carolina Aguilar. Medellín (Colombia).

E-mail: johnayro@hotmail.com
caroaguilar67@gmail.com

Recibido: 4/XII/2013 Aceptado: 25/VIII/2014

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una trombofilia adquirida en la cual se presentan fenómenos trombóticos arteriales o venosos, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia (1, 2). En esta entidad se producen anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos y una variedad de proteínas fosfolípídicas, y sus manifestaciones clínicas varían desde el paciente asintomático, hasta el síndrome antifosfolípido catastrófico (1-3). Los más reconocidos de estos autoanticuerpos son el anticoagulante lúpico (AL) y

los anticardiolipinas (ACL) IgG, IgM e IgA (2, 4). Aunque este síndrome frecuentemente se asocia a neoplasias o a enfermedades del colágeno, especialmente lupus eritematoso sistémico (LES), también puede existir como una entidad primaria (5). La hemorragia adrenal puede ser una de las manifestaciones de un SAF junto con trombosis en otras localizaciones, especialmente trombosis venosa profunda; en algunas ocasiones ésta puede ser la primera manifestación de un SAF primario (6), incluso hasta en 35% de los casos en algunas cohortes (7), o se puede presentar luego del inicio de

anticoagulación por fenómenos trombóticos en otros lechos (4). A la fecha se han descrito alrededor de 100 casos en la literatura médica (8, 9).

Caso 1

Paciente de sexo masculino de 49 años, con antecedente de asma bronquial, rinitis alérgica y enfermedad acidopéptica, en manejo con esteroides inhalados y antihistamínicos; consultó en agosto de 2004 por una semana de malestar general, astenia, adinamia, mialgias en miembros inferiores y dolor en hemitórax derecho de características pleuríticas, irradiado a hemiabdomen superior. Recibió manejo sintomático y antibiótico tras varias consultas a urgencias, y por persistencia de la sintomatología consultó nuevamente a urgencias, donde lo encuentran con PA:120/70, FC:96/minuto, SpO₂: 96% FR:14/minuto. Se realizaron rayos x de tórax, encontrando obliteración del ángulo costofrénico derecho y un hemograma con ligera leucocitosis; al examen físico se encontraron estertores crepitantes en la base derecha. Se hace una impresión diagnóstica de neumonía lobar y se inicia manejo con antibiótico de amplio espectro endovenoso. Durante la hospitalización se descarta además trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, y se da de alta con antibiótico oral, pero reingresa al día siguiente por persistencia de los síntomas respiratorios y dolor abdominal intenso, náuseas y varios episodios de vómito y diarrea; en la tomografía (TC) de tórax se encontró ocupación alveolar en el lóbulo inferior derecho con pequeñas imágenes quísticas en su interior, que podrían corresponder a una neumonía necrotizante o a un infarto pulmonar, sin imágenes de trombos en los vasos, y compromiso de las suprarrenales por posibles masas bilaterales con coeficiente de atenuación de 60 UH, siendo imposible de distinguir entre proceso tumoral y hemorragia suprarrenal bilateral (Figura 1). Con estos hallazgos, más los resultados de laboratorio (Tabla

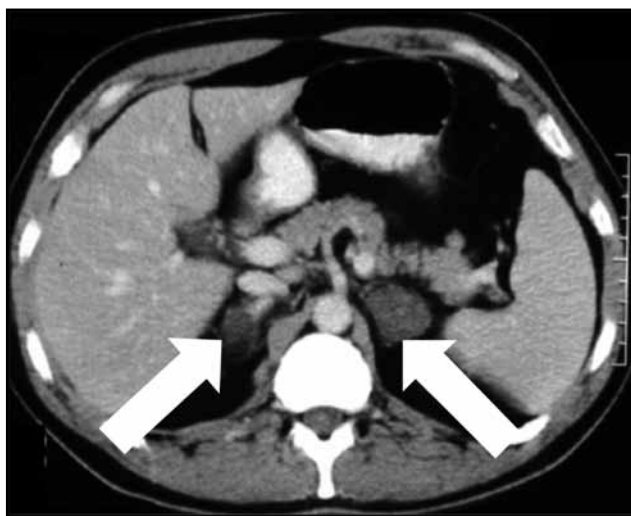


Figura 1. Hemorragia adrenal bilateral en TC de abdomen.

1), se hace el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria y se inicia reemplazo con hidrocortisona en infusión continua 200 mg IV/día y posteriormente se hizo desmonte hasta dejarlo con prednisolona 5 mg/día y fludrocortisona 0.1 mg V.O.

Se realizó una resonancia (RM) de suprarrenales que mostró ambas suprarrenales de forma ovalada, bien definidas y aumentadas de tamaño (derecha 4x4x2 cm e izquierda 4x4x3 cm) por una hemorragia suprarrenal bilateral.

Al paciente se le realizó biopsia pulmonar que reportó un infarto pulmonar agudo hemorrágico con trombosis múltiples recientes y antiguas en vasos de mediano calibre. Por sospecha de cuadro de hipercoagulabilidad se inició terapia con anticoagulantes, y en los laboratorios se encontraron hallazgos compatibles con el DX de un SAF (Tabla 1).

El paciente presentó franca mejoría de sus síntomas, se corrigió la alteración electrolítica con la hidratación y el inicio del reemplazo esteroideo.

Caso 2

Paciente de sexo femenino de 46 años que consulta en septiembre de 2008 al servicio de urgencias, por dolor abdominal tipo cólico intenso en flanco izquierdo, no irradiado, asociado a náuseas, vómito posprandial, constipación y malestar general de 15 días de evolución; había tenido múltiples consultas en diferentes servicios de urgencias

Tabla 1. Resultados de laboratorio.

| Examen de laboratorio | Caso 1 | Caso 2 |
|-----------------------------|-----------|------------|
| Cortisol (ug/dL) | 3.5 | 2.4 |
| ACTH (0.0-46 pg/mL) | 495 | 594 * |
| Na+ (mEq/L) | 131 | 120 |
| K+ (mEq/L) | 3.1 | 3.7 |
| Cl- (mEq/L) | ND | 91 |
| VSG(mm/h) | ND | 78 |
| PCR (0-5mg/dL) | ND | 19.43 |
| TP (seg)/INR | ND | 18/1.5 |
| TPT (seg) | ND | > 249 |
| AL | Positivo | Positivo |
| ACL IgG (> 40 GPL) | 141 | 129 |
| ACL IgM (>40 MPL) | 106 | 195 |
| C3 | 85.8 (N) | 104 (N) |
| C4 | 59.4 (N) | 8.3 (N) |
| ANAS | Negativos | Negativos |
| Hemoglobina (g/dL) | ND | 8.4 |
| Leucocitos/plaquetas (#/ul) | ND/ND | 6900/82000 |

ACL: anticuerpos anticardiolipinas IgM e IgG, ACTH: hormona adrenocorticotropa, AL: anticoagulante lúpico por prueba de la víbora de Russell, ANAS: anticuerpos antinucleares, Cl-: Cloro, C3/C4: fracciones del complemento C3 y C4, K+: potasio, N: valor normal. Na+: sodio. ND: no disponible.
*: Realizado durante el seguimiento ambulatorio bajo suplemento de gluco y mineralocorticoide.

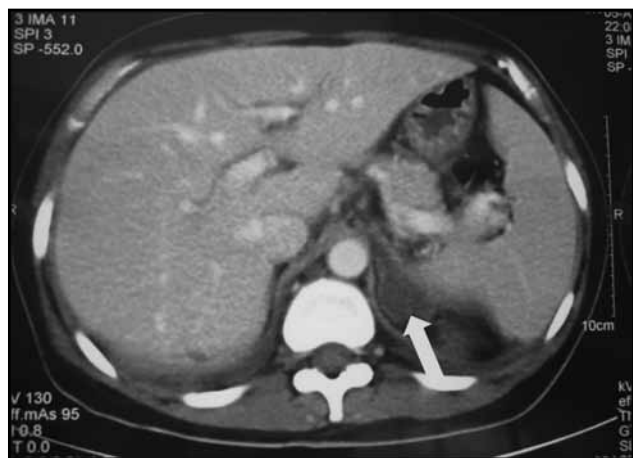


Figura 2. Hemorragia adrenal izquierda y aumento notorio del tamaño de la glándula en la TAC contrastada de abdomen.

donde se le hizo manejo sintomático. Refería además exacerbación del dolor en los últimos tres días, y esta vez acompañado de fiebre subjetiva, astenia e intolerancia a la vía oral por emesis.

Al ingreso traía una TC de abdomen que mostraba aumento del tamaño de la glándula adrenal izquierda con contornos irregulares sugestivos de hemorragia (Figura 2).

Dentro de sus antecedentes personales llamaba la atención un SAF primario diagnosticado en 1990, en manejo con ácido acetilsalicílico 100 mg/día, enfermedad acidopéptica y una historia poco clara de tromboflebitis superficial de miembros inferiores hace 20 años. Además relataba una pérdida fetal tardía.

Al ingreso al servicio de urgencias estaba en regulares condiciones, con una Fc: 120 x min, T: 38°C, PA: 108/60, SatO₂: 95%, FiO₂: 0.21, FR: 25 x min. Se encontró un abdomen distendido, depresible y con peristaltismo positivo; hígado palpable a 2 cm bajo la pared costal, con dolor a la palpación del marco cólico izquierdo; con defensa voluntaria, sin signos de irritación peritoneal y con puño percusión renal izquierda dudosa. No se encontraron otras alteraciones ni evidencia de hiperpigmentación.

Con la sospecha de sepsis de origen abdominal, se inicia reanimación con líquidos endovenosos, se solicitan hemocultivos y perfil reumatológico y se iniciaron antibióticos de amplio espectro. En la Tabla 1 se reportan los resultados de los estudios de laboratorio.

Por hipotensión persistente en los días siguientes a pesar del uso agresivo de líquidos endovenosos y vasopresores e hiponatremia, y ante la negatividad de los hemocultivos se sospechó una falla adrenal y se solicitó cortisol sérico que estaba muy bajo (2.4 ug/dL), por lo cual se inició tratamiento con hidrocortisona 50 mg IV/6 horas, con posterior mejoría de las cifras tensionales y la hiponatremia. Se hizo una RM que mostró un infarto hemorrágico adrenal izquierdo en evolución, por lo cual se aplazó el inicio de la anticoagulación.

La paciente evoluciona satisfactoriamente de su dolor, alteración hidroelectrolítica y compromiso hemodinámico con el suplemento de esteroides, y se da de alta con prednisona 10 mg/día y fludrocortisona 0.1 mg/día. Durante su estancia no se realizó el test de estímulo con ACTH.

De forma ambulatoria se realiza cortisol basal (estando con suplemento de prednisona y fludrocortisona) con un valor 5.52 ug/dL (6.2-19.4) y ACTH de 594 pg/mL (0.0-46).

Así mismo se inició anticoagulación indefinida con warfarina varias semanas tras su egreso.

Discusión

La insuficiencia adrenal primaria es una entidad relativamente rara, y dentro de sus causas el SAF representa sólo 0.4% de los casos, siendo mucho más frecuente la presencia de otras etiologías como adrenalitis autoinmune (enfermedad de Addison) o enfermedades granulomatosas como la tuberculosis (8, 10-13). A pesar de esto, las manifestaciones son muy similares a las inducidas por otras etiologías, resaltando el dolor abdominal, la hipotensión arterial, alteraciones electrolíticas (hiponatremia, hipercalcemia), compromiso del estado general, síntomas gastrointestinales, anemia de enfermedad crónica, eosinofilia, cambios en la pigmentación cutánea y de las mucosas, entre otros. Sin embargo, en algunas ocasiones el cuadro podría ser silente (11-16). Otros autores han reportado el hallazgo de hemorragias subungueales en estos pacientes, asociados a fenómenos de microangiopatía generalizada (17). También se pueden presentar trombosis concomitantes en otros lechos, como en el caso reportado por Bhattacharya y cols (18), en el cual el paciente tuvo una hemorragia adrenal bilateral asociada con un síndrome de Budd-Chiari.

A pesar de que el SAF es más común en mujeres (80%), la posibilidad de compromiso adrenal es mucho mayor en hombres (8).

En muchos de los afectados se han reportado varios eventos desencadenantes, como procesos infecciosos pulmonares, abdominales y cutáneos; cirugías abdominales, ginecoobstétricas, entre otras (8, 19). Otras causas de hemorragia adrenal espontánea son: la sepsis por meningococo (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) o la infección por *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *N. gonorrhoeae*, *H. Influenzae* y *S. Aureus*, el trauma, la angiografía adrenal en pacientes de edad avanzada, las vasculitis, quemaduras, tumores hemorrágicos (mielolipomas, feocromocitomas, adenomas o carcinomas adrenales, metástasis, pseudoquistes adrenales, hemangiomas), coagulopatías (coagulación intravascular diseminada), la trombosis de la vena cava inferior o renal y los efectos adversos de anticoagulantes como warfarina, heparina estándar o de bajo peso molecular, especialmente en el contexto de trombocitopenia inducida por heparina (9, 15, 19, 20-26).

Espinosa y cols (27) describieron en su serie de 86 casos una mayor frecuencia de compromiso adrenal por SAF en hombres (55%); con SAF primario como diagnóstico

principal en 71% de los casos y falla adrenal como primera manifestación del síndrome en 36%, con positividad para el AL y ACL IgG e IgM en 97, 95 y 40% de las personas estudiadas, respectivamente. También se han descrito casos con pacientes que tenían un predominio de ACL IgA (28).

En una revisión de la literatura (8), en la cual se analizaron 20 casos de hemorragia adrenal dentro del contexto de SAF, los principales síntomas fueron dolor abdominal (70%), fiebre (65%) e hipotensión (60%). Uno de los pacientes presentó un SAF catastrófico. En 40% de los casos se logró identificar algún factor precipitante.

Las glándulas adrenales tienen un gran aporte vascular arterial, pero su drenaje venoso (por una sola vena) es muy limitado. El SAF puede favorecer la aparición de trombosis, hemorragias o infartos hemorrágicos, los cuales se presentan por alteraciones en la regulación del flujo venoso medular por las altas concentraciones de catecolaminas, que aumentan la turbulencia en esta zona y favorecen la agregación plaquetaria, trombosis, obstrucción al flujo arterial, edema de la glándula y finalmente infarto hemorrágico. Además, la hormona adrenocorticotropa (ACTH) aumenta el flujo sanguíneo adrenal, y este estímulo sostenido lleva a necrosis y hemorragia (7-9, 21, 28, 29). La otra característica importante es la ausencia de vasculitis en los cortes histológicos (29, 30). Se ha informado que algunos fosfolípidos como el ácido lisobifosfatídico reaccionan con el anticoagulante lúpico, llevando a la activación de proteínas proinflamatorias y enzimas que finalmente estimulan un estado protrombótico y de activación endotelial (31).

Se ha demostrado que las capas fasciculata y reticular de la glándula adrenal son las más severamente comprometidas por el sangrado, mientras que el compromiso de la glomerulosa es más tardío o puede no presentarse (8).

En los estudios de tomografía se pueden encontrar en las fases iniciales un aumento del tamaño de la glándula que usualmente es asimétrico, con masas ovoides o redondeadas, y una imagen de densidad de tejidos blandos (hemorragia) con alta atenuación (50-90 UH) que se puede extender a la grasa periadrenal y espacio perinéfrico (25, 32). En la fase aguda en la RM se encuentra una lesión iso o hipointensa en T1 e hipointensa en T2, mientras que en la etapa subaguda se aprecia un aumento de la intensidad en T1 y T2 respecto al parénquima renal (25, 32), tanto en la TC como en la RM se encontrará resolución completa del hematoma en la mayoría de casos, junto con atrofia, y en algunos casos, se puede observar calcificación en fases más tardías (luego de un año) o formación de un pseudoquist (hemorragia organizada con un anillo periférico) (25). Aunque en condiciones normales la hemorragia adrenal es más común en la glándula derecha, y sólo se presenta de forma bilateral en 20% de los casos (25), en la mayoría de los reportes de hemorragia adrenal asociada a SAF a la fecha, las hemorragias han sido bilaterales (33-36). Recientemente se reportó un caso de hemorragia adrenal bilateral en un paciente con SAF anticoagulado con warfarina, con captación de 18-fluoro-

deoxiglucosa por parte de las adrenales en un PET/CT, sin evidencia posterior de neoplasia tras la adrenalectomía. La captación pudo ser secundaria a inflamación por necrosis de la grasa adyacente (37).

En el segundo caso se resaltan dos hallazgos importantes: falla adrenal secundaria a infarto unilateral de la suprarrenal izquierda, lo que es explicado posiblemente por infarto previo de la glándula derecha (32), que favorece el daño glandular de más de 90% del tejido requerido para presentar una insuficiencia adrenal con manifestaciones clínicas usuales. La otra posibilidad, ya reportada en la literatura (38) sería el efecto del uso crónico de esteroides por la paciente durante varios años, que pudo causar supresión de ambas glándulas, por lo cual se indujo una crisis adisoniana tras el insulto agudo con el infarto hemorrágico adrenal izquierdo que no permitió una compensación por parte de la glándula derecha. Lo agudo del compromiso adrenal en ambos casos, explica la ausencia de la hiperpigmentación en mucosas o en piel. En cuanto a los niveles bajos de potasio en el primer caso y normales en el segundo, pudo haber sido por las pérdidas gastrointestinales aumentadas que presentaron ambos pacientes.

Aunque en la mayoría de los episodios la tendencia es hacia la insuficiencia adrenal definitiva (29), algunos autores han informado recuperación de la función adrenal en forma completa tras varios meses de la ocurrencia del episodio hemorrágico (39, 40), lo cual sugiere la importancia de un control periódico de la función suprarrenal en este grupo de pacientes.

Aunque no se realizó el test de estímulo con ACTH para confirmar el diagnóstico de falla adrenal, con los hallazgos clínicos, las imágenes y el valor de cortisol inapropiado para la condición de ambos pacientes y las concentraciones elevadas de ACTH se confirmó esta sospecha diagnóstica (41, 42).

Conclusión

El SAF se puede asociar en algunas ocasiones a insuficiencia adrenal primaria por medio de fenómenos trombóticos con degeneración hemorrágica o como complicación de la terapia anticoagulante, situación en la cual se debe tener un alto índice de sospecha clínica (dolor abdominal, alteraciones electrolíticas e hipotensión en un paciente con SAF), que permita hacer los test diagnósticos de forma temprana para así instaurar una terapia adecuada que preserve la vida de los afectados.

Referencias

1. Baker F.W, Bick R.L. The Clinical Spectrum of Antiphospholipid Syndrome. *Hemat and Onc Clin N Am* 2008; **22**: 33 – 52.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; **4**: 295–306.
3. Uthman I y Khamashta M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2007; **46**: 1641–1647.
4. James M.I. Adrenal Hemorrhage in Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome: Imaging Findings. *American Journal of Rheumatology*. 1995; **165**: 361 – 364.

5. **Takebayashi K.** Primary Antiphospholipid Syndrome Associated with Acute Adrenal Failure. *American Journal of Medicine Science* 2003; **325(1)**: 41–44.
6. **Berneis K, Buitrago C, Mueller B, Keller U, Tsakiris DA.** Antiphospholipid syndrome and endocrine damage: why bilateral adrenal thrombosis?. *Eur J Haematol* 2003; **71**: 299–302.
7. **Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA.** Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; **12**: 569–572.
8. **Presotto F, Fornasini F, Betterle C, Federspil G, Rossato M.** Acute Adrenal Failure as the Heraldic Symptom of primary Antiphospholipid Syndrome: Report of a case and review of The Literature. *European Journal of Endocrinology* 2005; **153**: 507–514.
9. **Mehdi AA, Salti I, Uthman I.** Antiphospholipid syndrome: endocrinologic manifestations and organ involvement. *Semin Thromb Hemost* 2011; **37**: 49–57.
10. **Ling M, Kennedy L.** Adrenal insufficiency. *Journal of Surgical Oncology* 2012; **106**: 595–599
11. **Chakera A.J, Vaidya B.** Addison Disease in Adults: Diagnosis and Management. *Am J Med.* 2010; **123**: 409–413
12. **Neary N, Nieman L.** Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; **17**: 217–223.
13. **Arlt W.** The Approach to the Adult with Newly Diagnosed Adrenal Insufficiency. *JCEM.* 2009. **94(4)**: 1059–1067.
14. **Salvatori R.** Adrenal Insufficiency. *JAMA.* 2005; **294**: 2481 – 2488.
15. **Caron P, Chabannier M-H, Cambus J-P, Fortenfant F, Otal P, Suc J-P.** Definitive Adrenal Insufficiency Due to Bilateral Adrenal Hemorrhage and Primary Antiphospholipid Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; **83(5)**: 1427 – 1439.
16. **Marie I, Levesque H, Heron F, Cailleux N, Borg J.Y, Courtois H.** Acute Adrenal Failure Secondary to Bilateral Infarction of the Adrenal Glands as the First Manifestation of Primary Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Annals of Rheumatic Diseases* 1997; **56**: 567 – 568.
17. **Ames B.D, Asherson A, Ayres B, Cassar J, Hughes G.R.V.** Bilateral Adrenal Infarction, Hypoadrenalism and Splinter Hemorrhages in The Primary Antiphospholipid syndrome. *British Journal of Rheumatology.* 1992; **31**: 117 – 120.
18. **Bhattacharya M, Yeh BM, Qayyum A, Coakley FV.** Case 81: Antiphospholipid Antibody Syndrome with Adrenal Hemorrhage and Budd-Chiari Syndrome. *Radiology* 2005; **235**: 53–55
19. **Peel N, Whitelaw S.C.** Bilateral adrenal haemorrhage following right hemicolectomy. *Int J Colorectal Dis* 2011. **26**: 681–682.
20. **LaBan M.M, Whitmore C.E.** Bilateral Adrenal Hemorrhage After Anticoagulation Prophylaxis for Bilateral Knee Arthroplasty. *American Journal of Physical Medical Rehabilitation* 2003; **82 (5)**: 418 – 420.
21. **Fujishima N, Komatsuda K, Ohyagi H, Fujishima M, Tada M, Ohtan H, Wakui H, Hirokawa M, Sawada K-I.** Adrenal Insufficiency Complicated with Antiphospholipid Syndrome (APS). *Internal Medicine.* 2006. **45**: 963 – 966.
22. **Danese C.A, Viola R.M.** Adrenal Hemorrhage During Anticoagulant Therapy. *Annals of Surgery.* 1974; **179 (1)**: 70 - 72.
23. **Picolos M.K, Nooka A, Davis A.B, Raval B, Orlander P.R.** Bilateral Adrenal Hemorrhage: An overlooked Cause of Hypotension. *The Journal of emergency Medicine* 2007; **32 (2)**: 167 – 169.
24. **Dorling A, Knoles G K.** Antiphospholipid syndrome and acute adrenal insufficiency. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1991; **84**: 560.
25. **Taffel M, Haji-Momenian S, Nikolaidis P, Miller F.H.** Adrenal Imaging: A Comprehensive. *Radiol Clin N Am* 2012; **50**: 219–243.
26. **Wysocki D.K; Nourjah P, Swartz L.** Bleeding Complications With Warfarin Use. A Prevalent Adverse Effect Resulting in Regulatory Action. *Arch Intern Med* 2007; **167(13)**: 1414-1419.
27. **Espinosa G, Santos E, Cervera R.** Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 86 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; **82**: 106-118,.
28. **Al-Momen A-K, Sulimani R, Harakati M, Galil A, Mekki M.** IgA antiphospholipid and Adrenal Insufficiency: It's There a Link ?. *Thrombosis Research.* 1991; **64**: 571-578.
29. **Árnason J.A, Graziano F.M.** Adrenal Insufficiency in the Antiphospholipid Syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1995; **25(2)**: 109 – 116.
30. **Böber E, Kovanlıkaya A, Büyükgöbüz A.** Primary Antiphospholipid Syndrome: An Unusual Cause of Adrenal Insufficiency. *Horm Res* 2001; **56**: 140–144.
31. **Ringkanamon U, Khovidhunkit W, Vongthavaravat V, Sridama V, Snaboon T.** Adrenal Crisis Due to Bilateral Adrenal hemorrhage in Primary Antiphospholipid Syndrome. *Journal Med Association Thai* 2005; **88 (4)**: 534 – 536.
32. **Bhattacharya M, Yeh BM, Qayyum A, Coakley FV.** Case 81: Antiphospholipid Antibody Syndrome with Adrenal Hemorrhage and Budd-Chiari Syndrome. *Radiology* 2005; **235**: 53–55
33. **Provenzale J.M, Ortel T.L, Rendón N.** Adrenal Hemorrhage in Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome: Imaging Findings. *American Journal of Roentnology.* 1995; **165**: 361 - 364.
34. **Wolverson M.K, Kannegiesser H.** CT of Bilateral Adrenal Hemorrhage and Adrenal Insufficiency in the Adult. *American Journal of Roentnology* 1984; **142**: 311-314.
35. **Tan P.L, Moore N.R.** Spontaneous Idiopathic Bilateral Adrenal Haemorrhage in Adults. *Clinical Radiology* 2003; **58**: 890 – 892.
36. **Argento A, DiBenedetto R.J.** ARDS and Adrenal Insufficiency Associated With the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Chest* 1998; **113**: 1136-38.
37. **Boneschanski L, Nijland M, Glaudemans A.W.J.M, van der Meulen S.B, Kluin P.M, Dullaart R.P.F.** Adrenal Hemorrhage Causing Adrenal Insufficiency in a Patient with Antiphospholipid Syndrome: Increased Adrenal 18F-FDG Uptake. *JCEM* 2012; **97(9)**: 3014–3015.
38. **Blanc P-L, Forela C, Jayb S, Susseth V.** Acute adrenal insufficiency during unilateral adrenal hemorrhage secondary to the antiphospholipid syndrome. *La Revue de Médecine Interne* 2006; **27**: 970–972.
39. **Feurstein B, Streeten D.** Recovery of Adrenal Function After Failure Resulting from Traumatic Bilateral Adrenal Hemorrhages. *Annals of Internal Medicine* 1991; **115**: 785-6.
40. **Vengrove M.A, Amoroso A.** Reversible Adrenal Insufficiency after Adrenal Hemorrhage. *Annals of Internal Medicine.* 1993; **119 (5)**: 439
41. **Arango C, Campuzano G y Latorre G.** Pruebas dinámicas en endocrinología: Insuficiencia adrenal. *Medicina & Laboratorio.* 2009; **15 (5-6)**: 211- 232.
42. **Gutiérrez J, Campuzano G y Latorre G.** Síndrome de Cushing. *Medicina & Laboratorio.* 2009; **15 (9-10)**: 411- 430.