

Insuficiencia suprarrenal: Etiología y caracterización de pacientes atendidos en un centro universitario

A. Verónica Araya^{1,2,*}, Pedro Pineda¹, Francisco Cordero¹, Daniela Ávila^{3,a}, Javiera González^{4,a}.

Adrenal Insufficiency: Etiology and Characterization of Patients Attended at a University Center

RESUMEN

La insuficiencia suprarrenal (IS) requiere de un diagnóstico oportuno para evitar la mortalidad asociada. A las causas clásicas se han agregado nuevas etiologías. **Objetivos:** Establecer la frecuencia de las diferentes causas de IS y describir las características de los pacientes atendidos en un centro universitario. **Metodología:** Revisión retrospectiva de fichas clínicas, exámenes de laboratorio e imágenes de pacientes con diagnóstico de IS en un periodo de 11 años. Los casos se dividieron según diagnóstico en primaria (ISP) o secundaria (ISS). **Resultados:** De 102 pacientes (51 mujeres (M)), 40 (39%) tenían ISP, (15H/25M) y 62 (61%) ISS (36H/26M). Tiempo de evolución de la enfermedad: $4,6 \pm 9,5$ (0-38) y $5,5 \pm 7,7$ (0-32) años en ISP e ISS respectivamente. Edad al momento del diagnóstico: $43,6 \pm 16$ años en ISP y $46,6 \pm 18,6$ años en ISS. Las etiologías más frecuentes fueron: enfermedad de Addison (EA) (65%) en ISP y macroadenomas en ISS (64,5%). La infección por VIH se asoció con un caso de ISP y un caso de ISS. Dos casos de ISS fueron secundarios a hipofisitis por pembrolizumab. Síntomas como astenia, baja de peso, dolor abdominal y fatiga muscular fueron significativamente más frecuente en ISP. Un 5% de los casos con ISS no manifestó síntomas de hipocortisolismo. Un 58% de los pacientes con EA (15/26), presentó patología tiroidea autoinmune asociada. Se observó tendencia a hiponatremia, hipercalcemia y, en ISP a hiperkalemia además de, ACTH y actividad de renina plasmática aumentadas. **Conclusión:** La clínica en IS puede ser inespecífica pero la astenia, asociada a otros síntomas y signos característicos, junto con hallazgos

¹Sección Endocrinología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Unidad de Endocrinología Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

³Hospital Dr. Luis Tisné Brousse. Santiago, Chile.

⁴Hospital Base San José de Osorno. Osorno, Chile.

^aAlumno(a) Programa de Postgrado de formación en Endocrinología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Dra. Verónica Araya / draveronicaaraya@gmail.com
Lo Fontecilla 441. Santiago, Chile.

Financiamiento: El trabajo no recibió financiamiento.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 05 de noviembre de 2024.
Aceptado: 21 de enero de 2025.

en el laboratorio pueden orientar al diagnóstico, como también la presencia de endocrinopatías o enfermedades autoinmunes. La alta prevalencia de VIH y el cada vez más amplio uso de inhibidores check point hace necesario la implementación de protocolos de pesquisa de IS en estos grupos.

Palabras clave: Aestenia; Enfermedad de Addison; Insuficiencia Suprarrenal.

ABSTRACT

Adrenal insufficiency (AI) requires a prompt diagnosis to avoid associated mortality. New etiologies have been added to the classic causes. **Aim:** To establish the frequency of different causes of AI and to describe the characteristics of patients treated at a university center. **Methodology:** Retrospective review of clinical records, laboratory tests and images of patients diagnosed with AI over a 11-year period. The cases were divided according to diagnosis into primary (PAI) or secondary (SAI). **Results:** Of 102 patients (51 females (F), 40 (39%) had PAI, (15M/25F) and 62 (61%) SAI (36M/26F). Evolution of disease: 4.6 ± 9.5 (0-38) and 5.5 ± 7.7 (0-32) years in PAI and SAI respectively. Age at diagnosis: 43.6 ± 16 years in PAI and 46.6 ± 18.6 years in SAI. The most frequent etiologies were: Addison's disease (AD) (65%) in PAI and macroadenomas in SAI (64.5%). HIV infection was associated with one case of PAI and one case of SAI. Two cases of SAI were secondary to pembrolizumab-induced hypophysitis. Symptoms such as asthenia, weight loss, abdominal pain and muscle fatigue were significantly more frequent in PAI. Five percent of cases with SAI did not show symptoms of hypocortisolism. Fifty eight percent of patients with AD (15/26) had associated autoimmune thyroid disorders. We observed a trend to hyponatremia, hypercalcemia and in PAI, although to hyperkalemia and increased ACTH and plasma renin activity. **Conclusion:** The clinical picture in AI is nonspecific but asthenia, associated with other symptoms and signs characteristics, together with laboratory findings, may guide the diagnosis, as well as the presence of endocrinopathies or autoimmune diseases. The high prevalence of HIV infection and the increasingly use of check point inhibitors make it necessary to implement AI screening protocols in these groups.

Keywords: Addison Disease; Adrenal insufficiency; Asthenia.

La insuficiencia suprarrenal (IS) definida como la producción insuficiente de glucocorticoides en la zona fascicular corticosuprarrenal, puede clasificarse según el nivel de falla en: primaria (ISP), por defecto intrínseco de la glándula suprarrenal; secundaria (ISS), por producción insuficiente de corticotropina (ACTH) en la hipófisis y terciaria,

por falla del factor liberador de corticotropina (CRH) hipotalámico. En muchos casos es difícil distinguir entre causa hipofisiaria o hipotalámica por lo que se denominan indistintamente como ISS o central.

La prevalencia de ISP varía dependiendo del área geográfica, aunque, no se dispone de datos

de todas las regiones. La prevalencia más alta se ha reportado en Islandia: 221 casos/millón y la más baja en Japón: 5 casos/millón¹.

Respecto de la etiología, la causa más común de enfermedad de Addison (EA) es la autoinmune (la EA corresponde a la ISP de origen autoinmune o infeccioso). En Europa se ha estimado una prevalencia de 82-144 casos/millón y da cuenta del 75-96% de los casos de ISP^{2,3,4,5,6}. Algunos autores han observado un incremento de la prevalencia de EA de 1,8% anual⁴.

En cuanto a las causas infecciosas, la tuberculosis (TBC) fue la más frecuente en la primera mitad del siglo 20 pero, en la actualidad su frecuencia según series europeas, no supera el 3-15%^{5,7}.

La principal causa de ISS es el uso exógeno de corticoides, que suprimen transitoriamente al eje hipotálamo-hipófisis pero, considerando solo las causas endógenas, la prevalencia es 150-280 casos/millón siendo las más frecuentes, lesiones benignas o malignas de la región sellar^{2,8}. Otras corresponden a hipofisitis, síndrome de Sheehan e insuficiencia de ACTH posterior a cirugía de síndrome de Cushing suprarrenal o ectópico. Entre las causas exógenas está la insuficiencia post radiación y traumatismo craneal. En las últimas décadas se han agregado las relacionadas con VIH e inmunoterapia del cáncer.

Algunos síntomas y signos de IS son inespecíficos. Los clásicos corresponden a: astenia, pérdida de peso, náuseas, vómitos, dolor abdominal, mialgias o fiebre^{9,10}. Linfocitosis, eosinofilia e hipoglicemia, debido al déficit de glucocorticoides, son hallazgos frecuentes en el laboratorio general. En ISP, pueden manifestarse avidez por sal, hipotensión ortostática, hiponatremia y tendencia a hiperkalemia, por déficit de mineralocorticoides¹¹. La hiperpigmentación de piel y mucosas característica de ISP, ocurre por falta de feed back negativo de cortisol sobre la pro-opiomelanocortina, de la cual deriva la hormona melanocito estimulante⁹. En ISS suelen encontrarse manifestaciones por déficit en otros ejes, fundamentalmente tiroideo y gonadal.

El diagnóstico de IS se confirma con un cortisol plasmático <5 µg/dl aunque, en un porcentaje importante de casos éste puede encontrarse en

rango normal bajo, requiriendo para la confirmación, realizar la prueba de estimulación con ACTH (cosintropina). La ACTH plasmática es útil para diferenciar entre ISP e ISS y orientar el estudio de imágenes¹².

En Chile no hay antecedentes sobre prevalencia, etiología y características de los pacientes con IS. Por lo tanto, los objetivos de nuestro estudio fueron: establecer la frecuencia de las diferentes causas de IS en un periodo de 11 años y describir las características de los pacientes atendidos en un centro universitario.

Pacientes y Método

Estudio retrospectivo, descriptivo de revisión de fichas clínicas, exámenes de laboratorio e imágenes de pacientes atendidos en nuestro centro con el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal y diagnósticos relacionados según CIE10, desde 1/1/2008 al 31/12/2018. Se excluyeron los casos con información incompleta o sin diagnóstico confirmado.

Se consignó: sexo, edad, motivo de consulta, antecedentes de: patologías endocrinas, enfermedades autoinmunes, cirugías, cáncer, radioterapia de sistema nervioso central y corticoterapia. Presencia de síntomas y signos de IS: astenia, avidez por sal, dolor abdominal, diarrea, baja de peso, fatiga muscular, hiperpigmentación, melanoplaquias, hipotensión ortostática. Además, se consignó presión arterial e índice de masa corporal. Exámenes de laboratorio: recuento de eosinófilos, linfocitos, glicemia, electrolitos plasmáticos, cortisol basal, ACTH y actividad de renina plasmática. En los casos en que se realizó la prueba de estimulación con 250 µg de cosintropina de acción rápida, se consignó el cortisol a la hora post estímulo. También se obtuvieron las resonancias magnéticas (RM) de silla turca y tomografías computadas de abdomen.

Los casos se dividieron según diagnóstico de ISP o ISS. Se excluyeron los relacionados con corticoterapia prolongada ya que, probablemente hubo sub-reporte del diagnóstico.

Análisis estadístico: Se utilizó el programa GraphPad Prism versión 10.2.3. Los resultados se presentan como porcentajes y promedio±DE.

Para la comparación entre grupos se utilizó el test-t de Student para medias y la prueba exacta de Fisher para proporciones.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Científico y de Investigación del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Resultados

Obtuvimos información de 102 pacientes, 51 mujeres (M) y 51 hombres (H). De éstos, 40 (39%) tenían ISP, (15H/25M) y 62 (61%) tenían ISS (36H/26M). El tiempo de evolución de la enfermedad fue $4,6 \pm 9,5$ (0-38) y $5,5 \pm 7,7$ (0-32) años en ISP e ISS respectivamente. La edad al momento del diagnóstico fue $43,6 \pm 16$ años en ISP y $46,6 \pm 18,6$ años en ISS. Las etiologías se presentan en la tabla 1; 65% correspondió a EA y en ISS, 64,5% a macroadenomas. De las suprarrenalectomías bilaterales, 6 fueron por enfermedad de Cushing no curada, 2 por carcinoma renal bilateral, 1 por feocromocitoma bilateral en paciente con NEM 2, 1 por metástasis bilaterales de cáncer de mama y 1 por mielolipomas bilaterales gigantes en paciente con hiperplasia suprarrenal congénita clásica.

De los macroadenomas hipofisarios, 11/40 fueron funcionantes y 11/40 habían recibido radioterapia. En 2/3 casos de hipofisitis la ISS se asoció al uso de pembrolizumab. Sólo en 1/7 casos de aracnoidocele selar, se observó signos de hemorragia antigua en la RM.

En la tabla 2 se muestran las características clínicas. La astenia, baja de peso, dolor abdominal y fatiga muscular fueron significativamente más frecuente en ISP que en ISS. Un 5% de los casos con ISS no manifestó síntomas de hipocortisolismo.

Un 58% de los pacientes con EA (15/26), presentó patología tiroidea autoinmune, principalmente tiroiditis crónica. En 4 casos se diagnosticó hipotiroidismo e ISP simultáneamente. Un caso presentó enfermedad de Basedow-Graves. Además, se encontró una paciente con menopausia precoz, otra con diabetes tipo 1 y un paciente con hipogonadismo hipergonadotropo. En 7 casos se encontró asociada otra patología autoinmune: vitiligo (2), enfermedad celíaca (1), lupus (2), psoriasis (1), síndrome de Sjögren (1).

Tabla 1. Etiologías observadas en los casos de insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria analizados.

n= 102	n	(%)
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA	40	(39)
Enfermedad de Addison	26	(65)
Suprarrenalectomía bilateral	11	(27,6)
Otras:	3	(7,5)
VIH/SIDA	1	
Hematoma	1	
Mutación del receptor de ACTH	1	
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SECUNDARIA	62	(61)
Macroadenoma	40	(64,5)
Funcionante	11	
No funcionante	29	
Craneofaringioma	6	(9,7)
Hipofisitis	3	(4,8)
Postparto	1	
Por pembrolizumab	2	
Lesión infundibular	1	(1,6)
Otras		
Hemorragia intraoperatoria de RTE por microadenoma	1	
Otros tumores de SNC (astrocitoma, germinoma)	2	
VIH/SIDA	1	
Post cirugía ACTH ectópico	1	
Aracnoidocele	7	(11,3)

RTE: resección transesfenoidal. ACTH: corticotrofina.

Tabla 2. Características clínicas de los casos con insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria.

	ISP n= 40	ISS n= 62	p
Sexo (H/M)	15/25	36/26	
Edad al diagnóstico (años)	43±16	46,6±18,6	NS ^a
Tiempo evolución (años)	4,6±9,6	5,5±7,7	NS
Astenia (%)	43	17	<0,0001 ^b
Baja de peso (%)	33	15	0,0046 ^b
Avidez por sal (%)	2,7	0	
Diarrea (%)	11	8	NS ^b
Dolor abdominal (%)	22	5	0,0016 ^b
Fatiga muscular (%)	34	8	<0,0001 ^b
Hiperpigmentación (%)	50	0	<0,0001 ^b
Melanoplaquias (%)	22	0	<0,0001 ^b
IMC (kg/m ²)	25,5±4	28,8±5,6	0,0069 ^a
Presión sistólica	117±17,4	120±18,7	NS ^a
Presión diastólica	72±13	75±13,7	NS ^a
Dosis diaria de Hidrocortisona (mg)	26±7	22±6	NS
Dosis diaria de Fludrocortisona (mg)	0,06±0,03	–	–
Hipertensión arterial (%)	22,5	32	NS
Dislipidemia (%)	12,5	21	NS
Diabetes tipo 2 (%)	5	3	NS
Prediabetes /IR (%)	7,5	4,8	NS

ISP: Insuficiencia suprarrenal primaria. ISS: insuficiencia suprarrenal secundaria. IMC: índice de masa corporal. IR: insulino resistencia. a: para el análisis estadístico de comparación entre grupos se utilizó test t de Students. b: para el análisis estadístico de comparación entre grupos se utilizó prueba exacta de Fisher.

Los resultados de laboratorio se presentan en la tabla 3. El potasio fue significativamente más alto en ISP que en ISS (4,6±0,9 vs 4,2±0,5 mEq/L, p= 0,02). La natremia promedio se encontró en rango normal bajo en ambos grupos. Cinco pacientes con ISP y 11 con ISS presentaron hiponatremia (15,7% del total). La calcemia promedio fue normal pero, 4 pacientes con ISP y uno con ISS presentaron hipercalcemia (5% del total).

Tres pacientes tenían recuento de eosinófilos y 2 recuento de linfocitos aumentado.

El cortisol basal fue <3 ug/dL en ambos grupos, siendo significativamente más bajo en ISP (1,8±1,6 vs 2,8±2,4 ug/dL, p= 0,04). En los casos que contaban con valores de ACTH, ésta fue significativamente mayor en ISP (586±554 vs 18,6±14 pg/mL, p= 0,0001). La actividad de renina plasmática fue 22,5±29,5 ng/ml/hr (rango

normal: 0.06-4.69), en los casos con ISP en que estuvo disponible. En 5 casos con ISP y 7 con ISS se realizó la prueba de cosintropina. En todos, se observó un valor de cortisol a la hora <18 ug/mL¹².

En ISP se observó TSH promedio sobre el rango normal ($6,7 \pm 9,8$ uUI/mL).

En cuanto a la terapia de sustitución, como se observa en la tabla 2, no hubo diferencia significativa en la dosis de Hidrocortisona entre ISP e ISS.

Diez pacientes (9,8%), 7 con ISP y 3 con ISS ingresaron por crisis suprarrenal (17,5% y 4,8%

respectivamente). En 5 de los pacientes con ISP y 2 con ISS, fue el motivo del diagnóstico.

No hubo diferencia significativa entre los grupos en la frecuencia de hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, diabetes tipo 2 (DM2), pre-diabetes o insulino resistencia (IR), aunque hubo una tendencia a una mayor proporción de HTA y dislipidemia en ISS y de DM2 y prediabetes/IR en ISP.

Durante este período fallecieron 2 pacientes con ISP (4%) y 5 con ISS (8%), todas muertes relacionadas con causas oncológicas de base.

Tabla 3. Parámetros de laboratorio de los casos con insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria.

	ISP	ISS	p
Hemoglobina (g/dL)	$14 \pm 2,2$	$13,3 \pm 1,8$	NS
Glóbulos blancos (x uL)	8377 ± 4415	7835 ± 2637	NS
Recuento linfocitos (x uL)	1979 ± 1120	2126 ± 945	NS
Recuento eosinófilos (x uL)	160 ± 292	181 ± 288	NS
Glicemia (mg/dL)	$95 \pm 28,6$	$97,6 \pm 30,8$	NS
Calcemia (mg/dL)	$9,5 \pm 0,7$	$9,1 \pm 1,4$	NS
Sodio (mEq/L)	$137 \pm 8,4$	$137 \pm 8,6$	NS
Potasio (mEq/L)	$4,6 \pm 0,9$	$4,2 \pm 0,5$	0,02
Cortisol (ug/dL)	$1,8 \pm 1,6$	$2,8 \pm 2,4$	0,04
ACTH (pg/mL)	586 ± 554	$18,6 \pm 14$	0,0001
TSH (uUI/mL)	$6,7 \pm 9,8$	$1,3 \pm 1,6$	0,006

Discusión

Al igual que en series internacionales, observamos que la ISS fue más frecuente (61%); la edad promedio al momento del diagnóstico fue sobre los 40 años en ambos grupos y que el sexo femenino predominó en ISP (62,5%)^{3,4,6}.

En cuanto a la etiología, la EA fue la causa más frecuente de ISP (65%), lo que concuerda con lo publicado^{3,5,6}. En el periodo de estudio, no contábamos con la determinación de anticuerpos anti 21-hidroxilasa pero, podemos asumir una etiología autoinmune ya que, alrededor de un 50% de los casos presentó otra endocrinopatía autoinmune, mayoritariamente tiroiditis crónica.

Esto es similar a lo encontrado en otras series^{4,6}.

A diferencia de lo observado hace 3-4 décadas, no encontramos casos asociados a TBC. En series europeas se ha reportado un descenso progresivo de esta etiología desde los años 60, relacionado con la prevención y terapia antituberculosa, llegando a una frecuencia de 3%³. Sin embargo, en una serie china publicada recientemente, 58% de las causas de ISP fueron infecciosas y de éstas, 93% correspondió a TBC, lo que sugeriría se debe considerar factores geográficos y étnicos¹³. También existe asociación con la infección por VIH. La respuesta inmune alterada favorece infecciones oportunistas: *Mycobacterium tuber-*

culosis y *Citomegalovirus*. Se ha observado que 31% de estos pacientes desarrolla un síndrome de reconstitución inmune, por la restauración de la respuesta patógeno-específica con la terapia antiretroviral altamente activa, desenmascarando infecciones oportunistas latentes, frecuentemente por *Mycobacterias*, presentes en 40% de los casos¹⁴.

Hace varias décadas se demostró la relación de infección por VIH con IS, asociada a infecciones oportunistas, neoplasias (sarcoma de Kaposi, linfoma), necrosis y hemorragia de la hipófisis o suprarrenal y en pacientes con SIDA, a un estado de resistencia periférica adquirida a glucocorticoides^{15,16}. La mayoría de los casos son de presentación subclínica¹⁷. En nuestra serie encontramos un caso de ISP y uno de ISS asociado a VIH sin otra infección subyacente.

En ISS como es habitual, la causa más frecuente correspondió a macroadenomas hipofisarios y su tratamiento⁸. Además, encontramos 2 casos de hipofisitis por pembrolizumab. En la actualidad, la inmunoterapia con inhibidores de check point inmunológico: CTLA-4 y PD-1, es parte de la terapia estándar de varias neoplasias. Pueden determinar efectos adversos inflamatorios, por la activación del sistema inmune que, generalmente se presentan en las primeras semanas de iniciada la terapia. Los sistemas más afectados son: digestivo, hígado, piel y endocrino. La mayoría son reversibles, excepto las del sistema endocrino que, suelen ser permanentes y no responden a glucocorticoides¹⁸. La hipofisitis autoinmune se asocia más frecuentemente a los CTLA-4, con una incidencia de 8-11%. En cambio, los PD-1 se han asociado a deficiencia aislada de ACTH. Por otra parte, la incidencia de adrenalitis no supera un 1,5%^{19,20}. Se ha observado que el uso de terapias combinadas o adyuvantes es factor de riesgo para desarrollar efectos adversos endocrinos^{19,21}.

Encontramos 7 casos de aracnoidocele sin el antecedente de tumor hipofisario. Solo uno presentaba signos de hemorragia intrahipofisaria antigua, lo que sugiere necrosis de un probable macroadenoma. Seis casos corresponderían a silla turca vacía primaria. Se ha descrito hipopituitarismo e ISS hasta en un 50% de estos casos²².

En cuanto a los síntomas y signos, astenia,

fatiga muscular y baja de peso fueron los más frecuentes en ISP e ISS, aunque la proporción fue significativamente mayor en ISP (43% vs 17%, 33% vs 15% y 34% vs 8%). Otros autores han descrito en ISP una frecuencia de 70-100% para fatiga y baja de peso. La avidez por sal se considera uno de los síntomas específicos de ISP, descrito en 10-64% de los casos^{1,3}. En nuestra serie solo 2,7% de los pacientes refirió este síntoma. Otro hallazgo específico de ISP es la hiperpigmentación de piel y mucosas, descrita en 95% de los pacientes^{1,3,9,10}. Observamos hiperpigmentación en 50% y melanoplaquias en 22% de los casos. La menor frecuencia de estos hallazgos específicos en nuestra serie podría deberse a que, varios pacientes ya recibían sustitución con Hidrocortisona al momento de la evaluación.

En ISS, 5% de los casos no presentó síntomas de hipocortisolismo, lo que indica la necesidad de evaluar dirigidamente el eje suprarrenal.

En el laboratorio general, observamos tendencia a hiponatremia en ambos grupos y a hiperkalemia en ISP. Se ha descrito que en ISP la hiponatremia es más frecuente que la hiperkalemia¹¹. Hipercalcemia sin otra etiología se presentó en 5% del total de casos. Esta es atribuible a la absorción intestinal aumentada de calcio por aumento de actividad de la vitamina D, secundaria a la deficiencia de glucocorticoides. Encontramos eosinofilia y linfocitosis en pocos casos. Esto, al igual que la baja frecuencia de síntomas y signos específicos sería atribuible a que algunos casos ya estaban bajo terapia. En ISP observamos aumento leve de TSH. Si bien, esto podría atribuirse a un hipotiroidismo subclínico de etiología autoinmune, en pacientes con anticuerpos negativos puede deberse a la falta del efecto supresor del cortisol sobre el eje tiroideo¹¹.

La crisis suprarrenal se presentó en 9,8% del total de casos, siendo más frecuente en ISP. En la mayoría fue el debut de la enfermedad. En la literatura se ha descrito en 45% de los casos, con una incidencia de 8 crisis/100 pacientes-año²³. Por ser este un estudio de corte transversal, no pudimos establecer factores de riesgo pero, una publicación reciente mostró que los pacientes que presentaron una o más crisis durante el

seguimiento, tenían al inicio potasio más alto y sodio y presión diastólica más bajos que los que no presentaron crisis²⁴.

En cuanto al diagnóstico de hipocortisolismo, el nivel basal promedio en ISP y en ISS fue <3 ug/dl, valor que se considera diagnóstico de IS de acuerdo a la guía de diagnóstico y tratamiento de ISP y no necesitaría confirmación¹². Los casos con niveles en límite normal bajo, deberían ser sometidos a una prueba de estimulación con 250 ug de cosintropina. Este test tiene una sensibilidad de 95% en diagnosticar ISP. El punto de corte de cortisol sugerido a los 30 o 60 minutos post estímulo para no embarazadas es 18 ug/dL, con la recomendación de considerar el ensayo utilizado¹². Empleando las técnicas de quimioluminiscencia que utilizan anticuerpos monoclonales o, cromatografía líquida con espectrometría de masa en tándem (LC-MS/MS), se recomienda aplicar el punto de corte de 14 ug/dL para disminuir falsos positivos^{25,26,27}.

El nivel de ACTH es un elemento que apoya el diagnóstico diferencial entre ISP e ISS. En los casos que contaron con la determinación, como es esperable, observamos ACTH significativamente más alta en ISP. Es importante considerar que la muestra debe tomarse antes del inicio de la terapia con Hidrocortisona o, al menos 24 horas después de la última dosis.

Respecto de la terapia de reemplazo, se recomienda preferentemente Hidrocortisona en dosis de 15-25 mg/día¹². Sin embargo, aún no hay consenso sobre el esquema ideal (número y distribución de las dosis). Esto, debido a la dificultad de simular el ciclo circadiano del cortisol. En las últimas 2 décadas se han desarrollado nuevas formulaciones de Hidrocortisona de liberación sostenida y liberación dual que imitarían en forma más fisiológica al ritmo circadiano, pero aún no están ampliamente disponibles²⁸. La importancia de una adecuada dosificación radica en la disminución de las complicaciones asociadas: aumento del riesgo metabólico, cardiovascular y de fracturas^{29,30,31}. En nuestro estudio, la dosis promedio de Hidrocortisona fue mayor en ISP que en ISS (26 ± 7 vs 22 ± 6 mg) y no hubo diferencia significativa entre ellos para la frecuencia de DM 2, dislipidemia e HTA,

pero en ISS hubo mayor proporción de casos con HTA y dislipidemia. Además de la dosis de glucocorticoides, hay otros factores a considerar en el desarrollo de estas complicaciones; en ISS el déficit de hormonas sexuales y de crecimiento y en ISP autoinmune, la falla ovárica precoz e hipogonadismo. También el IMC podría contribuir al riesgo en ISS ya que, fue significativamente mayor que en ISP ($28,8 \pm 5,6$ vs $25,5 \pm 4$ kg/m²), similar a lo observado en otras publicaciones^{6,8}.

Finalmente, la mortalidad en ISP e ISS es 1,7-2 veces mayor que en población sana, principalmente debida a causa cardiovascular^{30,32,33}. Para la crisis suprarrenal, se ha estimado una mortalidad de 6% ó 0,5/100 pacientes-año^{2,20}. En nuestra serie las muertes se debieron a patologías oncológicas de base. No hubo muertes asociadas a crisis suprarrenal.

Aunque este trabajo tiene las debilidades de todo estudio retrospectivo de corte transversal, lo que limita contar con información completa en todos los casos e impide evaluar la aparición de complicaciones en el seguimiento, además de no contar con la determinación de anticuerpos anti 21-hidroxilasa al momento del estudio, es la primera casuística nacional que actualiza las causas de IS y las características de los pacientes que consultaron en un centro universitario.

Conclusión

Aunque la IS es una patología endocrinológica poco frecuente, es fundamental reconocerla ya que, la falta de terapia de sustitución puede llevar a complicaciones y muerte. Si bien la clínica es inespecífica, la astenia asociada a otros síntomas y signos característicos, en conjunto con hallazgos del laboratorio general: alteraciones en serie blanca, hiponatremia, hiperkalemia, hipercalcemia y, presencia de endocrinopatías o enfermedades autoinmunes, pueden orientar el diagnóstico. La posibilidad actual de medir anticuerpos anti 21-hidroxilasa permitirá precisar la etiología de la ISP e identificar población de riesgo.

La ISS es la causa más frecuente de IS pero, un porcentaje de estos casos puede no presentar síntomas de hipocortisolismo, lo que refuerza la importancia de la evaluación dirigida del

eje suprarrenal en patología de la región sellar. Aunque en esta serie la frecuencia de IS asociada a VIH fue baja, por su alta prevalencia se debería considerar entre las etiologías infecciosas y realizar *screening* en estos pacientes. Si bien la frecuencia de TBC ha ido en descenso, cambios demográficos podrían implicar su resurgimiento entre las causas. Encontramos pocos casos con ISS asociados a terapia con inhibidores *check point* pero, por su amplio uso es necesaria la implementación de protocolos de pesquisa de IS. Aunque la frecuencia de crisis suprarrenal fue baja en nuestra serie, enfatizamos la importancia de educar al paciente, para prevenirla y evitar mortalidad.

Agradecimientos

Agradecemos a Amparo Cubillos, Sebastián Lara y Orlando Solís, alumnos de pregrado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, por su colaboración en la recolección de la información.

Referencias

1. Betterle C, Presotto F, Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J Endocrinol Invest* 2019; 42: 1407-1433. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01079-6>
2. 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)*. 2017; 78: 490-494. doi:10.1016/j.ando.2017.10.010
3. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 4882-4890. doi: 10.1210/jc.2009-1368.
4. Meyer G, Neumann K, Badenhoop K, Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: Health insurance data 2008-2012. *Eur J Endocrinol*. 2014; 170: 367-373. doi: 10.1530/EJE-13-0756.
5. Betterle C, Scarpa R, Garelli S, Morlin L, Lazzarotto F, Presotto F, et al. Addison's disease: A survey on 633 patients in Padova. *Eur J Endocrinol*. 2013; 169: 773-784. doi: 10.1530/EJE-13-0528.
6. Dalin F, Eriksson GN, Dahlqvist P, Hallgren Å, Wahlberg J, Ekwall O, et al. Clinical and immunological characteristics of autoimmune Addison disease: A nationwide Swedish multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102: 379-389. doi: 10.1210/jc.2016-2522.
7. Falorni A, Laureti S, de Bellis A, Zanchetta R, Tiberti C, Arnaldi G, et al. Italian Addison Network Study: Update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 1598-1604. doi: 10.1210/jc.2003-030954.
8. Castinetti F, Sahnoun M, Albarel F, Morange I, Philippon M, Conte-Devolx B, et al. An observational study on adrenal insufficiency in a French tertiary centre: Real life versus theory. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015; 76: 1-8. doi:10.1016/j.ando.2014.11.004.
9. Charmandari E, Nicolaides N, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2014; 383: 2152-2167. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61684-0.
10. Øksnes M, Husebye ES. Approach to the patient: Diagnosis of primary adrenal Insufficiency. in Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; 109: 269-278. doi.org/10.1210/clinem/dgad402.
11. Sævik AB, Akerman AK, Grønning K, Nermoen I, Valland SF, Finnes TE, et al. Clues for early detection of autoimmune Addison's disease – myths and realities. *J Intern Med*. 2018; 283: 190-199. doi: 10.1111/joim.12699.
12. 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: 364-389. doi: 10.1210/jc.2015-1710.
13. Wang L, Lu L, Lu ZL, Chen S, Zhu HJ, Pan H, et al. [Etiology and clinical features of primary adrenal insufficiency]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020; 100: 915-921. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20191009-02178.
14. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *The Lancet Infectious Diseases*. 2005; 5(6): 361-373.
15. Chrousos GP, Zapanti ED. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis in HIV infection and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43: 791-806. doi: 10.1016/j.ecl.2014.06.002.
16. Norbiato G, Bevilacqua M, Vago T, Taddei A, Clerici. Glucocorticoids and the immune function in the human immunodeficiency virus infection: A study in hypercortisolemic and cortisol-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 3260-3263. doi: 10.1210/jcem.82.10.4304.
17. George M, Bhargoo A. Human immune deficiency virus (HIV) infection and the hypothalamic pituitary adrenal axis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013; 14:105-112. doi: 10.1007/s11154-013-9244-x.
18. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018; 378: 158-168. DOI: 10.1056/NEJMr1703481.
19. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MTP, Wu Y, Carroll PV. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: Clinical review. *Clinical Endocrinol (Oxf)*. 2016; 85: 331-339. doi: 10.1111/cen.13063.
20. Yang L, Zhang Y, Chen X, Liu K, Zhou Y, Wang S. Pituitary-related immune adverse events induced by programmed death Protein-1 inhibitors differ clinically

- from hypophysitis. *Clinical Endocrinol (Oxf)*. 2024; 101: 130-139. doi: 10.1111/cen.15075.
21. Gu T, Jiang A, Zhou Ch, Lin A, Cheng Q, Liu Z, Zhang J, Luo P. Adverse reactions associated with immune checkpoint inhibitors and bevacizumab: A pharmacovigilance analysis. *Int. J. Cancer*. 2023; 152: 480-495.
 22. Auer MK, Stieg MR, Crispin A, Sievers C, Stalla GK, Kopczak A. Primary empty sella syndrome and the prevalence of hormonal dysregulation. A systematic review. *Dtsch Arztebl Int* .2018; 115: 99-105. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0099.
 23. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 407-416. doi: 10.1210/jc.2014-3191.
 24. Quinkler M, Murray RD, Zhang P, Marelli C, Petermann R, Isidori AM, et al. EU-AIR Investigators. Characterization of patients with adrenal insufficiency and frequent adrenal crises. *Eur J Endocrinol*. 2021; 184: 761-771. doi: 10.1530/EJE-20-1324.
 25. Ueland GA, Methlie P, Øksnes M, Thordarson HB, Sagen J, Kellmann R, et al. The short Cosyntropin test revisited: New normal reference range using LC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103: 1696-1703. doi: 10.1210/jc.2017-02602.
 26. Grassi G, Morelli V, Ceriotti F, Polledri E, Fustinoni S, D'Agostino S, et al. Minding the gap between cortisol levels measured with second-generation assays and current diagnostic thresholds for the diagnosis of adrenal insufficiency: a single-center experience. *Hormones*. 2020; 19: 425-431. doi.org/10.1007/s42000-020-00185-y.
 27. Javorsky BR, Raff H, Carroll TB, Algeciras-Schimmich A, Jit Singh R, Colón-Franco JM, et al. New cutoffs for the biochemical diagnosis of adrenal insufficiency after ACTH stimulation using specific cortisol assays. *J Endocr Soc*. 2021; 5: 1-11. doi:10.1210/jendso/bvab022.
 28. Nowotny H, Ahmed SF, Bensing S, Beun JC, Brösamle M, Chifu I, et al. Endo ERN (MTC1). Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis. *Endocrine*. 2021; 71: 586-594. doi.org/10.1007/s12020-021-02649-6.
 29. Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, Lennernäs H, Quinkler M, Monson JP, et al. Adrenal insufficiency: Review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clinical Endocrinology*. 2015; 82: 2-11. doi: 10.1111/cen.12603.
 30. Ngaosuwan K, Johnston DG, Godsland IF, Cox J, Majeed A, Quint JK, et al. Cardiovascular disease in patients with primary and secondary adrenal insufficiency and the role of comorbidities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106: 1284-1293. doi:10.1210/clinem/dgab063.
 31. Li L, Bensing S, Falhammar H. Rate of fracture in patients with glucocorticoid replacement therapy: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2021; 74: 29-37. doi.org/10.1007/s12020-021-02723-z.
 32. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4849-4853. doi: 10.1210/jc.2006-0076.
 33. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev*. 2010; 31: 301-342. doi: 10.1210/er.2009-0033.