

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**

Tesis de grado previo a la obtención del Título de Especialista en Medicina Interna

**Caracterización sociodemográfica, clínica y bioquímica de los pacientes con  
insuficiencia suprarrenal primaria tratados en el Hospital de Especialidades  
Eugenio Espejo en el período de junio 2016 - junio 2022**

**Autor:** Natalia Analía Sarabia López MD.

**Director de tesis:** Jorge Salazar Vega MD., Esp.

**Director metodológico:** Alejandro Cruz Mariño MD., Esp.

Quito, junio 2023

## **DECLARACION JURAMENTADA**

Yo, Natalia Analía Sarabia López con C.I. 1803781119; bajo juramento declaro que la presente tesis titulada: “Caracterización sociodemográfica clínica y bioquímica de los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria tratados en el hospital de especialidades eugenio espejo en el período de junio 2016 a junio 2022”, es de mi autoría y no ha sido publicada previamente, los datos son reales y son realizados acorde a las normas de presentación. Mediante la presente concedo mi derecho de propiedad intelectual a la PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR, por la Ley de propiedad intelectual, normativa y reglamento vigente.

Natalia Analía Sarabia López

C.I. 1803781119

**Título de la investigación:**

Caracterización sociodemográfica clínica y bioquímica de los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria tratados en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en el período junio 2016- junio 2022.

**Lugar:**

Hospital Eugenio Espejo – Quito, ubicada en las calles Av. Gran Colombia y Yaguachi, código postal: 170136, correo: eespejo@hee.gob.ec.Telf: (02) 223-0212.

**Autores*****Autor principal***

Natalia Analía Sarabia López

Médico Posgradista de la Especialización en Medicina Interna

Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)

Teléfono: 0984893057

E-mail: nasarabia@puce.edu.ec

***Director de tesis***

Dr. Jorge Salazar Vega

Médico Especialista en Endocrinología

Docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)

Teléfono: 0996627852

E-mail: jorgeluismh@hotmail.com; jsalazar172@puce.edu.ec

***Director Metodológico***

Dr. Alejandro Vinicio Cruz Mariño

Docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)

Teléfono: 0987250065

E-mail: avcruz@puce.edu.ec

**Línea de Investigación**

Línea 02, Sublínea: Rehabilitación, discapacidad y calidad de vida. Enfermedades crónicas no transmisibles.

## **Agradecimientos**

Agradezco a Dios por todos los momentos porque la vida está llena de retos y estos han definido mi vida.

A mis padres y hermanas por ser promotores de mis sueños, ser ejemplo en mi vida, siempre me han enseñado a salir adelante para terminar todo lo que me propongo y con cada meta superada han estado presentes en todo momento. Sin su apoyo incondicional no hubiera podido llegar donde estoy; estos logros también son suyos.

A mi esposo, a quien amo tanto, por estar desde inicio en este largo camino que conlleva estudiar medicina, quien siempre se preocupa por mí, me apoya y me impulsa a ser mejor cada día.

A mis directores de tesis Dr. Salazar y Dr. Cruz que gracias a su guía, conocimientos, tiempo y confianza he logrado desarrollar a cabalidad este trabajo.

## **Dedicatoria**

*Este trabajo lo quiero dedicar a mi familia, esposo y todas las personas que de forma directa han estado conmigo durante todo este proceso de formación, son el pilar fundamental de este sueño y ahora un éxito.*

Natalia

## Contenido:

Autores.....	3
Línea de Investigación.....	4
Agradecimientos.....	5
Dedicatoria.....	6
Glosario de términos.....	9
Resumen.....	11
CAPITULO I.....	15
1. Introducción.....	15
CAPITULO II.....	17
2.1. Revisión bibliográfica.....	17
<b>2.1.2. Anatomía</b> .....	17
<b>2.1.3. Fisiología</b> .....	18
<b>2.1.4. Etiología</b> .....	19
<b>2.1.5. Características clínicas</b> .....	21
<b>2.1.6. Diagnóstico</b> .....	23
<b>2.1.7. Tratamiento</b> .....	25
<b>2.1.8. Pronóstico</b> .....	30
CAPITULO III.....	32
3.1. Justificación.....	32
3.2. Planteamiento del problema.....	33
3.3. Objetivos.....	33
<b>3.3.1. Objetivo general</b> .....	33
<b>3.3.2. Objetivos específicos</b> .....	34
3.4 Metodología.....	34
<b>3.4.1 Tipo de estudio</b> .....	34
<b>3.4.2. Población</b> .....	35
<b>3.4.3. Muestra:</b> .....	35
<b>3.4.4. Lugar</b> .....	35
<b>3.4.5. Recolección de los datos</b> .....	35
<b>3.4.6. Criterios de selección</b> .....	36
3.4.6.1. Criterios de inclusión.....	36

3.4.6.2. Criterios de exclusión.....	36
<b>3.4.7. Análisis estadístico</b> .....	54
3.5. Aspectos bioéticos .....	54
<b>3.5.1. Propósito</b> .....	54
<b>3.5.2. Procedimiento</b> .....	55
<b>3.5.3. Confidencialidad de la información</b> .....	55
<b>3.5.4 Consentimiento informado</b> .....	56
CAPITULO IV.....	57
4.1. Análisis e interpretación de datos .....	57
<b>4.1.1. Análisis univariado</b> .....	57
<b>4.1.2. Análisis bivariado</b> .....	69
CAPITULO V.....	72
5.1. Discusión.....	72
CAPITULO VI.....	77
6.1. Conclusiones .....	77
6.2. Recomendaciones .....	78
6.3. Limitaciones.....	80
CAPITULO VII .....	81
7.1. Referencias.....	81
7.2. Anexos .....	89
7.2.1. STROBE .....	89
7.2.2. Aprobación informe inicial CEISH.....	125
7.2.3.- Aprobación informe final CEISH.....	126

## **Glosario de términos**

ACTH: Hormona adrenocorticotropa

Anticuerpos anti-SCC: Antibodies anti side-chain cleavage

APS: Autoimmune polyglandular syndrome

CBG: Proteína transportadora de cortisol

CEISH: Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos

CRH: Hormona liberadora de corticotropina

DHEAS: Sulfato de dehidroepiandrosterona

dL: Decilitros

H-H-A: Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal

HEEE: Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

IESS: Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social

IgA: Inmunoglobulina A

ISP: Insuficiencia Suprarrenal Primaria

L: litros

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

mg: miligramos

MSP: Ministerio de Salud Pública

Nmol/L: Nanomoles

OR: Razón de Odds

PAI: Primary Adrenal Insufficiency

POMC: Proopiomelanocortina

RP: Razón de prevalencia

SAP: Síndrome antifosfolipídico

SPA: Síndrome poliglandular autoinmune

SCC: Side-chain clavage enzyme

TPO: Tiroperoxidasa

UG: Microgramos

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

11 $\beta$ HSD2: 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2

## **Resumen**

**Introducción:** La insuficiencia suprarrenal primaria (ISP) se caracteriza por una producción insuficiente de hormonas corticosuprarrenales necesarias para mantener los requerimientos fisiológicos. Se debe sospechar en un paciente con síndrome constitucional, hiperpigmentación, hipotensión, hipoglucemia e hiponatremia. En una condición crítica y ante la sospecha clínica debe instaurarse tratamiento emergente incluso si no se cuenta con datos bioquímicos confirmatorios.

**Objetivo:** Describir las principales características sociodemográficas, clínicas, bioquímicas de los pacientes con diagnóstico de ISP tratados en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en el período comprendido entre junio del 2016 a junio de 2022.

**Materiales y Métodos:** Estudio transversal. Las variables cualitativas nominales fueron descritas a través de frecuencias absolutas y porcentajes, las variables continuas implicaron medidas de tendencia central, de posición y dispersión. Las asociaciones entre la persistencia de síntomas en la última consulta médica y otras variables (sociodemográficas, comorbilidades, tratamiento) fueron analizadas mediante RP y OR, cada uno con su respectivo intervalo de confianza 95% y con nivel de significancia estadística  $p < 0,05$  analizados con el programa SPSS versión 26.0.

**Resultados:** Fueron estudiados 55 pacientes, con edad media de 42,27 años, de sexo femenino 69,1%. Entre las personas con ISP: 63,6% presentaron hipotiroidismo, 12,7% insuficiencia gonadal primaria y 61,8% cumplieron criterios para síndrome poliglandular autoinmune tipo 2. Antecedentes personales de tuberculosis se registraron en 10,9% de los pacientes. Los síntomas más frecuentes incluyeron: astenia

(80%), molestias gastrointestinales (36,6%) y mareos posturales (30,9%). Los signos más comunes fueron: hiperpigmentación (65,5%), hipotensión arterial (32,7%) y pérdida de peso (23,6%). En los biomarcadores al diagnóstico: 54,5% presentó hiponatremia, 52,7% hiperpotasemia y entre los valores de cortisol medidos (todos con cifras inadecuadas) 75% presentaron un valor máximo de 5,44 ug/dL. El reemplazo glucocorticoide se realizó con prednisona e hidrocortisona en un número similar de individuos y para tratamiento mineralocorticoide 38,2% recibieron fludrocortisona. Se utilizó cápsulas de cloruro de sodio en 9,1% de la población. El 36,4% presentaron una crisis adrenal al momento del diagnóstico, desencadenada en su mayoría por infecciones, el 9,1% requirió cuidados intensivos. El 50,9% de los enfermos presentaron alivio de su sintomatología luego de iniciar el tratamiento.

En el análisis bivariado, se observó asociación entre persistencia de síntomas cuando el participante utilizaba hidrocortisona (RP: 2,64; IC 95% 1,40-4,995; p=0,001) versus prednisona.

**Conclusiones:** La mayoría de pacientes con ISP cumplió elementos diagnósticos del síndrome poliglandular autoinmune, con bajo porcentaje de antecedentes de tuberculosis. Los síntomas/signos más frecuentes fueron anorexia e hiperpigmentación respectivamente. Los pacientes bajo uso de hidrocortisona mostraron mayor asociación a persistencia de molestias que aquellos usando prednisona.

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

**Introduction:** Primary adrenal insufficiency (PAI) is characterized by insufficient production of cortical hormones necessary to maintain physiological requirements. It should be suspected in a patient with constitutional syndrome, hyperpigmentation, hypotension, hypoglycemia, and hyponatremia. In a critical condition and clinical suspicion, emergent treatment should be instituted even if there are no confirmatory biochemical data.

**Objective:** To describe the main sociodemographic, clinical, and biochemical characteristics of patients diagnosed with PAI treated at the Endocrinology Service at Eugenio Espejo Hospital in the period from June 2016 to June 2022.

**Materials and Methods:** Cross-sectional study. The nominal qualitative variables were described through absolute frequencies and percentages, the continuous variables implied measures of central tendency, position and dispersion. The associations between persistence of symptoms at the last medical visit and other variables (sociodemographic, comorbidities, treatment) were analyzed using PR and OR, each with its respective 95% confidence interval and with a statistical significance level of  $p < 0.05$ . analyzed with the program SPSS version 26.0.

**Results:** 55 patients were studied, mean age of 42.27 years, 69.1% female. Among people with PAI: 63.6% had hypothyroidism, 12.7% primary gonadal failure, and 61.8% met criteria for autoimmune polyglandular syndrome type 2. A personal history of tuberculosis was recorded in 10.9% of patients. The most frequent symptoms included: asthenia (80%), gastrointestinal discomfort (36.6%) and postural dizziness (30.9%). The most common signs were: hyperpigmentation (65.5%), arterial hypotension (32.7%) and weight loss (23.6%). In the biomarkers at diagnosis: 54.5%

presented hyponatremia, 52.7% hyperkalemia, and among the cortisol values measured (all with inadequate figures), 75% presented a maximum value of 5.44 ug/dL. Glucocorticoid replacement was performed with prednisone and hydrocortisone in a similar number of individuals, and 38.2% received fludrocortisone for mineralocorticoid treatment. Sodium chloride capsules were used in 9.1% of the population. 36.4% presented an adrenal crisis at the time of diagnosis, triggered mostly by infections, 9.1% required intensive care. 50.9% of the patients presented relief of their symptoms after starting treatment.

In the bivariate analysis, an association was observed between the persistence of symptoms when the participant used hydrocortisone (PR: 2.64; 95% CI 1.40-4.995; p=0.001) versus prednisone.

**Conclusions:** Most of the patients with PSI met the diagnostic elements of autoimmune polyglandular syndrome, with a low percentage of tuberculosis history. The most frequent symptoms/signs were anorexia and hyperpigmentation, respectively. Patients using hydrocortisone showed a greater association with persistence of discomfort than those using prednisone.

**Keywords:** primary adrenal insufficiency, Addison's disease, treatment, prevalence.

## **CAPITULO I**

### **1. 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 suprarrenal con la consecuente elevación de la ACTH (Aguirre et al., 2013; Alonso et al., 2003; Fernández-Rodríguez et al., 2016; Grau et al., 2019).

El padecimiento de ISP antes de la década de 1940 era fatal para quien la presentara. La descripción más temprana registrada en la literatura científica sobre el ISP data del año 1855 por Thomas Addison, en su publicación “Efectos locales y generales de la enfermedad de la cápsula suprarrenal”, caracterizó un grupo de pacientes afectados por un síndrome constitucional más hipotensión, hiperpigmentación dérmica, náuseas y vómitos, filiado a una adrenalitis tuberculosa (Alonso et al., 2003; Gómez, 2001; González et al., 2001; Husebye et al., 2014; Pearse, 2004; Reyes, Beltrán, Caballero, 2021; Wang Zúñiga y Hao Chen Ku, 2007).

La ISP provoca una morbilidad y mortalidad elevadas respecto a la población general incluso en pacientes con tratamiento sustitutivo adecuado. La causa más común de mortalidad ocurre en el escenario de crisis adrenales; sin embargo, el tratamiento en base a corticoides puede conducir a problemas metabólicos, cardiovasculares, infecciones y cáncer, además pueden presentar disfunción sexual que en conjunto producen una mala calidad de vida y una capacidad para trabajar limitada (Alonso et al., 2003; Araujo Castro et al., 2020; Guarnotta et al., 2021; E. Husebye et al., 2014).

La prevalencia de la ISP en la Unión Europea muestra 40 a 110 casos/millón de adultos y una incidencia de 4 a 6 casos/millón de adultos al año (Alonso et al., 2003; Bensing et al., 2016; Tucci y Sokari, 2014). Otros datos en Europa indican una prevalencia entre 35 a 144 casos por millón de habitantes (Novoa y Vela, 2014).

En Estados Unidos, el 80% de los casos son producidos por trastornos autoinmunes que pueden aparecer aislados o formar parte de un síndrome poliglandular autoinmune (SPA). La ISP es una patología común en mujeres durante la cuarta a sexta década de la vida. (Bensing et al., 2016; Tucci y Sokari, 2014). Hahner y colegas evidenciaron que el 47% de los pacientes con ISP presentaban al menos una crisis adrenal desencadenada en su mayoría por fiebre seguida de molestias gastrointestinales (Hahner et al., 2010).

La baja frecuencia de presentación de la ISP ha dificultado un adecuado registro de información. La información epidemiológica de referencia es proveniente de países con ingresos económicos altos, pero son pocos los registros de Iberoamérica. Se desconoce la caracterización global de los pacientes con ISP en países de ingresos bajos o medios como los pertenecientes a Iberoamérica, hasta donde sabemos no se dispone de ningún estudio en el Ecuador (salvo reportes de casos), por lo que la importancia de esta investigación radica en tener datos sobre la realidad de la población ecuatoriana en la que se detallen los elementos de sospecha diagnóstica, factores de riesgo para la patología y para ocurrencia de las crisis adrenales (con intención de prevenirlas) (Araya, 2013; Novoa & Vela, 2014a; Reyes et al., 2021).

## **CAPITULO II**

### **2.1. Revisión bibliográfica**

En la siguiente sección se describirá de manera sintetizada acerca de la anatomía, fisiopatología y definición de ISP, así como el impacto en la salud pública.

#### **2.1.2. Anatomía**

Las glándulas suprarrenales son órganos retroperitoneales encapsulados que se localizan en los polos superiores de los riñones, cada una pesa aproximadamente 4 gramos y constan de una corteza externa y una zona medular interna. Están irrigadas por el plexo capsular, que procede de la arteria frénica inferior, la aorta y las arterias renales; su sistema venoso drena en el lado derecho a la vena cava inferior y en el izquierdo a la vena renal (Audi y Patau, 1999).

La corteza suprarrenal se divide en tres capas: glomerular, fascicular y reticular. En la zona glomerular se produce aldosterona, principal mineralocorticoide, es sintetizada bajo el control principal del sistema renina-angiotensina. En la zona fascicular se producen glucocorticoides (el más importante el cortisol) y en la zona reticular esteroides sexuales (andrógenos) por presencia de la enzima sulfotransferasa (necesaria para la síntesis de DHEAS). Tanto la zona fascicular como reticular dependen principalmente de la estimulación de la ACTH. La zona medular que subyace a la corteza suprarrenal produce catecolaminas (epinefrina y norepinefrina) (Audi y Patau, 1999; Tucci y Sokari, 2014).

### **2.1.3. Fisiología**

La liberación de cortisol hacia la circulación sanguínea es estimulada por varios factores: citocinas, lesión tisular, dolor, hipotensión, hipoglucemia, hipoxemia y otros estímulos. Sin embargo, estas señales son integradas y reguladas por el eje hipotálamo – hipofisario – suprarrenal. La liberación de CRH, producida en el hipotálamo, conduce a la secreción de ACTH hipofisaria, hormona que estimula receptores en la corteza suprarrenal lo que implica liberación de cortisol. Fenómenos de retroalimentación (positiva y/o negativa) son los principales reguladores de este sistema, aunque no los únicos. Dicha regulación durante períodos de estrés ocasiona respuestas adaptativas que influyen sobre funciones inmunológicas, tono vascular, metabolismo de lípidos, proteínas y carbohidratos. Además el eje H-H-A opera bajo un ritmo circadiano y con secreción hormonal pulsátil durante las 24 horas (Newell-price y Auchus, 2022).

La producción de aldosterona está regulada por el sistema renina-angiotensina, siendo los principales efectores angiotensina II, potasio y en menor medida ACTH. La aldosterona puede ser inhibida por la somatostatina, heparina, factor natriurético auricular y la dopamina. El cortisol puede actuar como mineralocorticoide por agonismo directo sobre el receptor a nivel renal y/o intestinal para mineralocorticoides, sin embargo, en concentraciones fisiológicas este fenómeno está regulado (interrumpido) por la enzima  $11\beta$ HSD2. Los efectos clínicos de la privación de hormonas de la corteza adrenal se describirán posteriormente. (Husebye et al., 2021; Newell-price y Auchus, 2022; Tucci y Sokari, 2014).

#### **2.1.4. Etiología**

En la antigüedad, la etiología más común a nivel mundial de ISP era la infecciosa por tuberculosis que resulta de una diseminación hematógena por existencia de un foco activo o latente (Araya, 2013; Newell-price y Auchus, 2022).

Causas infecciosas adicionales incluyen:

- a) Fúngicas: histoplasmosis, blastomicosis, coccidioimicosis, criptococosis, *Pneumocystis jirovecii*, paracoccidioides, *Cándida albicans*.
- b) Víricas: Virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus; herpes virus, echovirus.
- c) Bacterianas: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Pasteurella multocida*, estreptococo, *Treponema pallidum*, *Echerichia Coli*.
- d) Parasitarias: *Toxoplasma gondii*. (Esclava et al., 2022)

Actualmente se describe que la etiología autoinmune es la más prevalente. Puede aparecer aislada (esporádica) o como parte de síndromes poliglandulares autoinmunes, el SPA tipo 1 (ISP, hipoparatiroidismo, insuficiencia gonadal primaria, candidiasis mucocutánea crónica, hipoplasia del esmalte dentario, alopecia) y el SPA tipo 2 (ISP, hipotiroidismo primario, diabetes mellitus autoinmunitaria, insuficiencia gonadal primaria, anemia perniciosa, enfermedad celiaca, cirrosis biliar primaria y vitíligo). Se describe que las 2/3 partes de los pacientes con enfermedad de Addison presentan o presentarán una enfermedad autoinmune incluyendo enfermedad tiroidea autoinmune, gastritis autoinmune, DM-1, insuficiencia ovárica autoinmune, vitíligo o enfermedad

celiaca (Bensing et al., 2016; Betterle et al., 2019; Chakera y Vaidya, 2010; Newell-price y Auchus, 2022; Tucci y Sokari, 2014).

Otras etiologías abarcan:

- Enfermedades sistémicas: amiloidosis, sarcoidosis, histiocitosis, hemocromatosis
- Metastásicas por: cáncer de pulmón, piel, mama, colon, estómago, linfoma, Sarcoma de Kaposi.
- Patología vascular: infartos y hemorragias a nivel la glándula suprarrenal (síndrome de Waterhouse-Friderichsen por septicemia meningocócica).
- Medicamentos: ketoconazol, fluconazol, barbitúricos, fenitoína, etomidato, aminoglutetimida, metopirona, mitotano, suramin.
- Suprarrenalectomía quirúrgica bilateral.
- Etiologías endócrino-metabólicas: adrenoleucodistrofia, adrenomieloneuropatías, hipoplasia adrenal congénita, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de resistencia a ACTH, deficiencia del metabolismo del colesterol (abetalipoproteinemia) (Aguirre et al., 2013; Arango et al., 2009; Bensing et al., 2016; Betterle et al., 2019; Herndon et al., 2018; Husebye et al., 2014; Tucci y Sokari, 2014).
- Idiopática: debido a que se puede no llegar a tener el diagnóstico etiológico en aproximadamente un tercio de los pacientes (Esclava et al., 2022).

### **2.1.5. Características clínicas**

Las manifestaciones clínicas dependen del tiempo de evolución y el grado de déficit hormonal. La ISP crónica (cuando la destrucción de las glándulas suprarrenales se encuentra entre un 80-90%) se caracteriza por un comienzo insidioso e inespecífico, en consecuencia la sospecha clínica es fundamental y se basa en un cuadro clínico compuesto por: astenia, debilidad muscular, pérdida de peso, anorexia, deseo de ingerir sal, síntomas gastrointestinales (náusea, vómito, dolor abdominal que incluso podría llegar a simular un abdomen agudo), hiperpigmentación cutánea y de mucosas (hipersecreción de ACTH tiene como consecuencia la estimulación de los melanocitos por péptidos derivados de la POMC como el alfa-MSH), hipotensión ortostática con presencia de taquicardia, palpitaciones o incluso síncope. Debe tomarse en cuenta que la presencia de vitíligo y alopecia areata son enfermedad autoinmunes cutáneas acompañantes (Aguirre et al., 2013; Arango et al., 2009; Bornstein et al., 2016; Fernández-Rodríguez et al., 2016; Fontana y Vallejos, 2018; González et al., 2001; E. Husebye et al., 2014; Novoa y Vela, 2014; Yamamoto, 2018).

La presentación clínica puede estar asociada a déficit de andrógenos suprarrenales que es más evidente en mujeres: disminución del vello axilar y púbico, alteraciones del ciclo menstrual, disfunción sexual y disminución de la libido. En los hombres esto puede pasar desapercibido ya que conservan la función testicular (Fernández-Rodríguez et al., 2016; Yamamoto, 2018).

La calcificación auricular ha sido descrita y puede ser evidenciada en exámenes de imagen, el mecanismo fisiopatológico no está definido, pero una de las teorías es la hipercalcemia mantenida o transitoria que favorece el depósito de calcio en lugares

periféricos con mala perfusión, sin embargo no es específica y se puede evidenciar en otras patologías sistémicas (Àngel et al., 2007; Reyes et al., 2021).

Dentro de los exámenes complementarios generales se puede evidenciar alteraciones electrolíticas como: hiponatremia (natriuresis), hiperpotasemia (deficiencia de aldosterona), hipercalcemia, hipoglucemia, hiperazoemia, (elevación de la renina sérica con alteración de la filtración glomerular), anemia y eosinofilia (Araujo Castro et al., 2020; Reyes et al., 2021).

La ISP con descompensación aguda puede presentarse como una crisis adrenal, con un estrés severo (sepsis, trauma, quemaduras, cirugías e infarto de miocardio), se produce debido a depleción de las reservas de cortisol con una respuesta al estrés inadecuada. La clínica distintiva incluye: a) hipotensión producida por disminución de la sensibilidad a las catecolaminas por la ausencia de los mineralocorticoides y glucocorticoides más pérdida de volumen plasmático por natriuresis, ocasionalmente con shock refractario a la reanimación con líquidos y vasopresores; y b) alteración del nivel de conciencia (Esclava et al., 2022; Tucci y Sokari, 2014).

La actividad de la renina plasmática está aumentada, mientras que los niveles séricos de aldosterona y DHEAS están bajos, se pueden ver asociados niveles altos de TSH generalmente debido a la falta inhibitoria del cortisol sobre la producción de TSH y también por hipotiroidismo autoinmune concomitante, frecuentemente acompañado de anticuerpos anti-TPO positivos (Aguirre et al., 2013; Arango et al., 2009; Bornstein et al., 2016; Fernández-Rodríguez et al., 2016; González et al., 2001; Husebye et al., 2014; Yamamoto, 2018).

### **2.1.6. Diagnóstico**

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y consiste en dos fases: la primera implica demostrar la disminución en la producción de cortisol sérico, y la segunda es establecer la etiología.

La interpretación que se detalla en este párrafo corresponde a la de un paciente ambulatorio y sin ninguna enfermedad sistémica importante asociada: se toma una muestra de cortisol sérico entre las 6 y las 9 de la mañana, valores por debajo de 3  $\mu\text{g/dL}$  son diagnósticos de la enfermedad, entre 5-18  $\mu\text{g/dL}$  es inadecuado lo que quiere decir que son pacientes que pueden o no padecer de ISP, y cuando el valor es mayor a 18  $\mu\text{g/dL}$  es sugestivo de normalidad de eje adrenal (Araujo Castro et al., 2020; E. Husebye et al., 2014; Reznik et al., 2018; Tucci & Sokari, 2014; Yanase et al., 2016).

La medición de cortisol sérico puede afectarse en ciertas situaciones como el tratamiento con corticoides exógenos, estrógenos orales, embarazo o hipertiroidismo en donde se incrementan las concentraciones séricas de CBG (transcortina); o en condiciones en donde la transcortina se encuentre disminuida como hepatopatías, hipotiroidismo, sepsis o síndrome nefrótico por lo que la anamnesis exhaustiva es de suma importancia (Bornstein et al., 2016; Fernández-Rodríguez et al., 2016; E. Husebye et al., 2014; Novoa y Vela, 2014).

Existen pruebas dinámicas para el diagnóstico de ISP. La prueba de hipoglucemia insulínica consiste en determinar la respuesta de cortisol sérico bajo hipoglucemia inducida mediante la administración de insulina. Una glucosa en sangre menor de 40  $\text{mg/dL}$  acompañado de signos y síntomas de hipoglucemia, y con valores mayores de

18 ug/dL de cortisol sérico garantizan la normalidad del eje. Si la prueba de hipoglucemia se contraindica se puede realizar la prueba de metopirona (fármaco no disponible en Ecuador), la cual debe complementarse con una cuantificación de ACTH para evidenciar su elevación, lo que confirmaría la ISP (Arango et al., 2009).

Si hay dudas sobre la presencia de la insuficiencia suprarrenal se puede hacer la prueba de cosintropina (Synancthen o tetracosactide) consiste en administrar 0,25 mg por vía intramuscular o intravenosa seguida de la medición de cortisol sérico en 30 y 60 minutos, el valor de cortisol debe ser superior a 18 ug/dL para que se considere normal, esta prueba no representa riesgo para el paciente (a diferencia de la prueba de hipoglucemia insulínica), un valor menor a 18 ug/dL de cortisol sérico se considera diagnóstico de ISP con una sensibilidad del 97,5% y una especificidad del 95%. Cosintropina no se dispone en Ecuador (Bornstein et al., 2016; E. Husebye et al., 2014; Newell-price & Auchus, 2022; Novoa & Vela, 2014a; Tucci & Sokari, 2014).

En pacientes con diagnóstico de ISP reciente se debe incluir el diferencial de una enfermedad infiltrante bilateral especialmente cuando las pruebas de adrenalitis autoinmune son negativas, la etiología autoinmune puede ser confirmada por la presencia de anticuerpos anti-21-hidroxilasa positivos (Araya, 2013; Fontana y Vallejos, 2018; Herndon et al., 2018; Husebye et al., 2014).

Posterior al diagnóstico bioquímico (y si no se ha comprobado autoinmunidad) el estudio imagenológico es útil, siendo la tomografía computarizada y la resonancia magnética las más utilizadas. En la adrenalitis por tuberculosis se puede evidenciar un agrandamiento bilateral con áreas de necrosis central, hipo atenuación y un anillo de realce periférico, las calcificaciones se pueden observar en una etapa tardía de la

enfermedad. Estas imágenes además son similares a otras enfermedades granulomatosas crónicas y hemorragias previas (Binda et al., 2013; E. Husebye et al., 2014).

En el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo no se dispone de las pruebas de las pruebas con metopirona, cosintropina o la cuantificación de anticuerpos anti-21-hidroxilasa para el estudio de esta patología.

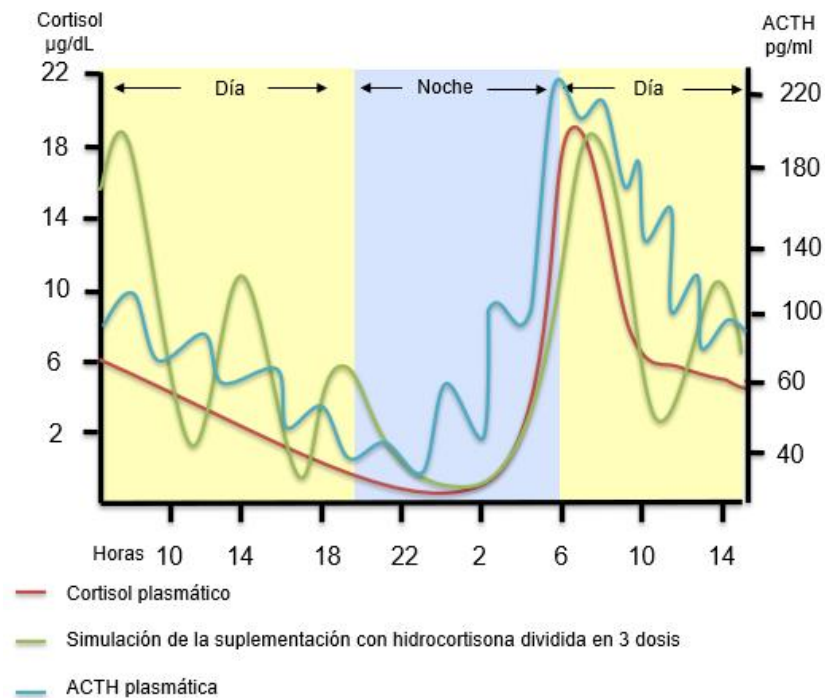
El diagnóstico de la ISP se puede retrasar debido a la sintomatología inespecífica de la patología como se evidenció en una cohorte de Berlín con 216 pacientes, el 15% tuvieron un diagnóstico adecuado dentro de los 3 primeros meses de inicio de síntomas, 47% de los pacientes fueron diagnosticados durante el primer año pero el 20% tuvieron síntomas durante >5 años sin identificación de ISP (Bleicken et al., 2010).

### **2.1.7. Tratamiento**

Actualmente el mejor tratamiento disponible para los pacientes adultos en cuidados ambulatorios con ISP (no cursando crisis suprarrenal) es la terapia hormonal sustitutiva con glucocorticoides y mineralocorticoides. El objetivo es administrar la menor dosis que elimine la sintomatología clínica y la persistencia de alteraciones en el ionograma. El glucocorticoide de elección es la hidrocortisona por vía oral: 15-25 mg/día (2/3 al momento de despertarse y 1/3 en la tarde) según el Consenso Europeo y la Endocrine Society, aunque también se acepta la utilización de prednisona, dexametasona y acetato de cortisona. En situaciones como falta de disponibilidad o mala adherencia al uso de hidrocortisona se puede utilizar prednisona en dosis que no

supere 5 mg por día (Betterle et al., 2019; Bornstein et al., 2016; Fernández-Rodríguez et al., 2016; Novoa y Vela, 2014; Yamamoto, 2018).

**Figura 1.** Gráfico del ritmo circadiano



**Basado en:** Chan, S., y Debono M. (2010). Review: Replication of cortisol circadian rhythm: New advances in hydrocortisone replacement therapy. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 1(3),129-138. **Realizado por:** Natalia Sarabia.

Ningún tratamiento convencional puede igualar el ritmo circadiano fisiológico mostrado en la Figura 1, que implica una disminución del cortisol a medianoche y el incremento súbito previo al despertar. El tratamiento con corticoide exógeno puede no producir esta disminución fisiológica durante la noche por lo que pueden evidenciarse afecciones principalmente en el sueño y trastornos de depresión. Un dosaje sérico bajo por la mañana y alto por la tarde/noche de cortisol se ha visto asociado a problemas

metabólicos como síndrome metabólico, obesidad de predominio abdominal y otros. (Aulinas et al., 2013; Chan & Debono, 2010; Grossman et al., 2013).

En este párrafo además presentamos las ventajas y desventajas de los corticoides de uso más común:

Prednisona:

- **Ventajas:** Fármaco tiene una duración prolongada de aproximadamente 24 horas
- **Desventajas:** mayor riesgo de sobredosificación con aumento de posibles efectos indeseables crónicos.

Hidrocortisona:

- **Ventajas:** vida media corta (biodisponibilidad máxima posterior a 1 hora de administración de la dosis, seguido de un descenso rápido de las concentraciones séricas) por lo que es posible simular el ritmo fisiológico.
- **Desventajas:** dosis fraccionada con necesidad de entre 2 y 3 tomas diarias, riesgo de mala adherencia e interferir con la vida cotidiana, además de que existe un riesgo de elevar los valores séricos de cortisol durante la tarde o noche con las complicaciones que ya mencionamos anteriormente. Necesidad de mayor dosis de corticoides con mayor riesgo de efectos indeseables a largo plazo.(Aulinas et al., 2013).

Existe además un tratamiento glucocorticoide que se encuentra disponible en Europa bajo el nombre comercial de PLENADREN que involucra liberación modificada de hidrocortisona: una fase de liberación rápida y una de liberación retardada con lo cual

una dosis diaria de PLENADREN aporta medicación para cobertura durante todo el día. Otro medicamento que se encontraba en desarrollo hacia 2013, bajo el nombre de CHRONOCORT, consistía en una tableta para ser administrada a las 22:00 y producir una liberación de corticoide a las 6-8 horas posteriores simulando la liberación fisiológica del cortisol (Grossman et al., 2013; Novoa y Vela, 2014).

En Ecuador la hidrocortisona forma parte del cuadro básico de medicamentos en forma de comprimidos (sólido oral), actualmente está a disposición de los pacientes con ISP en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Sin embargo, han existido períodos de desabastecimiento, que obligaron al uso de dosis equivalentes de prednisona (entre 2,5 a 5 mg/día) (Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos, 2019; Fernández-Rodríguez et al., 2016).

El reemplazo mineralocorticoide se realiza con Fludrocortisona 0,05-0,1mg/día por vía oral que puede titularse progresivamente entre 0,025 y 0,05 mg, sin restricción salina (Bensing et al., 2016; Betterle et al., 2019; E. Husebye et al., 2014; Novoa & Vela, 2014a; Yamamoto, 2018).

Los pacientes deben utilizar identificaciones como placas, brazaletes o carnets con indicaciones de tratamiento y alertas médicas que pueden ser de ayuda en instituciones de salud en donde se desconozca el diagnóstico de ISP (Araujo Castro et al., 2020; Bensing et al., 2016; Betterle et al., 2019; Bornstein et al., 2016; Grossman et al., 2013; E. Husebye et al., 2014; Newell-price & Auchus, 2022; Tucci & Sokari, 2014).

La suplementación con andrógenos a mujeres puede realizarse, aunque no con suficiente aval como para su empleo rutinario. Existen evidencias sobre una pequeña

mejoría en el bienestar, estado de ánimo y densidad ósea con uso de DHEAS a dosis de 25-50 mg/día. No es necesaria esta suplementación en varones que mantienen secreción gonadal fisiológica (Aguirre et al., 2013; Alkatib et al., 2009; Arango et al., 2009; Fernández-Rodríguez et al., 2016).

Para las situaciones de estrés máximo el tratamiento se debe iniciar incluso de forma empírica con base en criterios clínicos. El retraso de administración exógena de corticoides puede ser fatal y obliga en condiciones de crisis a la administración intravenosa de hidrocortisona de la siguiente manera: 100 mg en bolo intravenoso seguidos de una infusión continua de entre 100-200 mg/día (diferenciar en caso de cirugía menor o mayor) indicación sugerida por las guías de la Endocrine Society o como alternativa mediante bolos intravenosos o intramusculares de 50 mg cada 6 horas. Es necesario mencionar que cuando la dosis de hidrocortisona es mayor a 40 mg/día, llega a saturarse la enzima 11 $\beta$ HSD renal por lo que no es necesario suplementación mineralocorticoide con Fludrocortisona (Araya, 2013; Betterle et al., 2019; Bornstein et al., 2016; Fernández-Rodríguez et al., 2016; Novoa & Vela, 2014a).

Si la crisis suprarrenal es causada por una afección tratable esta debe ser corregida como parte del tratamiento integral tal es el caso de infecciones, traumatismos, etc.

Por último, existen drogas como los anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, topiramato) que estimulan el citocromo CYP3A4 e inducen mayor metabolismo y disminución del glucocorticoide, con mayor posibilidad de síntomas indeseables. En función de ello pacientes con estos medicamentos deben tener una dosis más alta de glucocorticoides. Al contrario de los antirretrovirales (Ritonavir) que

inhiben el citocromo CYP3A4 y ello implica que las concentraciones en suero de los glucocorticoides son más altas (Betterle et al., 2019).

#### **2.1.8. Pronóstico**

El seguimiento de los pacientes con ISP debe ser regular, existe el cuestionario AddiQoL desarrollado por The Euradrenal Consortium para valorar la calidad de vida y los efectos del tratamiento (Betterle et al., 2019).

Se debe incluir la valoración del apetito, peso (la pérdida de peso puede indicar una suplementación deficiente), actividad sexual, color de la piel, tensión arterial por la presencia de hipotensión postural, deseo de ingerir sal. También se deben realizar estudios bioquímicos básicos como una biometría hemática, glucosa para el despistaje de una diabetes mellitus o hipoglucemias, niveles de vitamina B12 y además que incluyan control de trastornos asociados (hipotiroidismo con la presencia de anticuerpos anti-TPO, enfermedad celiaca si presenta diarreas frecuentes con la presencia de anticuerpos anti transglutaminasa 2 y una IgA total), y si la paciente está en edad fértil se debe estudiar una insuficiencia gonadal con la presencia de anticuerpos anti-SCC (anti cadena lateral de la enzima de clivaje) (Bensing et al., 2016).

El cáncer y las enfermedades infecciosas presentan una incidencia mayor con respecto a la población en general (Novoa & Vela, 2014).

La disrupción del ritmo circadiano del cortisol produce trastornos del sueño, además los receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides tienen un papel muy

importante en la cognición y la memoria por lo que se pueden ver afectados en la ISP (Bensing et al., 2016).

Todos los pacientes con crisis suprarrenal deben ser ingresados en una unidad de cuidados intensivos para reanimación, monitorización electrolítica y hemodinámica debido a que esta condición incrementa la mortalidad, sin embargo, los pacientes crónicos son tratados de forma ambulatoria (Bensing et al., 2016; Chabre et al., 2017).

## **CAPITULO III**

### **3.1. Justificación**

La ISP es una patología que muchas veces puede pasar desapercibida con manifestaciones clínicas inespecíficas, debe sospecharse en una situación de estrés o crisis, e implementarse terapia hormonal sustitutiva (sin esperar necesariamente el diagnóstico bioquímico confirmatorio). La prescripción de corticoides es aceptada por otras condiciones que no están en relación con ISP en pacientes críticamente enfermos (Abadie et al., 2014; Guerrero, 2017).

La baja frecuencia de presentación de la ISP ha dificultado un adecuado registro de información epidemiológica, se cuenta con información de referencia extranjera, pero son pocos los registros de Iberoamérica (Araya, 2013).

La prevalencia y la incidencia no han sido bien establecidas, hay bibliografía que menciona una frecuencia de hasta 60 casos por millón de habitantes sin embargo algunas investigaciones proponen que la prevalencia es hasta tres veces mayor. Se conoce que en el siglo pasado la principal causa de ISP era la infección por tuberculosis y que por el tratamiento antifímico esto haya disminuido, en la actualidad se propone que el origen mayoritario de esta patología sea por causas autoinmunes (Gómez, 2001; Wang & Hao Chen Ku, 2007).

Las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio pueden ser poco específicos (ya han sido expuestas previamente). Los estudios de caracterización clínica son también escasos en Iberoamérica y hasta donde sabemos no se dispone de ninguno en el Ecuador (salvo reportes de casos) (Pulzer et al., 2016; Wang & Hao Chen Ku, 2007).

### **3.2. Planteamiento del problema**

La ISP requiere de una sospecha diagnóstica al presentar clínica inespecífica para tomarla en cuenta en el diagnóstico diferencial, de allí la relevancia y necesidad de una caracterización completa de esta patología que incluya un detallado perfil demográfico, clínico y bioquímico.

La bibliografía expone información de Estados Unidos y Europa, sin embargo, debido a que es una patología de baja prevalencia éstos son datos de referencia para el resto del mundo. Se desconoce la caracterización global de un paciente con ISP en países de ingresos bajos o medios como los pertenecientes a Iberoamérica (Novoa & Vela, 2014a; Reyes et al., 2021).

En la población ecuatoriana no se dispone de información que involucre particularidades demográficas, clínicas y bioquímicas u otro estudio sobre la ISP más allá de reportes de caso en revistas no indexadas. Por lo tanto el problema de investigación se centra en realizar un estudio de alta calidad para definir las características globales de esta enfermedad (Ortega, Héctor; Lema, 2020).

### **3.3. Objetivos**

#### **3.3.1. Objetivo general**

- Describir las principales características sociodemográficas, clínicas, bioquímicas de los pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Suprarrenal Primaria tratados en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en el período comprendido entre junio del 2016 a junio de 2022

### **3.3.2. Objetivos específicos**

- Identificar las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Suprarrenal Primaria.
- Describir los signos, síntomas y los biomarcadores presentes al diagnóstico de Insuficiencia Suprarrenal Primaria.
- Describir las comorbilidades autoinmunes de tipo endócrino y no endócrino en el contexto de la Insuficiencia Suprarrenal Primaria.
- Explorar la asociación entre la persistencia de síntomas en pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Suprarrenal Primaria.
- Analizar la asociación entre la persistencia de síntomas en la última consulta médica y las variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con Insuficiencia Suprarrenal Primaria.

## **3.4 Metodología**

### **3.4.1 Tipo de estudio**

El presente trabajo de investigación corresponde a un estudio transversal que caracterizó a los pacientes con ISP atendidos en el HEEE, de acuerdo con las directrices para el fortalecimiento de la notificación de estudios observacionales en epidemiología. (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology, por sus siglas STROBE) (anexo 1) (Von Elm et al., 2014).

### **3.4.2. Población**

La población de estudio corresponde a todos los pacientes con diagnóstico de ISP que acudieron a consulta externa de Endocrinología o fueron hospitalizados en el HEEE durante el periodo de junio del 2016 a junio de 2022.

De acuerdo con lo reportado por el Servicio de Estadística del Hospital existe una población total de 55 pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria.

### **3.4.3. Muestra:**

Se trabajó con la totalidad de los pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Suprarrenal Primaria debido a que se trata de una patología de baja prevalencia.

### **3.4.4. Lugar**

El Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, ubicado en la ciudad de Quito en la provincia de Pichincha en Ecuador fue la unidad de salud de tercer nivel escogida para la realización del estudio al ser un hospital de referencia a nivel nacional en Ecuador.

### **3.4.5. Recolección de los datos**

En el presente estudio, la información fue proporcionada por la Gestión de Estadística y Admisiones del Hospital previa autorización por el Departamento de Docencia del HEEE y del CEISH-PUCE (anexo 3).

La variable anemia se consideró cuando el valor de hemoglobina era menor a 11 g/dL, eosinofilia se definió con un valor mayor a  $0,50 \times 10^3/uL$ , hipoglucemia con un valor menor o igual a 70 mg/dL, hiponatremia con un valor de sodio menor a 135 mEq/L, hiperpotasemia con un potasio sérico mayor a 4,5, hipercalcemia con un valor mayor

a 10 mg/dL, filtrado glomerular alterado con un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Las variables referentes a las mediciones hormonales fueron definidas de la siguiente manera: Cortisol inferior a 5 ug/dL es insuficiente, 5-18 µg/dL es inadecuado, mayor a 18 µg/dL es sugestivo de normalidad de eje adrenal; ACTH aumentada se presenta con un valor mayor a 60 pg/dL. La variable dependiente persistencia de los síntomas fue creada a partir de la puesta afirmativa a una de las siguientes preguntas: ¿tiene cansancio? ¿tiene anorexia? ¿tiene síntomas gastrointestinales? ¿tiene muscular? ¿tiene mareo postural? ¿tiene avidez por la sal?

### **3.4.6. Criterios de selección**

#### **3.4.6.1. Criterios de inclusión**

- Cortisolemia baja (<5 ug/dL) en contexto de cuadro clínico compatible.
- Cortisolemia inadecuada cursando situación de estrés máximo (ej: cortisol entre 5-18 ug/dL durante evidente cuadro clínico de crisis adrenal).
- Cuadro clínico compatible con crisis adrenal (ej: shock, hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia) precedido por síntomas/signos de hipocortisolismo e hipersecreción de ACTH (ej: astenia crónica, pérdida de peso, molestias gastrointestinales, sed de sal, hiperpigmentación), en personas donde no fue posible documentar cortisolemia por ya haberse instaurado tratamiento emergente con hidrocortisona.

#### **3.4.6.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes diagnosticados de Insuficiencia Suprarrenal Primaria con historia clínica incompleta.

**Tabla 1 Operacionalización de variables del estudio**

<b>Variable Específica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>
<b>Sociodemográficos</b>					
Edad del paciente	Edad del paciente al momento del estudio	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos	Medidas de tendencia central y de dispersión
Edad al diagnóstico	Período comprendido desde la fecha de nacimiento del paciente hasta la fecha del diagnóstico de ISP	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos	Medidas de tendencia central y de dispersión
Sexo	Fenotipo biológico del paciente con categoría binaria hombre - mujer	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = Masculino 1 = Femenino	Frecuencia absoluta y porcentaje
Etnia	Autodefinición por características fenotípicas, culturales y lingüísticas	Cualitativa	Nominal politómica	0 = Mestizo 1 = Indígena 2 = Afroecuatorianos 3 = Blancos 4 = Montubios	Frecuencia absoluta y porcentaje
Lugar de residencia	Región a la que pertenece	Cualitativa	Nominal politómica	0 = Costa 1 = Sierra 2 = Oriente 3 = Insular 4 = Extranjero	Frecuencia absoluta y porcentaje

<b>Variable Específica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>
Zona	Lugar que engloba conjunto de atributos que asocian una región, localidad o comunidad	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = Urbana 1 = Rural	Frecuencia absoluta y porcentaje
Escolaridad	Número promedio de años lectivos aprobados en instituciones de educación formal en los niveles primario, secundario, superior universitario, superior no universitario y postgrado	Cualitativa	Nominal Politómica	0 = Ninguna 1 = Educación básica general 2 = Bachillerato 3 = Tercer nivel 4 = Cuarto nivel	Frecuencia absoluta y porcentaje

<b>Variable Específica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>
Trabajo/empleo actual	Labores que realiza a cambio de un salario	Cualitativa	Nominal politómica	0 = Profesionales de nivel superior 1 = Personal de apoyo administrativo 2 = Técnicos electricistas y mecánicos 3 = Vendedores de comercios y mercados 4 = Agricultores, agropecuarios 5 = Construcción 6 = Choferes y operadores de maquinaria 7 = Ocupaciones elementales (quehaceres domésticos)	Frecuencia absoluta y porcentaje
<b>Antecedentes patológicos familiares</b>					
<b>Autoinmunes</b>	Registro de las relaciones entre los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos producidos por enfermedades autoinmunes	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje

<b>Variable Específica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>
Tuberculosis	Registro de las relaciones entre los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos producidos por Mycobacterium tuberculosis	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
<b>Comorbilidades endocrinológicas</b>					
Alteración tiroidea	Enfermedad tiroidea relacionada con ISP	Cualitativa	Nominal politómica	0 = No 1= Hipotiroidismo 2= Bocio atóxico 3= Tirotoxicosis	Frecuencia absoluta y porcentaje
Alteración paratiroidea	Enfermedad paratiroidea relacionada con ISP	Cualitativa	Nominal politómica	0 = No 1= Hipoparatiroidismo 2= Hiperparatiroidismo	Frecuencia absoluta y porcentaje
Diabetes mellitus	Diabetes Mellitus presente como comorbilidad en paciente con ISP	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
Insuficiencia Gonadal	Presencia de insuficiencia gonadal como patología relacionada a ISP	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje

<b>Variable Específica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>
Hipofisitis	Presencia de hipofisitis como comorbilidad en paciente a ISP	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
Alteración suprarrenal	Enfermedad suprarrenal presente como comorbilidad o antecedente en paciente a ISP	Cualitativa	Nominal politómica	0 = No 1= Feocromocitoma 2 = Enfermedad de Cushing	Frecuencia absoluta y porcentaje
<b>Comorbilidades</b>					
Tuberculosis	Antecedente patológico personal de infección por Mycobacterium tuberculosis	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
Virales	Infecciones virales relacionadas a ISP	Cualitativa	Nominal politómica	0 = No 1= Citomegalovirus 2= Herpes simple 3= Echovirus 4= VIH	Frecuencia absoluta y porcentaje

<b>Variable Específica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>
Bacterianas	Infecciones bacterianas relacionadas a ISP	Cualitativa	Nominal politómica	0 = No 1= Pseudomona aeruginosa 2= Haemophilus influenzae 3=Pasteurella multocida 4= Streptococco 5= Treponema pallidum 6= Escherichia Coli 7= Neisseria meningitidis	Frecuencia absoluta y porcentaje
Parasitarias	Infecciones por parásitos como Toxoplasma gondii relacionadas con ISP	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
Hongos	Infecciones por hongos que incluyan: (Pneumocystis jirovecii, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Cándida albicans)	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje

<b>Variable Específica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>
Autoinmunes	Enfermedades autoinmunes relacionadas con ISP	Cualitativa	Nominal politómica	0 = No 1= Lupus eritematoso sistémico 2= Síndrome antifosfolipídico 3 = Síndrome poliglandular autoinmune	Frecuencia absoluta y porcentaje
Malignas	Patologías neoplásicas relacionadas con ISP	Cualitativa	Nominal politómica	0 = No 1= Cáncer de pulmón 2= Cáncer de mama 3= Cáncer de colon 4= Melanoma 5 = Linfoma	Frecuencia absoluta y porcentaje
Infiltrativas	Enfermedades infiltrativas como: (amiloidosis, sarcoidosis, histiocitosis, hemocromatosis)	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
Otras	Paciente con antecedente relacionadas con ISP	Cualitativa	Nominal politómica	0 = No 1= Hemorragia por uso de anticoagulantes 2= Genéticas 3= Adrenalectomía Bilateral	Frecuencia absoluta y porcentaje
<b>Sintomatología al diagnóstico</b>					

<b>Variable Específica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>
Cansancio	Sensación de extremo agotamiento o falta de energía con esta variable tomamos en cuenta como positivo si refería debilidad, o fatiga	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
Anorexia	Reducción del apetito	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
Síntomas gastrointestinales	Síntomas relacionados a trastornos digestivos alto y bajo	Cualitativa	Nominal politómica	0 = No 1 = Vómitos 2 = Estreñimiento 3 = Dolor abdominal 4 = Diarrea 5 = Náuseas	Frecuencia absoluta y porcentaje
Deseo de sal	Deseo excesivo de sal, alimentos o bebidas saladas	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
Dolor muscular	Dolor o molestia que afecta uno o varios grupos musculares	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje

<b>Variable Específica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>
Mareos posturales	Síntomas que se producen al realizar un cambio brusco de posición.	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
<b>Signos al diagnóstico</b>					
Pérdida de peso	Pérdida de peso involuntaria o sin causa aparente	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
Hiperpigmentación	Manchas de piel más oscura que la piel, generalmente localizada en la piel y mucosas	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
Hipotensión arterial	Tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg o una presión arterial diastólica menor de 60 mmHg.	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje

<b>Variable Específica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>
Vitiligo	Enfermedad degenerativa cutánea que provoca la desaparición, por placas limitadas de la pigmentación de la piel.	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
Calcificación auricular	Pabellones auriculares duros y rígidos a la palpación	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
Alteración del nivel de conciencia	Capacidad alterada para interactuar con el entorno y comprender la realidad, incluye: estupor, obnubilación, somnolencia, coma.	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
<b>Biomarcadores al diagnóstico</b>					
Hemoglobina	Valor de hemoglobina en sangre expresada en g/dL	Cuantitativa	Continua	Valor de hemoglobina	Medidas de tendencia central y de dispersión
Eosinófilos	Valor sérico de eosinófilos en sangre expresada en $\times 10^3/uL$	Cuantitativa	Continua	Valor de eosinófilos	Medidas de tendencia central y de dispersión

<b>Variable Específica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>
Glucosa	Valor de glucosa en la sangre venosa expresada en mg/dL	Cuantitativa	Continua	Valor de glucemia	Medidas de tendencia central y de dispersión
Sodio	Concentración sérica de sodio expresada en mEq/L	Cuantitativa	Continua	Valor de sodio en suero	Medidas de tendencia central y de dispersión
Potasio	Concentración sérica de potasio expresada en mEq/L	Cuantitativa	Continua	Valor de potasio sérico	Medidas de tendencia central y de dispersión
Calcio	Concentración de calcio en plasma expresada en mEq/L	Cuantitativa	Continua	Valor de Calcio en suero	Medidas de tendencia central y de dispersión
Creatinina	Desecho resultante del metabolismo del músculo, expresado en mg/dL	Cuantitativa	Continua	Valor de creatinina	Medidas de tendencia central y de dispersión

<b>Variable Específica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>
Filtrado Glomerular	Estado de función renal, se considera que la tasa de filtrado glomerular está afectada cuando ha disminuido por debajo de 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> . Se utilizó CKD-EPI (García Maset et al., 2021).	Cualitativa	Continua	Cálculo de tasa de filtrado glomerular	Medidas de tendencia central y de dispersión
Cortisol	Nivel de cortisol plasmático tomado 8 am o al azar, expresado en ug/dL	Cuantitativa	Continua	Cortisol sérico	Medidas de tendencia central y de dispersión
ACTH	Nivel de Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) en sangre expresado en pg/dL, rango de normalidad (15-65 pg/dL).	Cuantitativa	Continua	ACTH sérica	Medidas de tendencia central y de dispersión
Anticuerpos anti TPO	Anticuerpos anti peroxidasa tiroidea presentes en suero	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = Positivos 1 = Negativos	Frecuencia absoluta y porcentaje

<b>Variable Específica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>
Anticuerpos anti-21-hidroxilasa	Anticuerpos específicos que marcan autoinmunidad contra las glándulas suprarrenales.	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = Positivos 1 = Negativos	Frecuencia absoluta y porcentaje
<b>Tratamiento</b>					
Corticoide	Hidrocortisona: sustancia glucocorticoide que se usa para prevenir o tratar los síntomas de ISP utilizadas en los últimos 6 meses desde la última consulta de Endocrinología	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje

<b>Variable Específica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>
	Prednisona: sustancia glucocorticoide que se usa para prevenir o tratar los síntomas de ISP utilizadas en los últimos 6 meses desde la última consulta de Endocrinología	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
Fludrocortisona	Mineralocorticoide que se usa para prevenir, tratar o aliviar los síntomas de ISP utilizadas en los últimos 6 meses desde la última consulta de Endocrinología	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
Cápsulas de sal	Cápsulas de cloruro de sodio usadas para prevenir o aliviar los síntomas de una enfermedad utilizadas en los últimos 6 meses desde la última consulta de Endocrinología (Bornstein et al., 2016).	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje

<b>Variable Específica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>
<b>Complicaciones</b>					
Crisis suprarrenal	Conjunto de síntomas causados por una deficiencia repentina y grande de cortisol lo que constituye un peligro para la vida	Cualitativa	Cuantitativa	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
Reingresos hospitalarios	Número de reingresos hospitalarios por Crisis Suprarrenal, en los últimos 6 meses desde la última consulta de Endocrinología	Cuantitativa	Discreta	Número de Reingreso	Medidas de tendencia central y de dispersión
Factores desencadenantes de Crisis suprarrenal	Causas que desencadenan una descompensación o una crisis suprarrenal	Cualitativa	Nominal Politómica	0 = No 1 = Infecciones 2 = Traumatismos 3 = Estrés físico o psicosocial 4 = Cambio de tratamiento 5 = Abandono de tratamiento 6 = Otro	Frecuencia absoluta y porcentaje

<b>Variable Específica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>
Ingreso a Unidad de Terapia Intensiva	Paciente que requirió ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos en los últimos 6 meses desde la última consulta de Endocrinología	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje
<b>Persistencia de alteraciones posterior a tratamiento</b>					
Persistencia de sintomatología en la última consulta	Paciente que posterior al inicio del tratamiento y sin suspensión de este presenta la siguiente sintomatología	Cualitativa	Nominal politómica	0 = No 1 = Cansancio 2 = Anorexia 3 = Síntomas gastrointestinales 4 = Dolor muscular 5 = Mareo postural	Frecuencia absoluta y porcentaje
Persistencia de sintomatología en la última consulta	Persistencia de sintomatología referida en la última consulta posterior a iniciado el tratamiento y sin suspensión de este	Cualitativa	Nominal Dicotómica	0 = No 1 = Si	Frecuencia absoluta y porcentaje

<b>Variable Específica</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Indicador</b>
Persistencia de alteraciones bioquímicas en la última consulta	Paciente que posterior al inicio del tratamiento y sin suspensión de este presenta alteración bioquímica en la última consulta	Cualitativa	Nominal Politómica	0 = No 1 = Anemia 2 = Hiponatremia 3 = Hiperpotasemia 4 = Hipercalcemia 5 = Alteración del filtrado glomerular	Frecuencia absoluta y porcentaje

### **3.4.7. Análisis estadístico**

Con el programa estadístico SPSS versión 25.0.

#### **3.4.7.1 Análisis univariado:**

Para las variables cualitativas se describieron en frecuencias absolutas y porcentajes.

Para las variables cuantitativas se realizó la descripción de medidas de tendencia central, posición y de dispersión.

#### **3.4.7.2 Análisis bivariado:**

Las asociaciones entre la persistencia de la sintomatología en la última consulta médica y las variables sociodemográficas, comorbilidades, tipo de tratamiento instaurado, se analizaron mediante razón de prevalencia (RP) y razón de Odds (OR), cada uno con su respectivo intervalo de confianza 95% y un nivel de significancia estadística  $p < 0,05$ .

### **3.5. Aspectos bioéticos**

#### **3.5.1. Propósito**

Investigar las características demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes con Insuficiencia Suprarrenal Primaria del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo y definir un perfil que propicie la sospecha diagnóstica y la intervención terapéutica oportuna en el marco de una enfermedad poco frecuente y de difícil reconocimiento. Además, dilucidar las principales asociaciones con otras comorbilidades endócrinas y no endócrinas que puedan orientar hacia la etiología más plausible. Finalmente se pretende ubicar la relación entre la persistencia de síntomas y otras variables que

permita conocer qué tipo de tratamiento repercutió favorablemente en el bienestar de la población estudiada.

### **3.5.2. Procedimiento**

Esta investigación no involucra ningún tipo de intervención experimental con los pacientes del estudio, de manera que no implica riesgo alguno para estos o la investigadora. Datos como: nombres, cédula y/o pasaporte serán previamente codificados para garantizar el resguardo de la información y confidencialidad, así se respeta lo estipulado en la declaración de Helsinki del 2008.

Luego de su presentación acorde a la normativa legal vigente, este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE) y la Gestión de Docencia e Investigación del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. También fue admitido por el Comité de Titulación del Departamento de Postgrado de Medicina interna de la facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

### **3.5.3. Confidencialidad de la información**

Con el fin de proteger la confidencialidad de los datos recolectados en las historias clínicas de cada paciente, Se realizó la codificación de los datos personales identificables o cualquier información que pudiese traducirse en la identificación de estas, limitando el acceso a los datos, la codificación se realizó mediante un código alfanumérico al que tiene acceso únicamente la investigadora y no será dada a conocer

en ninguna circunstancia. Para no violar los derechos de cada paciente, según lo estipulado en la declaración de Helsinki del 2008.

#### **3.5.4 Consentimiento informado**

Este estudio no supone de riesgos para los participantes y se salvaguardó la confidencialidad de la información obtenida, además no se realizó la toma de muestras biológicas ni la manipulación de los participantes por lo que no amerita la aplicación de consentimiento informado.

## CAPITULO IV

### 4.1. Análisis e interpretación de datos

#### 4.1.1. Análisis univariado

El presente estudio estuvo conformado por 55 pacientes diagnosticados con Insuficiencia Suprarrenal Primaria atendidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en el período de junio 2016 a junio 2022, la edad promedio de los participantes al momento del estudio fue 51,05 (D.E 17,19) años, con una mínima de 18 y una edad máxima de 88 años. El 25% de los participantes tuvieron una edad menor o igual a los 42 años. La edad al diagnóstico de la ISP tuvo una media de 42,27 (D.E 17,60) años. Se reporta una edad mínima de 2 y máxima de 85 años.

**Tabla 2.1 Variables Sociodemográficas**

		<b>Edad del paciente</b>	<b>Edad al diagnóstico</b>
<b>N</b>	<b>Válido</b>	55	55
	<b>Perdidos</b>	0	0
<b>Media</b>		51,05	42,27
<b>Error estándar de la media</b>		2,318	2,374
<b>Mediana</b>		48,00	43,00
<b>Moda</b>		48	41
<b>Desv. Desviación</b>		17,193	17,606
<b>Varianza</b>		295,608	309,980
<b>Rango</b>		70	83
<b>Mínimo</b>		18	2
<b>Máximo</b>		88	85

<b>Suma</b>		2808	2325
<b>Percentiles</b>	<b>25</b>	42,00	30,00
	<b>50</b>	48,00	43,00
	<b>75</b>	62,00	52,00

El 69,1% (n = 38) fueron mujeres. El 74,5% (n = 41) de los pacientes fueron mestizos, 25,5% (n = 14) de etnia indígena. El 90,9% (n = 50) de la población residía en la sierra y 89,1% (n = 49) de los pacientes provenían de zonas urbanas. Con respecto a la escolaridad, 14,4% (n = 9) no tenían educación, 47,3% (n = 26) presentaron una educación básica general y 34,5% (n = 19) de los pacientes tenían bachillerato. Con respecto al empleo 83,6% (n = 46) realizaban ocupaciones elementales (quehaceres domésticos), 5,5% (n = 3) eran agricultores y agropecuarios. La descripción univariada se presenta en la siguiente tabla.

**Tabla 2.2 Variables Sociodemográficas**

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Género</b>	Masculino	17	30,9
	Femenino	38	69,1
<b>Etnia<sup>1</sup>:</b>	Mestizo	41	74,5
	Indígena	14	25,5
<b>Lugar de residencia<sup>2</sup>:</b>	Costa	4	7,3
	Sierra	50	90,9
	Oriente	1	1,8
<b>Zona:</b>	Urbana	49	89,1
	Rural	6	10,9

<b>Escolaridad:</b>	Ninguna	9	16,4
	Educación básica general	26	47,3
	Bachillerato	19	34,5
	Tercer nivel	1	1,8
<b>Trabajo/empleo actual:</b>	Profesionales de nivel superior	1	1,8
	Vendedores de comercios y mercados	4	7,3
	Agricultores, agropecuarios	3	5,5
	Construcción	1	1,8
	Quehaceres domésticos	46	83,6

La tabla 2 muestra que 1,8% (n = 1) de los pacientes tuvieron entre sus familiares personas con enfermedades autoinmunes y 5,5% (n = 3) tuvieron antecedentes patológicos familiares de tuberculosis.

**Tabla 3 Antecedentes patológicos familiares**

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Autoinmune</b>	No	54	98,2
	Si	1	1,8
<b>Tuberculosis</b>	No	52	94,5
	Si	3	5,5

En la tabla 3 se evidencia que 63,6% (n = 35) de los pacientes presentaron concomitantemente hipotiroidismo, 12,7% (n = 7) presentan diabetes mellitus (6

pacientes presentaron diabetes tipo 2 y 1 paciente presentó diabetes tipo 1), 12,7% (n = 7) presentaron insuficiencia gonadal primaria, 7,27% (n = 4) fueron sometidos a una adrenalectomía bilateral (3 de ellos padecieron enfermedad de Cushing y 1 de los pacientes feocromocitoma bilateral), el 3,6% (n = 2) padecían hipoparatiroidismo y el 1,8% (n = 1) de los pacientes presentó tirotoxicosis.

**Tabla 4 Comorbilidades endocrinológicas**

<b>Categoría</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Hipotiroidismo</b>	35	63,6
<b>Diabetes mellitus</b>	7	12,7
<b>Insuficiencia Gonadal</b>	7	12,7
<b>Adrenalectomía bilateral</b>	4	7,27
<b>Hipoparatiroidismo</b>	2	3,6
<b>Tirotoxicosis</b>	1	1,18

La tabla 4 muestra el resto de comorbilidades de los pacientes con ISP. El 65,5% (n = 36) se presentaron como síndrome poliglandular autoinmune compatible con el tipo 2 (ISP, hipotiroidismo primario, diabetes mellitus autoinmunitaria, insuficiencia gonadal primaria, vitíligo) y un paciente presentó un SPA tipo 1 (ISP, hipoparatiroidismo, insuficiencia gonadal primaria, candidiasis mucocutánea crónica, hipoplasia del esmalte dentario, alopecia). El 10,9% (n = 6) de los pacientes presentaron antecedente de tuberculosis, 5,5% (n = 3) de individuos presentaron una

infección fúngica sistémica, el 1,8% (n = 1) presentaron LES y con el mismo porcentaje se presentó linfoma y VIH. No se reportaron otras infecciones bacterianas y/o parasitarias relacionables al origen de la ISP.

**Tabla 5 Otras comorbilidades**

<b>Categoría</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Síndrome poliglandular autoinmune</b>	36	65,5
<b>Tuberculosis</b>	6	10,9
<b>Infección fúngica sistémica</b>	3	5,5
<b>Infiltrativas - metastásicas</b>	2	3,6
<b>Lupus eritematoso sistémico</b>	1	1,8
<b>Linfoma</b>	1	1,8
<b>VIH</b>	1	1,8

En la tabla 5 sobre sintomatología presente al diagnóstico de la ISP, 80% (n = 44) manifestó astenia, seguido por 36% (n = 20) de quienes presentaron síntomas gastrointestinales entre los cuales el predominante fue vómito con 20% (n = 11). El 30,9% (n = 17) refirió mareos posturales y 18,2% (n = 10) presentaron anorexia.

**Tabla 6 Sintomatología al diagnóstico**

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cansancio</b>	44	80
<b>Síntomas gastrointestinales</b>	20	36,3

<b>Vómitos</b>	11	20
<b>Náuseas</b>	5	9,1
<b>Estreñimiento</b>	2	3,6
<b>Dolor abdominal</b>	1	1,8
<b>Diarrea</b>	1	1,8
<b>Mareos posturales</b>	17	30,9
<b>Anorexia</b>	10	18,2
<b>Deseo de sal</b>	9	16,4
<b>Dolor muscular</b>	8	14,5

Según la tabla 6 de signos al diagnóstico, 65,5% (n = 36) de los pacientes presentaron hiperpigmentación, seguido por 32,7% (n = 18) con hipotensión arterial, 23,6% (n = 13) presentaron pérdida de peso, 18,2% (n = 10) de los participantes presentaron alteración del nivel de conciencia y 5,5% (n = 3) presentaron vitíligo.

**Tabla 7 Signos al diagnóstico**

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Hiperpigmentación</b>	36	65,5
<b>Hipotensión arterial</b>	18	32,7
<b>Pérdida de peso</b>	13	23,6
<b>Alteración del nivel de conciencia</b>	10	18,2
<b>Vitíligo</b>	3	5,5

En la tabla 7 sobre los biomarcadores al diagnóstico, 25,5% (n=14) de los pacientes presentaron anemia, el promedio de hemoglobina fue 14,02 g/dL con una mínima de

7 g/dL y una máxima de 19,43 g/dL, el 25% de los pacientes tuvieron un valor igual o menor a 12,43 g/dL.

El 5,5% (n=3) individuos mostraron eosinofilia, el valor de eosinófilos se presentó con una media de  $0,22 \times 10^3/\text{uL}$ , mínimo de  $0,1^3/\text{uL}$  y un máximo de  $0,98^3/\text{uL}$ . El 50% de los pacientes tuvieron un valor igual o menor a  $0,17^3/\text{uL}$ .

El 10,9% (n=6) de los pacientes presentaron hipoglucemia, la glucemia tuvo una media de 96,75 mg/dL con un mínimo de 35 mg/dL y un máximo de 395 mg/dL, el 75% fue igual o menor a 93,5 mg/dL.

El 54,5% (n=30) del grupo poseyeron hiponatremia. El valor promedio de sodio fue 133 mEq/L con un mínimo de 101 mEq/L y un máximo de 144 mEq/L con un 50% exhibieron un valor igual o menor a 134 mEq/L.

El 52,7% (n=29) del grupo mostró hiperpotasemia. El potasio tuvo una media de 4,68 mEq/L con un mínimo de 2,7 mEq/L y un máximo de 6,9 mEq/L con un 75% de pacientes fue igual o menor a 5,18 mEq/L.

En 20% (n=11) de pacientes se documentó hipercalcemia. El calcio presentó una media de 9,59 mg/dL con un mínimo de 7 mg/dL y un máximo de 11,51 mg/dL y el 25% tuvieron un valor igual o menor a 8,99 mg/dL.

El 29,1% (n=16) de los participantes tuvo un filtrado glomerular menor a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. El filtrado glomerular calculado por CKD-EPI promedio fue de 76 ml/min/1,73m<sup>2</sup> con un mínimo de 16,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y un máximo de 125 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Con respecto al valor de cortisol en sangre, evaluado al inicio del seguimiento por ISP, su promedio fue 4,02 ug/dL con un mínimo de 0,05 ug/dL y un máximo de 12,18 ug/dL. En 75% de los pacientes tuvieron un valor igual o menor a 5,44 ug/dL.

La ACTH mostró una media de 755 pg/ml con un mínimo de 17 pg/ml y un máximo de 3004 pg/ml. Los dos pacientes con ACTH menor de 60 pg/ml, en el momento de la medición de este analito ya se encontraban bajo tratamiento sustitutivo con glucocorticoides. Todos los demás pacientes presentaban ACTH elevadas.

**Tabla 8.1 Biomarcadores al diagnóstico**

<b>Categoría</b>	<b>Si n</b>	<b>%</b>
<b>Hiponatremia</b>	30	54,5
<b>Hiperpotasemia</b>	29	52,7
<b>TFG menor a 60</b>	16	29,1
<b>Anemia</b>	14	25,5
<b>Hipercalcemia</b>	11	20
<b>Hipogluccemia</b>	6	10,9
<b>Eosinofilia</b>	3	5,5

**Tabla 8.2 Biomarcadores al diagnóstico**

	n	Media	Mediana	Moda	Desv. Desviación	Varianza	Rango	Mínimo	Máximo	Percentiles			
	Válidos	Perdidos								25	50	75	
Hemoglobina	48,00	7,00	14,02	14,85	16,00	2,82	7,96	12,30	7,00	19,30	12,43	14,85	16,00
Eosinófilos	44,00	11,00	0,22	0,17	0,02	0,18	0,03	0,97	0,01	0,98	0,10	0,17	0,28
Glucemia	49,00	6,00	96,75	87,00	87,0	53,60	2873,18	360,00	35,00	395,00	79,00	87,00	93,50
Sodio	52,00	3,00	133,10	134,00	139,00	7,79	60,64	43,00	101,00	144,00	131,00	134,00	139,00
Potasio	51,00	4,00	4,68	4,65	4,70	0,77	0,60	4,20	2,70	6,90	4,12	4,65	5,18
Calcio	3100	24,0	9,59	9,70	9,70	1,03	1,06	4,51	7,00	11,51	8,99	9,70	10,28
Creatinina	51,00	4,00	1,22	0,90	0,90	0,89	0,79	4,65	0,49	5,14	0,69	0,90	1,30
Filtrado glomerular	51,00	4,00	76,14	84,00	100,00	30,48	928,86	108,20	16,80	125,00	51,00	84,00	100,00
Cortisol	32,00	23,0	4,02	4,00	0,05	3,03	9,20	12,13	0,05	12,18	1,59	4,00	5,44
ACTH	29,00	26,0	755,17	497,00	17	752,64	566472,9	2987,0	17,00	3004,0	113,00	497,00	1213,0

En la tabla 7.2 se representa la presencia de anticuerpos medidos en los pacientes con ISP, se evidenció que el 16,4% (n = 9) presentaron anticuerpos anti TPO positivos, y 3,6% (n = 2) presentaron anticuerpos anti-21-hidroxilasa.

**Tabla 7.2 Biomarcadores al diagnóstico**

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Anticuerpos anti TPO</b>	Positivos	9	16,4
	Negativos	16	29,1
<b>Anticuerpos anti-21-hidroxilasa</b>	Positivos	2	3,6
	Negativos	3	5,5

En la tabla 8 se indican el tratamiento sustitutivo: con respecto al uso de glucocorticoide, el medicamento más utilizado fue la prednisona en el 52,7% (n = 29) de los participantes, con una mínima diferencia con respecto a la hidrocortisona 46,3% (n = 26). El tratamiento con mineralocorticoides en base a fludrocortisona fue de 38,2% (n = 21) y 9,1% (n=5) fueron suplementados con cápsulas de sal.

**Tabla 8 Tratamiento recibido**

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Prednisona</b>	No	26	47,3

	Si	29	52,7
<b>Hidrocortisona</b>	No	29	52,7
	Si	26	47,3
<b>Fludrocortisona</b>	No	34	61,8
	Si	21	38,2
<b>Cápsulas de sal</b>	No	50	90,9
	Si	5	9,1

En la tabla 9 se presentan las complicaciones de los pacientes con ISP, el 36,4% (n = 20) presentaron una crisis adrenal al momento del diagnóstico, desencadenada en 23,6% (n = 13) por infecciones. El 9,1% (n = 5) ameritaron ingreso a unidad de terapia intensiva.

**Tabla 9 Complicaciones al diagnóstico y necesidad de UCI**

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Crisis suprarrenal</b>	No	36	65,5
	Si	20	36,4
<b>Factor que desencadena Crisis suprarrenal</b>	Sin causa específica	36	65,5
	Infecciones	13	23,6
	Estrés físico o psicosocial	2	3,6
	Abandono de tratamiento	2	3,6
	Otro	2	3,6
<b>Ingreso a Unidad de Terapia Intensiva</b>	No	50	90,9
	Si	5	9,1

En la tabla 10 se presenta la persistencia de sintomatología y alteraciones bioquímicas posterior al tratamiento. El 50,9% (n = 28) de los pacientes no presentaron sintomatología posterior al inicio de tratamiento. Cuando presentaron síntomas, el 29,1% (n = 16) de los pacientes mencionó astenia, el 5,5% (n=3) presentaron anorexia, el 5,5% (n=3) tuvieron síntomas gastrointestinales y el otro 5,5% (n=3) mareo postural. El 32,7% (n = 18) presentaron hiponatremia posterior al inicio del tratamiento y 10,9% (n = 6) padecieron de hiperpotasemia.

**Tabla 10 Persistencia de alteraciones posterior al tratamiento**

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Persistencia de sintomatología en la última consulta</b>	No	28	50,9
	Cansancio	16	29,1
	Anorexia	3	5,5
	Síntomas gastrointestinales	3	5,5
	Mareo postural	3	5,5
	Dolor muscular	2	3,6
	<b>Persistencia de alteraciones bioquímicas en la última consulta<sup>1</sup></b>	No	29
Hiponatremia	18	32,7	
Hiperpotasemia	6	10,9	
Hipoglucemia	2	3,6	

#### 4.1.2. Análisis bivariado

En el análisis bivariado, se observó que cuando el paciente fue de sexo femenino presentó un 56 % más probabilidades de tener persistencia de los síntomas (RP: 1,56; IC 95% 0,77-3,16;  $p=0,17$ ). Los pacientes mestizos tuvieron un 50% más riesgo de tener persistencia de síntomas con respecto a los indígenas (RP: 1,50; IC 95% 0,70-3,20;  $p=0,25$ ). Los pacientes que vivían en la zona rural presentaron un 42% más de riesgo de presentar persistencia de síntomas con respecto a los pacientes que viven en la zona urbana (RP: 1,42; IC 95% 0,74-2,68;  $p=0,36$ ).

Los pacientes que realizaban trabajos diferentes a ocupaciones elementales (quehaceres domésticos) tuvieron cinco veces más riesgo de presentar persistencia de síntomas luego de seis meses de tratamiento (RP: 5,26; IC 95% 0,79-33,33;  $p=0,013$ ).

Los pacientes que manifestaron tener una educación primaria o menor presentaron un 20% más de probabilidad de presentar persistencia de síntomas con respecto a los pacientes que tienen una educación de bachillerato o mayor (RP: 1,20; IC 95% 0,70-2,05;  $p=0,51$ ).

Con relación al tratamiento recibido, se encontró 2,64 veces más probabilidad de que exista persistencia de la sintomatología cuando el participante no recibió prednisona (RP: 2,64; IC 95% 1,40-4,995;  $p=0,001$ ).

Con el tratamiento en base a hidrocortisona, hay 2,65 veces más probabilidad de persistencia de la sintomatología cuando el participante utiliza este medicamento (RP: 0,38; IC95% 0,20-0,712;  $p= 0,001$ ).

Tabla 11.- Persistencia de síntomas con variables sociodemográficas y tratamiento

<b>Variables</b>	<b>No (n%)</b>	<b>Si (n%)</b>	<b>Total (100%)</b>	<b>X2</b>	<b>RP</b>	<b>IC95%</b>	<b>p valor</b>
<b>Genero</b>							
<b>Femenino</b>	17 (44,7)	21 (55,3)	38	1,87	1,56	0,77-3,16	0,171
<b>Masculino</b>	11 (64,7)	6 (35,3)	17		1		
<b>Etnia</b>							
<b>Mestizo</b>	19 (46,3)	22 (53,7)	41	1,345	1,50	0,704-3,207	0,246
<b>Indígena</b>	9 (64,3)	5 (35,7)	14		1		
<b>Zona</b>							
<b>Urbano</b>	26 (53,1)	23 (46,9)	49	0,832	1,42	0,74-2,68	0,362
<b>Rural</b>	2 (33,3)	4 (66,7)	6		1		
<b>Escolaridad</b>							
<b>Hasta primaria</b>	19 (54,3)	16 (45,7)	35	0,439	1,20	0,70- 2,05	0,508
<b>Bachillerato y 3er nivel</b>	9 (45)	11 (55)	20		1		
<b>Empleo</b>							

<b>Quehaceres domésticos</b>	20 (43,5)	26 (56,5)	46	6,211	5,26	0,79-33,33	0,013
<b>Otros trabajos</b>	8 (88,9)	1 (11,1)	9		1		
<b>Prednisona</b>							
<b>Si</b>	21 (75,0)	8 (29,6)	29	11,352	2,64	1,405-4,995	0,001
<b>No</b>	7 (25,0)	19 (70,4)	26		1		
<b>Hidrocortisona</b>							
<b>Si</b>	7 (26,9)	19 (73,1)	26	11,352	2,65	1,40-5	0,001
<b>No</b>	21 (72,4)	8 (27,6)	29		1		
<b>Fludrocortisona</b>							
<b>Si</b>	10 (47,6)	11 (52,4)	21	0,147	1,11	0,65-1,91	0,701
<b>No</b>	18 (52,9)	16 (47,1)	34				
<b>Capsulas de Sal*</b>							
<b>Si</b>	0	5 (100)	5	5,704	0,23		0,017
<b>No</b>	28 (56)	22 (44)	50				

\*Prueba exacta de Fisher

## **CAPITULO V**

### **5.1. Discusión**

El presente trabajo de investigación corresponde al primer estudio en el Ecuador de una enfermedad poco prevalente con la finalidad de describir las principales características sociodemográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes con diagnóstico de ISP tratados en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en el período comprendido entre junio del 2016 a junio del 2022.

La edad media al diagnóstico de la enfermedad fue de 42,27 años (rango 2-85), similar con lo ocurrido en el estudio epidemiológico realizado en Europa por Hahner et al., (2010) que reunió 254 pacientes y describe la edad de diagnóstico en 46 años (rango 20-84). En el estudio retrospectivo realizado por Abadie et al., (2014) incluye una cohorte de 14 pacientes con una edad media al diagnóstico de 46 años. Todos los estudios concuerdan que hay una tendencia de edad de presentación en la cuarta década de la vida como se evidencia en una revisión sistemática realizada por Joseph et al (2016).

Con respecto al sexo, este estudio encontró una prevalencia en mujeres de 69,1%, con una relación de 2,2 mujeres por cada hombre. En un artículo de revisión realizado en Europa por Chambre et al., (2017) se evidenció una prevalencia mayor en mujeres con el 60%. La cohorte de Hahner et al., (2010) con 254 pacientes también muestra que hay un predominio de la patología en mujeres con el 75%.

La etnia que predominó en el estudio fue la mestiza con el 74,5%. Este resultado probablemente se deba a que la población ecuatoriana se autoidentifica como mestiza según el reporte de INEC (2010). Para esta variable, no se pueden realizar comparaciones con estudios de otras latitudes dado que no se incluye la variable “etnia” en sus análisis.

El lugar de residencia en su mayoría es urbana y las personas provienen de la región de la sierra, explicable porque es el área desde donde se generan las referencias al HEEE.

Respecto a las comorbilidades, el 65,5% de los pacientes presentaron patologías compatibles con un síndrome poliglandular autoinmune tipo 2, 63,6% padecían de forma concomitante hipotiroidismo, 12,7% presentaron diabetes mellitus y 12,7% sufrían insuficiencia gonadal. Un paciente cumplía criterios de SPA tipo 1. En la cohorte de Berlín correspondiente al estudio de Hahner et al., (2010) 64% de la población cursó con una adrenalitis de causa autoinmune aislada o como parte de un síndrome poliglandular. Betterle et al., (2019) reportó que los pacientes con SPA tipo 2 padecían enfermedad tiroidea en 93,8%, seguido de diabetes tipo 1 en 15% e insuficiencia gonadal en 13,8%. En este estudio, los porcentajes de cada comorbilidad descrita son mayores debido a que Betterle consideró exclusivamente a las personas que padecían SPA en su análisis a diferencia de nuestro estudio donde el análisis incluyó a toda la población (la incidencia de las patologías está calculada para la totalidad de los pacientes, respetando el orden de presentación). En todas estas cohortes se evidencia que la enfermedad endocrina concomitante más común es la tiroidea.

En las patologías infecciosas concomitantes se presentó que 10,9% sufrieron de antecedente de tuberculosis, el 5,5% de los pacientes registraron una infección fúngica sistémica; según Hahner et al., (2010) el 2,3% presentó tuberculosis y el 6% se clasificó como ISP idiopática. Según el trabajo realizado por Yanase et al., (2016) indica que 21% de las causas de ISP implican infecciones y entre ellas el 57% corresponde a tuberculosis y 3% a enfermedades fúngicas. Se resalta la baja frecuencia de tuberculosis en la población estudiada contrastando con cuadros concomitantes de patología autoinmune (frecuentes), ello implicaría una mayor prevalencia de desórdenes autoinmunitarios sobre las causas infecciosas de ISP. Esto contradice la noción poco fundamentada de que la adrenalitis tuberculosa es la etiología más predominante.

En los signos y síntomas presentes al diagnóstico de ISP, el 80% de los pacientes presentaron astenia, 65,5% de los individuos mostraron hiperpigmentación, seguido por 36% de los participantes que mencionaron síntomas gastrointestinales y de estos el predominante fue vómito (20%). La hipotensión arterial se presentó en 32,7% y la pérdida de peso se evidenció en un 23,6%. En comparación al estudio realizado por Bleicken et al.,(2010) el síntoma principal fue astenia (73%), la hipotensión arterial se presentó en 43% y vómito en un 31%, aunque en esta cohorte llama la atención que la pérdida de peso se evidenció en un mayor porcentaje (47%). En otro estudio realizado por Forss et al., (2012) se evidencia el 57% de los pacientes con astenia matutina y el 65% con astenia persistente durante el día. Es de remarcar que la presente investigación mostró que el síntoma más frecuente en personas con ISP fue la astenia también reportada como falta de energía o fatiga, en contraste con otras publicaciones.

En el estudio de Bleicken et al.,(2010) la pérdida de libido se exhibió en el 34% (esta variable no fue tomada en cuenta en este estudio), seguida de la pérdida de peso con un porcentaje alto de presentación, sin embargo, en este estudio no se evidenció con tanta frecuencia.

Los pacientes con ISP mostraron hiponatremia en 54,5%, hiperpotasemia en 52,7%, azotemia en 29,1%, seguida por anemia en 25,5%, hipercalcemia en 20%, hipoglucemia en 10,9% y en un 5,5% eosinofilia. Según Gonzáles et al., (2001) reportó anemia normocítica normocrómica y anemia macrocítica por el déficit de vitamina B12 en presencia de anticuerpos frente a las células parietales como en el SPA tipo 2, es necesario recalcar que en nuestro 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 8-10% de los pacientes. En el tratado de Endocrinología de Williams (2022) se respeta el orden de presentación de las alteraciones bioquímicas: hiponatremia 88%, hiperpotasemia 64%, azoemia 55%, anemia 40%, con excepción de eosinofilia 17% y la hipercalcemia en un 6%, en este documento no se menciona la hipoglucemia.

En el presente 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) se observa que 75% de los pacientes utilizaban hidrocortisona y 11% utilizaban prednisona/prednisolona. En nuestra población es similar la proporción de pacientes bajo uso de prednisona versus hidrocortisona, marcando diferencia con estudios extranjeros donde el uso de hidrocortisona tiene un claro predominio. Si bien las guías de práctica clínica sugieren

como sustitución glucocorticóidea de primera elección a la hidrocortisona, dada la realidad del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo y de la salud pública en Ecuador que implica un abastecimiento intermitente de ciertos medicamentos, hidrocortisona no está siempre disponible y es obligatorio su reemplazo por prednisona.

En la suplementación con glucocorticoides hay un 2,64 (RP: 2,64; IC 95% 1,40-4,995;  $p=0,001$ ) veces más riesgo de que exista persistencia de la sintomatología cuando el participante no es suplementado con prednisona (como se muestra en la tabla 11). En comparación al realizado por Forss et al., (2012) muestra que los problemas observados con la suplementación de hidrocortisona están en relación con las pautas fraccionadas debido a olvidos y retrasos en la toma o vergüenza a ser observados al tomar la medicación en el trabajo. Además, en esa cohorte se describe que el 15% de los pacientes toman la suplementación de glucocorticoides en monodosis, un 35% en dos dosis y el 17% divididas en tres dosis. Es importante mencionar que los pacientes del HEEE utilizaron dosis fraccionadas entre 2 y 3 dosis de hidrocortisona según la valoración individual clínica de los pacientes y monodosis de prednisona, lo que podría estar indicando una mala adherencia al tratamiento fraccionado como indica el estudio de Forss.

## CAPITULO VI

### 6.1. Conclusiones

- Para el cumplimiento del primer objetivo se recabaron las principales características sociales y demográficas. En los pacientes con ISP se evidenció un predominio de mujeres, presentación en la cuarta década de la vida, con mayoría de personas que se autoidentifican como mestizos, viven en la región de la sierra, dentro de zonas urbanas, con una escolaridad básica general y el empleo más prevalente fueron los quehaceres domésticos. En su mayoría no presentaban antecedentes patológicos familiares autoinmunes o de tuberculosis. La patología concomitante más prevalente endocrina fue el hipotiroidismo y la comorbilidad infecciosa más prevalente fue la tuberculosis.
- Continuando con el segundo objetivo se describieron los signos, síntomas y biomarcadores presentados al diagnóstico de los pacientes con ISP habiendo sido cansancio o astenia el síntoma más prevalente, seguido por síntomas gastrointestinales como vómito, náuseas, y estreñimiento. Los signos más comunes fueron hiperpigmentación seguida de hipotensión arterial, y pérdida de peso en menor proporción. En los biomarcadores el hallazgo más frecuente fue hiponatremia seguido de hiperpotasemia y alteración del filtrado glomerular. El cortisol se encontraba menor a 5 ug/dL en la mayoría de los pacientes y la ACTH se presentó elevada en todos los pacientes excepto en dos que ya contaban con tratamiento sustitutivo glucocorticoide previo.

- Para el cumplimiento del tercer objetivo se analizaron las comorbilidades de tipo autoinmune endocrino asociadas más frecuentemente que resultaron ser: hipotiroidismo, insuficiencia gonadal primaria, hipoparatiroidismo y diabetes mellitus tipo 1. La patología autoinmune no endocrina más prevalente fue el vitíligo.
  
- En el cuarto objetivo, se pudo constatar que el tratamiento sustitutivo glucocorticoide más utilizado fue prednisona, con leve predominio respecto al uso de hidrocortisona. Se evidenció una mayor persistencia de síntomas con el uso de hidrocortisona. Como tratamiento sustitutivo mineralocorticoide se utilizó fludrocortisona, con mayor frecuencia al comparar con el uso de cápsulas de sal. No se identificó relación estadística entre estas últimas variables y la persistencia de síntomas.
  
- Respecto al quinto objetivo, no existió una relación estadísticamente significativa entre la persistencia de síntomas en la última consulta médica y las variables sociodemográficas.

## **6.2. Recomendaciones**

- El tratamiento sustitutivo hormonal debe ser individualizado y modificado según la condición del paciente y la mejor evidencia plasmada en guías de

práctica clínica. Sin embargo, dado el conocimiento cercano y detallado de la población estudiada, pudo reconocerse un factor que condiciona el mejor tratamiento farmacológico: existe falta de continuidad en el aprovisionamiento particularmente de hidrocortisona y fludrocortisona. Asegurar el abastecimiento de medicamentos básicos implica un esfuerzo interinstitucional que debe cumplirse de forma permanente.

- En los pacientes que presentaron persistencia de síntomas, fue necesario modificar el tratamiento durante los controles médicos, debiendo adoptarse distintas conductas: incremento, fraccionamiento de dosis del glucocorticoide, cambiar el tipo de glucocorticoide (prednisona a hidrocortisona o viceversa), e instaurar o modificar dosis de fludrocortisona. Hace falta un estudio que analice la repercusión de las modificaciones mencionadas sobre variables clínicas (síntomas/signos), bioquímicas e incluso sobre calidad de vida relacionada con la salud.
  
- Un estudio pormenorizado sobre la calidad de vida en pacientes con ISP puede realizarse en el futuro. Evaluar por distintos instrumentos (por ejemplo, AddiQoL) impacto en calidad de vida, en función del tipo de estudio (transversal o prospectivo), podría brindar datos valiosos para toma de decisiones en Salud Pública.

### **6.3. Limitaciones**

La presente investigación se basó en la recolección de datos pertenecientes a personas con ISP desde el sistema de historia clínica electrónica que funciona desde noviembre de 2016 en el HEEE. Para obtener información de meses previos del mismo año fue necesario revisar historias clínicas físicas. El registro de datos en papel podría influir sobre ausencia de ciertos datos no críticos para el cumplimiento de la investigación.

En los pacientes de este estudio no se realizó de forma sistemática la cuantificación de anticuerpos anti-21-hidroxilasa debido a la limitada accesibilidad al estudio en el HEEE.

## CAPITULO VII

### 7.1. Referencias

- Abadie, L. M., Andres, M. M., Delgado, J. S., & Interna, S. D. M. (2014). Insuficiencia suprarrenal. ¿Ha habido cambios en la etiopatogenia y epidemiología? *Revista Clínica Española*, 214, 4–5.
- Aguirre, M., Luna, M., Reyes, Y., Gómez-Pérez, R., & Benítez, I. (2013). Diagnóstico y Manejo de la Insuficiencia Adrenal. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 11(3), 157–167.
- Alkatib, A. A., Cosma, M., Elamin, M. B., Erickson, D., Swiglo, B. A., Erwin, P. J., & Montori, V. M. (2009). A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(10), 3676–3681. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0672>
- Alonso, N., Granada, M. L., Lucas, A., Salinas, I., & Sanmartí, A. (2003). Enfermedad de Addison. Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y su monitorización. *Endocrinología y Nutrición*, 50(10), 390–395. [https://doi.org/10.1016/s1575-0922\(03\)74564-1](https://doi.org/10.1016/s1575-0922(03)74564-1)
- Àngel, M., Fuster, A., José, M., Fornés, A., Rodríguez, À. F., José, M., Martínez, R., Biosca, C., & Viel, M. (2007). Calcificación de cartílagos auriculares en la insuficiencia suprarrenal. *Acta Otorrinolaringol Esp.*, 58(4), 4–5. [https://doi.org/10.1016/S0001-6519\(07\)74904-X](https://doi.org/10.1016/S0001-6519(07)74904-X)

- Arango, C., Campuzano, G., & Latorre, G. (2009). Pruebas dinámicas en endocrinología: insuficiencia adrenal. *Medicina & Laboratorio*, *15*, 211–232.
- Araujo Castro, M., Currás Freixes, M., de Miguel Novoa, P., Gracia Gimeno, P., Álvarez Escolá, C., & Hanzu, F. A. (2020). Guía para el manejo y la prevención de la insuficiencia suprarrenal aguda. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, *67*(1), 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.01.004>
- Araya, V. (2013). Trastornos de la glándula suprarrenal: diagnóstico y tratamiento. *Revista Médica Clínica Las Condes*, *24*(5), 768–777. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70222-0](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70222-0)
- Audi, L; Patau, N. et all. (1999). Corteza suprarrenal. In *Sociedad Española de Pediatría* (Vol. 53, Issue 9).
- Aulinas, A., Monereo, S., Casanueva, F., Go, F., Moreno, B., Picó, A., Puig-domínguez, M., Salvador, J., Tinahones, F. J., & Webb, S. M. (2013). *Insuficiencia suprarrenal y su tratamiento sustitutivo. Su realidad en España*. *60*(3), 136–143.
- Bensing, S., Hulting, A., Husebye, E. S., & Kämpe, O. (2016). Epidemiology , quality of life and complications of primary adrenal insufficiency : a review. *European Journal of Endocrinology*, *175*:3(21), 107–116. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-1242>
- Betterle, C., Presotto, F., & Furmaniak, J. (2019). Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison’s disease in adults. *Journal of Endocrinological Investigation*, *42*(12), 1407–1433. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01079-6>

- Binda, M., Afione, C., Miklaszewisky, J., Paredes, E., Enriquez, E., & López, R. (2013). Optimización del uso de las imágenes en la patología suprarrenal (parte 2). *Revista Argentina de Radiología*, *77*, 255–266.
- Bleicken, B., Hahner, S., Ventz, M., & Quinkler, M. (2010). Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: A cross-sectional study in 216 patients. *American Journal of the Medical Sciences*, *339*(6), 525–531. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181db6b7a>
- Bornstein, S. R., Allolio, B., Arlt, W., Barthel, A., Don-Wauchope, A., Hammer, G. D., Husebye, E. S., Merke, D. P., Murad, M. H., Stratakis, C. A., & Torpy, D. J. (2016). Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *101*(2), 364–389. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>
- Chabre, O., Goichot, B., Zenaty, D., & Bertherat, J. (2017). Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Annales d'Endocrinologie*, *78*(6), 490–494. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.10.010>
- Chakera, A. J., & Vaidya, B. (2010). Addison Disease in Adults : Diagnosis and Management. *AJM*, *123*(5), 409–413. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.12.017>
- Chan, S., & Debono, M. (2010). Review: Replication of cortisol circadian rhythm: New advances in hydrocortisone replacement therapy. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, *1*(3), 129–138.

<https://doi.org/10.1177/2042018810380214>

Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos. (2019). Cuadro Nacional De Medicameentos Basicos. *Ministerio de Salud Pública Del Ecuador*, 106.

[https://compracorporativasalud.compraspublicas.gob.ec/wp-content/uploads/2019/11/Cuadro\\_Nacional\\_de\\_Medicamentos\\_Basicos-10ma-revision.pdf](https://compracorporativasalud.compraspublicas.gob.ec/wp-content/uploads/2019/11/Cuadro_Nacional_de_Medicamentos_Basicos-10ma-revision.pdf)

Esclava, D., Cortés, H., & Trespalacios, R. (2022). Adrenalitis tuberculosa: a propósito de una actualización. *Repertorio de Medicina y Cirugía*, 31(1), 33–41.

Fernández-Rodríguez, E., Bernabeu, I., Guillín, C., & Casanueva, F. F. (2016). Enfermedades de las glándulas adrenales. Insuficiencia suprarrenal primaria. *Medicine (Spain)*, 12(14), 775–780. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.06.010>

Fontana, S., & Vallejos, J. (2018). Hiperpigmentación cutánea y mucosa por enfermedad de Addison autoinmune. *Dermatología Argentina*, 24, 156–158.

Forss, M., Batcheller, G., Skrtic, S., & Johannsson, G. (2012). Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency - a worldwide patient survey. *BMC Endocrine Disorders*, 12. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-12-8>

García Maset, R., Bover, J., Segura, J., Goicoechea, M., & Cebollada, J. (2021). *Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica*. 2(3), 233–264.

Gómez, R. (2001). *insuficiencia suprarrenal separata.pdf*.

- González, F. J. C., David, M. M., & Monserrate, I. C. (2001). Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. Enfermedad de Addison. *Anales de Medicina Interna*, *18*(9), 492–498.
- Grau, G., Vela, A., & Rodriguez Estévez, A. (2019). Insuficiencia suprarrenal. *AEPED*, *1*(183), 2015–2015. <https://doi.org/10.1210/jcem.95.8.9999>
- Grossman, A., Johannsson, G., Quinkler, M., & Zelissen, P. (2013). Perspectives on the management of adrenal insufficiency: Clinical insights from across Europe. *European Journal of Endocrinology*, *169*(6), 165–175. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0450>
- Guarnotta, V., Amodei, R., & Giordano, C. (2021). ScienceDirect Pharmacology Metabolic comorbidities of adrenal insufficiency : Focus on steroid replacement therapy and chronopharmacology. *Current Opinion in Pharmacology*, *60*, 123–132. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.07.003>
- Guerrero, J. (2017). Para entender la acción de cortisol en inflamación aguda: Una mirada desde la glándula suprarrenal hasta la célula blanco. *Revista Medica de Chile*, *145*(2), 230–239. <https://doi.org/10.4067/S0034-988720170002000010>
- Hahner, S., Loeffler, M., Bleicken, B., Drechsler, C., Milovanovic, D., Fassnacht, M., Venz, M., Quinkler, M., & Allolio, B. (2010). Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency : the need for new prevention strategies. *European Journal of Endocrinology*, *162*, 597–602. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0884>
- Herndon, J., Nadeau, A. M., Davidge-Pitts, C. J., Young, W. F., & Bancos, I. (2018). Primary adrenal insufficiency due to bilateral infiltrative disease. *Endocrine*,

62(3), 721–728. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1737-7>

Husebye, E., Allolio, B., Arlt, W., Badenhoop, K., Bensing, S., Betterle, C., Falorni, A., Gan, E., Hulting, A., Kasperlik-Zaluska, A., Kämpe, O., Løvås, K., Meyer, G., & Pearce, S. H. (2014). Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *Journal of Internal Medicine*, 275(2), 104–115. <https://doi.org/10.1111/joim.12162>

Husebye, E. S., Pearce, S. H., Krone, N. P., & Kämpe, O. (2021). *Seminar Adrenal insufficiency*. 397. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00136-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00136-7)

INEC. (2010). Resultados del Censo 2010 de población y vivienda en el Ecuador. *Fascículo Provincial Pichincha*, 0–7.

Joseph, R. M., Hunter, A. L., Ray, D. W., & Dixon, W. G. (2016). Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults : A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 46(March 2015), 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.03.001>

Newell-price, J. D. C., & Auchus, R. J. (2022). 15 - Corteza suprarrenal. In *Williams. Tratado de endocrinología* (14th Editi). Elsevier España, S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-851-8/00015-8>

Novoa, P. D. M., & Vela, E. T. (2014a). Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia Suprarrenal En El Adulto. *Elseiver España*, 61(supl. 1), 1–35.

Novoa, P. D. M., & Vela, E. T. (2014b). Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en el adulto. *Endocrinología y Nutrición*, 61, 1–35.

- Ortega, Héctor; Lema, M. (2020). *Enfermedad de Addison secundaria a adrenalitis infecciosa por tuberculosis: reporte de caso clínico* (pp. 92–100).
- Pearse, J. M. S. (2004). Thomas Addison (1793–1860). *Journal of the Royal Society of Medicine, Volume 97*, 297–300.
- Pulzer, A., Burger-Stritt, S., & Hahner, S. (2016). Morbus Addison: Primäre Nebenniereninsuffizienz. *Internist*, 57(5), 457–469.  
<https://doi.org/10.1007/s00108-016-0054-6>
- Reyes, J., Beltrán, E., & Caballero, M. (2021). Enfermedad de Addison e Insuficiencia Adrenal Aguda: Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Revista "Cuadernos,"* 62(1562–6776), 63–71.
- Reznik, Y., Barat, P., Bertherat, J., Bouvattier, C., Castinetti, F., Chabre, O., Chanson, P., Cortet, C., Delemer, B., Goichot, B., Gruson, D., Guignat, L., Proust-Lemoine, E., Sanson, M. L. R., Reynaud, R., Boustani, D. S., Simon, D., Tabarin, A., & Zenaty, D. (2018). SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Annales d'Endocrinologie*, 79(1), 1–22.  
<https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.12.001>
- Tucci, V., & Sokari, T. (2014). The clinical manifestations, diagnosis, and treatment of adrenal emergencies. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 32(2), 465–484. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2014.01.006>
- Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., & Vandembroucke, J. P. (2014). The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting

observational studies. *International Journal of Surgery*, 12(12), 1495–1499.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2014.07.013>

Wang, P., & Hao Chen Ku, C. (2007). Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Addison; ejemplos de su manejo clínico. *Revista Médica de La Universidad de Costa Rica*, 1(1), 36–52. <https://doi.org/10.15517/rmu.v1i1.7872>

Yamamoto, T. (2018). Latent adrenal insufficiency: Concept, clues to detection, and diagnosis. *Endocrine Practice*, 24(8), 746–755. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0114>

Yanase, T., Tajima, T., Katabami, T., Iwasaki, Y., & Tanahashi, Y. (2016). Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis : a Japan Endocrine Society clinical practice guideline. *Endocrine Journal*, 63(1), 1–10. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0242>

## 7.2. Anexos

### 7.2.1. STROBE

	Ítem No	Recomendación	Pág.
Título	1	Caracterización sociodemográfica clínica y bioquímica de los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria tratados en el hospital de especialidades eugenio espejo en el período de junio 2016 a junio 2022	1
Introducción			
Introducción	2	La ISP se caracteriza por una producción insuficiente de hormonas corticosuprarrenales necesarias para mantener los requerimientos periféricos. Se debe sospechar ISP en un paciente con síndrome constitucional, hiperpigmentación, hipoglucemia e hipotensión, y ante la sospecha debe recibir tratamiento de manera emergente incluso si no se cuenta con la bioquímica confirmatoria.	15
Objetivos	3	Describir las principales características sociodemográficas, clínicas, bioquímicas de los	29

		pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Suprarrenal Primaria tratados en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en el período comprendido entre junio del 2016 a junio de 2022.	
Métodos			
Diseño del estudio	4	Estudio transversal.	30
Lugar	5	Hospital de Especialidades Eugenio Espejo es una unidad pública de tercer nivel y centro de referencia para unidades de primer y segundo nivel; se encuentra ubicado en la provincia de Pichincha, ciudad de Quito, ubicado en la Avenida Gran Colombia s/n y Yaguachi	31
Participantes	6	Pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Suprarrenal Primaria que acudieron a consulta externa de Endocrinología o fueron hospitalizados en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo durante el periodo de junio del 2016 a junio de 2022. De acuerdo con lo reportado por el Servicio de	31

	<p>Estadística del Hospital existe una población total de 55 pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria.</p> <p><b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cortisolemia baja (&lt;5 ug/dL) en contexto de cuadro clínico compatible.</li> <li>• Cortisolemia inadecuada cursando situación de estrés máximo (ej: crisis adrenal con cortisol entre 5-18 ug/dL durante evidente crisis adrenal).</li> <li>• Cuadro clínico compatible con crisis adrenal (ej: shock, hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia) precedido por síntomas/signos de hipocortisolismo e hipersecreción de ACTH (ej: astenia crónica, pérdida de peso, molestias gastrointestinales, sed de sal, hiperpigmentación), en personas donde no fue posible documentar cortisolemia por tratamiento emergente con hidrocortisona.</li> </ul> <p><b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b></p>	
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes diagnosticados de Insuficiencia Suprarrenal Primaria con historia clínica incompleta.</li> </ul>	
VARIABLES	7	Se obtuvo una base de datos de 55 pacientes con el diagnóstico de Insuficiencia Suprarrenal Primaria del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo durante el período de junio 2016 - junio 2022, se utilizó el programa SPSS versión 25.0.	37
DATOS	8	Se obtuvo una base de datos de pacientes con el diagnóstico de Insuficiencia Suprarrenal Primaria que están en tratamiento en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo durante el período de junio 2016 - junio 2022, se realizó anonimización de datos para precautelar la información de los pacientes involucrados.	32
SESGOS	9	Ninguno	
TAMAÑO DEL ESTUDIO	10	La población de estudio corresponde a todos los pacientes con diagnóstico de ISP que acudieron a consulta externa de Endocrinología o fueron	33

		hospitalizados en el HEEE durante el periodo de junio del 2016 a junio de 2022.	
Variables	11	<p>Se describen variables sociodemográficas, antecedentes patológicos familiares, comorbilidades, sintomatología al diagnóstico, bioquímica al diagnóstico, tratamiento recibido en los 6 meses previos a la última consulta, complicaciones, persistencia de síntomas y persistencia de alteraciones bioquímicas.</p> <p><b>ACLARACIONES:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anemia se consideró cuando el valor de hemoglobina era menor a 11.</li> <li>2. Eosinofilia se definió con un valor mayor a <math>0,50 \times 10^3/uL</math></li> <li>3. Se considero como hipoglucemia un valor menor o igual a 70 mg/dL.</li> <li>4. Cuando el valor de sodio es menor a 135 mEq/L se define como hiponatremia</li> <li>5. Es hiperpotasemia cuando el valor del potasio sérico es mayor a 4,5.</li> <li>6. Hipercalcemia es definida con un valor mayor a 10 mg/dL</li> </ol>	32

		<p>7. Filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> es considerada como filtrado glomerular alterado.</p> <p>8. Cortisol inferior a 5 ug/dL es insuficiente, 5-18 µg/dL es inadecuado, mayor a 18 µg/dL es sugestivo de normalidad de eje adrenal</p> <p>9. ACTH aumentada se presenta con un valor mayor a 60 µg/dL.</p>	
Métodos estadísticos	12	<p>Para la descripción de las variables cualitativas nominales se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, para variables continuas se utilizaron medidas de tendencia central, de posición y de dispersión. Las asociaciones entre la persistencia de la sintomatología en la última consulta médica y las variables sociodemográficas, comorbilidades, tipo de tratamiento instaurado, fueron analizadas mediante RP y OR, cada uno con su respectivo intervalo de confianza 95% y un nivel de significancia estadística <math>p &lt; 0,05</math>.</p>	30
Resultados		<p>Un total de 55 pacientes fueron analizados. La edad media fue 42,27 años, 69,1% de la población fue de sexo femenino. El 5,5% presentaron familiares con</p>	53

	<p>enfermedades autoinmunes y tuberculosis, 63,6% presentaron hipotiroidismo, 12,7% insuficiencia gonadal primaria y en menor porcentaje diabetes tipo 1, 61,8% fueron compatibles con un síndrome poliglandular autoinmune tipo 2. Los síntomas que más frecuentes incluyeron: astenia, síntomas gastrointestinales y mareos posturales. Los signos más comunes fueron: 65,5% evidenciaron hiperpigmentación, 32,7% hipotensión arterial y 23,6% pérdida de peso. En los biomarcadores al diagnóstico: 54,5% presentó hiponatremia, 52,7% hiperpotasemia, 75% de los pacientes presentaron un valor máximo de cortisol en 5,44 ug/dL y a excepción de dos pacientes presentaron hormona corticotropa mayor a 60 pg/mL. La proporción de pacientes con tratamiento sustitutivo glucocorticoide fue similar para prednisona e hidrocortisona y para tratamiento mineralocorticoide; 38,2% recibieron fludrocortisona y 9,1% cápsulas de sal. El 36,4% presentaron una crisis adrenal al momento del diagnóstico, desencadenada en su mayoría por infecciones, 9,1% ingresaron a la unidad de terapia intensiva durante una crisis adrenal. El 50,9% de los enfermos no</p>	
--	---	--

		<p>presentaron persistencia de sintomatología posterior al inicio de tratamiento.</p> <p>En el análisis bivariado, se observó asociación de persistencia de síntomas cuando el participante fue del sexo femenino (RP: 1,56; IC 95% 0,77-3,16; p=0,17), de etnia mestiza (RP: 1,50; IC 95% 0,70-3,20; p=0,25), residentes de la zona rural (RP: 1,42; IC 95% 0,74-2,68; p=0,36), realizar trabajos diferentes a quehaceres domésticos (RP: 5,07; IC 95% 0,79-33,33; p=0,013), con educación primaria o menor (RP: 1,20; IC 95% 0,70-2,05; p=0,51) y no estar con tratamiento en base a prednisona (RP: 2,64; IC 95% 1,40-4,995; p=0,001).</p>	
Participantes	13	Se obtuvo una base de datos con 55 pacientes que cumplían con criterios de inclusión	53
Descripción de los datos	14	En este estudio se aplicó un muestreo no probabilístico. Se trabajó con la totalidad de los pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Suprarrenal Primaria debido a que se trata de una patología de baja prevalencia.	35

<p>Datos obtenidos</p>	<p>15</p>	<p>En el presente estudio, la información fue proporcionada por la Gestión de Estadística y Admisiones del Hospital previa autorización por el Departamento de Docencia del HEEE y del CEISH-PUCE (anexo 3).</p> <p>La variable anemia se consideró cuando el valor de hemoglobina era menor a 11, eosinofilia se definió con un valor mayor a <math>0,50 \times 10^3/uL</math>, hipoglucemia con un valor menor o igual a 70 mg/dL, hiponatremia con un valor de sodio menor a 135 mEq/L, hiperpotasemia con un potasio sérico mayor a 4,5, hipercalcemia con un valor mayor a 10 mg/dL, filtrado glomerular alterado con un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Las variables referentes a las mediciones hormonales fueron definidas de la siguiente manera: Cortisol inferior a 5 ug/dL es insuficiente, 5-18 µg/dL es inadecuado, mayor a 18 µg/dL es sugestivo de normalidad de eje adrenal; ACTH aumentada se presenta con un valor mayor a 60 µg/dL. La variable dependiente persistencia de los síntomas fue creada a partir de la puesta afirmativa a una de las siguientes preguntas: ¿tiene cansancio? ¿tiene anorexia? ¿tiene</p>	<p>34</p>
------------------------	-----------	--	-----------

		síntomas gastrointestinales? ¿tiene muscular? ¿tiene mareo postural? ¿tiene avidez por la sal?	
Resultados	16	La mayoría de pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria fueron mujeres. El síntoma más frecuente fue anorexia, el signo más relevante fue la hiperpigmentación, se evidencia mayor de persistencia de síntomas con el uso de hidrocortisona frente a prednisona.	53
Otros análisis	17	El tratamiento sustitutivo hormonal debe ser individualizado y modificado según la condición del paciente y la mejor evidencia plasmada en guías de práctica clínica. Sin embargo, dado el conocimiento cercano y detallado de la población estudiada, pudo reconocerse un factor que condiciona el mejor tratamiento farmacológico: existe falta de continuidad en el aprovisionamiento particularmente de hidrocortisona y fludrocortisona. Asegurar el abastecimiento de medicamentos básicos implica un esfuerzo interinstitucional que debe cumplirse de forma permanente.  En los pacientes que presentaron persistencia de síntomas, fue necesario modificar el tratamiento	53

	<p>durante los controles médicos, debiendo adoptarse distintas conductas: incremento, fraccionamiento de dosis del glucocorticoide, cambiar el tipo de glucocorticoide (Prednisona a hidrocortisona o viceversa), e instaurar o modificar dosis de Fludrocortisona. Hace falta un estudio que analice la repercusión de las modificaciones mencionadas en variables clínicas (síntomas/signos), bioquímicas e incluso sobre calidad de vida relacionada con la salud.</p> <p>Un estudio pormenorizado sobre la calidad de vida en pacientes con ISP puede realizarse en el futuro. Evaluar por distintos instrumentos (por ejemplo, AddiQoL) impacto en calidad de vida, en función del tipo de estudio (transversal o prospectivo), podría brindar datos valiosos para toma de decisiones en Salud Pública.</p>	
Discusión	<p>El presente trabajo de investigación corresponde al primer estudio en el Ecuador de una enfermedad poco prevalente con la finalidad de describir las principales características sociodemográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes con diagnóstico de ISP tratados en el Servicio de Endocrinología del Hospital</p>	73

	<p>de Especialidades Eugenio Espejo en el período comprendido entre junio del 2016 a junio del 2022.</p> <p>La edad media al diagnóstico de la enfermedad fue de 42,27 años (rango 2-85), similar con lo ocurrido en el estudio epidemiológico realizado en Europa por Hahner et al., (2010) que reunió 254 pacientes y describe la edad de diagnóstico en 46 años (rango 20-84). En el estudio retrospectivo realizado por Abadie et al., (2014) incluye una cohorte de 14 pacientes con una edad media al diagnóstico de 46 años. Todos los estudios concuerdan que hay una tendencia de edad de presentación en la cuarta década de la vida como se evidencia en una revisión sistemática realizada por Joseph et al (2016).</p> <p>Con respecto al sexo, este estudio encontró una prevalencia en mujeres de 69,1%, con una relación de 2,2 mujeres por cada hombre. En un artículo de revisión realizado en Europa por Chambre et al., (2017) se evidenció una prevalencia mayor en mujeres con el 60%. La cohorte de Hahner et al., (2010) con 254 pacientes también muestra que hay un predominio de la patología en mujeres con el 75%.</p>	
--	---	--

	<p>La etnia que predominó en el estudio fue la mestiza con el 74,5 Este resultado probablemente se deba a que la población ecuatoriana se autoidentifica como mestiza según el reporte de INEC (2010). Para esta variable, no se pueden realizar comparaciones con estudios de otras latitudes dado que no se incluye la variable “etnia” en sus análisis.</p> <p>El lugar de residencia fue en su mayoría urbana y las personas provienen de la región de la sierra, explicable porque es el área desde donde se generan las referencias al HEEE.</p> <p>Respecto a las comorbilidades, el 65,5% de los pacientes presentaron patologías compatibles con un síndrome poliglandular autoinmune tipo 2, 63,6% padecían de forma concomitante hipotiroidismo, 12,7% presentaron diabetes mellitus y 12,7% sufrían insuficiencia gonadal. Un paciente cumplía criterios de SPA tipo 1. En la cohorte de Berlín correspondiente al estudio de Hahner et al., (2010) 64% de la población cursó con una adrenalitis de causa autoinmune aislada o como parte de un síndrome poliglandular. Betterle et al., (2019) reportó que los pacientes con SPA tipo 2 padecían</p>	
--	--	--

	<p>enfermedad tiroidea en 93,8%, seguido de diabetes tipo 1 en 15% e insuficiencia gonadal en 13,8%. En este estudio, los porcentajes de cada comorbilidad descrita son mayores debido a que Betterle consideró exclusivamente a las personas que padecían SPA en su análisis a diferencia de nuestro estudio donde el análisis incluyó a toda la población (la incidencia de las patologías está calculada para la totalidad de los pacientes, respetando el orden de presentación). En todas estas cohortes se evidencia que la enfermedad endocrina concomitante más común es la tiroidea.</p> <p>En las patologías infecciosas concomitantes se presentó que 10,9% sufrieron de antecedente de tuberculosis, el 5,5% de los pacientes registraron una infección fúngica sistémica; según Hahner et al., (2010) el 2,3% presentó tuberculosis y el 6% se clasificó como ISP idiopática. Según el trabajo realizado por Yanase et al., (2016) indican que 21% de las causas de ISP implican infecciones y entre ellas la tuberculosis representa el 57% y enfermedades fúngicas con un porcentaje de 3%. Se resalta la baja frecuencia de tuberculosis en la población estudiada contrastando con cuadros concomitantes de patología</p>	
--	--	--

	<p>autoinmune (frecuentes), ello implicaría una mayor prevalencia de desórdenes autoinmunitarios sobre las causas infecciosas de ISP. Esto contradice la noción poco fundamentada de que la adrenalitis tuberculosa es la causa predominante en un estudio con ingresos medios.</p> <p>Los pacientes con ISP presentaron con más frecuencia hipernatremia en 54,5%, hiperpotasemia en 52,7%, azotemia en 29,1%, seguida por anemia en 25,5% hipercalcemia en 20% hipoglucemia en 10,9% y eosinofilia en un 5,5%, según González et al., (2001) reportó anemia normocítica normocrómica y anemia macrocítica por el déficit de vitamina B12 en presencia de anticuerpos frente a las células parietales como en el SPA tipo 2, es necesario recalcar que en nuestro 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 8-10% de los pacientes. En el tratado de Endocrinología de Williams (2022) se respeta el orden de presentación de las alteraciones bioquímicas, hiponatremia 88%, hiperpotasemia 64%, azoemia 55%, anemia 40%, con</p>	
--	--	--

	<p>excepción de eosinofilia 17% y la hipercalcemia en un 6%.</p> <p>En los signos y síntomas presentes al diagnóstico de ISP, el 80% de los pacientes presentaron astenia, 65,5% de los individuos mostraron hiperpigmentación seguido por 36% de los participantes que mencionaron síntomas gastrointestinales y de estos el predominante fue vómito (20%). La hipotensión arterial se presentó en 32,7% y la pérdida de peso se evidenció en un 23,6%.</p> <p>En comparación al estudio realizado por Bleicken et al.,(2010) el síntoma principal fue astenia (73%), la hipotensión arterial se presentó en 43% y vómito en un 31%, aunque en esta cohorte llama la atención que la pérdida de peso se evidenció en un mayor porcentaje (47%). En otro estudio realizado por Forss et al., (2012) se evidencia el 57% de los pacientes con astenia matutina y el 65% con astenia persistente durante el día. Es de remarcar que la presente investigación mostró que el síntoma más frecuente en personas con ISP fue la astenia también reportada como falta de energía o fatiga, en contraste con otras publicaciones. En el estudio de Bleicken et al.,(2010)</p>	
--	--	--

	<p>la pérdida de libido se exhibió en el 34% un padecimiento de presentación frecuente (esta variable no fue tomada en cuenta en este estudio), seguida de la pérdida de peso con un porcentaje alto de presentación sin embargo en este estudio no se presentó con tanta frecuencia.</p> <p>En el presente 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) se observa que 75% de los pacientes utilizaban hidrocortisona y 11% utilizaban prednisona/prednisolona. En nuestra población es similar la proporción de pacientes bajo uso de prednisona versus hidrocortisona, marcando diferencia con estudios extranjeros donde el uso de hidrocortisona tiene un claro predominio. Si bien las guías de práctica clínica sugieren como sustitución glucocorticóide de primera elección a la hidrocortisona, dada la realidad del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo y de la salud pública en Ecuador que implica un abastecimiento intermitente de ciertos medicamentos, hidrocortisona</p>	
--	---	--

	<p>no está siempre disponible y es obligatorio su reemplazo por prednisona.</p> <p>En la suplementación con glucocorticoides hay un 2,64 (RP: 2,64; IC 95% 1,40-4,995; p=0,001) veces más riesgo de que exista persistencia de la sintomatología cuando el participante no es suplementado con prednisona (Como se muestra en la tabla 11). En comparación al estudio realizado por Forss et al., (2012) muestra que los problemas observados con la suplementación de hidrocortisona están en relación con las pautas fraccionadas debido a olvidos y retrasos en la toma o vergüenza a ser observados al tomar la medicación en el trabajo. Además, en esa cohorte se describe que el 15% de los pacientes toman la suplementación de glucocorticoides en monodosis, un 35% en dos dosis y el 17% divididas en tres dosis. Es importante mencionar que los pacientes del HEEE utilizaron dosis fraccionadas entre 2 y 3 dosis de hidrocortisona según la valoración individual clínica de los pacientes y monodosis de prednisona, lo que podría estar indicando una mala adherencia al tratamiento fraccionado como indica el estudio de Forss.</p>	
--	--	--

Resultados claves	18	<p>La edad media fue de 42,27 años, el sexo femenino representó 69,1% de la población. El 5.5% presentaron familiares con enfermedades autoinmunes y con el mismo porcentaje tuberculosis. También se identificaron las comorbilidades endocrinas: 63,6% presentaron hipotiroidismo, 12,7% insuficiencia gonadal primaria y en menor porcentaje diabetes tipo 1, el 61,8% fueron compatibles con un SPA tipo 2. Los síntomas que más frecuentes incluyeron: astenia, síntomas gastrointestinales y mareos posturales. Los signos más comunes fueron: hiperpigmentación, hipotensión arterial y pérdida de peso. En los biomarcadores al diagnóstico: 54,5% presentó hiponatremia y 52,7% hiperpotasemia, 3/4 de los pacientes presentaron un valor máximo de cortisol en 5,44 ug/dL y todos los pacientes presentaron una ACTH mayor a 60 pg/mL, a excepción de 2. La proporción de pacientes con tratamiento sustitutivo glucocorticoide fue similar para prednisona e hidrocortisona y para tratamiento mineralocorticoide 38,2% recibieron Fludrocortisona y 9,1% cápsulas de sal. El 36,4% presentaron una crisis adrenal al</p>	53
----------------------	----	--	----

		<p>momento del diagnóstico, desencadenada en su mayoría por infecciones. El 9,1% debió ingresar a unidad de terapia intensiva. El 50,9% de los enfermos no presentaron persistencia de sintomatología posterior al inicio de tratamiento.</p>	
Limitaciones	19	<p>El tratamiento sustitutivo hormonal debe ser individualizado y modificado según la condición del paciente y la mejor evidencia plasmada en guías de práctica clínica. Sin embargo, dado el conocimiento cercano y detallado de la población estudiada, pudo reconocerse un factor que condiciona el mejor tratamiento farmacológico: existe falta de continuidad en el aprovisionamiento particularmente de hidrocortisona y fludrocortisona. Asegurar el abastecimiento de medicamentos básicos implica un esfuerzo interinstitucional que debe cumplirse de forma permanente.</p> <p>En los pacientes que presentaron persistencia de síntomas, fue necesario modificar el tratamiento durante los controles médicos, debiendo adoptarse distintas conductas: incremento, fraccionamiento de</p>	81

		<p>dosis del glucocorticoide, cambiar el tipo de glucocorticoide (Prednisona a hidrocortisona o viceversa), e instaurar o modificar dosis de Fludrocortisona. Hace falta un estudio que analice la repercusión de las modificaciones mencionadas sobre variables clínicas (síntomas/signos), bioquímicas e incluso sobre calidad de vida relacionada con la salud.</p> <p>Un estudio pormenorizado sobre la calidad de vida en pacientes con ISP puede realizarse en el futuro. Evaluar por distintos instrumentos (por ejemplo, AddiQoL) impacto en calidad de vida, en función del tipo de estudio (transversal o prospectivo), podría brindar datos valiosos para toma de decisiones en Salud Pública.</p>	
Interpretación	20	<p>En este estudio se evidenció un predominio femenino y de personas en la cuarta década de la vida. Se manifiesta como parte de un SPA en la mayoría de los casos con hipotiroidismo, insuficiencia gonadal primaria, DM1 y vitíligo. La presencia de antecedente</p>	71

		<p>de tuberculosis fue escasa. Síntomas inespecíficos como fatiga y síntomas gastrointestinales fueron los más frecuentes al diagnóstico, siendo acompañados por hiperpigmentación, hipotensión arterial, y pérdida de peso. Hiponatremia e hipopotasemia son hallazgos frecuentes en el debut de la enfermedad. El cortisol se encontraba menor a 5 ug/dL y la ACTH elevada en la mayoría de los pacientes. El tratamiento sustitutivo glucocorticoide más utilizado fue prednisona, con leve predominio respecto a hidrocortisona. Se evidenció una mayor persistencia de síntomas en usuarios de hidrocortisona. Como tratamiento sustitutivo mineralocorticoide se utilizó Fludrocortisona, y en menor número se describieron pacientes que usaban cápsulas de sal.</p>	
Generalidades	21	<p>La prevalencia y la incidencia no han sido bien establecidas, hay bibliografía que menciona una frecuencia de hasta 60 casos por millón de habitantes sin embargo algunas investigaciones proponen que la prevalencia es hasta tres veces mayor. Se conoce que en el siglo pasado la principal causa de ISP era la infección por tuberculosis y que por el tratamiento antifímico esto haya disminuido, en la actualidad se</p>	14

		propone que el origen mayoritario de esta patología sea por causas autoinmunes	
Otra información		<p>La ISP requiere de una sospecha diagnóstica al presentar clínica inespecífica para tomarla en cuenta en el diagnóstico diferencial por lo tanto es necesario una caracterización completa que incluya el perfil demográfico, clínico y bioquímico.</p> <p>La bibliografía expone información de Estados Unidos y Europa, sin embargo, debido a que es una patología de baja prevalencia éstos son datos de referencia para el resto del mundo. Se desconoce la caracterización global de un paciente con ISP en países de ingresos bajos o medios como los pertenecientes a América Latina</p>	14
Bibliografía	22	<p>Abadie, L. M., Andres, M. M., Delgado, J. S., &amp; Interna, S. D. M. (2014). Insuficiencia suprarrenal. ¿Ha habido cambios en la etiopatogenia y epidemiología? <i>Revista Clínica Española</i>, 214, 4–5.</p> <p>Aguirre, M., Luna, M., Reyes, Y., Gómez-Pérez, R., &amp; Benítez, I. (2013). Diagnóstico y Manejo de la Insuficiencia Adrenal. <i>Revista Venezolana de</i></p>	83

	<p><i>Endocrinología y Metabolismo</i>, 11(3), 157–167.</p> <p>Alkatib, A. A., Cosma, M., Elamin, M. B., Erickson, D., Swiglo, B. A., Erwin, P. J., &amp; Montori, V. M. (2009). A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i>, 94(10), 3676–3681. <a href="https://doi.org/10.1210/jc.2009-0672">https://doi.org/10.1210/jc.2009-0672</a></p> <p>Alonso, N., Granada, M. L., Lucas, A., Salinas, I., &amp; Sanmartí, A. (2003). Enfermedad de Addison. Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y su monitorización. <i>Endocrinología y Nutrición</i>, 50(10), 390–395. <a href="https://doi.org/10.1016/s1575-0922(03)74564-1">https://doi.org/10.1016/s1575-0922(03)74564-1</a></p> <p>Àngel, M., Fuster, A., José, M., Fornés, A., Rodríguez, À. F., José, M., Martínez, R., Biosca, C., &amp; Viel, M. (2007). Calcificación de cartílagos auriculares en la insuficiencia suprarrenal. <i>Acta Otorrinolaringol Esp.</i>, 58(4),</p>	
--	---	--

4–5. [https://doi.org/10.1016/S0001-6519\(07\)74904-X](https://doi.org/10.1016/S0001-6519(07)74904-X)

Arango, C., Campuzano, G., & Latorre, G. (2009). Pruebas dinámicas en endocrinología: insuficiencia adrenal. *Medicina & Laboratorio*, *15*, 211–232.

Araujo Castro, M., Currás Freixes, M., de Miguel Novoa, P., Gracia Gimeno, P., Álvarez Escolá, C., & Hanzu, F. A. (2020). Guía para el manejo y la prevención de la insuficiencia suprarrenal aguda. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, *67*(1), 53–60.  
<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.01.004>

Araya, V. (2013). Trastornos de la glándula suprarrenal: diagnóstico y tratamiento. *Revista Médica Clínica Las Condes*, *24*(5), 768–777.  
[https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70222-0](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70222-0)

Audi, L; Patau, N. et all. (1999). Corteza suprarrenal. In *Sociedad Española de Pediatría* (Vol. 53, Issue 9).

Aulinas, A., Monereo, S., Casanueva, F., Go, F.,

	<p>Moreno, B., Picó, A., Puig-domingo, M., Salvador, J., Tinahones, F. J., &amp; Webb, S. M. (2013). <i>Insuficiencia suprarrenal y su tratamiento sustitutivo. Su realidad en España</i>. <i>60</i>(3), 136–143.</p> <p>Bensing, S., Hulting, A., Husebye, E. S., &amp; Kämpe, O. (2016). Epidemiology , quality of life and complications of primary adrenal insufficiency : a review. <i>European Journal of Endocrinology</i>, <i>175</i>:3(21), 107–116. <a href="https://doi.org/10.1530/EJE-15-1242">https://doi.org/10.1530/EJE-15-1242</a></p> <p>Betterle, C., Presotto, F., &amp; Furmaniak, J. (2019). Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison’s disease in adults. <i>Journal of Endocrinological Investigation</i>, <i>42</i>(12), 1407–1433. <a href="https://doi.org/10.1007/s40618-019-01079-6">https://doi.org/10.1007/s40618-019-01079-6</a></p> <p>Binda, M., Afione, C., Miklaszewisky, J., Paredes, E., Enriquez, E., &amp; López, R. (2013). Optimización del uso de las imágenes en la patología suprarrenal (parte 2). <i>Revista Argentina de Radiología</i>, <i>77</i>, 255–266.</p>	
--	--	--

	<p>Bleicken, B., Hahner, S., Venz, M., &amp; Quinkler, M. (2010). Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: A cross-sectional study in 216 patients. <i>American Journal of the Medical Sciences</i>, 339(6), 525–531. <a href="https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181db6b7a">https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181db6b7a</a></p> <p>Bornstein, S. R., Allolio, B., Arlt, W., Barthel, A., Don-Wauchope, A., Hammer, G. D., Husebye, E. S., Merke, D. P., Murad, M. H., Stratakis, C. A., &amp; Torpy, D. J. (2016). Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i>, 101(2), 364–389. <a href="https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710">https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710</a></p> <p>Chabre, O., Goichot, B., Zenaty, D., &amp; Bertherat, J. (2017). Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. <i>Annales d'Endocrinologie</i>, 78(6), 490–494.</p>	
--	--	--

	<p><a href="https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.10.010">https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.10.010</a></p> <p>Chakera, A. J., &amp; Vaidya, B. (2010). Addison Disease in Adults : Diagnosis and Management. <i>AJM</i>, 123(5), 409–413.</p> <p><a href="https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.12.017">https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.12.017</a></p> <p>Chan, S., &amp; Debono, M. (2010). Review: Replication of cortisol circadian rhythm: New advances in hydrocortisone replacement therapy. <i>Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism</i>, 1(3), 129–138.</p> <p><a href="https://doi.org/10.1177/2042018810380214">https://doi.org/10.1177/2042018810380214</a></p> <p>Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos. (2019). Cuadro Nacional De Medicameentos Basicos. <i>Ministerio de Salud Pública Del Ecuador</i>, 106.</p> <p><a href="https://compracorporativasalud.compraspublicas.gob.ec/wp-content/uploads/2019/11/Cuadro_Nacional_de_Medicamentos_Basicos-10ma-revision.pdf">https://compracorporativasalud.compraspublicas.gob.ec/wp-content/uploads/2019/11/Cuadro_Nacional_de_Medicamentos_Basicos-10ma-revision.pdf</a></p> <p>Esclava, D., Cortés, H., &amp; Trespacios, R. (2022). Adrenalitis tuberculosa: a propósito de una actualización. <i>Repertorio de Medicina y</i></p>	
--	---	--

	<p><i>Cirugía</i>, 31(1), 33–41.</p> <p>Fernández-Rodríguez, E., Bernabeu, I., Guillín, C., &amp; Casanueva, F. F. (2016). Enfermedades de las glándulas adrenales. Insuficiencia suprarrenal primaria. <i>Medicine (Spain)</i>, 12(14), 775–780. <a href="https://doi.org/10.1016/j.med.2016.06.010">https://doi.org/10.1016/j.med.2016.06.010</a></p> <p>Fontana, S., &amp; Vallejos, J. (2018). Hiperpigmentación cutánea y mucosa por enfermedad de Addison autoinmune. <i>Dermatología Argentina</i>, 24, 156–158.</p> <p>Forss, M., Batcheller, G., Skrtic, S., &amp; Johannsson, G. (2012). Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency - a worldwide patient survey. <i>BMC Endocrine Disorders</i>, 12. <a href="https://doi.org/10.1186/1472-6823-12-8">https://doi.org/10.1186/1472-6823-12-8</a></p> <p>García Maset, R., Bover, J., Segura, J., Goicoechea, M., &amp; Cebollada, J. (2021). <i>Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica</i>. 2(3),</p>	
--	--	--

	<p>233–264.</p> <p>Gómez, R. (2001). <i>insuficiencia suprarrenal separata.pdf</i>.</p> <p>González, F. J. C., David, M. M., &amp; Monserrate, I. C. (2001). Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. Enfermedad de Addison. <i>Anales de Medicina Interna</i>, 18(9), 492–498.</p> <p>Grau, G., Vela, A., &amp; Rodriguez Estévez, A. (2019). Insuficiencia suprarrenal. <i>AEPED</i>, 1(183), 2015–2015. <a href="https://doi.org/10.1210/jcem.95.8.9999">https://doi.org/10.1210/jcem.95.8.9999</a></p> <p>Grossman, A., Johannsson, G., Quinkler, M., &amp; Zelissen, P. (2013). Perspectives on the management of adrenal insufficiency: Clinical insights from across Europe. <i>European Journal of Endocrinology</i>, 169(6), 165–175. <a href="https://doi.org/10.1530/EJE-13-0450">https://doi.org/10.1530/EJE-13-0450</a></p> <p>Guarnotta, V., Amodei, R., &amp; Giordano, C. (2021). ScienceDirect Pharmacology Metabolic comorbidities of adrenal insufficiency : Focus on steroid replacement therapy and</p>	
--	--	--

	<p>chronopharmacology. <i>Current Opinion in Pharmacology</i>, 60, 123–132.</p> <p><a href="https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.07.003">https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.07.003</a></p> <p>Guerrero, J. (2017). Para entender la acción de cortisol en inflamación aguda: Una mirada desde la glándula suprarrenal hasta la célula blanco. <i>Revista Medica de Chile</i>, 145(2), 230–239. <a href="https://doi.org/10.4067/S0034-988720170002000010">https://doi.org/10.4067/S0034-988720170002000010</a></p> <p>Hahner, S., Loeffler, M., Bleicken, B., Drechsler, C., Milovanovic, D., Fassnacht, M., Vents, M., Quinkler, M., &amp; Allolio, B. (2010). Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency : the need for new prevention strategies. <i>European Journal of Endocrinology</i>, 162, 597–602.</p> <p><a href="https://doi.org/10.1530/EJE-09-0884">https://doi.org/10.1530/EJE-09-0884</a></p> <p>Herndon, J., Nadeau, A. M., Davidge-Pitts, C. J., Young, W. F., &amp; Bancos, I. (2018). Primary adrenal insufficiency due to bilateral infiltrative disease. <i>Endocrine</i>, 62(3), 721–728.</p> <p><a href="https://doi.org/10.1007/s12020-018-1737-7">https://doi.org/10.1007/s12020-018-1737-7</a></p>	
--	--	--

	<p>Husebye, E., Allolio, B., Arlt, W., Badenhop, K., Bensing, S., Betterle, C., Falorni, A., Gan, E., Hulting, A., Kasperlik-Zaluska, A., Kämpe, O., Løvås, K., Meyer, G., &amp; Pearce, S. H. (2014). Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. <i>Journal of Internal Medicine</i>, 275(2), 104–115. <a href="https://doi.org/10.1111/joim.12162">https://doi.org/10.1111/joim.12162</a></p> <p>Husebye, E. S., Pearce, S. H., Krone, N. P., &amp; Kämpe, O. (2021). <i>Seminar Adrenal insufficiency</i>. 397. <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00136-7">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00136-7</a></p> <p>INEC. (2010). Resultados del Censo 2010 de población y vivienda en el Ecuador. <i>Fascículo Provincial Pichincha</i>, 0–7.</p> <p>Joseph, R. M., Hunter, A. L., Ray, D. W., &amp; Dixon, W. G. (2016). Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults : A systematic review. <i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i>, 46(March 2015), 133–141.</p>	
--	--	--

	<p><a href="https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.03.001">https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.03.001</a></p> <p>Newell-price, J. D. C., &amp; Auchus, R. J. (2022). 15 - Corteza suprarrenal. In <i>Williams. Tratado de endocrinología</i> (14th Editi). Elsevier España#241;a, S.L.U.</p> <p><a href="https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-851-8/00015-8">https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-851-8/00015-8</a></p> <p>Novoa, P. D. M., &amp; Vela, E. T. (2014a). Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia Suprarrenal En El Adulto. <i>Elseiver España, 61</i>(supl. 1), 1–35.</p> <p>Novoa, P. D. M., &amp; Vela, E. T. (2014b). Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuP ciencia suprarrenal en el adulto. <i>Endocrinología y Nutrición, 61</i>, 1–35.</p> <p>Ortega, Héctor; Lema, M. (2020). <i>Enfermedad de Addison secundaria a adrenalitis infecciosa por tuberculosis: reporte de caso clínico</i> (pp. 92–100).</p> <p>Pearse, J. M. S. (2004). Thomas Addison (1793–</p>	
--	---	--

	<p>1860). <i>Journal of the Royal Society of Medicine, Volume 97</i>, 297–300.</p> <p>Pulzer, A., Burger-Stritt, S., &amp; Hahner, S. (2016). Morbus Addison: Primäre Nebenniereninsuffizienz. <i>Internist, 57</i>(5), 457–469. <a href="https://doi.org/10.1007/s00108-016-0054-6">https://doi.org/10.1007/s00108-016-0054-6</a></p> <p>Reyes, J., Beltrán, E., &amp; Caballero, M. (2021). Enfermedad de Addison e Insuficiencia Adrenal Aguda: Presentación de un caso y revisión de la literatura. <i>Revista “Cuadernos,” 62</i>(1562–6776), 63–71.</p> <p>Reznik, Y., Barat, P., Bertherat, J., Bouvattier, C., Castinetti, F., Chabre, O., Chanson, P., Cortet, C., Delemer, B., Goichot, B., Gruson, D., Guignat, L., Proust-Lemoine, E., Sanson, M. L. R., Reynaud, R., Boustani, D. S., Simon, D., Tabarin, A., &amp; Zenaty, D. (2018). SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. <i>Annales d’Endocrinologie, 79</i>(1), 1–22. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.12.001">https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.12.001</a></p>	
--	--	--

	<p>Tucci, V., &amp; Sokari, T. (2014). The clinical manifestations, diagnosis, and treatment of adrenal emergencies. <i>Emergency Medicine Clinics of North America</i>, 32(2), 465–484.  <a href="https://doi.org/10.1016/j.emc.2014.01.006">https://doi.org/10.1016/j.emc.2014.01.006</a></p> <p>Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., &amp; Vandenbroucke, J. P. (2014). The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. <i>International Journal of Surgery</i>, 12(12), 1495–1499.  <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.07.013">https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.07.013</a></p> <p>Wang, P., &amp; Hao Chen Ku, C. (2007). Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Addison; ejemplos de su manejo clínico. <i>Revista Médica de La Universidad de Costa Rica</i>, 1(1), 36–52.  <a href="https://doi.org/10.15517/rmu.v1i1.7872">https://doi.org/10.15517/rmu.v1i1.7872</a></p> <p>Yamamoto, T. (2018). Latent adrenal insufficiency: Concept, clues to detection, and diagnosis. <i>Endocrine Practice</i>, 24(8), 746–755.  <a href="https://doi.org/10.4158/EP-2018-0114">https://doi.org/10.4158/EP-2018-0114</a></p>	
--	--	--

		<p>Yanase, T., Tajima, T., Katabami, T., Iwasaki, Y., &amp; Tanahashi, Y. (2016). Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis : a Japan Endocrine Society clinical practice guideline. <i>Endocrine Journal</i>, 63(1), 1–10. <a href="https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0242">https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0242</a></p>	
--	--	---	--



### 7.2.3.- Aprobación informe final CEISH



Quito, 18 de abril de 2023  
Oficio CEISH-241-2023

Señora Doctora  
**Natalia Analia Sarabia López**  
Estudiante del Posgrado de Medicina Interna  
Pontificia Universidad Católica del Ecuador

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS  
CEISH - PUCE

Estimada Dra. Sarabia:

En relación al informe final del proyecto: **CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA CLÍNICA Y BIOQUÍMICA DE LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA TRATADOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO EN EL PERÍODO JUNIO 2016- JUNIO 2022**, código EO-191-2022. Informe recibido el 30.03.2023.

Después de una deliberación por parte del Comité, se acordó que este informe final se encuentra **APROBADO**.

Con nuestra consideración y estima,  
En nombre del Comité de Ética de la Investigación en Seres **Humano**.



firmado digitalmente por:  
GALO ANTONIO  
SANCHEZ DEL HIERRO

**Galo Sánchez del Hierro, PhD**  
Presidente Comité de Ética de la Investigación en Seres **Humanos**  
Pontificia Universidad Católica del Ecuador.



**Dirección:** Avenida 12 de Octubre 1076 y Vicente Ramón Roca  
**Código postal:** 170525 / **Teléfono:** (593-2) 299 1700 Ext. 2917  
**Quito - Ecuador / [www.puce.edu.ec](http://www.puce.edu.ec)**

