

Presentación de caso

Insuficiencia adrenal primaria

Primary Adrenal Insufficiency

Luis Adalberto Infante Amorós¹ <https://orcid.org/0000-0002-5432-1649>

Daysi María Durán Llivisaca¹ <https://orcid.org/0000-0001-5612-1141>

José Efraín Gómez Manzanares^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7795-6869>

¹Hospital Docente Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: efraingomez080990@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia adrenal primaria es ocasionada por un déficit en la secreción adrenal predominantemente de glucocorticoides, lo que trae consigo, en la mayoría de los casos la presentación de cuadros clínicos agudos que pueden comprometer la vida del paciente. La principal causa en países subdesarrollados es la tuberculosis, mientras que en los desarrollados prevalece la causa autoinmune. Su forma de presentación se caracteriza principalmente por melanodermia generalizada, que incluye mucosas, hipotensión arterial, hiperpotasemia e hiponatremia y todas estas características la diferencian de la insuficiencia adrenal secundaria.

Objetivo: Describir el caso de una paciente con presentación atípica de insuficiencia adrenal primaria.

Presentación del caso: Se presenta una paciente de 59 años de edad, hipertensa, con valoraciones médicas anteriores sin definir diagnóstico. Refirió que desde hacía 5 años presentaba hiperpigmentación en zonas de exposición solar, palmas, mucosa de los carrillos, encías y lengua, sin otra sintomatología. Durante su hospitalización presentó síncope en dos

ocasiones, se suspendió antihipertensivo sin mejoría y se estableció el diagnóstico de hipotensión ortostática. Se realizaron dos mediciones de cortisol basal con resultados de 59 nmol/L y 62 nmol/L y se diagnosticó insuficiencia adrenal primaria. Se inició tratamiento sustitutivo con prednisona 7,5 mg al día. En el seguimiento se observó la paciente con disminución de la pigmentación en piel y mucosas, asintomática y con una mejoría en la calidad de vida valorada por el cuestionario AddiQol.

Conclusiones: La forma característica de inicio de la insuficiencia adrenal es la crisis adrenal. En este caso el signo clínico distintivo inicial fue la melanodermia de varios años de evolución e hipertensión arterial. Durante ese tiempo la insuficiencia adrenal primaria no fue considerada como una posibilidad diagnóstica por la falta de manifestaciones características de esta enfermedad y se realizaron otras intervenciones por parte de otras especialidades. Es importante conocer que la forma de presentación de una enfermedad puede ser variable y el proceso diagnóstico puede ser más simple si se realiza un correcto interrogatorio y examen físico. En muchas ocasiones las orientaciones clínicas son más sencillas de lo que pensamos.

Palabras clave: insuficiencia adrenal primaria; adrenalitis autoinmune; melanodermia.

ABSTRACT

Introduction: Primary adrenal insufficiency is caused by a deficit in adrenal secretion predominantly of glucocorticoids, which in most cases brings with it the presentation of acute clinical symptoms that can compromise the patient's life. The main cause in underdeveloped countries is tuberculosis, while in developed countries the autoimmune cause prevails. Its presentation is mainly characterized by generalized melanoderma, which includes mucous membranes, arterial hypotension, hyperkalemia and hyponatremia and all these characteristics differentiate it from secondary adrenal insufficiency.

Objective: To describe the case of a patient with atypical presentation of primary adrenal insufficiency.

Case presentation: A 59-year-old hypertensive patient is presented, with previous medical evaluations without defining a diagnosis. He reported that for 5 years he had had hyperpigmentation in areas of sun exposure, palms, mucosa of the cheeks, gums and tongue, without other symptoms. During his hospitalization, he presented syncope on two occasions, antihypertensive medication was discontinued without improvement, and the diagnosis of orthostatic hypotension was established. Two basal cortisol measurements were performed with results of 59 nmol/L and 62 nmol/L and primary adrenal insufficiency was diagnosed. Replacement treatment was started with prednisone 7.5 mg per day. During follow-up, the patient was observed to have decreased pigmentation in the skin and mucous membranes, was asymptomatic, and had an improvement in quality of life assessed by the AddiQol questionnaire.

Conclusions: The characteristic form of onset of adrenal insufficiency is adrenal crisis. In this case, the initial distinctive clinical sign was melanoderma of several years of evolution and arterial hypertension. During that time, primary adrenal insufficiency was not considered a diagnostic possibility due to the lack of characteristic manifestations of this disease and other interventions were performed by other specialties. It is important to know that the form of presentation of a disease can be variable and the diagnostic process can be simpler if a correct interrogation and physical examination are carried out. In many cases, clinical guidelines are simpler than we think.

Keywords: primary adrenal insufficiency; autoimmune adrenalitis; melanoderma.

Recibido: 10/05/2024

Aceptado: 23/06/2024

Introducción

La insuficiencia suprarrenal primaria (IAP) es resultado de la reducción de la producción de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos por parte de la glándula suprarrenal, debido a la destrucción de la corteza de la misma.⁽¹⁾ Fue descrita por primera vez en 1855 por Thomas Addison como un síndrome clínico endocrino, en una serie de pacientes que presentaban anemia, palidez, debilidad y deterioro del estado de salud que culminaba en muerte, quien identificó la causa en la autopsia de los tres casos descritos, con afectación de las glándulas suprarrenales (infiltración maligna, atrofia e hipertrofia).⁽²⁾ Esta condición era fatal en esa época y la mayoría de los pacientes morían a los pocos años del diagnóstico. Con el descubrimiento en 1950 de la cortisona mejoró la expectativa y la calidad de vida de estos pacientes.⁽³⁾

La IAP es una enfermedad rara, sin embargo, en los últimos años el número de casos reportados ha incrementado. Esto ha sido gracias a la mayor sensibilidad de los métodos diagnósticos y a la experticia del profesional de salud.⁽⁴⁾

La causa más común de IAP en adultos es la enfermedad autoinmune, excepto en países donde la tuberculosis es todavía endémica. Otras causas incluyen, hemorragia, trastornos infiltrativos/metástasis y, más recientemente, como un evento adverso de la terapia con inhibidores de puntos de control inmunitarios del cáncer.⁽¹⁾ La IAP autoinmune puede presentarse de forma aislada en el 30-40 % de los casos, asociada al síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (conocido como poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis y distrofia ectodérmica–APECED) en el 10 % de los casos o, formando parte de síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (asociado con enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia ovárica primaria, vitíligo, enfermedad celíaca y anemia perniciosa) en el 60 % de los casos. Por lo que la Endocrine Society recomienda la pesquisa de comorbilidad autoinmune en pacientes con IAP. La tuberculosis causa infiltración y daño de la glándula suprarrenal que está considerada como uno

de los sitios de migración más común para la enfermedad extrapulmonar. A pesar de ser una enfermedad infrecuente en pacientes desarrollados todavía existen reportes de casos positivos, como en el estudio retrospectivo desarrollado en Hong Kong, que realizó el hallazgo en autopsias del 6 % de afección de la glándula suprarrenal y de estas el 75 % fue bilateral y el 25 % unilateral.^(1,5)

La sospecha de la insuficiencia suprarrenal (IA) a través de las manifestaciones clínicas es el primer paso para el diagnóstico. La forma de presentación varía desde una forma aguda como es la crisis adrenal que constituye una urgencia médica, que puede poner en riesgo la vida del paciente, hasta una forma crónica más insidiosa.⁽⁶⁾

La insuficiencia suprarrenal primaria autoinmune suele tener un comienzo lento, con síntomas como disminución del apetito, pérdida de peso inexplicable, náuseas, dolor en abdomen, articulaciones y músculos. La fatiga y el letargo son síntomas también importantes. Además, se puede desarrollar hipotensión ortostática junto con la avidez por la sal e incluso hipoglucemia grave. La característica más distintiva de la insuficiencia suprarrenal primaria es el aumento de la pigmentación de la piel en zonas expuestas al sol, en los pliegues y zonas de fricción como nudillos, codos y mucosas. Por cada molécula de ACTH (hormona adrenocorticotrópica) que se escinde de su precursor hipofisario, la proopiomelanocortina se produce otra molécula, la hormona estimulante de melanocitos (MHS), que, junto a la ACTH son responsables de la hiperpigmentación de la piel y mucosas tan características de la enfermedad.

Los síntomas pueden progresar a lo largo de meses, incluso años, antes que se llegue a su diagnóstico. La naturaleza inespecífica de los síntomas de la IAP contribuye al retraso en el reconocimiento de los síntomas iniciales, el diagnóstico positivo, así como, altas tasas de diagnóstico erróneo inicial. *Husebye* y otros⁽⁷⁾ informaron que, aunque entre el 30 % y el 50 % de los pacientes con IA fueron diagnosticados dentro de los seis meses posteriores al inicio de los síntomas, dos tercios de los pacientes habían consultado con un

mínimo de tres médicos antes de recibir un diagnóstico, y el 68 % fueron en un inicio diagnosticados erróneamente, más comúnmente con diagnósticos gastrointestinales o psiquiátricos. Desafortunadamente muchos pacientes no se diagnostican hasta el momento de presentar una crisis adrenal que es potencialmente mortal, particularmente en la mujer joven con pérdida de peso inexplicable u otro síntoma asociado en el que no se sospeche una causa adrenal. Además de la mortalidad elevada de esta enfermedad asociada a las crisis adrenales, existen complicaciones a largo plazo que pueden poner en riesgo la vida del paciente como son las enfermedades cardiovasculares que están relacionadas con el uso de altas dosis de esteroides, al igual que el riesgo aumentado de osteoporosis.

La calidad de vida en los pacientes con insuficiencia adrenal primaria fue analizada por Lovas y otros⁽⁴⁾ en el 2002, y demostraron que estos pacientes tienen una reducción de la calidad de vida y de la vitalidad. Para esto aplicaron el AddiQol score que reportó una disminución de la calidad de vida con una reducida empleabilidad y una alta proporción de pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria que reciben pensiones por enfermedad.⁽⁸⁾

Es importante estar atentos a que los pacientes con IA presentan síntomas inespecíficos. Una vez sospechada, suele ser fácil confirmar o refutar la sospecha clínica realizando algunas pruebas sencillas.

Una muestra matutina de cortisol sérico, tomada entre las 07:00 y las 08:00, suele ser la primera prueba realizada en pacientes con sospecha de IA, y una concentración de <80 nmol/L es fuertemente sugestiva de IA. Mientras que, un nivel de ≥ 365 nmol/L fue capaz de predecir la función suprarrenal normal con una sensibilidad del 100 %.⁽⁸⁾ Sin embargo, las concentraciones inferiores a 354 nmol/L deberían provocar una prueba corta con Synacthen.⁽⁹⁾

La ACTH plasmática basal se utiliza para diferenciar la insuficiencia adrenal primaria de la secundaria. La prueba corta con Synacthen sigue siendo la más utilizada para diagnosticar la IAP e implica la administración intramuscular o intravenosa (ambas vías generan resultados equivalentes) de 250 μ g de Synacthen (tetracosáctida, ACTH sintética) y la recolección de muestras de

sangre a los 0, 30 y 60 min. La prueba se puede realizar en cualquier momento del día, ya que los efectos del ritmo circadiano se neutralizan debido a la administración de dosis elevadas de ACTH.^(8,9)

En la actualidad hay varios ensayos disponibles para medir el cortisol sérico y está bien establecido que las diferencias entre los ensayos tienen un impacto importante en la interpretación de los valores de cortisol en la prueba corta con Synacthen. Un nivel máximo de cortisol de 500 nmol/L a los 30 o 60 min después de la administración de ACTH se considera tradicionalmente como evidencia suficiente de una función suprarrenal normal, aunque el punto de corte para una respuesta normal de cortisol al Synacthen puede oscilar entre 420 y 574 nmol/L en dependencia del ensayo utilizado.^(3,10) En un estudio publicado recientemente, el nuevo límite de cortisol utilizando LC-MS/MS fue 412 y 485 nmol/L a los 30 y 60 min, respectivamente.⁽¹¹⁾ Por lo tanto, es importante no utilizar un límite históricamente aceptado de 500 nmol/L en la prueba corta con Synacthen para los ensayos de cortisol más nuevos y específicos para evitar resultados falsos positivos en el diagnóstico de IAP.^(10,11)

Una vez confirmado el diagnóstico es importante intentar establecer la causa de la IAP. Se deben comprobar los autoanticuerpos 21-hidroxilasa para confirmar el diagnóstico de su causa autoinmune. Estos pacientes también deben someterse a pruebas para detectar enfermedades autoinmunes asociadas (incluidas enfermedades de la tiroides, DM, insuficiencia ovárica prematura, enfermedad celíaca, gastritis autoinmune y deficiencia de vitamina B₁₂) en el momento del diagnóstico y, anualmente a partir de entonces.⁽¹²⁾ Si no hay autoanticuerpos contra la 21-hidroxilasa, se debe considerar la realización de una tomografía computarizada de las glándulas suprarrenales para ayudar a diagnosticar las causas estructurales de la PAI, como infecciones, tumores y hemorragias.^(4,12)

El principio del tratamiento de la insuficiencia suprarrenal es la sustitución de las hormonas deficientes. Los principales objetivos del tratamiento son mejorar la calidad de vida de los pacientes, alcanzando un régimen óptimo de

glucocorticoides y evitando comorbilidades causadas por el sobretratamiento con glucocorticoides, como el síndrome metabólico, y previniendo la mortalidad asociada a la crisis suprarrenal. En la IAP los pacientes necesitan reposición tanto de glucocorticoides como de mineralocorticoides. La medicación estándar del tratamiento con glucocorticoides para pacientes con IAP es hidrocortisona o acetato de cortisona. Los pacientes con IAP reciben, además, tratamiento con fludrocortisona para la deficiencia de mineralocorticoides cuando es necesario. La ingesta ilimitada de sodio y la avidez por la sal también son parte de la terapia de sustitución de mineralocorticoides. A estos pacientes se les permite usar sal sin restricciones y se les recomienda consumir alimentos salados según sea necesario.⁽¹³⁾

Caso clínico

Se presenta una paciente de 55 años de edad, con antecedente patológico personal de accidente cerebrovascular (ECV) isquémico, el primero hacía 10 meses, el segundo hacía 4 meses, con tratamiento actual (captopril 25 mg ½ tableta cada 12 h y una aspirina 81 mg cada día) y diabetes gestacional en el último embarazo hacía 15 años.

Refirió cuadro clínico de 5 años de evolución caracterizado por hiperpigmentación generalizada que incluye región plantar y palmar, mucosa de la boca, carrillos, encías y lengua; la paciente no manifestó otra sintomatología acompañante y fue referida por dermatología para estudiar la causa de su melanodermia. En la hospitalización la paciente presentó dos episodios caracterizados por pérdida de conciencia, pérdida de fuerza con recuperación espontánea de 10 seg aproximadamente, catalogado como síncope por hipotensión ortostática y se le retiraron antihipertensivos con vigilancia estricta de sus cifras tensionales.

Examen físico:

Tensión arterial: 100/60 mmHg,

Frecuencia cardíaca: 94 lpm,

Frecuencia respiratoria: 14 rpm,

Temperatura: 36.5 °C,

Piel. Hiperpigmentación generalizada que se extiende a región plantar, palmar y lecho ungueal,

Mucosas. Máculas hiperpigmentadas en mucosa de los carrillos,

Boca. Presenta hiperpigmentación en encías y lengua,

Tiroides. No visible, palpable, móvil, no dolorosa, de consistencia firme, irregular, que no impresiona incremento de tamaño,

Abdomen. Presencia de estrías no hiperpigmentadas,

Miembros superiores. Hipertrichosis en antebrazo, escala de Ferriman Gallwey 4/10 negativo para hirsutismo.

Se realizaron además, los siguientes exámenes complementarios (tabla):

| Exámenes complementarios | | |
|---------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| Valores | Resultados | Referencia |
| Leucocitos | 5,680 | 4.5 - 11 x 10 ⁹ /L |
| Hemoglobina | 10 gr/dl | 120-160 g/L |
| Hematocrito | 29 % | 0,35-0,55 % |
| Volumen corpuscular medio | 77,1 fl | 80-100 fl |
| Hemoglobina corpuscular media | 26,6 pg | 27-31 pg |
| Plaquetas | 300.000 | 150-450 x 10 ⁹ /L |
| Glucosa en ayunas | 4,07 mmol/L | 4,2-6,11 mmol/L |
| Creatinina | 163,5 umol/L | 47,6-113.4 μmol/L |
| Proteínas totales | 92,4 g/l | 60-80 g/L |
| Albúmina | 48,6 g/l | 38-54 g/L |
| Colesterol | 4,33 mmol/L | 2,81-5,2 mmol/L |
| Triglicéridos | 2,12 mmol/L | 0,46-1,6 mmol/L |
| AST | 34 U/L | 0-46 U/L |
| ALT | 25,9 U/L | 0-49 U/L |
| Ácido úrico | 522 umol/L | 155-351 μmol/L |

| | | |
|----------------|---|--------------------------------|
| Hierro sérico | 9,5 umol/L | 8,95-30 μmol/L |
| Ferritina | 144,4 ng/mL | 15-400 ng/ml |
| Vitamina B12 | 794,7 pg/mL | 240-900 pg/ml |
| Cortisol basal | Primera muestra: 63,22 nmol/L Segunda muestra: 49 nmol/l | 0-170,9 nmol/L |
| TSH | 3,4 μUI/mL | 0,8-3.89 μUI/ml |
| Electrolitos | Sodio: 135,6 mEq/L Potasio: 3,8 mEq/L | 135-145 mEq/L 3,5-4,5 mEq/L |

Estudios de imagen:

- Ultrasonido de tiroides. Aumentado de tamaño, de aspecto multinodular. Hacia polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo se observa imagen nodular de 13 x 12 mm ecogénico con un halo hipoecogénico completo. Se observa vascularización intranodular.
- Ecocardiograma. Sin alteración.
- TAC de abdomen. No se observaron lesiones a nivel de las glándulas suprarrenales, ni lesiones en restos de órganos intraabdominales.
- Citología de tiroides. Bethesda II.
- Biopsia diagnóstica de la piel. Muestra mácula pigmentada de la mucosa.

Examen microbiológico:

- Test de tuberculina. Negativo.

Se realizaron analíticas generales. El valor de la creatinina según el cálculo del filtrado glomerular por CKD-EPI determinó una enfermedad renal estadio 3B asociada a una anemia microcítica hipocrómica ligera. Se constató hiperuricemia con indicación de manejo dietético, hiperproteinemia con albúmina normal y se complementó el estudio con una electroforesis de proteínas con resultado normal. En el lipidograma se observó hipertrigliceridemia y se estableció una hiperlipoproteinemia tipo IV y tratamiento respectivo con atorvastatina por riesgo cardiovascular. La función

hepática se encuentra conservada. Las imágenes realizadas están dentro de parámetros normales, salvo el ultrasonido de tiroides con presencia de lesión nodular que a la que se realizó biopsia con reporte de Bethesda II que no requiere tratamiento, solamente observación.

Por medio de la escala de Ferriman Gallwey se descartó la presencia de hirsutismo. Además, con una TSH (hormona estimulante de la tiroides) dentro de rangos normales, se descartó disfunción tiroidea. Con las dos determinaciones de cortisol basal por debajo de 100 nmol/L, más la melanodermia comentada y la hipotensión ortostática se hizo el diagnóstico de insuficiencia adrenal primaria.

Se inicia el tratamiento sustitutivo con prednisona 7,5 mg al día. En una valoración seis meses posteriores al tratamiento, la paciente presentó mejoría en cuanto a su calidad de vida, no presentó hipotensión ortostática, el filtrado glomerular se recuperó, al igual que la anemia, la cual se resolvió y con el tratamiento médico y dietético el lipidograma se normalizó. Lo más llamativo de todo fue que la melanodermia desapareció (Figs. 1 y 2).



Fig. 1 - Paciente previo a diagnóstico y tratamiento de insuficiencia adrenal primaria.

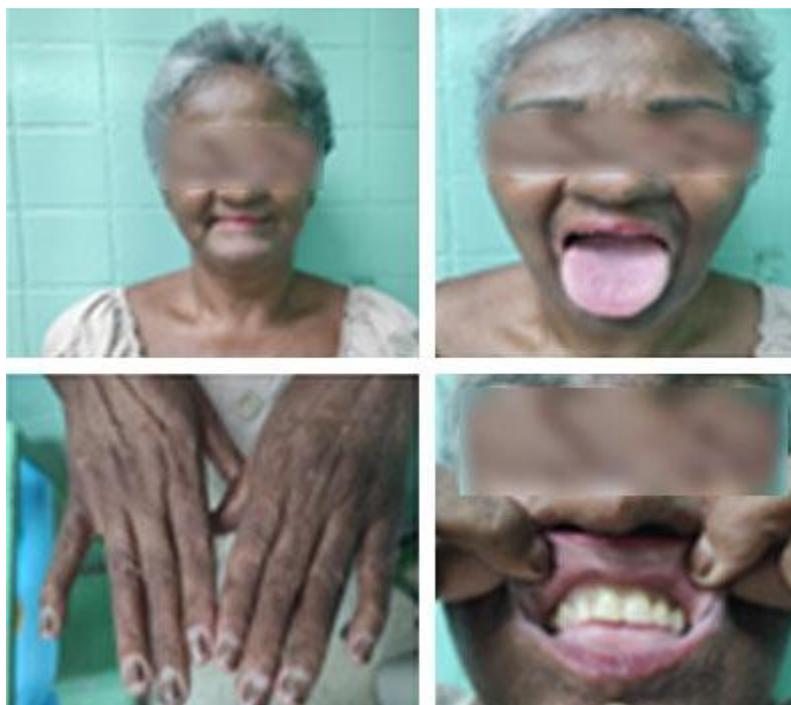


Fig. 2 - Paciente posterior al tratamiento sustitutivo con prednisona 7,5 mg al día.

Discusión

La insuficiencia suprarrenal (IA) es una afección grave que puede surgir de una enfermedad que afecta la glándula suprarrenal, catalogándose ésta como insuficiencia suprarrenal primaria (IAP). La IAP se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad y una reducción de la calidad de vida. La causa más común de IAP, en lugares donde la tuberculosis no es endémica, es la adrenalitis autoinmune, que puede estar asociada con una variedad de otros trastornos autoinmunes. La IA no diagnosticada a tiempo o no tratada puede precipitar una crisis suprarrenal potencialmente mortal.⁽⁶⁾

Por otro lado, la evolución de esta enfermedad puede ser lenta y no presentar síntomas específicos y ser pasada por alto, por lo que es importante un alto índice de sospecha para evitar la aparición de una crisis suprarrenal. El registro noruego de insuficiencia suprarrenal primaria autoinmune informó que, aunque el 59 % de los casos fueron diagnosticados dentro de los seis meses

posteriores a la aparición de los síntomas, el 19 % tuvo síntomas entre 1 y 5 años antes de que se realizara el diagnóstico.⁽¹⁴⁾

Esto fue lo que sucedió con el caso clínico reportado, pues lo más común es atender a los pacientes con crisis adrenales en un área de emergencia. No obstante, se pasó por alto que esta enfermedad podía presentarse de forma insidiosa. La primera manifestación que se presentó fue la melanodermia generalizada sin origen aparente, ya que se descartaron todas las causas dermatológicas, hematológicas, renales y oncológicas de esta pigmentación de la piel. El personal de salud que evaluó con anterioridad a la paciente no sospechó que la melanodermia pudiera ser de causa adrenal, a pesar de que la hiperpigmentación de la piel es el signo característico y distintivo de la IAP. Se sometió a la paciente a procedimientos invasivos sin encontrar mejoría e incluso comprometiendo el funcionamiento de otros órganos.

Durante su hospitalización la paciente presentó un deterioro progresivo de su calidad de vida y se constató la presencia de hipotensión ortostática. Estos datos orientaron aún más hacia el diagnóstico de una insuficiencia adrenal primaria. Se establece la posible causa autoinmune por ser la más frecuente epidemiológicamente y se descartaron antecedentes de tuberculosis o cuadro actual respiratorio, además, de estudios de imagen con protocolo adrenal con ausencia de lesión en las glándulas suprarrenales.

La hiperpigmentación de la piel y las mucosas puede preceder en meses y años a otros síntomas y es causada por el efecto de la hormona estimuladora de melanocitos (MSH) sobre la producción de melanina. Esta hormona se encuentra aumentada en los procesos en los que hay un incremento de la ACTH, ya que ambas hormonas tienen como precursor la proopiomelanocortina (POMC). El aumento de pigmentación predomina en las zonas de fricción, zonas expuestas al sol, cicatrices, pezones, axilas, zona anogenital, pliegues de palmas y plantas, y mucosa gingival y bucal. El cuadro descrito fue la única forma de presentación que tuvo la paciente durante 5 años.

Posterior al inicio del tratamiento, se pudo observar la recuperación completa de la paciente desde el punto de vista clínico y bioquímico. Se debe realizar un

seguimiento en busca de una posible asociación con otro trastorno autoinmune, ya que la adrenalitis autoinmune forma parte de los síndromes poliglandulares.

Por lo tanto, realizar un diagnóstico oportuno es importante, ya que se evitan procedimientos innecesarios y con esto se disminuye el gasto público en salud, y solo se utilizan en casos necesarios. Además, se pueden revertir las enfermedades crónicas, prevenir las crisis agudas y restaurar la calidad de la vida del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Buonocore F, Achermann JC. Primary adrenal insufficiency: New genetic causes and their long-term consequences. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92(1):11-20. DOI: [10.1111/cen.14109](https://doi.org/10.1111/cen.14109)
2. Uzcategui de Saughi L. Insuficiencia suprarrenal. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 2006 [acceso 06/02/2024];4(3):0-11. Disponible: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102006000300009&lng=es&tlng=es
3. Kumar R, Wassif WS. Adrenal insufficiency. *J Clin Pathol*. 2022;75(7):435-42. DOI: [10.1136/jclinpath-2021-207895](https://doi.org/10.1136/jclinpath-2021-207895)
4. Løvås K, Loge JH, Husebye ES. Estado de salud subjetivo en pacientes noruegos con enfermedad de Addison. *Clin Endocrinol* 2002;56:581-8. DOI: [10.1046/j.1365-2265.2002.01466.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01466.x)
5. Martin-Grace J, Dineena R, Sherlock M, Thompson CJ. Adrenal insufficiency: Physiology, clinical presentation and diagnostic challenges. *Clinica Chimica*. 2020;505:78-91. DOI: [10.1016/j.cca.2020.01.029](https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.01.029)
6. Wolff ASB, Kucuka I, Oftedal BE. Autoimmune primary adrenal insufficiency - current diagnostic approaches and future perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1285901. DOI: [10.3389/fendo.2023.1285901](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1285901)
7. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2021;397:613–29. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00136-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00136-7)

8. Dorin RI, Califica CR, Crapo LM. Diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. *Ann Intern Med.* 2003;139:194-204. DOI: [10.7326/0003-4819-139-3-200308050-00009](https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-3-200308050-00009)
9. Meyer G, Koch M, Herrmann E, Bojunga J, Badenhop K. Longitudinal AddiQoL scores may identify higher risk for adrenal crises in Addison's disease. *Endocrine.* 2018;60(2):355-61. DOI: [10.1007/s12020-017-1513-0](https://doi.org/10.1007/s12020-017-1513-0)
10. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:364-89. DOI: [10.1210/jc.2015-1710](https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710)
11. Ueland GA, Methlie P, Øksnes, Sagen J, Kellman R, Mellgren G, et al. The Short Consytropin Test Revisited: New Normal Reference Range Using LC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1696-703. DOI: [10.1210/jc.2017-02602](https://doi.org/10.1210/jc.2017-02602)
12. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrena insuficiency and autoimmune polyendorine síndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev.* 2002;23:327-64. DOI: [10.1210/edrv.23.3.0466](https://doi.org/10.1210/edrv.23.3.0466)
13. Hahner S, Ross RJ, Arlt W, Bancos I, Burger-Stritt S, Torpy DJ, et al. Adrenal insuficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):19. DOI: [/0.1038/s41572-021-00252-7](https://doi.org/10.1038/s41572-021-00252-7)
14. Barthel A, Benker G, Berens K, Diererich S, Manfras B, Gruber M, et al. An Update on Addison´s Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(2-3):165-75. DOI: <https://dx.doi.org/10.1055/a-0804-2715>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Adalberto Luis Infante Amorós.

Curación de datos: José Efraín Gómez Manzanares.

Análisis formal: Daysi María Durán LLivisaca.

Adquisición de fondos: José Efraín Gómez Manzanares, Daysi María Durán LLivisaca.

Investigación: Adalberto Luis Infante Amorós, José Efraín Gómez Manzanares, Daysi María Durán LLivisaca.

Metodología: Daysi María Durán LLivisaca.

Administración del proyecto: Adalberto Luis Infante Amorós.

Recursos: José Efraín Gómez Manzanares, Daysi María Durán LLivisaca.

Programación de Software: Daysi María Durán LLivisaca.

Supervisión: Adalberto Luis Infante Amorós.

Validación: Daysi María Durán LLivisaca, José Efraín Gómez Manzanares.

Visualización: José Efraín Gómez Manzanares.

Redacción - borrador: Daysi María Durán LLivisaca.

Redacción – revisión y edición: Adalberto Luis Infante Amorós, José Efraín Gómez Manzanares, Daysi María Durán LLivisaca.