

Artículo original de investigación

Caracterización de pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria en un hospital de tercer nivel de atención en Ecuador: un estudio transversal
Characterization of patients with primary adrenal insufficiency in a tertiary care hospital in Ecuador: a cross-sectional study.

Sarabia López Natalia Analía*, Salazar Vega Jorge Luis**, Cevallos Salazar Jacqueline Elizabeth***, Cruz Mariño Alexandro Vinicio****

*Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador.
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2332-8014>

**Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0899-4428>

***Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador.
Grups de Reserca de America i Africa Llatines-GRAAL Quito, Ecuador.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6519-3972>

****Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador.
Grups de Reserca de America i Africa Llatines-GRAAL Quito, Ecuador.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1779-2561>

avcruz@puce.edu.ec

Recibido: 12 de Agosto del 2024

Revisado: 10 de septiembre del 2024

Aceptado: 18 de septiembre del 2024

Resumen.

Antecedentes: La insuficiencia suprarrenal primaria es una patología de baja presentación y los datos epidemiológicos en Ecuador son limitados.

Objetivo: Determinar las características clínicas, presentación, complicaciones, factores desencadenantes y biomarcadores al diagnóstico de la ISP.

Métodos: Estudio de corte transversal en 55 paciente atendidos en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito en Ecuador. Se realizó una descriptiva univariada mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

Resultados: 69,1% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria fueron mujeres. El 80% de los pacientes presentó astenia, 65,5% hiperpigmentación, 32,7% hipotensión arterial y 23,6% pérdida de peso. La hiponatremia fue la alteración electrolítica más prevalente con el 52,7%. La comorbilidad más frecuente fue el hipotiroidismo (63,6%) y asociado al síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 el 65,5% de los pacientes. El 63,6% fueron diagnosticados por presentar sintomatología de manera crónica. En la población de estudio, el 65,5% no fue identificado el factor desencadenante de la crisis suprarrenal.

Conclusiones: La insuficiencia suprarrenal primaria debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de pacientes con signos y síntomas inespecíficos para facilitar un diagnóstico oportuno y preciso frente a patologías autoinmunes o endocrinopatías coexistentes.

Palabras clave: insuficiencia suprarrenal primaria, enfermedad de Addison, tratamiento, prevalencia.

Abstract

Background: Primary adrenal insufficiency is a pathology of low presentation and epidemiological data in Ecuador are limited.

Objective: To determine the clinical characteristics, presentation, complications, triggering factors and biomarkers at diagnosis of PSI.

Methods: Cross-sectional study in 55 patients attended at the Eugenio Espejo Specialty Hospital in the city of Quito, Ecuador. A univariate descriptive study was performed using absolute frequencies and percentages.

Results: 69.1% of the patients with primary adrenal insufficiency were women. Eighty percent of the patients presented asthenia, 65.5% hyperpigmentation, 32.7% arterial hypotension and 23.6% weight loss. Hyponatremia was the most prevalent electrolyte disturbance with 52.7%. The most frequent comorbidity was hypothyroidism (63.6%) and associated with autoimmune polyglandular syndrome type 2 in 65.5% of the patients. A total of 63.6% were diagnosed as having chronic symptomatology. In the study population, the triggering factor of the adrenal crisis was not identified in 65.5% of the patients.

Conclusions: Primary adrenal insufficiency should be considered in the differential diagnosis of patients with non-specific signs and symptoms to facilitate a rapid and accurate diagnosis in the presence of co-existing autoimmune pathologies or endocrinopathies.

Key words: primary adrenal insufficiency, Addison's disease, treatment, prevalence.

Introducción.

La insuficiencia suprarrenal primaria (ISP) se define como el déficit en la síntesis y secreción de hormonas esteroideas adrenales (mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos) por la destrucción bilateral del parénquima de la corteza de la glándula suprarrenal con la consecuente elevación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) (1–5). La ISP puede presentarse de forma aguda como una crisis adrenal o crónica con signos y síntomas inespecíficos (6). Las principales etiologías responsables de la ISP engloban los procesos infecciosos, autoinmunes, infiltrativos, vasculares, medicamentosos, iatrogénicos, entre otras causas (3).

La prevalencia de la ISP en la Unión Europea es de 40 a 110 casos/millón de adultos y una incidencia de 4 a 6 casos/millón de adultos al año (2,7,8). En Estados Unidos, cerca del 80% de los casos son debido a trastornos autoinmunes aislados o como parte de los síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA) 1 y 2, en los que se suman a la ISP la presencia de candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo primario, diabetes mellitus 1, insuficiencia gonadal primaria y vitíligo. Con relación al tratamiento sustitutivo hormonal, este debe simular la secreción fisiológica de corticoides; sin embargo, incluso con un tratamiento adecuado la morbilidad y mortalidad son elevadas respecto a la población general (2,9–11).

Debido a la baja frecuencia de presentación de la ISP y a una falta de información epidemiológica de referencia en Iberoamérica se realizó la

caracterización de esta patología en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (HEEE) en la ciudad de Quito en Ecuador (12–14).

Métodos

Diseño de estudio

Estudio transversal basado en información secundaria proveniente de la historia clínica de los pacientes con ISP atendidos en el área de consulta externa de Endocrinología y hospitalización del HEEE estratificada por sexo, edad, etnia, región, antecedentes clínicos, signos/síntomas y biomarcadores al momento del diagnóstico. El presente estudio siguió las directrices para la comunicación de estudios observacionales STROBE.

Población y área de estudio

El estudio se centró en todos los pacientes con ISP atendidos en el HEEE durante el periodo de junio del 2016 a junio de 2022. El HEEE es un establecimiento de tercer nivel de atención de salud ubicado en la ciudad de Quito en la provincia de Pichincha en Ecuador; centro de referencia a nivel nacional con múltiples especialidades médicas entre ellas Endocrinología.

Diseño muestral

El diseño muestral del estudio fue no probabilístico a conveniencia con una población de 55 participantes.

Recolección de datos

La información obtenida de la historia clínica de los pacientes con ISP se registró en una base de datos en Microsoft Excel y abarco parámetros clínicos (signos y síntomas), antecedentes clínicos y biomarcadores.

Análisis estadístico

Las variables de los biomarcadores fueron definidas como: anemia < 13,8 g/dL para hombres y < 12,1 g/dL para mujeres, eosinofilia > 0,50 x 10³/uL, hiponatremia < 135 mEq/L, hiperpotasemia > 5,5 mEq/L, hipercalcemia > 10 mg/dL, hipoglucemia < 70 mg/dL. La tasa de filtrado glomerular (TFG) en ml/min/1,73m² según Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) se definió como: disminución grave (15-29), disminución moderada (30-59), disminución ligera (60-89) y normal (> 90); cortisol insuficiente (< 5 ug/dL) e inadecuado (5-18 ug/dL). La ACTH se determinó como elevada con un valor mayor a 60 pg/dL. Se calcularon las frecuencias absolutas y porcentajes de las variables cualitativas; promedio y desviación estándar de las variables cuantitativas mediante el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 29.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el departamento de Docencia del HEEE y el Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador mediante oficio CEISH-688-2022 con fecha 08 de diciembre 2022.

Resultados

En la tabla 1 se muestra la descripción de las variables sociodemográficas. De los 55 pacientes evaluados, la edad al diagnóstico fue 42,27 (D.E ± 17,6 años), con una edad mínima de 2 y máxima de 85 años. El tiempo de enfermedad al momento de la recolección de la data fue una media de 8,8 (D.E ± 11,38 años) con un máximo de 45 años. El 69,1% (n = 38) fueron mujeres, 74,5% (n = 41) se autoidentificaron como mestizos, 90,9% (n = 50) residían en la región Sierra y el 47,3% (n = 26) tenían un nivel de educación básica.

Tabla 1. Variables sociodemográficas.

Categoría	n (%)
Edad del participante (años)	
Media ± desviación estándar	42,27 (± 17,6)
Tiempo de enfermedad (años)	
Media ± desviación estándar	8,8 (± 11,38)
Género	
Masculino	17 (30,9)
Femenino	38 (69,1)
Etnia	
Mestizo	41 (74,5)
Indígena	14 (25,5)
Lugar de residencia	
Costa	4 (7,3)
Sierra	50 (90,9)
Oriente	1 (1,8)
Escolaridad	
Ninguna	9 (16,4)
Educación básica general	26 (47,3)
Bachillerato	19 (34,5)
Tercer nivel	1 (1,8)

Fuente: elaboración propia

En la tabla 2 se incluye la sintomatología presente al momento del diagnóstico de ISP. El 80 % (n = 44) manifestó astenia, seguido por sintomatología gastrointestinal con el 36,3% (n = 20), entre los cuales predominó el vómito con el 20% (n = 11). El 30,9% (n = 17) refirió mareos posturales y 18,2% (n = 10) presentaron anorexia. Con respecto a los signos, 65,5% (n = 36) de los pacientes presentaron hiperpigmentación, 32,7% (n = 18) hipotensión arterial, 23,6% (n = 13) pérdida de peso, 18,2 % (n = 10) alteración del nivel de conciencia y 5,5% (n = 3) vitíligo.

Tabla 2 Síntomas y signos

Categoría	n (%)
Síntomas	
Astenia	44 (80,0)
Síntomas gastrointestinales	20 (36,3)

- Vómitos	11 (20,0)
- Náuseas	5 (9,1)
- Estreñimiento	2 (3,6)
- Dolor abdominal	1 (1,8)
- Diarrea	1 (1,8)
Mareos posturales	17 (30,9)
Anorexia	10 (18,2)
Deseo de sal	9 (16,4)
Dolor muscular	8 (14,5)
Signos	
Hiperpigmentación	36 (65,5)
Hipotensión arterial	18 (32,7)
Pérdida de peso	13 (23,6)
Alteración del nivel de conciencia	10 (18,2)
Vitíligo	3 (5,5)

Fuente: elaboración propia

La tabla 3 muestra el análisis descriptivo de las comorbilidades. El 63,6% (n = 35) presentaron hipotiroidismo, 1,8% (n = 1) diabetes mellitus tipo 1, 12,7% (n = 7) insuficiencia gonadal primaria, 5,5% (n = 3) adrenalectomía bilateral por enfermedad de Cushing y el 3,6% (n = 2) hipoparatiroidismo. Con respecto a la presentación sindrómica, 65,5% (n = 36) presentaron SPA tipo 2. En las comorbilidades no endocrinas, el antecedente de tuberculosis pulmonar fue el más frecuente con el 5,5% (n = 3) en los participantes.

Tabla 3. Comorbilidades

Categoría	n (%)
Endocrinológicas	
Hipotiroidismo	35 (63,6)
Diabetes mellitus tipo 1	1 (1,8)
Diabetes mellitus tipo 2	6 (10,9)
Insuficiencia gonadal primaria	7 (12,7)
Adrenalectomía bilateral por enfermedad de Cushing	3 (5,5)
Adrenalectomía bilateral por Feocromocitoma	1 (1,8)
Hipoparatiroidismo	2 (3,6)
+Tirotoxicosis	1 (1,8)
Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1	1 (1,8)
Síndrome poliglandular autoinmune tipo 2	36 (65,5)
No endocrinológicas	
Tuberculosis pulmonar	3 (5,5)
Infección fúngica sistémica	1 (1,8)
Lupus eritematoso sistémico	1 (1,8)
Linfoma	1 (1,8)
VIH	1 (1,8)

Fuente: elaboración propia

Con respecto a los biomarcadores al diagnóstico, la alteración electrolítica más frecuente fue la hiponatremia con el 55,8% (n = 29/52), el 11,8% (n = 6/51) presentaron una disminución grave de la TFG. El valor de cortisol en sangre fue insuficiente en el 66,7% (n = 24/36) de los participantes e inadecuado en el 30,6% (11/36). La ACTH se encontró elevada en el 93,1% (n = 27/29) de los participantes que contaban con la medición de ACTH. Los dos pacientes que no presentaban ACTH elevada presentaban tratamiento sustitutivo con glucocorticoides al momento de la medición. La positividad de anticuerpos anti-21hidroxilasa y anticuerpos TPO se evidenció en el 40,0% (n = 2) y el 36,0% (n = 9) respectivamente.

Tabla 4. Biomarcadores

Categoría	n (%)
Anemia en hombres	4/14 (28,6)
Anemia en mujeres	8/34 (23,5)
Eosinofilia	3/34 (6,8)

Hiponatremia	29/52 (55,8)
Hiperpotasemia	6/51 (11,8)
Hipercalemia	10/30 (33,3)
Hipoglucemia	6/49 (12,2)
TFG	
Disminución grave	6/51 (11,8)
Disminución moderada	10/51 (19,6)
Disminución ligera	12/51 (23,5)
Normal	23/51 (45,1)
Cortisol	
Insuficiente	24/36 (66,7)
Inadecuado	11/36 (30,6)
ACTH elevada	27/29 (93,1)
Anticuerpos anti-21hidroxilasa positivos	2/5 (40,0)
Anticuerpos TPO positivos	9/25 (36,0)

Fuente: elaboración propia

La tabla 5 muestra la forma de presentación de los pacientes con ISP al diagnóstico. El 63,6% (n = 35) presentaron sintomatología de manera crónica antes del diagnóstico, el requerimiento de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fue 9,1% (n = 5). Con respecto a los desencadenantes de la crisis suprarrenal, 65,5% (n = 36) no fue determinado el desencadenante, 23,6% (n = 13) fue por infecciones y con el 7,2% (n = 4) por estrés físico / psicosocial y abandono del tratamiento sustitutivo. La prednisona fue el tratamiento más utilizado en el 40% (n = 20).

Tabla 5. Forma de presentación, factores desencadenantes y tratamiento

Categoría	n (%)
Presentación en crisis suprarrenal	20 (36,4)
Presentación con síntomas crónicos	35 (63,6)
Ingreso a UCI	5 (9,1)
Factor que desencadena crisis suprarrenal	
Sin causa específica	36 (65,5)

Infecciones	13 (23,6)
Estrés físico o psicosocial	2 (3,6)
Abandono de tratamiento	2 (3,6)
Tratamiento	
Prednisona	22 (40,0)
Hidrocortisona	12 (21,8)
Prednisona + Fludrocortisona	7 (12,7)
Hidrocortisona + Fludrocortisona	14 (25,5)

Fuente: elaboración propia

Discusión

Este estudio tuvo como objetivo determinar las características clínicas, presentación, complicaciones, factores desencadenantes, biomarcadores al diagnóstico de la ISP en todos los pacientes atendidos en el principal hospital de referencia a nivel país. La edad media al diagnóstico fue de 42,27 años (rango 2-85), similar a lo reportado en el estudio de Hahner et al. (2010) (15), quien caracterizó a 254 pacientes con una edad media al diagnóstico de 46 años (rango 20-84). Abadie et al. (2014) (16) también encontró una edad media al diagnóstico de 46 años en una cohorte de 14 pacientes. Los estudios reportados coinciden en una tendencia de presentación en la cuarta década de vida, como se evidencia en la revisión sistemática de Joseph et al. (2016) (17).

Con respecto al sexo, este estudio encontró una prevalencia en mujeres del 69,1% con una relación de 2,2 mujeres por cada hombre. Este hallazgo es consistente con el artículo de revisión de Chabre et al. (2017) (18), quien reportó una prevalencia en mujeres del 60% y con la cohorte de Hahner et al. (2010) (15), donde el 75% de los pacientes eran mujeres. La mayor prevalencia en mujeres podría deberse a factores hormonales y genéticos que las predisponen a enfermedades autoinmunes, incluyendo la ISP.

En cuanto a las comorbilidades, el 65,5% de los pacientes presentaron patologías compatibles con un síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (SPA tipo 2), 63,6% padecían hipotiroidismo concomitante, 12,7% diabetes mellitus y el 12,7% insuficiencia gonadal. Un paciente cumplía con los

criterios de SPA tipo 1. En la cohorte de Berlín del estudio de Hahner et al. (2010) (15), el 64% de la población tenía adrenalitis de causa autoinmune aislada o como parte de un síndrome poliglandular; por otro lado, Betterle et al. (2019) (19) reportó que los pacientes con SPA tipo 2 padecían enfermedad tiroidea en el 93,8%, seguida de diabetes tipo 1 con el 15% e insuficiencia gonadal en el 13,8%. Los porcentajes de comorbilidades en este estudio son menores debido a que Betterle consideró exclusivamente participantes con SPA, a diferencia del presente estudio en el que se comparó la totalidad de pacientes con ISP.

En todas estas cohortes, la enfermedad endocrina concomitante más común fue la tiroidea. El estudio de Betterle et al. (2019) (19) y otros estudios como el de Neufeld et al. (1981) (20) confirman que las enfermedades tiroideas son las comorbilidades endocrinas más comunes en pacientes con SPA tipo 2, lo cual coincide con nuestros hallazgos. La prevalencia de diabetes tipo 1 e insuficiencia gonadal también está bien documentada en pacientes con SPA tipo 2, de manera similar a nuestros resultados.

En cuanto a las patologías infecciosas concomitantes se observó que el 10,9% de los pacientes tenía antecedentes de tuberculosis y el 5,5% había registrado una infección fúngica sistémica. Según Hahner et al. (2010) (15), el 2,3% presentó tuberculosis y el 6% se clasificó como ISP idiopática. El trabajo realizado por Yanase et al. (2016) (6) indica que el 21% de las causas de ISP implican infecciones, de las cuales el 57% corresponde a tuberculosis y el 3% a enfermedades fúngicas. En el presente estudio se resalta la baja frecuencia de tuberculosis en la población estudiada contrastada a la alta prevalencia histórica en pacientes con insuficiencia suprarrenal en otras regiones, como se documenta en el estudio de Yanase et al. (2016) (6); hallazgos que sugieren una mayor prevalencia de desórdenes autoinmunitarios sobre las causas infecciosas.

En los signos y síntomas presentes al diagnóstico de ISP, el 80% de los pacientes presentaron astenia, 65,5% mostraron hiperpigmentación, 36% mencionaron síntomas gastrointestinales, con el vómito como síntoma predominante con un 20%. La hipotensión arterial se presentó en el 32,7% y la

pérdida de peso en un 23,6%. En comparación con el estudio realizado por Bleicken et al. (2010) (21), el síntoma principal fue la astenia (73%), la hipotensión arterial se presentó en el 43% y el vómito en un 31%, aunque en esta población destaca que la pérdida de peso se evidenció en un mayor porcentaje (47%). En otro estudio realizado por Forss et al. (2012) (22), el 57% de los pacientes presentaron astenia matutina y el 65% astenia persistente durante el día. Es de remarcar que, en esta investigación, el síntoma más frecuente en personas con ISP fue la astenia, también reportada por los pacientes como falta de energía, cansancio o fatiga.

La astenia y la hiperpigmentación son síntomas comunes en la ISP. Según un estudio realizado por Erichsen et al. (2009) (23), en una cohorte noruega de 794 pacientes con ISP, el 97% reportó astenia y el 92% hiperpigmentación, lo que coincide con nuestros resultados. Los pacientes con ISP mostraron hiponatremia en el 54,5%, hiperpotasemia en el 52,7%, azotemia en el 29,1%, anemia en el 25,5%, hipercalcemia en el 20%, hipoglucemia en el 10,9% y eosinofilia en el 5,5%. Gonzales et al. (2001) (24) reportó anemia normocítica normocrómica y anemia macrocítica por déficit de vitamina B12 en presencia de anticuerpos frente a las células parietales, como en el SPA tipo 2. Es necesario recalcar que en este estudio no se realizó la caracterización del tipo de anemia ni la presencia de anticuerpos de células parietales; la eosinofilia en el estudio de Gonzales fue mayor, presentándose entre el 8-10% de los pacientes.

El orden de presentación de las alteraciones bioquímicas fue similar al reportado en el tratado de Endocrinología de Williams (2022) (5): hiponatremia 88%, hiperpotasemia 64%, azotemia 55%, anemia 40%, con excepción de eosinofilia 17% e hipercalcemia 6%; sin embargo, en este documento no se menciona la hipoglucemia presente en nuestro estudio. El estudio realizado por Charmandari et al. (2014) (25) también reporta una alta incidencia de hiponatremia (88%) e hiperpotasemia (64%) en pacientes con ISP, lo que está en línea con nuestros resultados. El tratado de Endocrinología de Williams (2022) (5) también respalda la alta prevalencia de azotemia y anemia en estos pacientes.

En este trabajo, los pacientes con suplementación glucocorticoide recibían prednisona en monodosis matutina (52,7%) o hidrocortisona de forma fraccionada (47,3%). En el estudio realizado por Forss et al. (2012) (22), el 75% de los pacientes utilizaban hidrocortisona y el 11% utilizaban prednisona/prednisolona. En nuestra población, la proporción de pacientes bajo uso de prednisona versus hidrocortisona es similar, marcando una diferencia con estudios extranjeros donde el uso de hidrocortisona tiene un claro predominio. Aunque las guías de práctica clínica sugieren la hidrocortisona como glucocorticoide de primera elección, la realidad local de los participantes implica un abastecimiento intermitente de ciertos medicamentos, por lo que la hidrocortisona no está disponible de manera permanente y es obligatoria su sustitución por prednisona.

Las guías de la Endocrine Society (2016) (26) recomiendan el uso de hidrocortisona dividida en dos o tres dosis diarias como tratamiento estándar para la ISP; sin embargo, las limitaciones en el abastecimiento de medicamentos pueden forzar el uso de prednisona, lo cual es relevante en el contexto de la salud pública en Ecuador. Un estudio realizado por Quinkler et al. (2014) (27) encontró que la adherencia al tratamiento con hidrocortisona puede verse afectada por la necesidad de tomar múltiples dosis diarias, lo que se alinea con los problemas de adherencia observados en el estudio.

El estudio de Forss et al. (2012) (22) mostró que los problemas observados con la suplementación de hidrocortisona están relacionados con las pautas fraccionadas debido a olvidos y retrasos en la toma o la vergüenza de ser observados al tomar la medicación en el trabajo. Además, en esa cohorte se describió que el 15% de los pacientes tomaban la suplementación de glucocorticoides en monodosis, un 35% en dos dosis y el 17% en tres dosis. Es importante mencionar que los pacientes del HEEE utilizaban dosis fraccionadas de hidrocortisona entre dos y tres veces al día, según la valoración clínica individual y monodosis de prednisona, lo que podría indicar una mala adherencia al tratamiento fraccionado como indica el estudio de Forss.

Los investigadores creemos que los resultados de este estudio son relevantes al proporcionar

información epidemiológica clínica y bioquímica general en un hospital de tercer nivel de referencia a nivel nacional en Ecuador.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Departamento de Docencia del HEEE por la apertura para realizar esta investigación.

Conclusiones

Los datos obtenidos en este estudio sugieren que los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria presentan signos y síntomas inespecíficos como astenia, hiperpigmentación, hipotensión arterial y pérdida de peso; además de alteraciones bioquímicas que son de frecuente hallazgo en otros desórdenes endocrinológicos. Esto resalta la importancia de un enfoque clínico integral al evaluar a pacientes con sintomatología inespecífica para facilitar un diagnóstico oportuno y preciso.

En el presente estudio se evidenció una ligera prevalencia en mujeres, lo que sugiere la necesidad de considerar factores de género en el diagnóstico de esta enfermedad. De igual manera, la hiponatremia se identificó como la alteración electrolítica más prevalente, lo que indica que el personal de salud debe estar atento a este biomarcador en pacientes con sospecha de ISP. La alta frecuencia de hipotiroidismo y la asociación con el síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 apuntan a que la ISP puede estar relacionada con otras condiciones autoinmunes, hallazgos que apuntan a que la principal etiología de la ISP está relacionada con causas autoinmunes en lugar de causas infecciosas como ha sido propuesto históricamente.

Este estudio proporciona información valiosa sobre la epidemiología clínica y bioquímica de la ISP en Ecuador y contribuye a la base de conocimiento sobre esta patología en un contexto donde los datos son limitados.

Conflictos de interés

No se reportaron conflictos de interés al realizar este trabajo de investigación.

Contribución de los autores

Diseño del estudio: NASL, JLSV y AVCM. Recogida de datos: NASL, JLSV. Análisis de datos: NASL, JECS, AVCM. Borrador del manuscrito: NASL, JLSV y AVCM. Revisión del manuscrito: NASL, JLSV, JECS Y AVCM.

Referencias.

1. Aguirre M, Luna M, Reyes Y, Gómez-Pérez R, Benítez I. Diagnóstico y Manejo de la Insuficiencia Adrenal. *Rev Venez Endocrinol y Metab.* 2013;11(3):157–67. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102013000300007
2. Alonso N, Granada ML, Lucas A, Salinas I, Sanmartí A. Enfermedad de Addison. Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y su monitorización. *Endocrinol y Nutr.* 2003;50(10):390–5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-enfermedad-addison-tratamiento-sustitutivo-glucocorticoides-su-monitorizacion-13054731>
3. Fernández-Rodríguez E, Bernabeu I, Guillín C, Casanueva FF. Enfermedades de las glándulas adrenales. Insuficiencia suprarrenal primaria. *Med [Internet].* 2016;12(14):775–80. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-enfermedades-glandulas-adrenales-insuficiencia-suprarrenal-articulo-S0304541216301007>
4. Grau G, Vela A, Rodríguez Estévez A. Insuficiencia suprarrenal. *AEPED.* 2019;1(183):2015–2015. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/13_insuf_supra.pdf
5. Newell-price JDC, Auchus RJ. 15. Corteza suprarrenal [Internet]. 14th Edition. Williams. Tratado de Endocrinología. Elsevier España; 2022. 480–541 p.
6. Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis : a Japan Endocrine Society clinical practice guideline. *Endocr J.* 2016;63(1):1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0242>
7. Bensing S, Hulting A, Husebye ES, Kämpe O. Epidemiology , quality of life and complications of primary adrenal insufficiency : a review. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:3(21):107–16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27068688/>
8. Tucci V, Sokari T. The clinical manifestations, diagnosis, and treatment of adrenal emergencies. *Emerg Med Clin North Am [Internet].* 2014;32(2):465–84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24766944/>
9. Araujo Castro M, Currás Freixes M, de Miguel Novoa P, Gracia Gimeno P, Álvarez Escolá C, Hanzu FA. Guía para el manejo y la prevención de la insuficiencia suprarrenal aguda. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2020;67(1):53–60. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-186147>
10. Guarnotta V, Amodei R, Giordano C. ScienceDirect Pharmacology Metabolic comorbidities of adrenal insufficiency : Focus on steroid replacement therapy and chronopharmacology. *Curr Opin Pharmacol [Internet].* 2021;60:123–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34416524/>
11. Husebye E, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med.* 2014;275(2):104–15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24330030/>
12. Araya V. Trastornos de la glándula suprarrenal: diagnóstico y tratamiento. *Rev Médica Clínica Las Condes [Internet].* 2013;24(5):768–77. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2013/5%20septiembre/6_Araya.pdf
13. Novoa PDM, Vela ET. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en el adulto. Elsevier España. 2014;61(supl. 1):1–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25128212/>
14. Reyes J, Beltrán E, Caballero M. Enfermedad de Addison e Insuficiencia Adrenal

- Aguda: Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev “Cuadernos.”* 2021;62(1562–6776):63–71. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762021000100010
15. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:597–602. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19955259/>
 16. Abadie LM, Andres MM, Delgado JS, Interna SDM. Insuficiencia suprarrenal. ¿Ha habido cambios en la etiopatogenia y epidemiología? *Rev Clínica Española.* 2014;214:4–5. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://www.revclinesp.es/es-congresos-xxxv-congreso-nacional-sociedad-espanola-15-sesion-varios-1363-insuficiencia-suprarrenal-ha-habido-cambios-15407-pdf>
 17. Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, Dixon WG. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(March 2015):133–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27105755/>
 18. Chabre O, Goichot B, Zenaty D, Bertherat J. Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2017;78(6):490–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174931/>
 19. Betterle C, Presotto F, Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison’s disease in adults. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2019;42(12):1407–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31321757/>
 20. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Two types of Autoimmune Addison Disease Associated with different Polyglandular Autoimmune (PGA) Syndromes. *Med.* 1981;60(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7024719/>
 21. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: A cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci* [Internet]. 2010;339(6):525–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20400889/>
 22. Forss M, Batcheller G, Skrtic S, Johannsson G. Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency - a worldwide patient survey. *BMC Endocr Disord.* 2012;12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695167/>
 23. Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. 2009;94(December):4882–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19858318/>
 24. González FJC, David MM, Monserrate IC. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. Enfermedad de Addison. *An Med Interna.* 2001;18(9):492–8. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992001000900011
 25. Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2014;383:2152–67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24503135/>
 26. 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(2):364–89. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26760044/>
 27. Quinkler M, Ekman B, Zhang P, Isidori AM. Mortality data from the European Adrenal Insufficiency Registry — Patient characterization and associations. 2018;(January):1–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29682773/>.