

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador  
Zubirán

**“PANORAMA DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA  
EN EL INCMNSZ. REVISIÓN DE CASOS DEL 2000-2014”**

Tesis de Posgrado propuesta para obtener el título de especialista en:  
**Medicina Interna.**

Presenta: Dr. Andrés León Suárez

Profesor Titular del Curso: Dr. Alfonso Gulias Herrero.

Asesor de Tesis: Dr. Francisco J. Gómez Pérez

Asesor de Tesis: Dr. Alfonso Gulias Herrero

México D.F.  
Julio 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

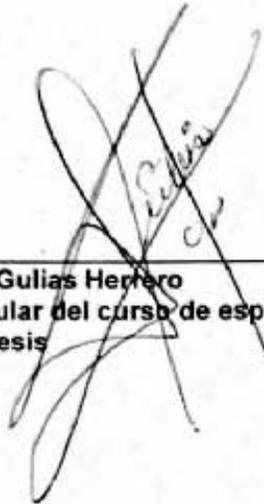


---

**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**  
**Director del Departamento de Enseñanza**

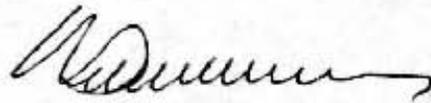


**INCMNSZ**  
**INSTITUTO NACIONAL**  
**DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN**  
**DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"**  
**DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**  
México, D.F.



---

**Dr. Alfonso Gulías Herrero**  
**Profesor Titular del curso de especialidad en Medicina Interna**  
**Asesor de Tesis**



---

**Dr. Francisco J. Gómez Pérez**  
**Jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo**  
**Asesor de Tesis**

# Índice

1. Resumen.....	4
2. Marco teórico y antecedentes .....	5
3. Planteamiento del problema y justificación .....	14
4. Objetivos .....	16
5. Materiales y métodos .....	17
6. Resultados .....	19
7. Discusión.....	23
8. Conclusiones.....	27
9. Bibliografía .....	28
10. Anexo 1. Hoja de recolección de datos .....	30
11. Anexo 2. Tablas y gráficas.....	31

## Resumen

**Introducción:** La insuficiencia suprarrenal (IS) es una condición potencialmente letal secundaria a la deficiente producción y/o acción de glucocorticoides, con o sin deficiencia de mineralocorticoides o andrógenos concomitante. La insuficiencia suprarrenal primaria (ISP) cursa con deficiencia de todas las hormonas sintetizadas en la corteza suprarrenal.

**Planteamiento del problema y justificación:** No se conoce la frecuencia exacta de la enfermedad en México, por lo que es necesaria la descripción general de los pacientes que padecen la enfermedad para conocer el comportamiento de la misma en nuestro medio. A nuestro conocimiento, no hay ningún estudio descriptivo publicado sobre la enfermedad en México o en el continente americano.

**Objetivo:** Describir las características principales de los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria en el INN CMSZ.

**Materiales y métodos:** Es estudio de cohorte retrospectiva. Se revisaron expedientes obtenidos del archivo clínico del INNSZ de pacientes registrados con el diagnóstico de ISP; ya sea en el área de hospitalización, urgencias o de consulta externa, en un periodo de 14 años (2000-2014). Se describieron características antropométricas, clínicas y de laboratorio al diagnóstico, etiología, método diagnóstico, tratamiento implementado, complicaciones metabólicas posteriores al tratamiento y presencia de crisis suprarrenales.

**Resultados:** 278 casos fueron candidatos para el estudio. Se encontró una mayoría de pacientes del sexo femenino en comparación con el sexo masculino (70.1 vs 29.9%). La prevalencia de la enfermedad encontrada fue de 23.2 casos por 10 millones de habitantes. Lo más frecuente encontrado al diagnóstico fue la hiperpigmentación (60%) y la hiponatremia (35%). Las etiologías más comunes fueron la autoinmune (33.45%) y la tuberculosis (23.02%). El diagnóstico fue clínico en el 58.3% de los casos y la prueba diagnóstica más utilizada (22.66%) fue el cortisol a.m. Se encontró que el 84.53% de los pacientes fueron tratados en algún momento con hidrocortisona y que el uso de prednisona se relaciona con menos frecuencia de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 ( $p=0.01$ ) y con más desarrollo de dislipidemia ( $p=0.00$ ). Hubo una frecuencia de 33.8% de crisis suprarrenales y una letalidad de la enfermedad del 13.66 %, principalmente por causa infecciosa en ambas.

# 1. Marco Teórico y antecedentes

## Definición

La insuficiencia suprarrenal (IS) es una condición potencialmente letal secundaria a la deficiente producción y/o acción de glucocorticoides, con o sin deficiencia de mineralocorticoides o andrógenos concomitante. Se puede clasificar en: **insuficiencia suprarrenal primaria (ISP)** que es un fallo inherente de la glándula suprarrenal, o en **central**, la cual incluye enfermedades que afectan a la glándula hipófisis (**IS secundaria**), al hipotálamo (**IS terciaria**) o a ambos.

La insuficiencia suprarrenal primaria cursa con deficiencia de todas las hormonas sintetizadas en la corteza suprarrenal, en cambio, la central solo tiene deficiencia de producción de glucocorticoides (cortisol).

Hay otra entidad conocida como **IS relativa** o **IS del paciente crítico**. Esta es causada por la inhibición de la acción del cortisol a nivel periférico y por la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales secundaria a citocinas inflamatorias circulantes. Los pacientes en estado crítico pierden el ritmo circadiano de producción de cortisol y la síntesis de éste es proporcional a la gravedad de la enfermedad. A pesar de esto, el beneficio del uso de glucocorticoides es útil en solo algunas situaciones clínicas en el paciente crítico. (1)

## Historia

Los primeros casos de ISP se describieron en 1849 y después fueron publicados en 1855 por Thomas Addison en su manuscrito "*On the constitutional and local effects of disease of supra-renal capsules*", donde describió 3 casos de pacientes con anemia perniciosa, vitiligo e ISP. En éste manuscrito se destacaba la cantidad de nervios y afluentes vasculares que presentaban las suprarrenales, especulando sobre las funciones, hasta este momento desconocidas, de las glándulas. Thomas Addison ha sido considerado por éste descubrimiento como el fundador de la Endocrinología.

Posteriormente, Trousseau acuñó el nombre de "Enfermedad de Addison" y Brown-Sequard la confirmó experimentando adrenalectomías en animales.

En 1894 Oliver y Schäfer describieron una sustancia presora que provenía de la médula suprarrenal, Takamine y Aldrich la aislaron llamándola "adrenalina" y Stolz la sintetizó, siendo ésta la primera hormona sintetizada en la historia.

En 1930 Swingley Pfiffner utilizaron un extracto de suprarrenales para tratar a los pacientes con la llamada “Enfermedad de Addison”, en 1936 Kendall aisló la forma cristalina de corticosterona, y no fue hasta 1938 que se sintetizó la deoxicorticosterona y se utilizó en el tratamiento de la enfermedad por Simpson. En 1949, 100 años después de que Addison hiciera la descripción de los casos, el doctor Philip Hench de la Clínica Mayo anunció el uso de la cortisona en el tratamiento de la artritis reumatoide, iniciándose la era del uso de los glucocorticoides en el tratamiento de las enfermedades sistémicas. (2)

### **Fisiología suprarrenal**

Las glándulas suprarrenales (derecha e izquierda) se sitúan arriba de los riñones, de ahí su nombre, son de forma triangular y pesan de 3 a 6 gramos. Su irrigación proviene de las arterias suprarrenales superiores (ramas de la frénica), las medias (ramas directas de la aorta) y las inferiores (ramas de las renales) y son inervadas por el plexo celiaco. (3)

Embriológicamente la corteza se deriva del mesodermo y la médula de la cresta neural.

Se divide morfológicamente en corteza suprarrenal y médula suprarrenal. Ésta última está formada por células cromafines (por su tinción histológica) y producen adrenalina. La corteza suprarrenal tiene 3 zonas que secretan distintas hormonas:

1. Glomerulosa: secreta mineralocorticoides (aldosterona).
2. Fasciculada: secreta glucocorticoides (cortisol).
3. Reticular: secreta andrógenos (dehidroepiandrosterona, androstenediona, testosterona).

Todas las hormonas producidas y secretadas por las suprarrenales provienen de la modificación enzimática del colesterol y por lo tanto se denominan esteroideas.

La secreción de glucocorticoides tiene un control fisiológico estricto: el hipotálamo secreta CRH (hormona liberadora de corticotropina) que promueve la liberación de ACTH o corticotropina en la hipófisis anterior. Su liberación es estimulada por estados de estrés fisiológico. La ACTH estimula la secreción de glucocorticoides en la corteza suprarrenal, y por último, los glucocorticoides inhiben la liberación de CRH y ACTH.

Los glucocorticoides actúan a través de receptores intracelulares que estimulan el metabolismo intermedio en todo el cuerpo humano. El cortisol es una hormona de estrés,

por lo que todas sus acciones son encaminadas a preparar al cuerpo para ello, estimulando el catabolismo.

Las acciones más importantes del cortisol son: estimular proteólisis, gluconeogénesis, glucogenólisis; lipólisis con movilización grasa y depósito de la misma a nivel central; modulación del sistema inmune causando leucocitosis con predominio neutrofilico y secuestro linfocítico, inhibición de la acción de los osteoblastos y, por último, alteración del sistema nervioso causando alteraciones conductuales y cognitivas.

La aldosterona es parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que aunque su descripción sale de los objetivos de éste trabajo, basta con mencionar que estimula la reabsorción de sodio y excreción de potasio a nivel renal para el mantenimiento del volumen de agua corporal. (4)

Lo último es importante ya que todos los glucocorticoides tienen una potencia diferente de estimulación para producir efecto mineralocorticoide y glucocorticoide. En la **Tabla 1** se presentan las diferencias entre los distintos análogos de esteroideos. (4)

La ISP cursa con disminución de todas las hormonas esteroideas (glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos), en cambio, la insuficiencia suprarrenal central solo tiene deficiencia de glucocorticoides ya que la aldosterona se regula a través del eje renina-angiotensina-aldosterona. (1)

## **Epidemiología**

La ISP es una enfermedad rara, que en muchas ocasiones es subdiagnosticada hasta que se presentan complicaciones importantes. La prevalencia de la enfermedad ha aumentado con el tiempo, a mediados del siglo XX se estimaba una prevalencia de 38 casos por millón, y en distintos estudios para finales del milenio se reportaron prevalencias de 93 a 144 casos por millón. (5-7). En una serie de 615 pacientes con Addison, la etiología autoinmune fue la principal en un 82% y la tuberculosis la siguiente en un 9%. Es más frecuente entre los 30 y los 50 años de edad, y más en mujeres que hombres. Todo esto en países desarrollados. (5-8)

En países en desarrollo, como México, no se tienen datos precisos sobre la epidemiología o comportamiento de la enfermedad. En nuestro Instituto se han realizado 2 estudios de revisión sobre la enfermedad; el primero en la década de los 80s en donde se mencionaba

que la causa principal de la enfermedad era la tuberculosis, y el último que abarcó casos entre 1990-2005, en el cuál se reportó el mismo rango de edad reportado en la literatura internacional (30-50 años) y aún la tuberculosis como causa principal en un 52%. (9)

## **Etiología**

Hay múltiples causas de fallo primario de las glándulas suprarrenales. La etiología ha ido cambiando a nivel mundial de causas infecciosas (tuberculosis) a causas autoinmunes. También hay una diferencia entre los países desarrollados, donde se reporta una prevalencia mayor secundaria a causas autoinmunes, y los países en vías de desarrollo (como México), donde según lo reportado aún la tuberculosis es la causa más común. (1, 9)

Las etiologías congénitas generalmente son identificadas desde la infancia temprana y en muchas ocasiones pueden llegar a causar la muerte si no se diagnostican a tiempo. La más común de ellas es la hiperplasia suprarrenal congénita en su variante de deficiencia de 21-hidroxilasa. (10)

La etiología de la ISP se puede dividir en:

1. *Autoinmune*: adrenalitis autoinmune aislada o la asociada a síndrome poliglandular autoinmune tipo 1, 2 o 4.
2. *Otros síndromes poliendócrinos*: IPEX, enfermedades asociadas a timomas o Sx. De POEMS.
3. *Infecciosa*: tuberculosis, sífilis, VIH, CMV, VHS, meningococo, *H. Influenza*, *S. Aureus*, fúngica, tripanosomiasis, entre otras.
4. *Hemorrágica*: SAAF, CID, uso de anticoagulantes.
5. *Post-quirúrgica*: resección de masas, tumores o por Cushing no resuelto.
6. *Infiltrativa*: amiloidosis, hemocromatosis, metástasis, linfoma, xantogranulomatosis, entre otras.
7. *Genética*: hiperplasia suprarrenal congénita, adrenoleucodistrofia, Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, entre otras.
8. *Secundaria a fármacos*: antifúngicos, antipsicóticos, anticomiciales, sedantes. (1, 10, 11,12, 13, 14)

## **Cuadro clínico**

La presentación clínica de la enfermedad se da de forma insidiosa o inespecífica. Los síntomas se deben a la deficiencia de todas las hormonas producidas en la corteza suprarrenal. Los más comunes son: fatiga, anorexia, pérdida de peso, náusea, vómito, debilidad, mialgias, artralgias, pérdida de la libido. (1)

Uno de los signos que se presentan de forma más prevalente es la hiperpigmentación (94%) en mucosas y áreas de presión de la piel (codos, nudillos, palmas). Éste signo es secundario a la falta de la retroalimentación negativa por el cortisol que condiciona la producción excesiva de ACTH y de POMPC (promiomelancortina), lo que estimula el receptor de melanocortina 1. Otros signos incluyen: fiebre por pérdida de glucocorticoides, pérdida del vello axilar o púbico, ausencia de adrenarca o pubarca en niños por la pérdida de andrógenos, al igual que hipotensión postural por la pérdida de mineralocorticoides. (1,14)

Dentro de los hallazgos bioquímicos frecuentes se encuentran la hiponatremia y la hiperkalemia, que se presentan en el 88 y 64% de los casos de ISP respectivamente, y se deben a la deficiencia de mineralocorticoides; también suele acompañarse de acidosis metabólica no anion gap. Otros hallazgos frecuentes son: elevación de la creatinina por deficiencia mineralocorticoide y anemia, linfocitosis, eosinofilia, hipercalcemia e hipoglicemia, por deficiencia de glucocorticoides. (1)

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la demostración de una producción deficiente de cortisol por parte de las glándulas suprarrenales. El cortisol matutino (8 am) con un corte de 165 nmol/L (54 µg/L) de diagnóstico definitivo de la enfermedad, y la prueba de estimulación con Cosyntropin® a dosis estándar (250 µg) con valor de cortisol pico menor a 500 nmol/L (180 µg/L). El cortisol urinario no se considera útil para hacer diagnóstico de la enfermedad. (1)

Para buscar el nivel del compromiso en el eje se mide ACTH, que se encuentra elevado para los casos en los que la etiología es en las suprarrenales mismas: IS primaria, posteriormente se deben pedir anticuerpos anti-suprarrenales y si salen negativos se requiere de una TAC trifásica de suprarrenales para buscar lesiones. Otras causas como la adrenoleucodistrofia requiere de la medición de ácidos grasos de cadena muy larga. (10)

## **Tratamiento**

En cuanto al tratamiento, las nuevas recomendaciones son dosis menores de hidrocortisona para evitar los efectos adversos relacionados a este, como: disminución de la densidad mineral ósea, hipertensión, dislipidemia y diabetes secundaria. La dosis recomendada de inicio es de 15 a 25 mg diarios de hidrocortisona o de 10-12 mg/m<sup>2</sup>SCT dividido en 2 dosis, una al levantarse y otra no menos de 6 horas antes de la hora de dormir.

El uso de prednisona es aceptado en reemplazo de la hidrocortisona, aunque tiene una potencia glucocorticoide mayor. Los glucocorticoides con vida media más larga y con efecto glucocorticoide aumentado, como dexametasona o prednisolona, deben ser evitados para evitar los efectos adversos del tratamiento.

El uso de fludrocortisona no se requiere si la dosis de hidrocortisona es mayor a 50 mg día, la dosis recomendada es de 0.050 a 0.250 mg/día. (Tabletas de 0.1 mg). El uso de DHEA oral no tiene una recomendación muy sustentada, generalmente no se recomienda; se ha llegado a utilizar en pacientes en edad fértil a dosis de 25-50 mg/día. La monitorización del tratamiento es clínica, no está indicado medir ACTH o cortisol de control. (1, 13, 14)

## **Crisis suprarrenales**

Las crisis adrenales o suprarrenales son situaciones que amenazan la vida y se pueden presentar en todo paciente en tratamiento sustitutivo con esteroides.(1)

En un estudio de 840 pacientes en 4 países se encontró que el 8% había ingresado a hospitalización por crisis adrenal en el último año. (15)

El tratamiento incluye reanimación con cristaloides a razón de 1 litro por hora y la administración inmediata de 100 mg de hidrocortisona y posterior de 100 a 300 mg/día en bolo o dividido en dosis cada 6 horas.

Se puede utilizar dexametasona como sustitución a la hidrocortisona y no alterar el ensayo de laboratorio para medir el cortisol con fines diagnósticos, aunque el tratamiento de pacientes con crisis adrenal como forma de presentación de una probable insuficiencia adrenal no debe retrasarse por procedimientos diagnósticos. (1,10)

## **Seguimiento y prevención de crisis**

Los pacientes con ISP deben recibir mínimo una consulta anual para evaluar su tratamiento, preguntando sobre malestar general, síntomas asociados y presencia de crisis. Se debe realizar somatometría completa, medición de la presión arterial y medición de electrolitos séricos.

Cuando la etiología es autoinmune es importante la monitorización de posibles enfermedades autoinmunes asociadas, por lo que se deben buscar datos clínicos dirigidos de hipotiroidismo, al igual que un perfil tiroideo y anticuerpos anti-tiroideos anuales. Con las pacientes en edad fértil se debe pensar en la posibilidad de fallo ovárico prematuro y buscar anticuerpos anti-ovario cuando se sospecha.

También debe pedirse glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada y perfil de lípidos anuales, así como también, densitometría ósea cada 3 a 5 años, buscando efectos adversos del tratamiento. (10)

Se ha recomendado que los pacientes con ISP tengan un brazalete o tarjeta para ser reconocidos al momento de una crisis y dar el tratamiento adecuado. También se recomienda tener disponible una jeringa con dosis de estrés de hidrocortisona cargada para utilizarla en el momento de crisis. (1)

La principal herramienta para evitar las crisis es la educación, tanto del paciente como de la familia. Los pacientes deben saber cuándo y cómo aumentar sus dosis de remplazo con cortisol cada vez que enfrenten situaciones como: infecciones, cirugías o procedimientos. Fomentar la adherencia al tratamiento promoviendo la comunicación entre pacientes con la misma enfermedad en grupos de apoyo o recursos electrónicos como blogs, ha ayudado en distintos países europeos. (10)

## **Antecedentes**

En 1994 Willis y Vince realizaron un estudio para estimar la prevalencia de la enfermedad de Addison en un poblado del Reino Unido, de 323852 pacientes registrados en los consultorios, encontraron 30 casos con una prevalencia calculada de 93 casos por millón de habitantes, con un 33% de etiología tuberculosa; en éste mismo estudio, se describieron los síntomas más frecuentes (mareo, letargia, pérdida de peso), los hallazgos bioquímicos más importantes (hipocortisolismo, hipokalemia) y se describió el caso de un paciente que

había presentado una crisis adrenal. Éste es el primer estudio descriptivo de la enfermedad que se conoce. (5)

Laureti et. Al, en una carta al editor del *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* en 1999, estimaron que la prevalencia de la enfermedad era mayor a lo reportado previamente y la estimaron en 117 casos por millón, con un predominio en mujeres y de etiología principalmente autoinmune. (6)

Dicho hallazgo fue confirmado por Lovas y Husevye en población noruega, con una prevalencia de 140 casos por millón, la misma distribución en sexo, la mayoría con etiología autoinmune o idiopática. (7)

En 2004 Falorni et al. estudiaron 222 pacientes con el diagnóstico de ISP de los cuales: 65% presentaron anticuerpos anti-suprarrenales (anti-21-hidroxilasa y/o anti-corteza suprarrenal), 4.9% tenían síndrome poliglandular autoinmune, el 18% tuvieron una causa no autoinmune y se encontró que al tener ambos tipos de anticuerpos presentes se puede hacer el diagnóstico certero de ISP de etiología autoinmune, y por el contrario, títulos bajos de dichos anticuerpos obliga a buscar otra causa de la enfermedad. (16)

Erichsen et al. realizaron el estudio con el mayor número de pacientes con ISP de etiología autoinmune en 2009. Fue un estudio transversal y prolectivo donde se invitaron a 664 pacientes del registro noruego a participar con un total de 427 participantes, con los siguientes resultados de importancia: prevalencia de 144 casos por millón, enfermedad familiar en 10%, 66% con comorbilidad autoinmune, siendo la más común la afección tiroidea (47%), 86% con anticuerpos anti-21hidroxilasa, y por último, una calidad de vida disminuida en comparación con la población general. (17)

En un estudio japonés realizado por Takayanagui et. al, se encontró una prevalencia de 5 casos por millón de habitantes. (18). Un estudio en población africana realizado por Soule en 1999, reveló etiología idiopática en el 42% de los casos, autoinmune en el 12% y tuberculosa en el 34%, al igual que osteopenia en el 8% de los pacientes en tratamiento con esteroides. (19)

No encontramos estudios prospectivos ni retrospectivos que hablen de la situación de la enfermedad en el continente Americano. La más importante aproximación fue hecha por el doctor Miranda-Garduño en 2006 en su tesis de grado de Endocrinología en el INCMNSZ. En éste trabajo se describieron todos los casos conocidos en el INCMNSZ de 1995 a 2005,

en donde se encontró: un total de 155 casos, con predominio femenino (62%), tuberculosis en 52% de los casos, 32% de etiología autoinmune, 56% con anticuerpos anti-suprarrenales, una asociación importante con DM2 (27%), HAS (18%) y dislipidemia (16%).  
(9)

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

La ISP es una enfermedad letal cuando no se diagnostica y el diagnóstico oportuno se basa en una sospecha clínica. No se conoce la frecuencia exacta de la enfermedad en México, por lo que es necesaria la descripción general de los pacientes que padecen la enfermedad para conocer el comportamiento de la misma en nuestro medio.

Para poder identificar a los pacientes que pudieran estar en riesgo de tener la enfermedad, tenemos que conocer los escenarios clínicos en los que la enfermedad se desarrolla, es decir, conocer las comorbilidades, características antropométricas, alteraciones bioquímicas y datos clínicos comunes en los pacientes con la enfermedad.

Según lo reportado en la literatura internacional, la mortalidad de la enfermedad se relaciona con la presencia de crisis suprarrenal o con los efectos adversos del tratamiento. La falta de apego al tratamiento o el cambio constante de medicamento por la situación económica del paciente o la falta existencia del mismo contribuyen a esto. También puede ser que haya una falta de capacitación hacia los enfermos y sus familiares.

En cuanto a los efectos adversos del tratamiento, se sabe que pueden ser disminuidos con el uso de glucocorticoides menos potentes y dosis mínimas, por lo que es necesario tratar de implementar éstas estrategias en nuestra población.

### **JUSTIFICACION**

Es importante que, aparte de los estudios y guías internacionales con las que contamos, tengamos estudios enfocados en nuestra población y nuestro medio. A nuestro conocimiento, no hay ningún estudio descriptivo publicado sobre la enfermedad en México o en el continente americano.

Si bien hay estudios retrospectivos sobre la enfermedad, realizados en nuestro Instituto, ninguno ha abarcado lo que éste intenta describir de forma global.

Es importante conocer la forma en la que se realiza el diagnóstico, las manifestaciones clínicas más frecuentes y los paraclínicos comunes de los pacientes con la enfermedad, al igual que el tratamiento que los pacientes reciben en nuestro medio, esto con el objetivo de analizar los desenlaces como efectos adversos o mortalidad.

Para poder implementar un plan de prevención y contingencia de las crisis suprarrenales, debemos conocer la situación de los pacientes del Instituto para encontrar los puntos en los que podemos mejorar.

### 3. OBJETIVOS

#### Principal

- Describir las características principales de los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria en el INN CMSZ

#### Secundarios

- Estimar la prevalencia de la enfermedad.
- Conocer las características antropométricas, manifestaciones clínicas, comorbilidades y estudios paraclínicos más frecuentemente encontrados al diagnóstico de la enfermedad.
- Conocer la etiología actual más frecuente de la enfermedad.
- Describir la forma en la que se implementa el tratamiento en nuestros pacientes y las complicaciones metabólicas que se desarrollan posteriormente.
- Conocer la frecuencia de las crisis suprarrenales, así como sus causas y el desenlace de las mismas.
- Analizar si el tipo de esteroide se relaciona con el desarrollo de las complicaciones metabólicas y la presencia de crisis suprarrenales.
- Conocer la mortalidad de la enfermedad, al igual que las causas de la misma.

## 4. MATERIALES Y MÉTODOS

### **Materiales**

Los materiales que se utilizaran en el proyecto serán:

- Hojas de recolección de datos (anexo 1).
- Expedientes que se recuperarán del archivo del INCMNSZ.
- Laboratorios y estudios de imagen que se consultarán de las bases de datos electrónicas del INCMNSZ.

### **Métodos**

#### Diseño

- Es un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo.

#### Criterios de inclusión

- Se revisarán expedientes obtenidos del archivo clínico del INNSZ con de pacientes registrados con los diagnósticos de “insuficiencia suprarrenal”, “enfermedad de Addison”, “enfermedad hemorrágica suprarrenal”, “adrenalitis”; ya sea en el área de hospitalización, urgencias o de consulta externa. La búsqueda se llevará a cabo abarcando un periodo de 14 años (2000-2014).
- Se consideró como caso confirmado de ISP a la presencia del cuadro clínico sugerente más la mejoría con el tratamiento sustitutivo esteroideo, en los casos donde el diagnóstico fue cínico.
- Se incluirán todas las causas de insuficiencia suprarrenal primaria, así como los pacientes con síndromes genéticos predisponentes y etiologías desde la infancia o nacimiento.

#### Criterios de exclusión

- Se excluirán aquellos pacientes que tengan diagnóstico de insuficiencia suprarrenal por supresión secundaria al uso de corticoesteroides o tengan historia de su uso por otra causa al diagnóstico.
- También aquellos con diagnóstico de insuficiencia suprarrenal de etiología central (secundaria o terciaria).

- Pacientes con diagnóstico de insuficiencia suprarrenal del enfermo crítico o relativo.

### Variables

Las variables que se medirán en todos los pacientes, se exponen a continuación:

- Sexo, edad, edad al diagnóstico, año del diagnóstico, peso al diagnóstico, peso actual, talla, IMC al diagnóstico, IMC actual.
- Prueba utilizada para el diagnóstico (cortisol am, ACTH sérica, dosis de estimulación con ACTH, valor cortisol post-ACTH), laboratorios al diagnóstico (sodio, potasio, calcio, fósforo, glucosa) y etiología.
- Presencia de comorbilidades: DM2, DM1, hipertiroidismo primario, hipotiroidismo primario, hipoparatiroidismo primario, vitíligo, gastritis autoinmune, vitíligo, enfermedad celiaca, insuficiencia ovárica, candidiasis mucocutánea, otras enfermedades autoinmunes.
- Presencia de síntomas y signos al diagnóstico: fatiga, anorexia, pérdida de peso, náusea, vómito, dolor abdominal, mialgias, artralgias, pérdida de la libido, hiperpigmentación, fiebre, hipotensión postural.
- Presencia de auto-anticuerpos circulantes: anti-tiroideos, anti-suprarrenales, anti-célula parietal, anti-endomisio, anti-GAD, anti-insulina.
- Tratamiento: tipo de esteroide, dosis, uso de fludrocortisona, cambio en el tratamiento, tratamiento alternativo (tipo de esteroide, tabletas de sal), efectos adversos del tratamiento (descontrol TA, descontrol glucosa, descontrol lípidos).
- Exacerbaciones (crisis suprarrenal): presencia de exacerbaciones, número de exacerbaciones, causa de la exacerbación.
- Mortalidad: causa de defunción, edad de defunción.

### Análisis Estadístico

- Se utilizará estadística descriptiva para describir las variables cualitativas y cuantitativas.
- Se utilizarán fórmulas conocidas para estimar la incidencia, prevalencia y letalidad de la enfermedad.
- Se utilizará la Chi cuadrada para determinar la relación entre el tipo de esteroide utilizado en el tratamiento y los efectos adversos del mismo.

## 5. Resultados

Se encontraron 560 pacientes al realizar la búsqueda en la base de datos del Instituto con los términos: “insuficiencia suprarrenal primaria”, “enfermedad de Addison”, “adrenalitis”, “enfermedad hemorrágica suprarrenal”, de los cuales, sólo 278 casos fueron candidatos para el estudio por los criterios de eliminación. De los eliminados, el 54.9% (155) fueron eliminados porque en las consultas subsecuentes se determinó que no tenían ISP y estaban mal clasificados, el 19.5% (55) tenían etiología central, el 18.4% (52) fueron expedientes no localizados y el 7.09% (20) no tenían datos completos sobre el tratamiento.

Se encontró una mayoría de pacientes del sexo femenino en comparación con el sexo masculino (70.1 vs 29.9%), la media de edad de los pacientes fue de 56 años, en comparación con la media de edad al diagnóstico de 38 años. En general, los pacientes con ISP no presentaron problemas de sobrepeso u obesidad de acuerdo a sus valores de IMC antes y después del diagnóstico (24.85 vs 25.51 kg/m<sup>2</sup>). Cabe destacar que en 9 pacientes no se encontró registro de la talla, por lo que los resultados que requieren de éste valor que se presentan en la **Tabla 2** son de solo 269 pacientes.

Se buscó la población total mexicana en los registros de CONAPO anuales y se calculó la prevalencia de la enfermedad. La prevalencia de la enfermedad encontrada fue de 23.2 casos por 10 millones de habitantes; también se calculó la prevalencia en el año 2000 y fue de 15.65 casos por 10 millones de habitantes.

Las distintas características clínicas al diagnóstico, de acuerdo a las descripciones en las notas de primera valoración del expediente, fueron: hiperpigmentación en un 60.1%, seguido de fatiga en un 56.4%. El ortostatismo se encontró en tan solo 23.7% y la fiebre fue lo menos frecuente en 7.5% de los pacientes, los porcentajes completos se muestran en la **Tabla 3**.

Los estudios de laboratorio al diagnóstico se encontraron en menos del 60% de los pacientes y se muestran en la **Tabla 4**. El sodio promedio fue de 135 meq/L y un 35% de los pacientes presentaron hiponatremia al diagnóstico (<135 meq/L), en cuanto al potasio, su media fue de 4.4 meq/L y un 25% de los pacientes presentaron hiperkalemia al diagnóstico (>5 meq/L). No se encontraron alteraciones importantes en fósforo, magnesio y creatinina. Aunque el promedio de eosinófilos fue normal, se encontraron diferenciales de los mismos arriba del 2% en 45% de los pacientes.

Las etiologías más comunes fueron: la autoinmune (33.45%), la tuberculosis (23.02%), la congénita por distintas causas (8.75%) y la postquirúrgica iatrógena (7.55%). Se encontraron 3 casos secundarios a adrenoleucodistrofia, 3 casos por enfermedad metastásica (2 por Linfoma no Hodgkin y una por cáncer endometrial), 2 casos secundarios a hemorragias suprarrenales (una en un paciente con SAAF primario y otra en una paciente con SAAF secundario a LEG) y 2 casos secundarios a VIH. En un 23.74% no se encontró etiología específica de la insuficiencia adrenal y se catalogaron como idiopáticos. En la **gráfica 1** se muestra la distribución de todas las etiologías y en la **gráfica 2** se muestra el cambio en el tiempo de frecuencia de casos entre la etiología autoinmune y la tuberculosis.

El diagnóstico de ISP fue clínico en el 58.3% de los casos, se consideró como caso confirmado de ISP a la presencia del cuadro clínico sugerente más la mejoría con el tratamiento sustitutivo esteroideo. Sólo se realizaron pruebas de confirmación diagnóstica en 116 casos (41.7%). La prueba diagnóstica más utilizada (22.66%) fue el cortisol a.m. con una mediana de 2.57 µg/dL (1.1--5.27 µg/dL), seguida de la medición de ACTH (14.75%) con una mediana de 175 pg/mL (40-800 pg/mL). En 11.8% de los pacientes se midieron los dos. Se tienen registradas 2 pruebas con hipoglucemia y 5 pruebas con estimulación con ACTH y en circunstancias específicas se midieron 17-cetoesteroides.

En 75% de los pacientes con tuberculosis como etiología no se realizaron estudios diagnósticos confirmatorios, por lo que el diagnóstico fue clínico, más el antecedente de exposición y distintos hallazgos sugerentes, como: calcificaciones suprarrenales en radiografías de abdomen (7.8%), calcificaciones en suprarrenales por TAC (17.18%), crecimiento de suprarrenales por TAC (3.1%) y PPD positivo (64%). Se realizaron cultivos de orina para micobacterias en 17.18% de los pacientes, pero todos resultaron negativos.

En cuanto a los pacientes con etiología autoinmune, se realizaron anticuerpos anti-suprarrenales (anti -- 21-hidroxilasa) en 54.8% de los pacientes, de los cuales el 80.3% resultaron positivos. Los siguientes anticuerpos positivos más frecuentes en los pacientes con ISP autoinmune fueron los anti-tiroideos (47.6%). Otros anticuerpos buscados en estos pacientes se muestran en la **Tabla 5**.

Continuando con éste subgrupo, las comorbilidades asociadas más frecuentes fueron: hipotiroidismo primario (69.89%), vitíligo (15.05%) y falla ovárica prematura (13.97%). Se encontraron 6 casos de síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (ISP e hipoparatiroidismo) y 59 casos del tipo 2 (ISP, diabetes mellitus tipo 1 y/o hipotiroidismo). No se encontraron

casos con enfermedad celiaca o miastenia *gravis* en nuestra serie. Éstas y otras enfermedades asociadas autoinmunes se muestran en la **Tabla 6**.

Se evaluó el tratamiento de los pacientes con ISP: en 5 pacientes no se había iniciado tratamiento (1.8%) y 273 (98.2%) ya estaban en tratamiento. Se encontró que el 84.53% de los pacientes fueron tratados en algún momento con hidrocortisona, 72% con fludrocortisona, 47.89% con prednisona, y 2.16% con tabletas de sal. Estos resultados indican la frecuencia de uso de alguno de los fármacos anteriores en algún momento de su tratamiento. Algunos pacientes cambiaban de tratamiento y/o lo suspendían por motivos económicos o por falta de disponibilidad del mismo, aunque por falta de datos completos no se pudo recabar dicha información.

De los 273 pacientes que si estaban en tratamiento 140 (51.28%) siempre tuvieron como tratamiento esteroideo hidrocortisona y 38 (13.92%) siempre fueron tratados con prednisona. Las combinaciones encontradas fueron: solo hidrocortisona con fludrocortisona en 110 pacientes (40.29%) y solo prednisona con fludrocortisona en 11 pacientes (4.02%). Ningún paciente utilizó tabletas de sal junto con un tipo esteroide exclusivamente. Dichos resultados se muestran en la **Tabla 7**.

La dosis de hidrocortisona más utilizada fue 20 mg (54.07%), de prednisona 7.5 mg (41%) y fludrocortisona 0.1 mg (66.82%). Se calculó la dosis promedio de hidrocortisona por metro de superficie corporal total y fue de 12.3 mg/m<sup>2</sup>SCT Ningún paciente tuvo tratamiento sustitutivo con DHEA.

Las alteraciones metabólicas que presentaron los pacientes posterior al inicio del tratamiento fueron: dislipidemia (23.8%) [15.11% hipertrigliceridemia, 1.44% hipercolesterolemia y 6.83% ambos], diabetes mellitus tipo 2 (19.42%), hipertensión arterial sistémica (10.07%), osteoporosis (9.35%), cardiopatía isquémica (3.96%) e intolerancia a los carbohidratos (3.96%). En la **Gráfica 3** se muestra lo anterior.

Se evaluó la relación entre el tipo de tratamiento utilizado y la presentación de éstas complicaciones, y se encontró que el uso de prednisona se relaciona con menos frecuencia de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 ( $p= 0.01$ ). El uso de ambos esteroides (prednisona e hidrocortisona) se relaciona significativamente con el desarrollo de dislipidemia, pero es mucho más frecuente en los pacientes que utilizan prednisona que en los que utilizan hidrocortisona (90 vs. 15%). No se encontró relación significativa entre el tratamiento

sustitutivo con esteroides y la aparición de osteoporosis, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial sistémica o intolerancia a los carbohidratos. Dichos resultados se muestran en la **Tabla 8**.

Se presentaron 204 crisis suprarrenales a lo largo del tiempo de seguimiento en 94 pacientes (33.8%), la causa principal fueron las infecciones (65.45%) y en segundo lugar la falta de apego al tratamiento (33.6%). Se buscó la relación entre tratamiento utilizado y el desarrollo de crisis suprarrenales, se encontró que los pacientes que toman hidrocortisona o fludrocortisona tienen menos crisis suprarrenales ( $p= 0.00$ ) y que los pacientes que se controlan con tabletas de sal más hidrocortisona tienen más crisis suprarrenales ( $p=0.01$ ). No se encontró relación entre el uso de prednisona y crisis suprarrenales, éstos datos se muestran en la **Tabla 9**.

Se registraron 38 muertes dentro y una tasa de letalidad de la enfermedad de 13.66%, la mediana de edad de muerte fue de 70.5 años (59-81 años), ocurriendo principalmente en pacientes del género femenino (65.78%). Las causas principales de muerte fueron: infecciones, infarto agudo del miocardio y choque cardiogénico, mismas que se muestran en la **gráfica 4**.

## 6. Discusión

La ISP es una enfermedad de gran importancia en la población y el conocimiento de sus manifestaciones, métodos diagnósticos, tratamiento y complicaciones debe ser dominio del médico internista.

En éste trabajo se reporta la serie de casos más grande del continente americano actualmente y es de suma relevancia para la medicina en México y a nivel mundial. Se cuenta con información completa sobre la población Europea, y el estudio más grande realizado a nivel mundial fue en Noruega por Erichsen et al. con un total de 426 pacientes, en donde se estudiaron a pacientes clasificados con el diagnóstico de ISP de etiología autoinmune, se reclasificaron y se encontró una relación de la enfermedad con una baja calidad de vida en comparación con la población general. Una importante desventaja del estudio es la falta de seguimiento de los pacientes, dado que es un estudio transversal, y el que solo se incluyeron pacientes con ISP de etiología autoinmune, aun así la prevalencia reportada de la enfermedad es la más alta reportada a nivel mundial (144 casos por millón de habitantes).

En nuestro estudio se encontró una prevalencia muy por debajo de lo reportado en otros estudios (2.32 casos por millón de habitantes). Esto llama la atención dado a que el INNSZ es un hospital de tercer nivel de alta especialidad y de referencia de toda la república mexicana, y generalmente las enfermedades están sobrerrepresentadas en número en comparación con la prevalencia nacional. Lo cierto es que se reporta la población de un solo centro a nivel nacional y probablemente se necesite una colaboración interinstitucional para conocer la prevalencia real de la enfermedad.

Al igual que en los distintos estudios reportados previamente, se encontró una frecuencia mayor de la enfermedad en el sexo femenino, y esto va de la mano de la frecuencia de enfermedad autoinmune encontrada (33%). En el estudio de Miranda-Garduño et. al realizado en 2006 en nuestro instituto, ya se había encontrado una frecuencia de enfermedad autoinmune similar (32%) pero la ISP secundaria a tuberculosis ha disminuido en frecuencia de 52% en el estudio mencionado a 23% en el nuestro en menos de 10 años. Si se observa la gráfica 2, se puede ver como el número de casos de tuberculosis anual se mantiene estable en contraste con el número de casos nuevos anuales diagnosticados de ISP autoinmune. Una de las explicaciones, es que la medición de anticuerpos anti-

suprarrenales es una práctica más frecuente actualmente y que los casos que previamente se clasificaban como idiopáticos ahora se clasifican como autoinmunes. Otra explicación es que a partir del año 2000 aumentó la cantidad de pruebas diagnósticas confirmatorias de la enfermedad (cortisol am, ATCH basal, prueba de estimulación con ATCH) realizadas en el INNSZ, y los diagnósticos no fueron simplemente clínicos o por hallazgos radiográficos.

Cabe destacar que todos los pacientes que se clasificaron como TB fueron diagnosticados con el cuadro clínico sugerente y PPD positivo en 64% de los pacientes, calcificaciones suprarrenales en radiografías de abdomen en 7.8%, por calcificaciones en suprarrenales por TAC en 17.18% y crecimiento de suprarrenales por TAC 3.1%. En ninguno de ellos se encontró evidencia microbiológica, esto principalmente por la dificultad de aislar la micobacteria.

Una de las revisiones más extensas y completas de la enfermedad es la de Charmandari et. al., en la cual señala las frecuencias de síntomas, signos y alteraciones en las pruebas de laboratorio presentes en la enfermedad al diagnóstico; se encontró que nuestra población tiene una menor frecuencia de hiperpigmentación (60% vs. 94%), fatiga (56% vs. 100%) y pérdida de peso (22% vs. 100%), y también que las alteraciones hidroelectrolíticas clásicas no son tan frecuentes: hiponatremia (35% vs. 88%) e hiperkalemia (25% vs. 64%). Esto muestra claramente como la enfermedad tiene un abanico de presentación muy amplio y lo más importante para su diagnóstico es la sospecha clínica dirigida.

En cuanto a la ISP autoinmune, la frecuencia de las enfermedades endocrinológicas autoinmunes concomitantes encontradas fue muy parecida a la reportada en el registro Noruego (7), al igual que la predominancia del síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 sobre el tipo 1. No se encontraron muchas enfermedades no endocrinológicas autoinmunes asociadas en nuestros pacientes, esto posiblemente porque uno de los criterios de exclusión fue el uso de esteroides como tratamiento al momento del diagnóstico o por cualquier otra causa.

Se encontró una frecuencia mayor de pacientes tratados con hidrocortisona (84.7%), de los cuales la mayoría utilizaba una combinación con fludrocortisona. El uso de prednisona se utilizó como tratamiento alternativo en 47% de los pacientes, principalmente por la falta de existencia medicamento; desafortunadamente por falta de registros completos en cuanto a la causa de suspensión o cambio del tratamiento en cada uno de los pacientes no se pudo conocer la extensión completa de éstos datos.

Uno de los objetivos de éste trabajo era conocer si el tipo de esteroide tenía algún tipo de relación con el desarrollo de complicaciones metabólicas en los pacientes con ISP. Se encontró que la dislipidemia es la complicación metabólica más frecuente en los pacientes con ISP, al igual que la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial sistémica. Ya con esta información, separamos los casos en los cuales se había dado tratamiento con hidrocortisona o prednisona exclusivamente, para poder relacionarlos con las distintas complicaciones metabólicas.

La dislipidemia, que ya se había encontrado como la complicación más frecuente, fue mucho más frecuente en el grupo de prednisona. Se encontró que la DM2 se presenta con menor frecuencia en los pacientes tratados con prednisona que con hidrocortisona (5.26% vs. 19.28%) y para el grupo de prednisona fue estadísticamente significativo ( $p=0.01$ ).

Ya se conoce como causa secundaria de dislipidemia al uso de esteroides, principalmente por aumentar el catabolismo y la liberación de ácidos grasos libres, y se ha encontrado que el efecto es dependiente de dosis; este comportamiento se ha estudiado con enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide (2), que suelen utilizar dosis supra fisiológicas para el tratamiento de las mismas. En nuestro estudio, se encontró una asociación importante entre el uso de corticoesteroides y el desarrollo de dislipidemia, independientemente de que las dosis promedio utilizadas eran equivalentes a una sustitución hormonal recomendada. El hecho de que la prednisona presente una mayor frecuencia en la presentación de dislipidemia, es secundario a su mayor potencia glucocorticoide (ver Tabla 1).

El uso de corticoesteroides también provoca resistencia a la insulina que puede condicionar el desarrollo de DM2. Lo interesante fue que encontramos mayor número de pacientes con DM2 en el grupo de hidrocortisona que el de prednisona. Esto puede ser secundaria a la dosis acumulada del fármaco, dado que son más pacientes, con mayor tiempo de seguimiento que los pacientes con prednisona, aunque esto no fue evaluado en nuestro estudio.

Las crisis suprarrenales son eventos adversos graves en los pacientes con ISP y pueden ser causa de desenlaces fatales hasta en 10% de los pacientes (21). La causa principal de crisis encontrada en nuestros pacientes fueron las infecciones (65.4%) y la segunda causa fue la falta de apego al tratamiento (33.6%). No se pudo encontrar la causa por la cual el tratamiento se suspendió o cambió.

Por último, la causa de muerte más frecuente que encontramos fueron los eventos infecciosos (18%) aunque en la mayoría no se estipuló una causa específica de muerte en el expediente (42%).

## 7. Conclusiones

- La ISP es más frecuente en mujeres, en nuestro medio.
- La causa más común en el INNSZ de ISP es la autoinmune y no la tuberculosa, a diferencia de lo reportado previamente.
- Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variables, insidiosas y se requiere de una sospecha diagnóstica importante para detectarla.
- El hipotiroidismo primario es la patología asociada más frecuente a la ISP de etiología autoinmune.
- La alteración metabólica más frecuente encontrada en los pacientes con ISP es la dislipidemia.
- El tratamiento con hidrocortisona se asocia a una mayor frecuencia de desarrollo de diabetes mellitus y dislipidemia.
- El tratamiento con prednisona se asocia a mayor desarrollo de dislipidemia que el tratamiento con hidrocortisona.
- La causa más común de crisis adrenal y de mortalidad es la infecciosa.

## Bibliografía

1. Charmandari et. al. Adrenal Insufficiency. *Lancet*. 2014.
2. P.M.F. Bishop. The History of the discovery of Addison's disease. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1949. 35: 1-8.
3. Gardner, Gray, O'Rahilly. *Anatomía*. Editorial McGraw Hill. 2001. pp. 481-482.
4. Boron W, Boulpaep E. *Medical Physiology*. Ed. Elsevier. 2005. pp. 1049-1065.
5. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J* 1997; 73: 268-88.
6. Laureti S, Vecchi L, Santeusiano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol* 2002; 56: 787-91.
7. Lovas K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol* 2002; 56:787-91.
8. Betterle C, Morlin L. Autoimmune Addison's disease. *Endocr Dev* 2011; 20: 161-72.
9. Miranda-Garduño LM. *Insuficiencia Suprarrenal Primaria, experiencia en el INCMNSZ*. 2006, Tesis UNAM.
10. Husebye ES et. al. Consensus statement on de diagnosis, treatment ad follow up of patients with primary adrenal insufficiency. *Journal of Int Med* 2014; 275: 104-115.
11. Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *NEJM* 2009; 360 2328-29.
12. Cutolo M. Autoimmune Polyendocrine syndromes. *Autoimu Rev* 2014; 13: 85-89.
13. Neary N, Nietman L. Adrenal Insufficiency, etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 13: 217-223.
14. Chakera AJ. Addison Disease in Adults: Diagnosis and Management. *American Journal of Medicine* 2010; 123: 409-413.
15. White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 115–20
16. Falorni et al. Italian Addison Network Study: Update of Diagnostic Criteria for the Etiological Classification of Primary Adrenal Insufficiency. *The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 89-.1598-1604.
17. Erichsen et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features of Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency: Observations from a Norwegian Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 4882–4890, 2009.
18. Takayanagi et al. Epidemiologic study of adrenal gland disorders in Japan. *Biomed Pharmacother*. 2000 Jun; 54 Suppl 1:164s-168s.

19. Soule S. Addison's disease in Africa—a teaching hospital experience. *Clinical Endocrinology* (1999)50,115–120.
20. Curtis JR et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum.* 2006;55(3):420
21. Erichsen MM et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol.* 2009 Feb;160(2):233-7

## ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de paciente: \_\_\_\_\_

Variables antropométricas	
Edad al diagnóstico	
Edad actual	
Año del diagnóstico	
Peso al diagnóstico	
Peso actual	
Talla	
IMC al diagnóstico	
IMC actual	
Superficie corporal total	

Síntomas y signos al diagnóstico	
Fatiga	
Anorexia	
Pérdida de peso	
Náusea o vómito	
Dolor abdominal	
Mialgias o artralgias	
Pérdida de la libido	
Hiperpigmentación	
Hipotensión postural	
Deshidratación	
Pérdida de vello/ausencia de adrenarca	

Tratamiento	
Tipo de esteroide	
Dosis esteroide	
Uso de fludrocortisona	
Dosis fludrocortisona	
Uso de tabletas de sal	
Cambio en el tratamiento	
Razón de cambio en el tratamiento	
Tratamiento alterno	
Desarrollo de comorbilidades post-tratamiento (DM2, HAS, dislipidemia) Especificar	

Crisis adrenal	
Presencia	
Número de crisis	
Desencadenante (especifique uno por cada cuadro)	
Días de estancia hospitalaria (especifique el número de cada cuadro)	

Registro: \_\_\_\_\_

Diagnóstico	
Etiología	
Cortisol a.m.	
ACTH sérica	
Dosis estimulación ACTH	
Cortisol post-estimulación	
Sodio	
Potasio	
Calcio	
Fósforo	
Albúmina	
Glucosa	
CPK	
Creatinina	

Autoanticuerpos (en caso de etiología autoinmune)	
Antisuprarrenales	
Antitiroideos	
Anti-GAD	
Otros Especificar	
Presencia de comorbilidades	
DM1	
DM2	
Hipertiroidismo primario	
Hipotiroidismo primario	
Hipoparatiroidismo	
Vitiligo	
Enfermedad celiaca	
Insuficiencia ovárica	
Candidiasis mucocutánea	
Otras enfermedades autoinmunes (especificar)	

Mortalidad (en caso de fallecimiento)	
Edad de fallecimiento	
Causa del fallecimiento	

## ANEXO 2: TABLAS Y GRÁFICOS

**Tabla 1. Potencia glucocorticoide y mineralocorticoide de distintos análogos esteroideos**

Compuesto	Efecto glucocorticoide	Efecto mineralocorticoide
Cortisol/Hidro cortisona	1	1
Prednisona	3-4	0.5
Metilprednisolona	10	0.5
Dexametasona	20	1
Fludocortisona	12	125

**Tabla 2. Características antropométricas de la población**

Característica	Valor
Sexo (F/M)	195/83 (70.1/29.9%)
Edad (años)	56.7 ( $\pm$ 19.22)
Edad al diagnóstico (años)	38.2 ( $\pm$ 18.01)
Talla (m)	1.55 ( $\pm$ 0.9)
Peso al diagnóstico (kg)	60.03 ( $\pm$ 13.4)
Peso actual (kg)	61.45 ( $\pm$ 13.3)
IMC al diagnóstico (kg/m <sup>2</sup> )	24.85 ( $\pm$ 4.9)
IMC actual (kg/m <sup>2</sup> )	25.51 ( $\pm$ 4.5)

**Tabla 3. Características clínicas de los *pacientes* al diagnóstico**

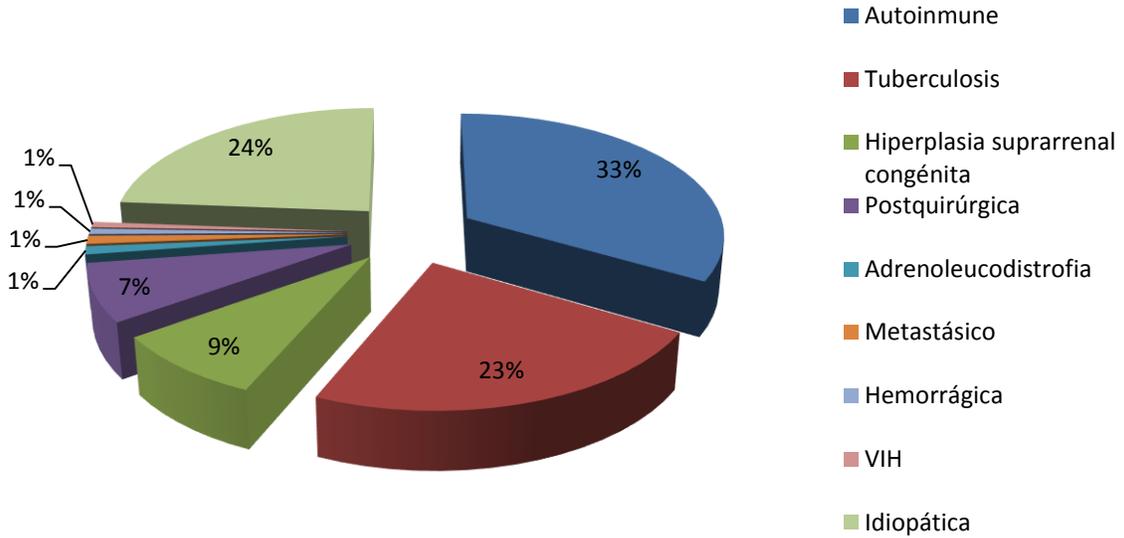
Síntoma/signo	Frecuencia % (IC 95%)
Hiperpigmentación	60.1% (0.54-0.65)
Fatiga	56.4% (0.50-0.62)
Anorexia	50% (0.43-0.56)

Náusea	34.8% (0.29-0.40)
Vómito	28.4% (0.23-0.34)
Ortostatismo	23.7% (0.18-0.19)
Pérdida de peso	22.3% (0.17-0.27)
Mialgias	10 % (0.06-0.13)
Fiebre	7.5% (0.04-0.11)

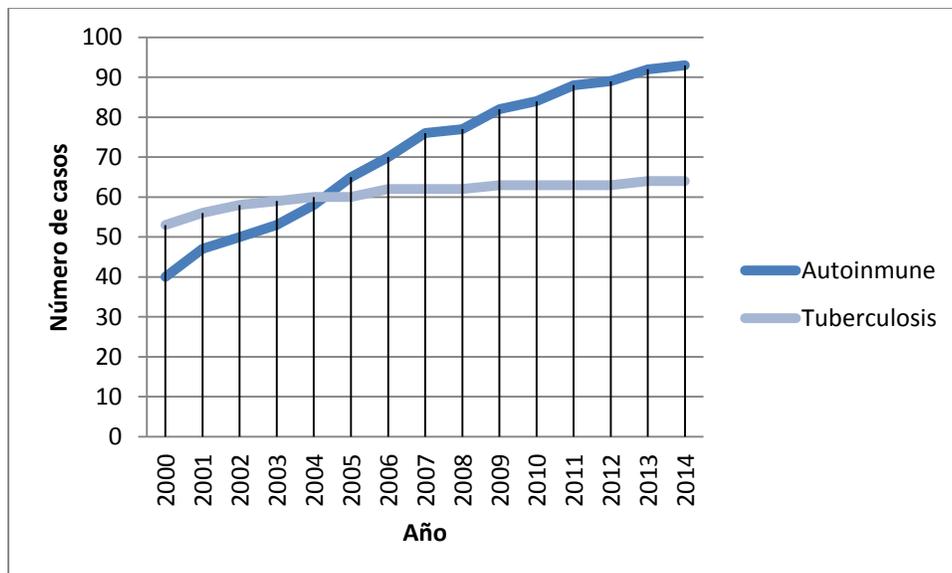
**Tabla 4. Valores de laboratorio al diagnóstico**

Laboratorio	Valor	Alteraciones frecuentes
Sodio (meq/L)	135 $\pm$ 6.34	Hiponatremia 35%
Potasio (meq/L)	4.41 $\pm$ 0.9	Hiperkalemia 25%
Calcio (mg/dL)	9.15 $\pm$ 0.98	Hipercalcemia <10%
Fósforo (mg/dL)	3.86 $\pm$ 1.1	Hiperfosfatemia o hipofosfatemia <10%
Creatinina (mg/dL)	0.91 $\pm$ 0.39	> 1.5 mg/dL en <5%
Eosinófilos (%)	2.52% $\pm$ 2.1	>2% en 45%

**Gráfica 1. Etiologías de insuficiencia suprarrenal primaria**



**Gráfica 2. Relación del número de casos de ISP autoinmune y por tuberculosis con el año de diagnóstico**



**Tabla 5. Frecuencia de anticuerpos positivos en pacientes con ISP autoinmune.**

Anticuerpos	# pacientes/total*	Positivos
Anti-tiroideos	51/93	41 (47.61%)
Anti-GAD	5/93	2 (40%)
Anti-ovario	4/93	1 (25%)
Anti-células parietales	4/93	0 (0%)
Anti-endomisio	6/93	0 (0%)

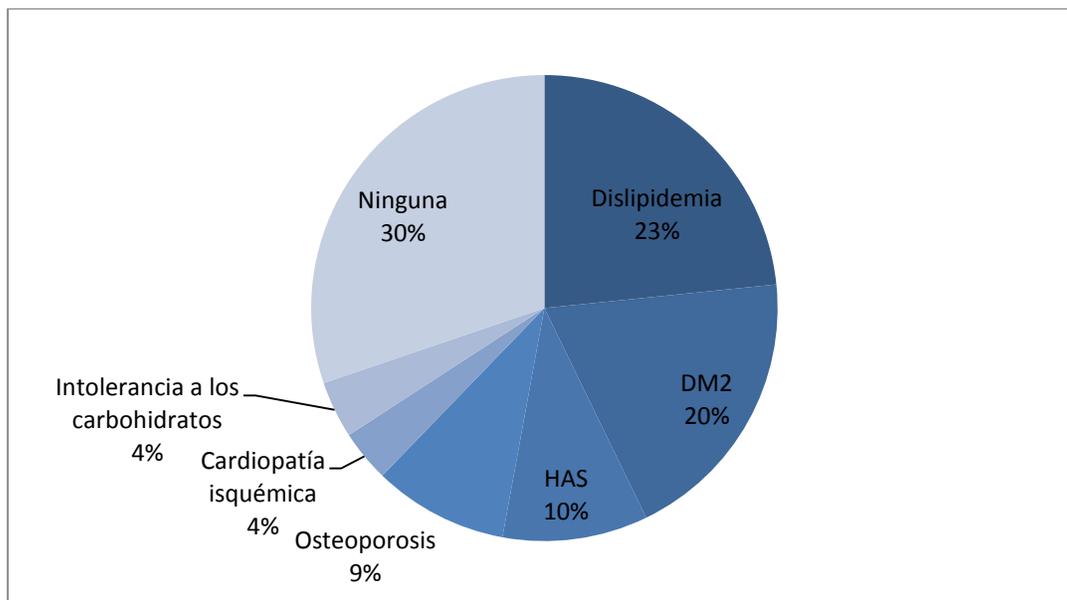
\*Número de pacientes en los que fueron solicitados dichos anticuerpos / total de pacientes con ISP autoinmune analizados.

**Tabla 6. Enfermedades autoinmunes asociadas a pacientes con ISP autoinmune.**

Enfermedades	No de Pacientes/total* (%)
Hipotiroidismo	65/93 (69.89%)
Hipertiroidismo	5/93 (5.37%)
Diabetes mellitus tipo 1	3/93 (3.22%)
Falla gonadal primaria	13/93 (13.97%)
Hipoparatiroidismo	6/93 (6.45%)
Vitiligo	14/93 (15.05%)
Anemia perniciosa	1/93 (1.07%)
Artritis Reumatoide	2/93 (2.15%)
Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1	6/93 (6.45%)
Síndrome poliglandular tipo 2	59/93 (63.44%)

\*Número de pacientes que padecen dichas enfermedades / total de pacientes con ISP autoinmune analizados (porcentaje que representa).

**Gráfica 3. Complicaciones que se observaron después del uso de tratamiento sustitutivo con esteroides en ISP**



**Tabla 7. Tratamientos utilizados para ISP**

Tratamiento	Frecuencia
Hidrocortisona	140 (51.28%)
Prednisona	38 (13.92%)
Hidrocortisona + Fludrocortisona	110 (40.29%)
Prednisona + Fludrocortisona	11 (4.02%)

N= 273 pacientes

**Tabla 8. Relación entre el uso exclusivo de un tipo de esteroide y las alteraciones metabólicas desarrolladas**

Alteración metabólica	Uso de hidrocortisona (n=140)	p	Uso de prednisona (n=38)	p
Intolerancia a los carbohidratos	4 (2.85%)	0.31	1 (2.63%)	0.63
DM2	27 (19.28%)	0.95	<b>2 (5.26%)</b>	<b>0.01</b>
<b>Dislipidemia</b>	<b>21 (15%)</b>	<b>0.002</b>	<b>18 (90 %)</b>	<b>0.00</b>
HAS	15 (10.71%)	0.79	2 (5.26%)	0.27
Osteoporosis	11 (7.85%)	0.33	2 (5.26%)	0.33
Cardiopatía isquémica	6 (4.28%)	0.34	1 (2.63%)	0.8

**Tabla 9. Relación entre tipo de esteroide y crisis suprarrenales**

Crisis	Presente	Ausente	chi2 Pearson
Hidroclortisona	<b>93</b>	<b>142</b>	<b>0,00</b>
Prednisona	51	82	0.24
Fludrocortisona	<b>87</b>	<b>114</b>	<b>0,00</b>
Tabletas de sal	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>0.01</b>

**Gráfica 4. Causas de mortalidad en los pacientes con ISP**

