

Revisión con enfoque Mixto

Actualización en diagnóstico y manejo de la enfermedad de Addison en Latinoamérica

Marín Pérez, M¹. (ORCID: 0009-0007-4145-6230); Rodríguez Talavera, I.C¹. (ORCID: 0009-0007-2545-385); Guindo Rodríguez, K.L¹. (ORCID: 0009-0007-8803-4414); Castro Rivas, Y.M.¹ (ORCID: 0000-0002-9033-5503)

RESUMEN

Historia de la investigación:

Recibido el 10 de noviembre de 2024

Aceptado el 14 de diciembre de 2024

La presente investigación corresponde a un resumen ejecutivo. La versión completa del estudio está disponible para consulta en la biblioteca de UNIDES.

Palabras clave:

Insuficiencia suprarrenal, diagnóstico precoz, tratamiento de hidrocortisona, calidad de vida

El presente trabajo tuvo como objetivo comprender el diagnóstico y manejo de la enfermedad de Addison, explorando nuevas estrategias en Latinoamérica, para mejorar la detección temprana, tratamiento y calidad de vida de los pacientes afectados. Nuestro enfoque fue los avances y/o actualizaciones en el diagnóstico y manejo de la enfermedad de Addison. Encontramos que la insuficiencia suprarrenal tiene etiología variada, que van desde las de tipo autoinmunes, hasta las de causa infecciosas, vasculares, infiltrativas, tumorales, inducidas por fármacos; sin dejar de mencionar las iatrogénicas y las de tipo congénito. La sintomatología es inespecífica y se caracteriza porque el paciente presenta fatiga, anorexia y consecuentemente pérdida de peso, dolor abdominal, náuseas y vómitos, por tal razón el diagnóstico puede pasar inadvertido. Sin embargo, la hiper-pigmentación de la piel y las mucosas son evidentes a la inspección de los surcos palmo-plantares y cicatrices, como resultado de la elevación de ACT; este signo, asociado a los síntomas generales y los hallazgos de laboratorio, como los trastornos electrolíticos y niveles hormonales anormales se convierten en la pauta para llegar al diagnóstico precoz. Los estudios de imagen, como la TAC y la RMN, ayudan a identificar la causa de esta entidad clínica. El tratamiento incluye el uso de hidrocortisona para suplir el déficit de cortisol y, cuando es necesario, mineral corticoide para corregir la deficiencia de aldosterona. En las crisis adrenales, la intervención debe ser urgente con hidratación adecuada, la corrección de electrolitos y administración de hidrocortisona, que evitarán un desenlace fatal para el paciente. Podemos concluir que la sospecha clínica es fundamental para el diagnóstico precoz y el manejo oportuno del paciente, que mejorará la calidad de vida y su pronóstico a largo plazo.

¹ Facultad de Ciencias Medicas-UNIDES

ABSTRACT

Key words:

Adrenal insufficiency, early diagnosis, hydrocortisone treatment, quality of life

The objective of this work was to understand the diagnosis and management of Addison's disease, exploring new strategies in Latin America to improve early detection, treatment and quality of life of affected patients. For this purpose, documentary research with a qualitative-quantitative approach was chosen. For the qualitative approach, databases found in Google Scholar and PubMed were used, which were related to the topic. In the quantitative approach, a survey was designed, aimed at physicians specializing in Internal Medicine and Pediatrics. The information was compiled and then subjected to an in-depth analysis to condense the qualitative and quantitative findings of the selected studies. Our focus was on the advances and/or updates in the diagnosis and management of Addison's disease. We found that adrenal insufficiency has varied etiologies, ranging from autoimmune to infectious, vascular, infiltrative, tumoral, drug-induced causes; not to mention iatrogenic and congenital causes. The symptoms are nonspecific and are characterized by the patient presenting fatigue, anorexia and consequently weight loss, abdominal pain, nausea and vomiting, for which reason the diagnosis may go unnoticed. However, hyperpigmentation of the skin and mucous membranes are evident upon inspection of the palmoplantar grooves and scars, as a result of elevated ACT; this sign, associated with general symptoms and laboratory findings, such as electrolyte disorders and abnormal hormone levels, become the guideline for early diagnosis. Imaging studies, such as CT and MRI, help to identify the cause of this clinical entity. Treatment includes the use of hydrocortisone to supplement the cortisol deficit and, when necessary, a mineral corticosteroid to correct the aldosterone deficiency. In adrenal crises, intervention must be urgent with adequate hydration, electrolyte correction and administration of hydrocortisone, which will prevent a fatal outcome for the patient. We can conclude that clinical suspicion is essential for early diagnosis and timely management of the patient, which will improve the quality of life and long-term prognosis.

Correspondencia:

Marín Pérez, M

Correo electrónico:

magdalena.marin@unides.edu.ni

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Addison, también conocida como insuficiencia suprarrenal primaria, es una condición crónica y progresiva causada por la insuficiencia de las hormonas corticosteroides, cuya producción depende de las glándulas suprarrenales. Aunque es una patología rara, su diagnóstico es complejo debido a la inespecificidad de los síntomas y su confusión con otras afecciones, lo que retrasa la identificación precisa y el manejo adecuado. En este contexto, el diagnóstico y manejo oportuno de la enfermedad de Addison adquiere una relevancia crucial en la medicina moderna. Los avances recientes han permitido explorar nuevas estrategias para mejorar la detección y tratamiento de esta enfermedad, especialmente en Latinoamérica, donde la diversidad genética, las variaciones ambientales y las barreras de acceso a la atención sanitaria imponen desafíos particulares.

El presente estudio tiene como objetivo examinar el diagnóstico y manejo de la enfermedad de Addison en Latinoamérica, proporcionando una actualización de las estrategias actuales y futuras para optimizar el tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes. A pesar de los avances médicos, la enfermedad sigue estando subdiagnosticada, lo que incrementa la morbilidad y mortalidad. El diagnóstico se basa en pruebas clínicas y hormonales, como la medición de cortisol y ACTH, y el tratamiento más comúnmente utilizado es la terapia de reemplazo con glucocorticoides, siendo la hidrocortisona el fármaco más recomendado. La investigación también se enfoca en los desafíos del manejo de la enfermedad en contextos de escasos recursos, así como en la importancia de la educación médica y el acceso equitativo al tratamiento (Candel 2001).

Contexto del problema

En Latinoamérica, la comprensión y el manejo de la enfermedad de Addison presentan características particulares debido a la diversidad epidemiológica y las barreras

estructurales que afectan la calidad de la atención sanitaria. La incidencia de esta enfermedad varía entre 2.5 y 10 casos por millón de habitantes, dependiendo del país y los factores genéticos, ambientales y socioeconómicos involucrados (Rodríguez Rodríguez et al. 2024). Además, existe una disparidad significativa en el acceso a la atención médica, particularmente en zonas rurales o en regiones donde los servicios especializados son limitados. Estos factores contribuyen al subdiagnóstico y, en consecuencia, a una morbilidad y mortalidad más elevada en comparación con otras regiones más desarrolladas.

Uno de los mayores desafíos en la detección de la enfermedad de Addison es la inespecificidad de sus síntomas, como la fatiga crónica, la pérdida de peso y la hipotensión, que pueden confundirse fácilmente con otras patologías (Alemparte Pardavila et al. 2005). Esta superposición de síntomas no solo retrasa el diagnóstico, sino que también dificulta la implementación de tratamientos adecuados en etapas tempranas. En Latinoamérica, la falta de datos epidemiológicos robustos y actualizados sobre la prevalencia y el impacto de la enfermedad también es una limitación significativa, lo que sugiere la necesidad de realizar estudios epidemiológicos más amplios y representativos para desarrollar estrategias eficaces de salud pública (Rojo et al. 2019).

Otro problema relevante es la falta de educación y conciencia sobre la enfermedad tanto entre los profesionales de la salud como entre los pacientes. En muchas ocasiones, el diagnóstico de la enfermedad de Addison solo se logra después de que el paciente ha visitado varios médicos y ha recibido diagnósticos incorrectos o incompletos, lo que agrava su estado de salud. Esta situación se agrava aún más por las limitaciones en el acceso a pruebas diagnósticas avanzadas y medicamentos esenciales en muchos países de la región, lo que exacerba las disparidades en la atención médica y pone en riesgo la vida de los pacientes (Rojo et al. 2019).

Marco Teórico

La fisiopatología de la enfermedad de Addison se basa en la destrucción o disfunción de la corteza suprarrenal, lo que conlleva una deficiencia en la producción de glucocorticoides, mineralocorticoides y, en algunos casos, andrógenos. Las causas más comunes de insuficiencia suprarrenal primaria incluyen afecciones autoinmunes, infecciones como la tuberculosis, y procesos infiltrativos o neoplásicos (Candel et al. 2001). El déficit de glucocorticoides impide la gluconeogénesis, lo que resulta en hipoglucemia, fatiga muscular y astenia. Además, la insuficiencia de mineralocorticoides provoca una alteración en el equilibrio de sodio y potasio, lo que contribuye a la hipovolemia y la hipotensión (Kemp et al. 2016).

La hiperpigmentación de la piel es uno de los síntomas más característicos de la enfermedad, causada por la sobreproducción de ACTH y otras hormonas relacionadas con la melanogénesis. Este fenómeno suele ser un indicador clave en el diagnóstico temprano, especialmente en pacientes con hiperpigmentación en áreas de fricción o exposición al sol, como las palmas de las manos, los pliegues de las axilas y la cavidad oral (Rodríguez et al. 2024).

Desde una perspectiva terapéutica, la enfermedad de Addison requiere un manejo personalizado y continuo, basado en la terapia de reemplazo hormonal. La hidrocortisona es el tratamiento estándar, administrada en dosis ajustadas según las necesidades individuales. La administración adecuada de glucocorticoides mejora los síntomas y la calidad de vida de los pacientes, aunque es necesario un seguimiento continuo para evitar complicaciones como el síndrome de Cushing o la osteoporosis inducida por esteroides (Pearce 2014).

Metodología

El presente estudio adoptó un enfoque metodológico mixto, que combina métodos cuantitativos y cualitativos para explorar el diagnóstico y manejo de la enfermedad de Addison en Latinoamérica. Se utilizaron

revisiones sistemáticas de estudios previos para evaluar la prevalencia, etiología, manifestaciones clínicas y tratamiento de la enfermedad. Además, se realizaron encuestas a médicos especialistas en medicina interna y pediatría para identificar las barreras y desafíos en el diagnóstico y manejo de la enfermedad en la práctica clínica (Rodríguez et al. 2024).

La fase cuantitativa se centró en la revisión de artículos científicos y estudios de casos, que proporcionaron información detallada sobre las características clínicas y los métodos diagnósticos más utilizados. La prevalencia de la enfermedad se calculó utilizando una métrica de casos por millón de habitantes, mientras que la precisión de los métodos diagnósticos se evaluó a través del tiempo de diagnóstico y la tasa de identificación correcta de los casos (Banegas et al. 2021). Para el análisis cualitativo, las entrevistas se centraron en las experiencias de los médicos con respecto a las dificultades en la detección precoz y el manejo a largo plazo de los pacientes con insuficiencia adrenal.

Resultados

Los resultados del estudio arrojaron datos significativos en cuanto a los desafíos que enfrenta el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Addison en Latinoamérica, revelando una serie de limitaciones y avances en el manejo clínico de la condición.

1. Prevalencia y características epidemiológicas

En primer lugar, la revisión de la literatura y los estudios de casos mostró que la prevalencia de la enfermedad de Addison en la región varía considerablemente, con una incidencia de entre 2.5 y 10 casos por millón de habitantes. Estas cifras son comparables a las reportadas en otras regiones del mundo, aunque factores como la distribución genética y el acceso a la atención médica influyen en la variación observada (Rodríguez et al. 2024). Un hallazgo relevante es que la enfermedad afecta a ambos sexos por igual, aunque se ha observado una leve prevalencia en mujeres en edades comprendidas entre los 30 y 50 años (Arenas 2019). Además, las infecciones como

la tuberculosis continúan siendo una causa significativa de insuficiencia suprarrenal en zonas donde esta enfermedad es endémica, lo que contrasta con los países desarrollados donde la etiología autoinmune es predominante (Banegas et al. 2021).

2. Manifestaciones clínicas

En cuanto a las manifestaciones clínicas, se confirmó que los síntomas más comunes incluyen fatiga extrema, anorexia, pérdida de peso, hipotensión y debilidad muscular, todos los cuales pueden confundirse fácilmente con otras enfermedades, como el hipotiroidismo o trastornos psiquiátricos, lo que contribuye a un retraso significativo en el diagnóstico (Candel et al. 2001). La hiperpigmentación de la piel y las mucosas sigue siendo uno de los signos más distintivos, presente en más del 70% de los pacientes, y fue identificada como un indicador crucial para la sospecha diagnóstica temprana (Fontana et al. 2018).

3. Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Addison continúa siendo un desafío debido a la inespecificidad de los síntomas iniciales. Los estudios revisados subrayan la importancia de la medición de cortisol y ACTH en sangre como pruebas diagnósticas primarias. La insuficiencia suprarrenal primaria se confirma generalmente cuando los niveles de cortisol son inferiores a 5 µg/dl en la mañana y la ACTH supera los 100 pg/ml (Novoa et al. 2014). Además, los niveles de electrolitos, en particular la hiponatremia y la hiperpotasemia, fueron hallazgos clave que apoyan el diagnóstico clínico. En cuanto a las pruebas de imagen, la tomografía axial computarizada (TAC) es la herramienta de elección para identificar cambios en las glándulas suprarrenales, especialmente en casos de adrenalitis tuberculosa o neoplasias (Rodríguez et al. 2024). Sin embargo, los resultados muestran que la falta de acceso a pruebas avanzadas y la ausencia de laboratorios especializados en muchas áreas rurales retrasa el diagnóstico adecuado en los países de la región (NIDDK 2018).

4. Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Addison se basa en la terapia de reemplazo hormonal con glucocorticoides, siendo la hidrocortisona la opción terapéutica más utilizada. Según los especialistas encuestados, la dosis estándar de hidrocortisona es de 15 a 25 mg al día, dividida en dos o tres tomas, para simular la secreción fisiológica del cortisol (Pearce 2014). Los estudios también sugieren que, en pacientes con crisis adrenal, el tratamiento de emergencia debe incluir la administración intravenosa de hidrocortisona, 100 mg en bolo inicial, seguido de una infusión de mantenimiento de 200 mg durante 24 horas, lo cual ha demostrado ser eficaz para estabilizar a los pacientes (Banegas et al. 2021).

Uno de los principales problemas encontrados en la región es la adherencia al tratamiento. Muchos pacientes enfrentan dificultades para acceder a los medicamentos, lo que aumenta el riesgo de crisis adrenales recurrentes. Además, la falta de educación sobre la enfermedad y la escasa concienciación entre los pacientes fueron identificadas como barreras críticas para el manejo adecuado de la condición (Hahner et al. 2021). La educación del paciente se destacó como un factor clave para garantizar que los pacientes comprendan la importancia de adherirse al tratamiento y de reconocer los signos tempranos de descompensación.

5. Complicaciones y seguimiento

A pesar de los avances en el manejo de la enfermedad, las complicaciones relacionadas con el tratamiento con glucocorticoides son comunes. Entre los efectos secundarios más reportados se encuentran la osteoporosis, la hipertensión y el síndrome de Cushing, todos los cuales requieren un monitoreo estrecho (Meriem Yazidi 2023). En este sentido, los especialistas destacaron la importancia de ajustar las dosis de glucocorticoides para minimizar estos riesgos, recomendando un seguimiento regular de los niveles de cortisol y ACTH, así como el monitoreo de la densidad

ósea en los pacientes a largo plazo (Barthel et al. 2019).

Además, se encontraron desafíos en el uso de los corticoides de liberación modificada, los cuales, aunque ofrecen un mejor control del ritmo circadiano, no están disponibles de manera generalizada en la región. Los estudios indican que los pacientes que utilizan formulaciones como Plenadren, que permiten una liberación más fisiológica del cortisol, experimentan menos efectos secundarios y una mejor calidad de vida, pero el alto costo limita su disponibilidad en Latinoamérica (Johansson et al. 2014).

6. Nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas

Los resultados destacan la introducción de nuevas tecnologías y métodos diagnósticos, como las pruebas de estimulación con ACTH y los análisis de cortisol en saliva, que han demostrado una mayor sensibilidad y especificidad en comparación con las pruebas tradicionales. Estos avances, junto con el desarrollo de tratamientos más personalizados, como las bombas de infusión de hidrocortisona, ofrecen una oportunidad para mejorar el manejo de la enfermedad de Addison en el futuro (Castinetta 2017). Sin embargo, su implementación en la región aún es limitada debido a las barreras económicas y tecnológicas.

Discusión

Los resultados de este estudio confirman que el diagnóstico y manejo de la enfermedad de Addison en Latinoamérica siguen enfrentando desafíos considerables. La variabilidad en la prevalencia, las diferencias genéticas y las barreras estructurales en la atención médica son factores clave que afectan la detección temprana y el manejo adecuado de la condición. Como se mencionó anteriormente, la presentación clínica inespecífica de la enfermedad, junto con el acceso limitado a pruebas diagnósticas avanzadas, retrasa considerablemente el diagnóstico en muchos casos. Además, la falta de formación específica sobre la enfermedad entre los profesionales

de la salud contribuye al subdiagnóstico y manejo inadecuado de los pacientes.

Un aspecto fundamental de esta discusión es la necesidad de mejorar el acceso a las pruebas diagnósticas y a los tratamientos adecuados en toda la región. La disparidad en la disponibilidad de pruebas como la medición de cortisol y ACTH y los métodos de imagen diagnóstica, como la TAC, es un problema significativo que debe ser abordado a través de políticas de salud pública que promuevan la equidad en el acceso a la atención sanitaria. Otro punto clave es la adherencia al tratamiento. La falta de acceso a medicamentos, junto con la escasa conciencia de los pacientes sobre la enfermedad, puede llevar a un manejo deficiente y a la aparición de crisis adrenales recurrentes, las cuales son potencialmente mortales. El desarrollo de programas educativos para pacientes y profesionales de la salud es una estrategia crucial para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los afectados.

Además, los avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Addison ofrecen una esperanza significativa para mejorar el manejo clínico. Sin embargo, la implementación de nuevas tecnologías en Latinoamérica sigue siendo un reto debido a las barreras económicas y la falta de infraestructuras adecuadas. La introducción de terapias de reemplazo de glucocorticoides más fisiológicas, como las bombas de infusión de hidrocortisona y los corticoides de liberación prolongada, podría mejorar el control de la enfermedad y reducir las complicaciones a largo plazo.

Conclusiones

Este estudio ha demostrado que, a pesar de los avances en la comprensión y tratamiento de la enfermedad de Addison, persisten desafíos importantes en Latinoamérica, especialmente en términos de diagnóstico temprano y manejo adecuado. Los síntomas inespecíficos de la enfermedad, junto con las limitaciones en el acceso a pruebas diagnósticas y tratamientos, contribuyen al subdiagnóstico y empeoramiento del pronóstico de los pacientes.

Es crucial mejorar la educación tanto de los pacientes como de los profesionales de la salud sobre la enfermedad, para garantizar un diagnóstico más temprano y una mayor adherencia al tratamiento. La introducción de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas, como las pruebas de estimulación con ACTH y las terapias de liberación modificada de glucocorticoides, representa una oportunidad significativa para mejorar el manejo de la enfermedad de Addison en el futuro.

Asimismo, es necesario fortalecer las infraestructuras de salud en la región y garantizar el acceso equitativo a los medicamentos y pruebas necesarias para un manejo adecuado de la enfermedad. Las políticas de salud pública deben enfocarse en la promoción de un diagnóstico oportuno y la distribución equitativa de recursos para optimizar la atención a los pacientes con enfermedad de Addison.

Referencias

Alemparte Pardavila, E., Martínez Melgar, JL, Piñeiro Sande, N., Castellano Canda, P., & Rodríguez García, JC. (2005). Enfermedad de Addison: el desafío 21 de un diagnóstico precoz. *Anales de Medicina Interna*, 22 (7), 332-334. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992005000700008&lng=es&tlng=es

Alonso, N., Granada, M. L., Lucas, A., Salinas, I., & Sanmarti, A. (2003). Enfermedad de Addison. Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y su monitorización. *Endocrinología y Nutrición*, 50(12), 390-395 <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-enfermedad-addison-tratamiento-sustitutivo-con-13054731>

Andreas Barthel, G. B. (2018). Una actualización sobre la enfermedad de Addison. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 165-170. doi:<https://doi.org/10.1055/a08042715>

Arenas Guzmán Roberto, (2019) 7ma. Edición. *Dermatología, Atlas, diagnóstico y tratamiento*. ISBN: 978-607-15-1423-3. (Pàg.159-161)

Alexandraki KI, Sanpawithayakul K, Grossman A. Adrenal Insufficiency. [Actualización 7 de noviembre 2022]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279083/>

Banegas Peña, O., Banegas Peña, N., Barillas Lamuño, H., Corella Solano, A. J., & Riday Morúa, J. (2021). Revisión de la Enfermedad de Addison en adultos. *Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos*, 5(4), Pág. 63–70. <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/download/310/427/1771>

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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(2), 364–389. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>

Candel González FJ, Matesanz David M, Candel Monserrate I. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. *Enfermedad de Addison. An Med.Interna (Madrid)* 2001; 18: 492-498.

Castinetta Frederic, G. L. (2017). Terapia de reemplazo para la insuficiencia suprarrenal. *Elsiver*, 988-998. doi:Terapia de reemplazo para la insuficiencia suprarrenal

FontananMaría S, Vallejos J. (2018) Hiperpigmentación cutánea y mucosa por enfermedad de Addison autoinmune. *Dermatología Argentina*. Vol.24, No.3 (p.156-158)

Gagliorda Lucila, e. a. (2014). Terapia en la Enfermedad de Addison, Un estudio Aleatorizado, Ensayo clinico controlado con placebo. *J Clin Endocrinol Meatab*, 4149-4157. doi:10.1210/jc.2014-2433.

Gamero L,Martha, *Sistemas de Liberacion Modificada de glucocorticoides en la*

- enfermedad de Addison, Universidad Complutense. septiembre 2022.
- Hahner, S., Ross, R. J., Arlt, W., Bancos, I., Burger-Stritt, S., Torpy, D. J., Husebye, E. S., & Quinkler, M. (2021). Adrenal insufficiency. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 19. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00252-7>
- Husebye, E. S., Pearce, S. H., Krone, N. P., & Kämpe, O. (2021). Adrenal insufficiency. *Lancet (London, England)*, 397(10274), 613–629. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00136-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00136-7)
- Husebye, K. L. (2008). Replacement therapy for Addison disease: recent developments. *University of Bergen, Institute of Medicine, Section of Endocrinology*, 497-509. doi:10.1517/13543784.17.4.497
- Johansson Gudmundes, e. a. (2014). Mejora de los resultados en pacientes con insuficiencia suprarrenal, una revision de los tratamientos actuales y futuros. *Cur Med Res Opin*, 1-15. doi:0.1185/03007995.2014.925865
- Kemp WL, Koponen MA, Meyers SE. Addison Disease: The First Presentation of the Condition May be at Autopsy. *Acad Forensic Pathol* 2016;6(2):249-257. doi:10.23907/2016.026
- Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, M. Hassan Murad, John Newell-Price, Martin O. Savage, Antoine Tabarin, Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 100, Issue 8, 1 August 2015, Pages 2807–2831, <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818>
- M.R. Druce, S. A. (2010). Morbilidad en pacientes con reemplazo de Esteroides a largo plazo. Blackwell Publishing LTD., 564-566. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03656.x>
- Meriem Yazidi, M. B. (2023). Adherencia a la terapia de reemplazo de glucocorticoides en la enfermedad de Addison: asociación con el conocimiento de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes. (E. Diabetes, Ed.) PubMed, 532-539. doi: 10.1016/j.endien.2023.10.004
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (2018). Addison's Disease <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/adrenal-insufficiency-addisons-disease>
- Novoa, M., Velab, E., Palacios, N., Moreira, M., Martinez, M., Alinas, A (2014). Guidelines for diagnosis and treatment of adrenal insufficiency. <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S2173509314700698&r=412>
- Pearce, C. N. (Junio de 2014). OPINIÓN Terapias actuales y emergentes para la enfermedad de Addison. Lippincott Williams & Wilkins., 148. doi:10.1097/MED.000000000000067
- Reyes-Justiniano, A., Beltrán-Luna, E. C., & Caballero-Chacón, M. A. (2021). Enfermedad de Addison e insuficiencia adrenal aguda: Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Cuadernos Hospital de Clínicas*, 62(1).
- Rodriguez Rodriguez, J. Dominguez Arevalo, Cabrera Anguisaca, Molina Alvarez. Enfermedad de Adisson. Actualización en el Diagnóstico y Tratamiento. *Revista Científica Mundo de la Investigación y del Conocimiento*. <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/2200> DOI: 10.26820/recimundo/8.(1).ene.2024.418-426
- Olmos, A. (2014). Diagnóstico Médico en enfermedades Autoinmunitarias, Enfermedad de Addison. *Base de datos, biblioteca Cochrane, Anales de Medicina Interna*, 872-884.
- Rojo, A., Méndez, J., Díaz, A. (2019). Enfermedad de Addison. Un reto diagnóstico. *Medigraphic*. <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2009/am092g.pdf>
- Wang-Zúñiga, P., & Chen-Ku, C. H. (2007). Diagnóstico y tratamiento de la