

Enfermedad de Addison secundario a Tuberculosis: Reporte de un caso

Addison's disease secondary to tuberculosis: A case report

Juvenal Juan Yahuita Quisbert ¹, Eligio Copari-Vargas ², Génesis Astrid Marca Chuquimia ³.

Resumen

La Enfermedad de Addison o insuficiencia suprarrenal primaria debida a tuberculosis es una entidad con prevalencia importante en países como el nuestro, Bolivia, aunque no se cuenta con estadísticas porque es poco frecuente en países desarrollados. Esta patología afecta el medio interno en su conjunto, debido a que presenta repercusión metabólica, hemodinámica, gastrointestinal y renal. Se presenta el caso de un paciente masculino de 32 años de edad, que acudió al servicio de emergencias presentando náuseas, vómitos, hipotensión e hiperpigmentación cutánea a predominio de pliegues palmares, clínica con poca respuesta al tratamiento, por lo que, posteriormente, durante su internación de sala de Medicina Interna, se estudió íntegramente el caso, utilizando los medios disponibles en nuestro medio, para llegar al diagnóstico definitivo. Es importante resaltar que esta enfermedad continúa siendo un reto diagnóstico, pese a la variedad de manifestaciones clínicas, la determinación de la etiología aún es un desafío.

Abstract

Addison's disease or primary adrenal insufficiency due to tuberculosis is an entity with significant prevalence in countries like ours, although statistics are not available, because it is rare in developed countries. This pathology affects the internal environment as a whole, because it presents metabolic, hemodynamic, gastrointestinal and renal repercussions.

We present the case of a 32-year-old male patient, who came to the Emergency Service presenting nausea, vomiting, hypotension and skin hyperpigmentation, predominantly palmar folds, a clinic with little response to treatment, so, later, during his admission to the Internal Medicine ward, the case was studied in its entirety, using the means available in our setting to reach the definitive diagnosis. It is important to highlight that this disease continues to be a diagnostic challenge, despite the variety of clinical manifestations, the determination of the etiology is still a challenge.

Palabras clave:

Enfermedad de Addison, tuberculosis endocrina, insuficiencia suprarrenal, glucocorticoides.

Keywords:

Addison Disease, adrenal insufficiency, tuberculosis endocrine, glucocorticoids.

INTRODUCCIÓN

Las glándulas suprarrenales (GS) se dividen anatómicamente en médula y corteza, esta última, sintetiza a través de la capa fascicular glucocorticoides, donde el cortisol es el de mayor importancia; y a través de la capa glomerular, sintetiza mineralocorticoides, donde la aldosterona es la de mayor relevancia fisiológica. Lo antes explicado tiene relevancia, debido a que, en la insuficiencia suprarrenal primaria (ISP) existe un déficit de las hormonas mencionadas, por daño directo de la corteza suprarrenal.¹

La Enfermedad de Addison (EA) descrita por primera vez en 1855 por sir Thomas Addison, en su artículo Sobre lo constitucional y efectos locales de la enfermedad de las cápsulas suprarrenales,² siendo de mayor prevalencia secundaria a tuberculosis diseminada. La descripción de los síntomas: fatiga, pérdida de peso, irritabilidad abdominal e

hiperpigmentación cutánea; actualmente se mantienen vigentes por la precisión y fluidez de su descripción para el diagnóstico.³ Sin embargo, aún es un desafío diagnóstico por la lenta progresión e inespecificidad de los síntomas.³

La destrucción suprarrenal puede ser aguda, de etiología: hemorragia, infarto, trombosis, infección meningocócica asociada al Síndrome de Waterhouse-Friderichsen, sepsis, coagulopatía, tratamiento con warfarina y síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos.⁴ La destrucción en enfermedad crónica incluye: adenitis autoinmune, neoplasias primarias o metástasis, procesos infiltrativos como amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis e infección micótica, citomegalovirus o *Mycobacterium tuberculosis*.⁴⁻⁵

Hasta la primera mitad del siglo XX, la infección por tuberculosis fue la primera causa de ISP, en la actualidad prevalece la etiología autoinmune en países

¹ Médico Especialista en Medicina Interna. Médico Internista de la Unidad de Medicina Interna I - Pabellón Italia, Hospital de Clínicas Universitario, La Paz - Bolivia. Docente Titular Emérito de la Cátedra de Medicina Interna I, Departamento Facultativo de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés UMSA, La Paz - Bolivia.

² Médico Residente de Tercer Año de la Especialidad de Medicina Interna, Hospital de Clínicas Universitario, La Paz - Bolivia.

³ Médico Residente de Tercer Año de la Especialidad de Medicina Interna, Hospital de Clínicas Universitario, La Paz - Bolivia.

Correspondencia a:

Génesis Astrid Marca Chuquimia

E-Mail:

genmarca@gmail.com

Telf. y Celular:

+591 73714880

Recibido:

29 de mayo de 2020

Aceptado:

25 de agosto de 2020

scientifica.umsa.bo

Fuente de Financiamiento

Autofinanciado

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la realización de este manuscrito.

desarrollados.⁶⁻⁷ Sin embargo, en India se describió que el 47% de los casos era por infección tuberculosa,⁸ lo que sugiere lo mismo en países en desarrollo como el nuestro. No existe registro en Latinoamérica que permita establecer la prevalencia de ISP por *Mycobacterium tuberculosis*.⁹⁻¹⁰

Si bien las manifestaciones clínicas son comunes e inespecíficas, puede encontrarse:¹¹⁻¹²

- Fatiga (84 – 95 %).
- Pérdida de peso (66 – 76 %)11; entre 2 a 15 kg principalmente por anorexia y deshidratación.¹³
- Alteraciones gastrointestinales; náuseas, vómitos, dolor abdominal (49 – 62 %). El vómito y dolor abdominal generalmente anuncian una crisis suprarrenal. La pérdida de líquido por vómito o diarrea puede precipitar la crisis.

Algunas manifestaciones más específicas son:¹¹

- Hiperpigmentación cutánea marrón (41 – 74 %), debido al aumento de la producción de proopiomelanocortina, prohormona de la que se escinde la corticotropina (ACTH) y hormona estimulante de melanocitos (MSH). La elevación de MSH induce incremento de la síntesis de melanina, causando hiperpigmentación generalizada.^{13,14}
- Hipotensión postural (55 – 68 %), por deficiencia de mineralocorticoides.
- Musculo esquelético: frecuentemente mialgia difusa, artralgia y contracturas de flexión de las piernas que remiten a administración de glucocorticoides.^{15,16}
- Otros síntomas más infrecuentes pero descritas son: paraplejía espástica, parálisis simétrica ascendente, calcificaciones del cartílago auricular¹⁷⁻¹⁸ y el signo de Rogoff, que es el dolor en el ángulo costovertebral sin causa aparente.¹⁹

El diagnóstico depende de la demostración de niveles bajos cortisol y falta de respuesta ante estímulos.¹

La mayoría de las pruebas de laboratorio usan cortisol sérico total como medida de diagnóstico, por tanto, en su interpretación debe tomarse en cuenta anomalías de la globulina fijadora de cortisol (CBG) o albúmina; se incrementa su concentración en embarazo, estrógenos orales o hipertiroidismo y disminuye en cirrosis hepática, síndrome nefrótico, hipotiroidismo o sepsis; ambos no implican disfunción suprarrenal⁹⁻¹¹, tomando en cuenta que el 90% del cortisol sérico circula enlazado a proteínas plasmáticas y el 10% libre, constituyendo la fracción biológicamente activa.^{1-20,21}

En condiciones fisiológicas, la concentración es más alta temprano en la mañana (6 a.m.), entre 10 a 20 ug/dL, que en otros momentos del día. Un valor <3 ug/dL es diagnóstico, mientras que el valor >18 ug/dl (500 nmol/L) excluyen IS. Valores intermedios requieren prueba de estímulo.¹⁻²²⁻²³

La medición de concentración de cortisol salival matutino es sencillo e inruento, no se ve afectado por variaciones de CBG, sólo muestra cortisol libre y su concentración a las 8 a.m. tiene buena correlación con el cortisol sérico, sin embargo, no se ha validado su uso como única prueba de diagnóstico.¹

La excreción basal de cortisol en orina en pacientes con insuficiencia suprarrenal grave es baja en pacientes con ISP, sin embargo, puede encontrarse normal hasta en 20 % de estos pacientes, por lo tanto, no tiene utilidad diagnóstica.¹

Pruebas de estímulo de secreción de cortisol se realiza en todos los casos de sospecha sin diagnóstico confirmado.¹

La prueba de estímulo con dosis estándar de ACTH sintética es la prueba más útil, sin riesgo para el paciente. Se administra 250 ug en bolo intravenoso o intramuscular de ACTH sintética. El aumento de cortisol a los 30 – 60 minutos mayor a 20 ug/dL 26-30-32 excluye el diagnóstico de ISP. También se puede realizar la prueba de hipoglucemia insulínica, pero se desaconseja por alto riesgo de hipoglucemia grave.¹⁻²⁴⁻²⁵⁻²⁶

La determinación de ACTH permite establecer el origen de la IS. La prueba debe realizarse entre las 8 a 9 de la mañana, niveles bajos de cortisol y ACTH elevada confirma el origen primario. Valores bajos o inapropiadamente normales de ACTH sugieren déficit secundario.¹

La cuantificación de la actividad de renina plasmática está aumentada en ISP por a la disminución de aldosterona.¹

Estimulación prolongada con ACTH. Se aplica para diferenciar la alteración primaria de la secundaria o terciaria. En ISP no existe respuesta a la ACTH por parte de las GS, mientras que en la secundaria y terciaria existe respuesta después de períodos más prolongados.

La elevación de la actividad de renina, asociada a aldosterona normal o baja, es la primera manifestación, sugiere daño en la capa glomerular. La respuesta alterada en la secreción de cortisol ante estímulo con ACTH es la segunda manifestación en ser detectada. El aumento en la secreción de ACTH y niveles bajos de cortisol basales son hallazgos tardíos, este último sugiere destrucción total de la GS.¹

En exámenes de laboratorio se observa alteraciones orientativas como:

- Hiponatremia (70 – 80 %).²⁷ Puede presentarse en los casos de origen primario y secundario; el déficit de glucocorticoides se acompaña con un aumento en la secreción de hormona antidiurética (ADH) originando un cuadro de síndrome de secreción inadecuada de ADH.¹
- Hiperkalemia (30 – 40 %) ²⁷
- Anemia (11 – 15 %) ²⁷
- Hipoglucemia ²⁷
- El hemograma con leucocitosis con eosinofilia, linfocitosis relativa, neutropenia.¹

Las alteraciones electrocardiográficas más frecuentes son: ondas T planas o invertidas, bradicardia sinusal, intervalo QT prolongado y bajo voltaje. Puede haber bloqueo AV de primer grado en el 20 % de los pacientes.²⁸

Los cambios debidos a hiperpotasemia son infrecuentes, siendo más frecuente ondas T altas, picudas y asimétricas, evidenciables en las crisis addisonianas.⁴⁻²⁸

En la tomografía abdominopélvica en caso de patología tuberculosa activa o adquirida recientemente (<2 años) se observa agrandamiento de la glándula bilateral no calcificado. En enfermedad inactiva la calcificación y atrofia son la norma. En caso de que estén agrandados o calcificados sugiere infección, hemorragia o metástasis, la ausencia de estas características no excluye tuberculosis.²⁹⁻³⁰⁻³¹

El estudio histopatológico de la afectación suprarrenal es la evidencia más fidedigna de tuberculosis. La aspiración con aguja guiada por tomografía es el método de elección. La biopsia suprarrenal no es necesaria en paciente con tuberculosis con agrandamiento suprarrenal bilateral.²⁹

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente masculino de 32 años de edad, procedente y residente de la provincia Murillo de la ciudad de La Paz, Bolivia. No refiere antecedentes patológicos de relevancia. Recibió vacunación BCG al año de edad. Habito enólico ocasional, no refiere consumo de sustancias tóxicas, fármacos ni alergias, COMBE (-). Realizo servicio militar el año 2005 en condiciones de hacinamiento.

Cuadro clínico de 6 meses de evolución caracterizado por: pérdida de peso 8 kilogramos, astenia, adinamia y anorexia. Posteriormente presentó hiperpigmentación progresiva, difusa y homogénea en cara y pliegues cutáneos de ambas de manos. (Figura 1)



Figura 1. Cara palmar de ambas manos. Hiperpigmentación de pliegues.

Hace un mes presentó náuseas y vómitos de contenido gastroalimenticio por lo que fue internado en Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés. Los síntomas remitieron al tratamiento con remisión del cuadro. Se realizaron estudios complementarios. Al descartar patología gastrointestinal primaria fue dado de alta con indicación de control por consulta externa. Posteriormente acudió por persistencia de los síntomas y datos clínicos de deshidratación severa, hipoglucemia, hipotensión, por lo que fue referido a la unidad de Emergencias del Hospital de Clínicas Universitario, donde se realizó estabilización del cuadro. Dos días después es trasladado a la unidad de Medicina I del Hospital de Clínicas.

Exploración física de ingreso: presión arterial brazo derecho en decúbito dorsal: 60/30 mmHg, presión arterial media: 40 mmHg, frecuencia cardiaca: 100 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 26 respiraciones por minuto, afebril, peso 53 kg, talla 1,66 cm, índice de masa corporal (IMC) 19,2 kg/m², palidez cutánea +, hipoactivo, enoftalmos bilateral, piel y mucosas secas, con hiperpigmentación en cara y pliegues de ambas manos, cefalea de leve intensidad a la movilización. Resto del examen físico sin particularidades.

Exámenes complementarios de ingreso: Hemograma: hemoglobina 16,9 g/dl, hematocrito 53 %, leucocitos 6 100/mm³, segmentados 50 %, linfocitos 43 %, eosinófilos 1 %. Velocidad de eritrosedimentación 5 mm la primera hora. Bioquímica sanguínea: glucemia 49,5 mg/dL, creatinina 2,1 mg/dL, urea 58,1 mg/dL, NUS 27,1 mg/dL, bilirrubina directa 0,5 mg/dL, bilirrubina indirecta 1,2 mg/dL, bilirrubina total 1,7 mg/dL, tiempo de protrombina 13 s, actividad 85%, sodio 121 mmol/L, potasio 6,4 mmol/L cloro 90 mmol/L. Radiografía posteroanterior de tórax sin alteraciones.

Durante su internación en sala se realizó: ACTH sérico 606 pg/mL (0-46), cortisol plasmático A.M. 3,4 ug/dL (5- 25), cortisol plasmático P.M. 4 ug/dL, (2,5-12,5). Hormona tiroestimulante ultrasensible (TSHus) 2.4 uUI/mL (0,4-4.0), T4 libre 1.2 ng/dL (Adultos: 0.89-1.76), T4 total 11,6 ng/dL (Adultos: 5.2-12.5), T3 81 ng/dL (Adultos 81-178). Electrolitos en orina: sodio: 209 mEq/24 h (75-200), potasio 30,5 mEq/24h (26-123), cloro 241 mEq/24h (110-250). Control de electrolitos séricos: sodio 137 mmol/L, potasio 4,4 mmol/L cloro 103 mmol/L. Creatinina 1,2 mg/dL, urea 25,4 mg/dL, NUS 11,8 mg/dL. Serología virus hepatitis B y C no reactivos, VIH no reactivo. Electrocardiograma de reposo (Figura 2), TAC de abdomen y pelvis con contraste. (Figura 3)

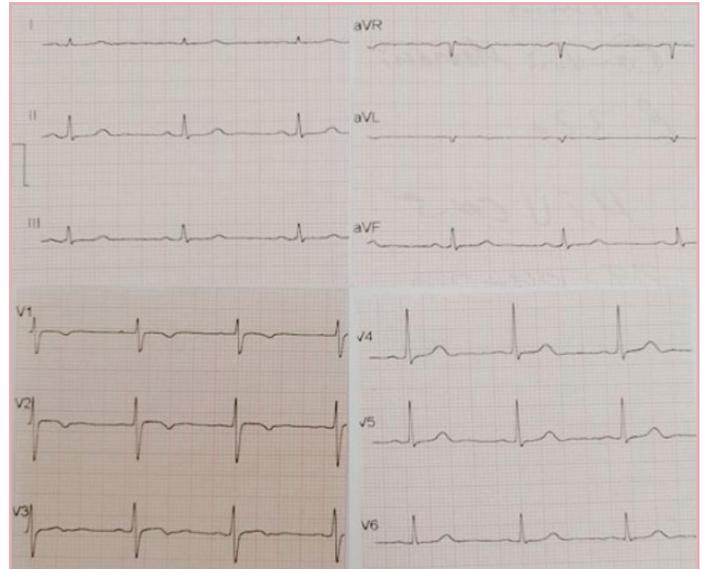


Figura 2. Electrocardiograma de reposo. Interpretación: ritmo sinusal, frecuencia 62,5 latidos por minuto, eje +80 grados, intervalo QT 0.32 s, QT corregido 0,39 s. Se observa trastorno del medio conductor 10 mm en derivaciones frontales bipolares. Onda T negativa en V2-V3, disminuida en voltaje en derivaciones frontales.

Tratamiento: Se realizó corrección del desequilibrio hidroelectrolítico inicialmente 20 mL/kg luego 2000 mL/ día y 300 mEq sodio/día, solución glucosada 10% 1000 ml/día hasta la obtención de los resultados de ACTH y cortisol además de electrolitos en orina. Llegando al control de electrolitos séricos sodio 133 mmol/L, potasio 4,4 mmol/L, cloro 105 mmol/L, glucemia 84 mg/dL, creatinina 1,2 mg/dL, remisión total de signos y síntomas, presión arterial de 100/60 mmHg en decúbito dorsal, volumen urinario 1,1 mL/kg/h.

Luego de recabar resultados, se concluyó en ISP secundaria a tuberculosis, se administró hidrocortisona 100 mg/24 horas durante 3 días, luego dosis de sustitución con prednisona 5 mg AM y 2,5 mg PM suspendiéndose la hidratación endovenosa con último control de laboratorio: sodio 132 mmol/L, potasio 3,6 mmol/L cloro 101 mmol/L, además de glucemia 109,6 mg/dL, creatinina 1,2 mg/dL, urea 19,5 mg/dL, NUS 91 mg/dL. Se interconsultó con Infectología e indicó tratamiento antituberculoso: rifampicina/isoniacida, etambutol y pirazinamida a dosis kilo de peso.

Luego de quince días de internación, refirió remisión de síntomas, evolución favorable, y asintomático. El tratamiento instaurado se mantuvo posterior a la externación.

DISCUSIÓN

El presente caso, muestra aspectos cardinales de la insuficiencia y crisis



Figura 3. Tomografía abdominopélvica con contraste. Glándulas suprarrenales: ambos aumentados de tamaño, aspecto quístico, pared delgada mejor visible en fase tardía, contenido algo denso 27 UH, sin realce postcontraste. Derecho 39x21 mm, izquierdo 31x21 mm; concluye en: aumento de tamaño de aspecto quístico de ambas glándulas suprarrenales, considerar tuberculosis.

suprarrenal, las características sobresalientes fueron: fatiga y pérdida de peso de larga evolución, seguidos de compromiso gastrointestinal provocando deshidratación severa con compromiso hemodinámico;³² motivos de ingreso a la unidad de emergencias, donde se evidenció la hiperpigmentación cutánea. Dadas las características del cuadro, se tuvo alta sospecha de EA.

El proceso diagnóstico, partió de la fuerte sospecha clínica basada en signos y síntomas descritos, alteración de la calidad de vida de manera integral;³³ además de resultados de laboratorio destacando: hiponatremia, hiperkalemia, hipoglucemia y lesión renal aguda secundaria a deshidratación, sugerente de EA por lo que se determinó cortisol sérico matutino como un marcador sensible pero poco específico; hallándose disminuido, y el valor ACTH sérica; hallándose elevada, todo en concordancia con ISP.³⁴ Ante el diagnóstico de EA, se procedió a determinar la etiología, infecciosa con alta sospecha de tuberculosis por la alta prevalencia sin descartar las demás como VIH,³⁵ descartada con prueba de serología. Para el primer diagnóstico no se realizó prueba de tuberculina por haber recibido vacuna BCG,

aunque no contaba con otras manifestaciones clínicas salvo las gastrointestinales que persistieron ante tratamiento; estas dirigieron el estudio previamente se realizó endoscopia digestiva alta sin hallazgos patológicos, posteriormente se realizó tomografía abdomen y pelvis con contraste: ambas GS presentaban aumento de tamaño, con aspecto quístico, altamente sugerentes de tuberculosis,³⁷ por lo que se dirigió hacia este diagnóstico. También, se realizó un electrocardiograma de reposo, destaca; tendencia a bradicardia sinusal, onda T negativa en V2-V3, con disminución en el voltaje de derivaciones frontales, intervalo Q-T prolongado, trastornos similares a los descritos a EA.²⁸⁻³⁶

El comportamiento clínico, laboratorio e imagenológico es similar al de varios casos revisados,³⁷ por lo que es de vital realizar una buena historia clínica, exploración física y pruebas de laboratorio dirigidas, para lograr una rápida y adecuada identificación de la alteración.

Siguiendo las recomendaciones para el tratamiento; el objetivo de la terapia sustitutiva con glucocorticoides es reproducir la secreción endógena de cortisol. La primera elección es hidrocortisona 15 a 20 mg/día en 2-3 dosis; dos terceras partes matutino y una tercera parte en la tarde para simular el ritmo circadiano de producción de cortisol misma que se trató de emular en el servicio de emergencias ante la crisis misma que lleva a menor morbimortalidad.¹⁻³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰

Otros corticoides alternativos como dexametasona (0,25 a 0,75 mg/día) o prednisona (2,5 a 7,5 mg/día)¹ fue este último el tratamiento de mantenimiento en sala de internación y al alta hospitalaria, además, se inició tratamiento antituberculoso con fármacos de primera línea a dosis kilo peso.

La evolución fue favorable, observándose disminución de la intensidad de los síntomas de ingreso, sobretodo debilidad muscular y síntomas gastrointestinales, que eran la principal molestia referida, además de la hipotensión y valores de laboratorio.

Una combinación de síntomas clínicos, resultados de laboratorio y de imagen, son útiles para establecer un diagnóstico final. En nuestro medio, debe descartarse la etiología tuberculosa como causa principal de la ISP manifiesta. La biopsia con aguja fina realizada por vía percutánea mediante ultrasonografía o tomografía ha sido tradicionalmente la modalidad de elección para el muestreo de las GS, produce muestras no diagnósticas en hasta el 14% de pacientes,⁴¹ no se realiza de manera rutinaria, por lo que la experiencia clínica es fundamental en el diagnóstico y tratamiento.

La ISP secundaria a tuberculosis es una entidad rara a nivel mundial, pero trascendental en nuestro medio, los síntomas son manifiestos si más del 90% de las GS son afectadas con necrosis caseosa, por lo que debe identificarse tempranamente y tratarse de manera rápida porque el daño funcional es irreversible luego del tratamiento.¹⁻¹⁰⁻⁴²

REFERENCIAS

1. Fernández E, Bernabeu I, Guillín C, Casanueva F. Enfermedades de las glándulas adrenales. Insuficiencia suprarrenal primaria. Medicine [Internet]. 2016 [citado el 23 de abril de 2020]; 12(14): 775-780. Disponible en: DOI: 10.1016/j.med.2016.06.010.
2. Keele, KD. Addison on the 'Supra-Renal Capsules' - On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-renal Capsules, by Thomas Addison, first published in London, 1855. Reprinted in facsimile, 1968, by Dawsons of Pall Mall. Medical History. Cambridge University Press. [Internet]. 1969 [citado el 10 de abril de 2020]; 13(2): 195-202. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b4183>.

3. Bishop PMF. The history of the discovery of Addison's disease. *Proc R Soc Med* [Internet]. 1950 [citado el 13 de abril de 2020]; 43(1): 35-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2081266/>.
4. Nieman L. Corteza suprarrenal. En: Goldman L, Schafer A, editores. *Goldman-Cecil Tratado de Medicina Interna*. Vol 2. 25ta ed España: Elsevier; 2017. p.1514-1521
5. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 [citado el 2 de abril de 2020]; 335(16): 1206-12. Disponible en: DOI: 10.1056/NEJM199610173351607.
6. Bensing S, Hulting A, Husebye ES, Kämpe O, Løvås K. Management of Endocrine Disease: Epidemiology, Quality of Life and Complications of Primary Adrenal Insufficiency: A Review. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2016 [citado el 22 de abril de 2020]; 175(3): 107-116. Disponible en: doi: 10.1530/EJE-15-1242.
7. Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet*. [Internet]. 2014 [citado el 20 de abril de 2020]; 383(9935): 2152-2159. Disponible en: doi: 10.1016/S0140-6736(13)61684-0.
8. Agarwal G, Bhatia E, Pandey R, Jain SK. Clinical profile and prognosis of Addison's disease in India. *Natl Med J India*. [Internet]. 2001 [citado el 11 de abril de 2020]; 14(1): 23-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11242694>.
9. Pérez MA, Naranjo J, Millán HA, Luna FA, Flórez A. Tuberculosis adrenal en un paciente inmunocompetente: reporte de un caso. *Revista ACE* [Internet]. 2018 [citado el 3 de abril de 2020]; 5(3): 45-48. Disponible en: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/435/579>
10. Lam KY, Lo CY. A critical examination of adrenal tuberculosis and a 28-year autopsy experience of active tuberculosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2001 [citado el 11 de abril de 2020]; 54(5): 633-639. Disponible en: doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01266.x.
11. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and Management of Adrenal Insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2015 [citado el 12 de abril de 2020]; 3(3): 216-226. Disponible en: 3(3):216-26. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70142-1.
12. Mitchell AL, Pearce SH. Autoimmune Addison Disease: Pathophysiology and Genetic Complexity. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2012 [citado el 15 de abril de 2020]; 8(5):306-16. Disponible en: doi: 10.1038/nrendo.2011.245.
13. Dunlop D. Eighty-six cases of Addison's Disease. *Br Med J* [Internet]. 1963 [citado el 16 de abril de 2020]; 2(5362):887-891. Disponible en: doi: 10.1136/bmj.2.5362.887.
14. Irvine WJ, Barnes EW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1972 [citado el 16 de abril de 2020]; 1(2): 549-594. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0300-595X\(72\)80030-6](https://doi.org/10.1016/S0300-595X(72)80030-6).
15. Ebinger G, Six R, Bruylant M, Somers G. Flexion Contractures: A Forgotten Symptom in Addison's Disease and Hypopituitarism. *Lancet* [Internet]. 1986 [citado el 17 de abril de 2020]; 2(8511):858. Disponible en: DOI: 10.1016/s0140-6736(86)92887-4.
16. Shapiro MS, Trebich C, Shilo L, Shenkman L. Myalgias and Muscle Contractures as the Presenting Signs of Addison's Disease. *Postgrad Med J* [Internet]. 1988 [citado el 18 de abril de 2020]; 64(749):222-223. Disponible en: doi: 10.1136/pgmj.64.749.222.
17. Kannan CR. The Addison's disease in the adrenal gland. Ed. *Plenum Medica* 1988: Chicago: Springer; 1943.
18. Agut MA, Agulles MJ, Ferrer A, Ramos MJ, del Campo J, Viel JM, et al. Calcificación de los cartílagos auriculares en un paciente con insuficiencia suprarrenal: aportación de un caso nuevo. *Ann Med Intern Ed. Spa* [Internet]. 1997 [citado el 18 de abril de 2020]; 14: 105-106.
19. Calvo J, Perell A, Lacruz R, et al. Calcificación de los cartílagos auriculares en un paciente con insuficiencia suprarrenal: aportación de un caso y revisión de la literatura. *Ann Med Intern Ed. Spa* [Internet]. 1994 [citado el 18 de abril de 2020]; 11:496-498.
20. Galbois A, Rudler M, Massard J, et al. Assessment of Adrenal Function in Cirrhotic Patients: Salivary Cortisol Should Be Preferred. *J Hepatol* [Internet]. 2010; [citado el 19 de abril de 2020]; 12(14): 839-845. Disponible en: doi: 10.1016/j.jhep.2010.01.026.
21. Klose M, Lange M, Rasmussen AK, et al. Factors Influencing the Adrenocorticotropin Test: Role of Contemporary Cortisol Assays, Body Composition, and Oral Contraceptive Agents. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 [citado el 22 de abril de 2020]; 92(4):1326-1333. Disponible en: doi: 10.1210/jc.2006-1791.
22. Hägg E, Asplund K, Lithner F. Value of Basal Plasma Cortisol Assays in the Assessment of Pituitary-Adrenal Insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1987 [citado el 23 de abril de 2020]; 26(2):221-226. Disponible en: doi: 10.1111/j.1365-2265.1987.tb00780.x.
23. Finucane FM, Liew A, Thornton E, et al. Clinical Insights Into the Safety and Utility of the Insulin Tolerance Test (ITT) in the Assessment of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2008 [citado el 25 de abril de 2020]; 69(4):603-607. Disponible en: doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03240.x.
24. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, et al. Adrenocorticotropin Stimulation Test: Effects of Basal Cortisol Level, Time of Day, and Suggested New Sensitive Low Dose Test. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1991 [citado el 23 de abril de 2020]; 72(4):773-778. Disponible en: doi: 10.1210/jcem-72-4-773.
25. Crowley S, Hindmarsh PC, Honor JW, Brook CG. Reproducibility of the Cortisol Response to Stimulation With a Low Dose of ACTH(1-24): The Effect of Basal Cortisol Levels and Comparison of Low-Dose With High-Dose Secretory Dynamics. *J Endocrinol* [Internet]. 1993 [citado el 28 de abril de 2020]; 136(1):167-72. Disponible en: doi: 10.1677/joe.0.1360167.
26. Thaler LM, Blevins LS Jr. The Low Dose (1-microg) Adrenocorticotropin Stimulation Test in the Evaluation of Patients With Suspected Central Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1998 [citado el 23 de abril de 2020]; 83(8):2726-2729. Disponible en: doi: 10.1210/jcem.83.8.5039.
27. Nieman L. Clinical manifestations of adrenal insufficiency in adults. *UpToDate*. 2020. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-adrenal-insufficiency-in-adults?search=manifestaciones%20clnicas%20en%20insuficiencia%20suprarrenal&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
28. Arlt W. Trastornos de la corteza suprarrenal. En *Harrison Principios de Medicina Interna*. Vol. 4. 20ª ed Estado Unidos: Mc Graw Hill; 2020. p. 2719-2739.
29. Upadhyay J, Sudhindra P, Abraham G, Trivedi N. Tuberculosis of the Adrenal Gland: A Case Report and Review of the Literature of Infections of the Adrenal Gland. *Int J Endocrinol* 2014 [Internet]. 2014 [citado el 30 de abril de 2020]; 2014: 1-7. Disponible en: doi:10.1155/2014/876037
30. Vita JA, Silverberg SJ, Goland RS, et al. Clinical Clues to the Cause of Addison's Disease *Am J Med* [Internet]. 1985 [citado el 30

de abril de 2020]; 78(3):461-466. Disponible en: doi: 10.1016/0002-9343(85)90339-0.

31. Kawashima A, Sandler CM, Ernst RD, et al. Imaging of Nontraumatic Hemorrhage of the Adrenal Gland. *Radiographics* [Internet]. 1999 [citado el 30 de abril de 2020]; 19(4):949-63. Disponible en: doi: 10.1148/radiographics.19.4.g99j113949.

32. Chanson P, Guignat L, Goichot B, Chabre O, Boustani DS, Reynaud R, Simon D, Tabarin A, Gruson D, Reznik Y, Raffin Sanson ML. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann. Endocrinol. (Paris)* [Internet]. 2017 [citado el 17 de mayo de 2020];78(6):495-511. Disponible en: doi: 10.1016/j.ando.2017.10.005.

33. Chabre O, Goichot B, Zenaty D, Bertherat J. Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2017[citado el 17 de mayo de 2020]; 78:490. Disponible en: doi: 10.1016/j.ando.2017.10.010.

34. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 [citado el 15 de mayo de 2020]; 101(2):364-89. Disponible en: doi: 10.1210/jc.2015-1710.

35. Naggirinya, A.B., Mujugira, A., Meya, D.B. et al. Functional adrenal insufficiency among tuberculosis-human immunodeficiency virus co-infected patients: a cross-sectional study in Uganda. *BMC Res Notes* [Internet]. 2020 [citado el 20 de mayo de 2020]; 224(220). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05064-8>

36. Skov J, Sundstrom A, Ludvigsson JF, Kampe O, Bensing S. Sex-Specific Risk of Cardiovascular Disease in Autoimmune Addison Disease-A Population-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*

[Internet]. 2019 [citado el 15 de mayo de 2020];104(6):2031-2040. Disponible en: doi: 10.1210/jc.2018-02298.

37. Ferreira S, Freitas M. The Importance of Computed Tomography Findings in Detecting Tuberculous Addison's Disease. *Eur J Case Rep Intern Med* [Internet]. 2017 [citado el 20 de mayo de 2020]; 4(7): 000622. Disponible en: doi: 10.12890/2017_000622.

38. Yamamoto T. Latent Adrenal Insufficiency: Concept, Clues to Detection, and Diagnosis. *Endocr Pract* [Internet]. 2018 [citado el 21 de mayo de 2020]; 24(8):746-755. Disponible en: doi: 10.4158/EP-2018-0114.

39. Maller VV, Afzal MO, Shankar S. Primary Adrenal Tuberculosis Causing Adrenal Insufficiency. *Hong Kong J Radiol* [Internet]. [citado el 22 de mayo de 2020]; 2016;19:e6-9 Disponible en: DOI: 10.12809/hkjr1615361.

40. Choudhury S, Meeran K. Glucocorticoid replacement in Addison disease. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2018 [citado el 21 de mayo de 2020];14(9):562. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0049-6>.

41. Patil R, Ona M, Papafragkakis Ch, Duddempudi S, Anand S, Laith H. Jamil Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of adrenal lesions. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2016 [citado el 22 de mayo de 2020]; 29(3): 307–311. Disponible en: doi: 10.20524/aog.2016.0047.

42. Natarajan S, Vijay A, Shankar G. Adrenal tuberculosis as a cause of primary adrenal insufficiency. *CHEST* [Internet]. 2019 [citado el 22 de mayo de 2020]; 156(4): A718 Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.693>.