

Pruebas de laboratorio en el diagnóstico de la enfermedad de Addison y su caracterización clínica

Laboratory tests in the diagnosis of Addison's disease and its clinical characterization

Ana Elizabeth Velasco Quispe*
Universidad Nacional de Chimborazo
Riobamba - Ecuador
ana.velasco@unach.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0006-6501-8350>

Eliana Elizabeth Martínez Durán
Universidad Nacional de Chimborazo
Riobamba - Ecuador
elianamartinez@unach.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-1694-3826>

***Correspondencia:**
ana.velasco@unach.edu.ec

Cómo citar este artículo:
Velasco, A., & Martínez, E. (2025). Pruebas de laboratorio en el diagnóstico de la enfermedad de Addison y su caracterización clínica. *Esprint Investigación*, 4(2), 509-526. <https://doi.org/10.61347/ei.v4i2.226>

Recibido: 20 de noviembre de 2025

Aceptado: 23 de diciembre de 2025

Publicado: 26 de diciembre de 2025

Resumen: La enfermedad de Addison es una insuficiencia suprarrenal primaria (ISP) poco frecuente, cuyo diagnóstico oportuno depende en gran medida de la correcta interpretación de las pruebas de laboratorio y su correlación con la clínica del paciente. El objetivo de este estudio fue evaluar las pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de esta condición y su relación con las manifestaciones clínicas, a fin de establecer su utilidad diagnóstica y contribuir a una mejor caracterización clínica de la patología. Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA, y los criterios de inclusión se definieron mediante el enfoque PICOS. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos Scopus y PubMed, identificándose estudios publicados entre 2020 y 2025. Tras el proceso de selección, se incluyeron 25 estudios. Los resultados evidenciaron que las pruebas más empleadas fueron la medición de cortisol basal, la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y la prueba de estimulación con ACTH (SST), complementadas por la evaluación de electrolitos séricos. Además, la SST y la combinación de cortisol bajo con ACTH elevada demostraron los mejores valores de sensibilidad y especificidad como respaldo diagnóstico. Asimismo, se observó una correlación consistente entre las alteraciones bioquímicas y las manifestaciones clínicas, especialmente entre la hipocortisolemia, la hiperpigmentación, los desequilibrios electrolíticos y el riesgo de crisis suprarrenal. Esta investigación contribuye a mejorar la comprensión de los métodos diagnósticos actuales y refuerza la importancia del diagnóstico temprano en el manejo eficaz de la enfermedad.

Palabras clave: Diagnóstico, enfermedad de Addison, insuficiencia suprarrenal primaria, pruebas de laboratorio, síntomas clínicos.

Abstract: Addison's disease is a rare form of primary adrenal insufficiency (PAI), whose timely diagnosis largely depends on the accurate interpretation of laboratory tests and their correlation with the patient's clinical presentation. The objective of this study was to evaluate the laboratory tests used in the diagnosis of this condition and their relationship with clinical manifestations, in order to determine their diagnostic utility and contribute to a better clinical characterization of the disease. A systematic review was conducted in accordance with PRISMA guidelines, and inclusion criteria were defined using the PICOS approach. The search was performed in the Scopus and PubMed databases, identifying studies published between 2020 and 2025. After the selection process, 25 studies were included. The results showed that the most commonly used tests were basal cortisol measurement, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), and the ACTH stimulation test (SST), complemented by the assessment of serum electrolytes. In addition, the SST and the combination of low cortisol levels with elevated ACTH demonstrated the highest sensitivity and specificity values as diagnostic support. Furthermore, a consistent correlation was observed between biochemical abnormalities and clinical manifestations, particularly between hypocortisolemia, hyperpigmentation, electrolyte imbalances, and the risk of adrenal crisis. This research contributes to improving the understanding of current diagnostic methods and reinforces the importance of early diagnosis in the effective management of the disease.

Keywords: Addison's disease, clinical symptoms, diagnosis, laboratory tests, primary adrenal insufficiency.

Copyright: Derechos de autor 2025 Ana Elizabeth Velasco Quispe, Eliana Elizabeth Martínez Durán.



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0.

1. Introducción

El diagnóstico oportuno de la enfermedad de Addison sigue siendo un desafío debido a la baja especificidad de sus manifestaciones clínicas iniciales y a la variabilidad en la sensibilidad y precisión de las pruebas de laboratorio disponibles (Bugăla et al., 2022; Xie et al., 2021). La falta de criterios estandarizados y la limitada accesibilidad a pruebas confirmatorias provocan subdiagnósticos y diagnósticos tardíos, retrasando el tratamiento y aumentando el riesgo de complicaciones graves, como la crisis suprarrenal (Ovejero et al., 2024).

La insuficiencia suprarrenal primaria (ISP), conocida como enfermedad de Addison, es un trastorno potencialmente mortal caracterizado por la producción deficiente de glucocorticoides y mineralocorticoides debido a la disfunción de la corteza suprarrenal o a una respuesta inadecuada a estas hormonas (Artaza et al., 2024; Saverino & Falorni, 2020). Clínicamente, se manifiesta con signos como hiperpigmentación, hipoglucemia, hiponatremia, hipotensión y síntomas inespecíficos, entre ellos fatiga, pérdida de peso, depresión o convulsiones. El diagnóstico inicial se sustenta en niveles bajos de cortisol en suero y concentraciones elevadas de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en plasma (Çamtosun et al., 2021; Momayez & Mohajeri-Tehrani, 2022).

A nivel mundial, la enfermedad de Addison es una patología endocrina poco frecuente, con una prevalencia estimada de aproximadamente 4–11 por cada 100.000 habitantes y una incidencia anual cercana a 0,6 por cada 100.000 personas. En adultos, se presenta con mayor frecuencia entre los 30 y 50 años y es más común en mujeres (Munir et al., 2025). En Latinoamérica, la incidencia varía entre 2,5 y 10 casos por millón de habitantes, dependiendo del país y de los factores genéticos, ambientales y socioeconómicos involucrados (Marín et al., 2025). Particularmente, la evidencia local sobre la enfermedad de Addison en Ecuador proviene de reportes de casos clínicos (Gordillo et al., 2016; Loja et al., 2021; Pacheco et al., 2025) que confirman la ocurrencia de la enfermedad en el país; sin embargo, no existe investigación epidemiológica sistemática.

La fisiopatología de la enfermedad se relaciona fundamentalmente con la destrucción progresiva de la corteza suprarrenal, ya sea por mecanismos autoinmunes, infecciosos o infiltrativos (Price et al., 2023). La disminución del cortisol explica síntomas como debilidad, anorexia y alteraciones metabólicas, mientras que la deficiencia de aldosterona ocasiona desequilibrios electrolíticos, como hiponatremia e hiperpotasemia, y manifestaciones como hipotensión ortostática y deshidratación (Momayez & Mohajeri-Tehrani, 2022; Øksnes & Husebye, 2023). Esta combinación de alteraciones hormonales explica la amplia variedad de signos clínicos observados en la ISP.

Aunque la etiología más frecuente es la autoinmunidad, se han descrito causas poco comunes, como mutaciones en el gen que codifica la enzima coproporfirinógeno oxidasa (CPOX) asociadas con harderoporfiria, una condición extremadamente rara pero clínicamente relevante debido a su potencial para desencadenar crisis adrenales graves cuando no se diagnostica oportunamente (Çamtosun et al., 2021; Precali et al., 2024). Los pocos casos documentados evidencian que la disfunción mitocondrial y la alteración en la biosíntesis del hemo pueden comprometer la función suprarrenal y aumentar la mortalidad si no se instaura un tratamiento adecuado (Kelestemur et al., 2025; Saverino & Falorni, 2020).

El diagnóstico precoz de la insuficiencia suprarrenal resulta esencial, ya que la crisis adrenal constituye una complicación frecuente y potencialmente mortal (Xie et al., 2021). En aproximadamente el 9,8 % de los casos, la crisis representa la forma de presentación inicial, especialmente en la ISP, y su incidencia internacional se estima en 8 episodios por cada 100 pacientes-año (Rodríguez et al., 2024; Van't Westeinde et al., 2023). Factores como el estrés, las infecciones o la interrupción del tratamiento

pueden precipitar estas crisis, por lo que la educación del paciente y la detección temprana son claves para reducir la morbilidad (Araya et al., 2025).

Además de su etiología autoinmune, la insuficiencia suprarrenal puede presentarse en el contexto de infecciones oportunistas, como la criptococosis, cuya identificación tardía aumenta el riesgo de shock adrenal, falla multiorgánica y mortalidad. La inespecificidad de los síntomas iniciales, como fatiga, pérdida de peso o molestias gastrointestinales, contribuye a retrasos diagnósticos significativos, especialmente en personas inmunocomprometidas (Banegas et al., 2021; Van't Westeinde et al., 2023). Por ello, mantener un alto índice de sospecha y realizar pruebas oportunas es fundamental para evitar daños irreversibles y mejorar los resultados clínicos (Ovejero et al., 2024; Price et al., 2023).

La naturaleza inespecífica de muchas manifestaciones clínicas dificulta aún más la detección temprana. Síntomas como náuseas, diarrea, depresión y dolor abdominal pueden confundirse con enfermedades gastrointestinales, psiquiátricas o sistémicas, lo que retrasa la sospecha clínica (Artaza et al., 2024; Banegas et al., 2021). Estudios como el de Xie et al. (2022) destacan que estos síntomas se presentan de manera insidiosa y muchas veces dominan la fase inicial de la enfermedad, generando confusión diagnóstica si no se consideran en el contexto de otros signos característicos. Reconocer esta variabilidad es clave para orientar el uso de pruebas específicas, estudios hormonales e imagenológicos en el momento oportuno (Kelestemur et al., 2025).

En cuanto a las manifestaciones cardinales de la insuficiencia suprarrenal primaria, destacan la fatiga persistente, pérdida de peso, hiperpigmentación marcada, hipotensión y antojos de sal, todo ello reflejo directo del déficit de cortisol y aldosterona (Bonnerup et al., 2025; Naranjo et al., 2025; Sánchez et al., 2022). La hiperpigmentación, en particular, se relaciona con el incremento compensatorio de ACTH ante la falta de retroalimentación por cortisol (Paz-Ibarra et al., 2025). Estas características clínicas, aunque clásicas, pueden preceder durante años al diagnóstico definitivo, por lo que su identificación y confirmación mediante análisis hormonales son determinantes para iniciar un tratamiento sustitutivo eficaz (Bugăla et al., 2022).

El diagnóstico diferencial entre insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria se fundamenta en la interpretación conjunta de los niveles basales de cortisol ($<3-5 \mu\text{g/dl}$) y ACTH (Paz-Ibarra et al., 2025). En la forma primaria, existe daño adrenal directo con elevación de ACTH ($>100 \mu\text{g/dl}$) mientras que, en la secundaria, de origen hipofisario o hipotalámico, la ACTH se encuentra bajo ($<10-20 \text{ pg/pg/mL}$) o inapropiadamente normal, preservándose usualmente la producción de aldosterona (Saverino & Falorni, 2020). Estas diferencias fisiopatológicas permiten orientar el diagnóstico y evitar errores de interpretación clínica (Price et al., 2023; Van'T Westeinde et al., 2023).

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) es esencial para mantener la homeostasis y la respuesta al estrés. La hormona liberadora de corticotropina (CRH) y ACTH regula directamente la producción de cortisol y aldosterona, hormonas indispensables para el metabolismo, el equilibrio hídrico y la función inmune (Kelestemur et al., 2025; Rodríguez et al., 2024). Cuando este eje se altera, como en la insuficiencia suprarrenal, el organismo experimenta desequilibrios severos que requieren intervención inmediata. Casos de insuficiencia suprarrenal inducida por infecciones virales, como SARS-CoV-2, han reforzado la importancia de comprender estas alteraciones endocrinas (Bonnerup et al., 2025; Sánchez et al., 2022).

El diagnóstico de la enfermedad de Addison se basa en pruebas hormonales y bioquímicas. Entre ellas, el cortisol basal es fundamental para evaluar la reserva adrenal, considerando su patrón circadiano y su capacidad para descender a niveles diagnósticos en casos de insuficiencia. La medición de ACTH plasmática complementa esta evaluación al diferenciar el origen primario o secundario de

la disfunción (Øksnes & Husebye, 2023; Precali et al., 2024). La prueba de estimulación con cosintropina (Short Synacthen Test, SST) continúa siendo el estándar de referencia para confirmar la incapacidad de respuesta adrenal ante estímulos externos. A esto se suma la evaluación de electrolitos séricos, ya que la hiponatremia e hipercalemia constituyen indicadores indirectos de pérdida de mineralocorticoides característicos de la enfermedad de Addison (Naranjo et al., 2025; Paz-Ibarra et al., 2025).

La interpretación del cortisol basal matutino y de la ACTH plasmática presenta variabilidad significativa entre pruebas de laboratorio y contextos clínicos (tipo de inmunoensayo, calibradores, hora de la toma y condición clínica), lo que dificulta establecer valores de corte universales. De forma orientativa, un cortisol sérico matutino <5 µg/dl sugiere fuertemente insuficiencia suprarrenal; valores entre 5 y 15 µg/dl constituyen una zona indeterminada que requiere pruebas dinámicas, y niveles >15 µg/dl suelen descartar insuficiencia en ausencia de estrés agudo (Novoa et al., 2014). Esta variabilidad contribuye a la incertidumbre diagnóstica en etapas tempranas de la enfermedad de Addison.

En este contexto, el objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de las pruebas de laboratorio en el diagnóstico de la enfermedad de Addison y su relación con las manifestaciones clínicas, mediante un análisis bibliográfico que permita identificar cuáles pruebas ofrecen mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica, así como los signos y síntomas más frecuentes.

Para ello, se describen las pruebas y parámetros bioquímicos más utilizados en el diagnóstico, destacando las herramientas de mayor aplicación clínica y su contribución a una detección más precisa y oportuna; se compara la sensibilidad y especificidad de las principales pruebas empleadas en la identificación de la insuficiencia suprarrenal primaria, determinando su eficacia diagnóstica; y, finalmente, se analiza la correlación entre los hallazgos bioquímicos y las manifestaciones clínicas comunes, con el fin de favorecer un diagnóstico más integral y preciso.

2. Metodología

El estudio adoptó un diseño de revisión sistemática de la literatura con enfoque cualitativo y un alcance descriptivo-analítico, fundamentado en los lineamientos PRISMA 2020. Asimismo, la definición de los criterios de selección de estudios se basó en el marco PICOS, con el fin de asegurar la pertinencia metodológica y temática de los trabajos incluidos (ver tabla 1).

Tabla 1

Criterios PICOS

Característica	Descripción
P (Población)	Adultos y niños con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de enfermedad de Addison
I (Intervención)	Pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico
C (Comparador)	No se estableció como criterio obligatorio
O (Resultados)	Desempeño diagnóstico, correlación bioquímico-clínica
S (Diseño de estudio)	Estudios transversales, observacionales, de cohortes, series de casos y reportes de caso

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión se definieron para asegurar que la evidencia recopilada respondiera con precisión al objetivo del estudio y mantuviera un estándar metodológico sólido. Se seleccionaron únicamente artículos publicados entre 2020 y 2025, con el fin de garantizar actualidad científica y evitar sesgos derivados de prácticas diagnósticas obsoletas. Se incluyeron estudios clínicos, estudios de caso, revisiones sistemáticas, metaanálisis y reportes con metodología explícita, dado que este tipo de diseños permitió evaluar con claridad la confiabilidad de los hallazgos relacionados con las pruebas de laboratorio empleadas en el diagnóstico de la enfermedad de Addison. Finalmente, se exigió acceso a texto completo y relación directa con pruebas diagnósticas, de modo que cada documento pudiera ser analizado en profundidad y contribuyera de forma pertinente a la síntesis final.

Los criterios de exclusión evitaron la incorporación de estudios sin valor metodológico o temático para la revisión. Se descartaron artículos publicados antes de 2020, así como documentos sin metodología explícita (editoriales, cartas al editor o comentarios), debido a la imposibilidad de generar evidencia verificable. También se excluyeron estudios que no guardaban relación con la enfermedad de Addison o que no abordaban el uso de pruebas de laboratorio, evitando desvíos conceptuales en la revisión. Asimismo, se eliminaron duplicados o estudios sin acceso a texto completo, dado que su inclusión habría comprometido la transparencia y profundidad analítica del proceso de revisión.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó de manera sistemática en las bases de datos Scopus y PubMed, utilizando dos bloques de términos: el primero relacionado con la enfermedad de Addison y el segundo con las pruebas de laboratorio. Para detallar la cadena de búsqueda aplicada en cada base de datos y los resultados obtenidos, se presentó la tabla 2, la cual mostró un total de 207 estudios identificados.

Tabla 2
Estrategia de búsqueda y selección de estudios en bases de datos científicas

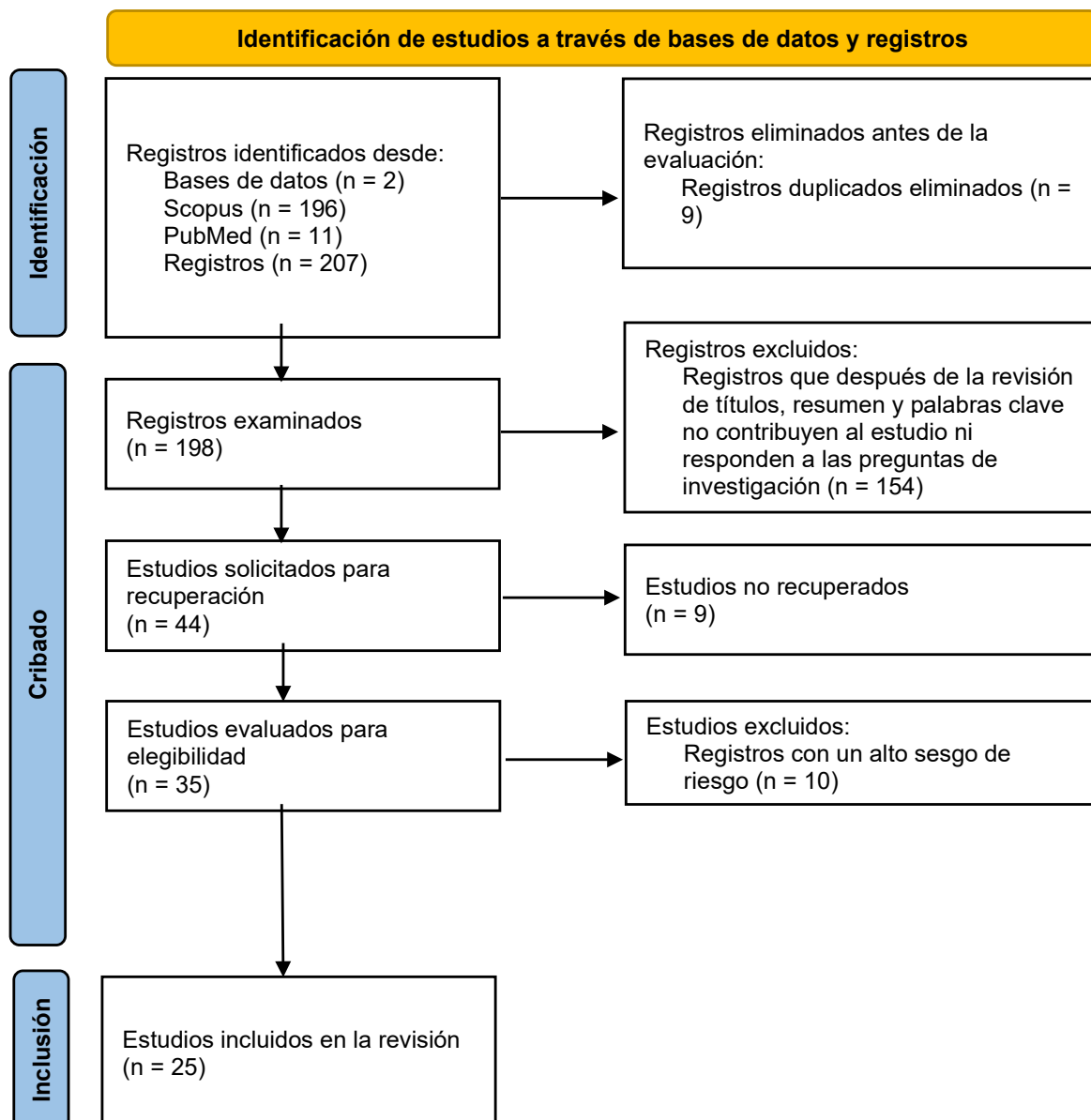
Base de datos científica	Cadena de búsqueda	Número de estudios
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("Addison disease") AND TITLE-ABS-KEY ("Laboratory test*" OR "biochemical parameter*" OR "Sensitivity" OR "specificity" OR "Biochemical findings" OR "clinical manifestations")) AND PUBYEAR > 2019 AND PUBYEAR < 2026 AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "re"))	196
PubMed	("Addison disease"[Title/Abstract]) AND ("Laboratory test*"[Title/Abstract] OR "biochemical parameter*"[Title/Abstract] OR "Sensitivity"[Title/Abstract] OR "specificity"[Title/Abstract] OR "Biochemical findings"[Title/Abstract] OR "clinical manifestations"[Title/Abstract])	11
Total		207

Selección de estudios

El proceso de selección de estudios se desarrolló conforme a las fases del diagrama PRISMA. Durante la fase de identificación se recuperaron 207 registros provenientes de ambas bases de datos, correspondientes a 196 estudios de Scopus y 11 de PubMed. Antes de iniciar la evaluación formal, se eliminaron 9 registros duplicados, tras lo cual se procedió al cribado de 198 estudios. En esta etapa se revisaron los títulos, resúmenes y palabras clave, y se excluyeron 154 registros que no contribuían al objetivo ni respondían a las preguntas de investigación. De los 44 estudios seleccionados para la recuperación del texto completo, 9 no pudieron ser recuperados, por lo que finalmente se evaluaron 35 documentos para determinar su elegibilidad. Tras esta evaluación, se excluyeron 10 estudios debido a un alto riesgo de sesgo, quedando 25 trabajos incluidos en la revisión final. En la figura 1 se presentó el diagrama de flujo PRISMA con cada etapa del proceso y el número de estudios considerados.

Figura 1

Diagrama PRISMA 2020

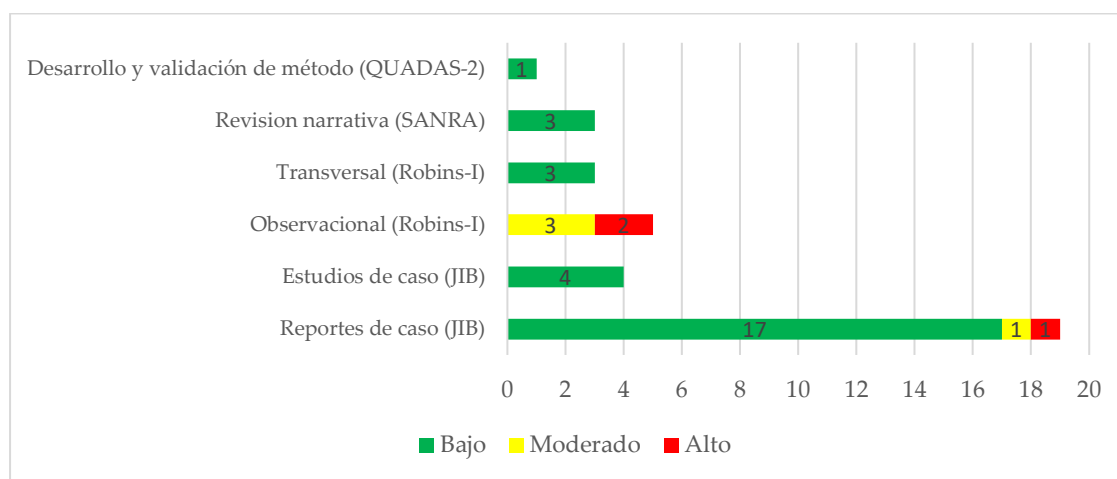


Evaluación de la calidad de los estudios

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó según el tipo de estudio, empleando herramientas estandarizadas que aseguraron rigurosidad metodológica. Para los reportes de caso se utilizó la herramienta JBI adaptada para este diseño, compuesta por ocho ítems, mientras que para las series de casos se empleó la versión JBI con diez ítems. Los estudios observacionales y transversales fueron evaluados mediante el instrumento ROBINS-I, que permitió valorar el riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados. Las revisiones narrativas se examinaron utilizando la escala SANRA, la cual evalúa la calidad y relevancia de este tipo de diseño. Finalmente, para los estudios orientados al desarrollo o validación de métodos diagnósticos se aplicó la herramienta QUADAS-2, considerada el estándar para evaluar la calidad de estudios de exactitud diagnóstica. La figura 2 mostró el número de estudios evaluados según el nivel de riesgo de sesgo identificado.

Figura 2

Evaluación del riesgo de sesgo



Métodos de síntesis

Para la síntesis de resultados se elaboró una matriz de extracción que permitió organizar de forma sistemática los datos clave de cada estudio, incluyendo tipo de diseño, población, pruebas de laboratorio evaluadas, parámetros clínicos y principales hallazgos. Los resultados fueron tabulados y posteriormente analizados mediante un enfoque narrativo, con el fin de generar una interpretación robusta y coherente de la evidencia disponible sobre el diagnóstico bioquímico y la caracterización clínica de la enfermedad de Addison.

3. Resultados

La tabla 3 presenta una síntesis comparativa de los estudios incluidos en esta revisión, estructurada conforme al enfoque PICOS, con el objetivo de integrar de manera sistemática la evidencia disponible sobre las pruebas de laboratorio empleadas en el diagnóstico de la enfermedad de Addison y su relación con la caracterización clínica. En ella se resumen las características de la población estudiada, las pruebas bioquímicas aplicadas, los métodos de referencia utilizados cuando estuvieron disponibles, y los principales resultados diagnósticos, incluyendo sensibilidad, especificidad, puntos de corte y hallazgos bioquímicos relevantes. Asimismo, se incorpora la correlación entre las alteraciones de laboratorio y los signos o síntomas clínicos reportados.

Tabla 3

Pruebas de laboratorio en la enfermedad de Addison

Autor(es)	País / Tipo de estudio	Población	Pruebas de laboratorio aplicadas	Comparación o prueba de referencia	Sensibilidad y Especificidad / Puntos de corte	Principales hallazgos bioquímicos	Relación entre hallazgos bioquímicos y síntomas clínicos
Badaruddin et al. (2020)	Malasia / Reporte de caso	1 paciente, 66 años, masculino	Cortisol sérico AM, Prueba corta de Synacthen (SST), ACTH	SST como el estándar de oro validado contra la prueba de tolerancia a la insulina.	Cortisol basal bajo: <28 nmol/L. Respuesta cortisol en SST: <500 nmol/L.	Cortisol severamente bajo, ACTH elevada, hiponatremia, hiperkalemia, hipercalcemia, acidosis metabólica leve	ACTH elevada asociada a hiperpigmentación; deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides relacionada con fatiga, pérdida de peso e hipotensión
Joseph et al. (2025)	Reporte de caso	1 paciente, 39 años, masculino	Cortisol matutino, SST, ACTH, ecocardiograma	No especificada	Cortisol matutino: 55 nmol/L (Ref: 133–537). ACTH: 203 ng/L (Ref: 0–46). SST: <60 nmol/L	Cortisol muy bajo, ACTH elevada, hiponatremia (125 mmol/L), hiperpotasemia (5.3 mmol/L),	Deficiencia de cortisol asociada a fatiga, letargo y mialgias; alteraciones electrolíticas vinculadas a hipotensión, diarrea y vómitos
Mosca et al. (2021)	Portugal / Reporte de caso	1 paciente, 43 años, masculino	Cortisol, ACTH, renina, aldosterona, electrolitos séricos y urinarios	No especificada	ACTH: 1,140 pg/mL (Ref: 0-11). Cortisol: 4.1 µg/dL. Renina: 233.1 µUI/mL (Ref: 4.4-46.1)	ACTH marcadamente elevada, cortisol bajo, renina elevada, aldosterona baja, hiponatremia persistente	ACTH elevada asociada a hiperpigmentación; déficit mineralocorticoide relacionado con hipotensión, fatiga y pérdida de peso
Araya et al. (2025)	Chile / Estudio de caso	102 pacientes (40 ISP, 62 ISS)	Cortisol basal, ACTH, prueba de cosintropina, renina plasmática, electrolitos	Comparación clínica y laboratorio entre insuficiencia suprarrenal primaria (ISP) y secundaria (ISS).	Sensibilidad del 95% de la prueba de cosintropina para diagnosticar ISP. Diagnóstico: Cortisol basal <3 µg/dL. Prueba de estímulo: Cortisol <18 µg/dL (o 14 µg/dL según ensayo)	Cortisol y ACTH significativamente alterada en ISP, renina elevada, hiperkalemia e hiponatremia	Déficit mineralocorticoide asociado a hipotensión y avidez por sal; ACTH elevada correlacionada con hiperpigmentación
Øksnes & Husebye (2023)	Noruega / reporte de caso	3 pacientes (18–32 años)	Cortisol y ACTH pareados, anticuerpos anti-21-hidroxilasa, prueba de cosintropina (SST), actividad de renina.	SST con métodos inmunológicos y LC-MS/MS	Se menciona que los anticuerpos anti-21-hidroxilasa están presentes en >90% de casos autoinmunes nuevos. Diagnóstico: Cortisol <100 nmol/L y ACTH >2 veces el límite superior. SST (LC-MS/MS): >412 nmol/L (30 min) o >485 nmol/L (60 min)	Cortisol bajo, ACTH elevada, renina alta, aldosterona baja	Alteraciones hormonales preceden síntomas; ACTH elevada asociada a hiperpigmentación y fatiga
Perniola et al. (2021)	Revisión	≥320 pacientes con SPA-1	Anticuerpos anti-corteza suprarrenal (AC-Abs), anti-CYP21, anti-CYP17, anti-CYP11A1 (scc).	Compara inmunofluorescencia (IIF) con ensayos de anticuerpos contra enzimas CYP.	AC-Abs y CYP21-Abs predicen la enfermedad; riesgo acumulativo del 100% a los 11 años en pacientes con SPA-1	Hipocortisolismo progresivo, ACTH elevada, positividad de autoanticuerpos	Alteraciones bioquímicas detectables antes de síntomas clínicos; progresión hormonal precede crisis suprarrenal

Autor(es)	País / Tipo de estudio	Población	Pruebas de laboratorio aplicadas	Comparación o prueba de referencia	Sensibilidad y Especificidad / Puntos de corte	Principales hallazgos bioquímicos	Relación entre hallazgos bioquímicos y síntomas clínicos
Ferré et al. (2021)	Revisión	≥150 pacientes (APECED, pediátricos)	SST, autoanticuerpos anti-21-hidroxilasa	No especificada	Alta especificidad (>95%) de autoanticuerpos contra IFN- ω para diagnóstico de APECED	Autoanticuerpos positivos preceden insuficiencia suprarrenal clínica	Positividad de autoanticuerpos predice desarrollo futuro de síntomas y crisis suprarrenal
Baderński et al. (2022)	Polonia / Reporte de caso	1 paciente, 15 años, masculino	Cortisol sérico, ACTH, autoanticuerpos 21-hidroxilasa, glucosa	No especificada	Cortisol: 0.614 $\mu\text{g/dL}$ (Ref: 5–25). ACTH: 1670 pg/mL (Ref: 7.2–63.3).	Hipocortisolemia, ACTH elevada, hipoglucemia recurrente	Hipocortisolismo asociado a hipoglucemia y somnolencia; ACTH elevada vinculada a hiperpigmentación
Xiao et al. (2025)	China / Estudio de caso	7 pacientes adultos (ALD)	Ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA), cortisol matutino, ACTH.	Compara C26:0 vs C26:0-lysoPC (menciona literatura sobre mayor sensibilidad de este último)	Cortisol: 85.3–618.0 nmol/L . ACTH: 0.0–46.0 ng/L . VLCFA elevados son diagnósticos. 35% de hombres con Addison tienen VLCFA elevados	ACTH elevada con cortisol bajo o normal (falla subclínica)	Alteraciones bioquímicas preceden síntomas; insuficiencia suprarrenal subclínica detectable
Butt et al. (2020)	Arabia Saudita / transversal	849 pacientes adultos	Prueba corta de Synacthen (SST) midiendo cortisol basal, a los 30 y 60 minutos. ACTH basal.	Compara la utilidad de la medición de cortisol a los 30 min vs 60 min.	Cortisol basal ≥ 226 nmol/L . Sensibilidad 80%, Especificidad 71%, VPP 93% para pasar el SST. Respuesta normal: Cortisol estimulado ≥ 550 nmol/L (en cualquier punto, 30 o 60 min)	Respuesta inadecuada al SST, ACTH elevada en ISP. El 9.49% de pacientes fallaron a los 30 min pero pasaron a los 60 min (falsos positivos si solo se mide a los 30 min)	Utilidad diagnóstica centrada en valores hormonales por lo que no se estableció una correlación clínica directa
Wang et al. (2024)	China / Reporte de caso	2 pacientes pediátricos (8 y 10 años)	ACTH, Cortisol, VLCFA plasmáticos, secuenciación de exoma (gen ABCD1).	No especificada	ACTH >1250 pg/mL o >2000 pg/mL (Ref: 7.2–63.4). Cortisol bajo o normal bajo	ACTH extremadamente elevada, cortisol bajo o bajo-normal, VLCFA elevados	Hiperpigmentación cutáneo-mucosa directamente asociada a ACTH elevada; hipocortisolismo confirmó Addison como manifestación inicial de X-ALD
Quigley et al. (2022)	Canadá / Reporte de caso	1 paciente adulto	ACTH, cortisol matutino, Aldosterona, TSH.	No especificada	Cortisol basal: 280 nM (Ref: 60–340). Aldosterona: 59 pM (Ref: 80–900). ACTH: 70 pM (Ref: 2.0–12.0)	ACTH muy elevada, cortisol severamente bajo, hiponatremia extrema	hiponatremia grave y sed intratable asociadas a deficiencia de cortisol y aldosterona; síntomas remitieron tras reemplazo hormonal
Chang et al. (2020)	China / Transversal	70 niños con ISP	ACTH, cortisol basal, prueba de estimulación con ACTH, electrolitos	Se usaron secuencialmente Sanger/MLPA y WES/Array-CGH para mejorar el diagnóstico genético	Tasa de diagnóstico genético global del 88.57% con el protocolo combinado. Cortisol: 5–25 $\mu\text{g/dL}$; ACTH < 46 pg/mL . Pico en prueba de estimulación < 500 nmol/L	ACTH elevada, cortisol bajo o normal, hiponatremia e hiperkalemia	Alteraciones hormonales correlacionaron con hiperpigmentación, fatiga, vómitos y crisis suprarrenal
Sánchez et al. (2022)	Reporte de caso	1 paciente mujer, 64 años	Sodio sérico, Cortisol AM, prueba de estimulación con ACTH (250 μg), ACTH, Aldosterona, anticuerpos anti-21-hidroxilasa	No especificada	Anticuerpos anti-21-hidroxilasa presentes en >90% de casos autoinmunes (marcador sensible y específico). Diagnóstico: Cortisol AM ref: >18 $\mu\text{g/dL}$; ACTH ref: 7.2–63.3 pg/mL ; Sodio ref: 135–145 mEq/L	Hiponatremia (117 mmol/L), Cortisol bajo (2.6 mg/dL), ACTH elevada (1944 pg/mL), Aldosterona baja	Hipotensión e hiperpigmentación asociadas a ACTH elevada y déficit mineralocorticoide

Autor(es)	País / Tipo de estudio	Población	Pruebas de laboratorio aplicadas	Comparación o prueba de referencia	Sensibilidad y Especificidad / Puntos de corte	Principales hallazgos bioquímicos	Relación entre hallazgos bioquímicos y síntomas clínicos
Bouki et al. (2023)	Reporte de caso con revisión narrativa	1 paciente mujer con LES y APS	Electrolitos, cortisol, ACTH, aldosterona, renina, SST, anticuerpos corticoadrenales	Menciona la prueba corta de Synacthen como el "estándar de oro"	Cortisol normal: 3.5–19 µg/dL. Respuesta normal a estimulación: pico >18 µg/dL	Hipocortisolismo severo, ACTH elevada, hiponatremia, hiperkalemia	Shock hipovolémico y síntomas GI explicados por deficiencia glucocorticoide y mineralocorticoide
Price et al. (2023)	Reporte de caso	1 paciente femenina	Cortisol (random y AM), ACTH, Aldosterona, Renina, biopsia por aspiración con aguja fina (FNA)	Menciona que la biopsia (FNA) es útil para etiología infecciosa o metastásica, aunque no rutinaria	ACTH ref: 10–60 pg/mL; Potasio ref: 3.5–5.3 mEq/L	Cortisol bajo (0.5 mg/dL), ACTH elevada (764 pg/mL), Aldosterona baja (<0.2 ng/dL)	Fatiga, pérdida de peso y síntomas GI asociados a hipocortisolismo y déficit mineralocorticoide
Bonnerup et al. (2025)	Reporte de caso	1 paciente masculino, 28 años	Sodio sérico, cortisol aleatorio, creatina (CPK), anticuerpos anti-21-hidroxilasa	No especificada	Cortisol ref: 2.9–17.3 µg/dL; Sodio ref: 136–145 mmol/L; CPK ref: 20–259 U/L	Hiponatremia severa (115 mmol/L), cortisol indetectable (<1 µg/dL), CPK elevada (7849 U/L) por rabdomiólisis	Debilidad, confusión y rabdomiólisis asociadas a hiponatremia y déficit de cortisol
Momayez & Mohajeri-Tehrani (2022)	Irán / Reporte de caso	1 paciente, femenino	Cortisol sérico, ACTH plasmática, electrolitos, hemograma	No especificada	Cortisol normal: 60–230 ng/mL (o 10–20 mcg/dL). ACTH normal: 7.1–53.3 pmol/L (o 20–52 pg/mL)	Cortisol bajo (1 ng/mL), ACTH muy elevada (355 pmol/L), hiponatremia (130 mEq/L), eosinofilia	Psicosis y depresión vinculadas a hipocortisolismo; hiperpigmentación asociada a ACTH elevada
Gupta et al. (2022)	Reporte de caso	1 paciente masculino	Electrolitos, glucosa, cortisol, ACTH, prueba de cosintropina, ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA)	Menciona el tamizaje neonatal (NBS) mediante C26:0-lysoPC como excelente herramienta	Sensibilidad reportada del 100% para el tamizaje neonatal de X-ALD. ACTH ref: 7–63 pg/mL. Cortisol indetectable: <0.8 µg/dL. VLCFA C26:0 ref: ≤1.30 nmol/mL	Hiponatremia (129 mEq/L), hipoglucemia, acidosis metabólica, cortisol indetectable, ACTH elevada (4623 pg/mL), VLCFA elevados	Fatiga, hiperpigmentación y síntomas GI correlacionaron con insuficiencia suprarrenal primaria por X-ALD
Seo et al. (2020)	Reporte de caso	1 paciente masculino (seguimiento neonatal-adulto)	Electrolitos, glucosa, gases arteriales, ACTH, renina, aldosterona, análisis genético (DAX1)	No especificada	ACTH ref: 0–10.12 pmol/mL; Renina ref: 0.32–1.84 µg/mL/hr; Aldosterona ref: 2.0–110.0 ng/dL	Hiponatremia (126 mmol/L), hiperpotasemia (10.8 mmol/L), hipoglucemia, ACTH extremadamente alta (2000 pg/mL)	Letargo neonatal, deshidratación y crisis metabólica explicadas por déficit mineralocorticoide
Deligiorgi & Trafalis (2020)	Reporte de caso	1 paciente masculino	Sodio sérico, osmolalidad, ACTH, cortisol, prueba de Synacthen, anticuerpos anti-21-hidroxilasa	No especificada	ACTH ref: 10–60 pg/mL; Cortisol ref: 5–25 µg/dL. Pico Synacthen normal: >18 µg/dL	Hiponatremia (125 mmol/L), cortisol bajo (3 µg/dL), ACTH elevada (130 pg/mL), anticuerpos positivos	Fatiga, desorientación e hiperpigmentación asociadas a insuficiencia suprarrenal autoinmune
Evrake et al. (2023)	Turquía / Reporte de caso	70 mujeres (35 grupo estudio, 35 control)	Anticuerpos adrenocorticales (ACA), anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPO-Ab), AMH, FSH	No se reporta comparación de métodos diagnósticos de Addison, sino prevalencia de marcadores.	Punto de corte: No clínicos (positividad serológica). ACA presentes en 60–80% de Addison autoinmune	Presencia de ACA y autoanticuerpos anti-21-hidroxilasa como marcadores de autoinmunidad suprarrenal	La positividad de ACA precedió al desarrollo clínico de insuficiencia suprarrenal; detección serológica permitió identificar enfermedad de Addison subclínica años antes de la aparición de síntomas

Autor(es)	País / Tipo de estudio	Población	Pruebas de laboratorio aplicadas	Comparación o prueba de referencia	Sensibilidad y Especificidad / Puntos de corte	Principales hallazgos bioquímicos	Relación entre hallazgos bioquímicos y síntomas clínicos
Villa et al. (2020)	Desarrollo y validación de método analítico	No especifica	Inmunoensayo basado en SERS (MA-SERSI y RS-SERSI)	Compara el método SERS propuesto con UPLC-MS y ELISA	Límite de detección (LOD): 7 ng/mL (MA-SERSI) y 3 ng/mL (RS-SERSI). Alta selectividad frente a otras hormonas. Cortisol normal en orina: 10–100 ng/mL; en suero: 20–250 ng/mL	El método MA-SERSI detectó concentraciones extremadamente bajas de cortisol con mayor sensibilidad que ELISA	El estudio no establece correlación clínica directa; demuestra que la cuantificación ultra-sensible de cortisol permite definir bioquímicamente la enfermedad de Addison
Wiśniewski et al. (2021)	Polonia / Reporte de caso	1 paciente, 78 años, femenino	Cortisol sérico matutino; ACTH plasmática; electrolitos; TC suprarrenal	No especificada	Cortisol normal: 110–692 nmol/l; ACTH normal: 7.20–63.30 pg/mL	Hiponatremia severa (108 mmol/L), hipoglucemia, cortisol bajo (61 nmol/l), ACTH elevada (1066 pg/mL)	Hiponatremia severa se asoció a síntomas neurológicos; cortisol bajo y ACTH elevada correlacionaron con crisis suprarrenal inminente, hipotensión y mejoría clínica tras hidrocortisona
Mufeeth et al. (2025)	Reporte de caso	1 paciente, 56 años, masculino	Cortisol sérico en ayunas; ACTH plasmática; electrolitos	No especificada	No reportados	Hiponatremia (108 mEq/L), hiperpotasemia (6.1 mEq/L), cortisol bajo (0.65 mcg/dL), ACTH elevada (705 pg/mL)	El déficit de cortisol explicó fatiga, pérdida de peso, síntomas GI; ACTH elevada causó hiperpigmentación; desequilibrios electrolíticos asociados a hipotensión y colapso hemodinámico

Nota. ACTH: hormona adrenocorticotrópica; SST: prueba corta de Synacthen (Short Synacthen Test); AM: matutino; ISP: insuficiencia suprarrenal primaria; ISS: insuficiencia suprarrenal secundaria; LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem; VLCFA: ácidos grasos de cadena muy larga; C26:0: ácido hexacosanoico; C26:0-lysoPC: lisofosfatidilcolina C26:0; X-ALD: adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X; NBS: tamizaje neonatal; AC-Abs: autoanticuerpos contra la corteza suprarrenal; ACA: anticuerpos adrenocorticales; CYP21, CYP17, CYP11A1: enzimas del citocromo P450 suprarrenal; IFN- ω : interferón omega; APECED: síndrome poliendocrino autoinmune tipo 1; SPA-1: síndrome poliglandular autoinmune tipo 1; ALD: adrenoleucodistrofia; TSH: hormona estimulante de la tiroides; AMH: hormona antimülleriana; FSH: hormona foliculoestimulante; TPO-Ab: anticuerpos antiperoxidasa tiroidea; FNA: biopsia por aspiración con aguja fina; CPK: creatina fosfoquinasa; SERS: espectroscopía Raman intensificada en superficie; MA-SERSI y RS-SERSI: inmunoensayos basados en SERS; UPLC-MS: cromatografía líquida de ultra alta resolución acoplada a espectrometría de masas; ELISA: ensayo inmunoenzimático; LOD: límite de detección; TC: tomografía computarizada; WES: secuenciación del exoma completo; MLPA: amplificación múltiple dependiente de ligandos; Array-CGH: hibridación genómica comparativa por microarreglos; DAX1 (NR0B1): gen asociado a hipoplasia suprarrenal congénita ligada al X; VPP: valor predictivo positivo; GI: gastrointestinal.

Los resultados evidencian que las pruebas de laboratorio más utilizadas para el diagnóstico de la enfermedad de Addison se concentraron de forma consistente en la evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, con predominio de la medición de cortisol sérico y ACTH plasmática como pruebas iniciales. La determinación de cortisol basal matutino fue la herramienta más frecuentemente empleada para la sospecha diagnóstica. Complementariamente, la medición concomitante de ACTH permitió diferenciar la etiología primaria, evidenciándose concentraciones marcadamente elevadas en la mayoría de los estudios, lo que reforzó su utilidad como marcador clave de la enfermedad de Addison.

El grado de sensibilidad y especificidad varió según el tipo de prueba y el método de análisis utilizado. En la tabla 4 se presenta un resumen de los valores reportados. Se observó una limitada disponibilidad de métricas cuantitativas, situación atribuible principalmente al predominio de reportes de caso y series de casos, diseños que no permitieron estimar de manera formal el rendimiento diagnóstico. En la mayoría de estos estudios, las pruebas fueron empleadas con un propósito confirmatorio o descriptivo, basándose en la concordancia clínico-bioquímica más que en el cálculo de parámetros de exactitud diagnóstica.

Tabla 4*Sensibilidad y especificidad de las pruebas*

Prueba diagnóstica	Sensibilidad	Especificidad y notas adicionales
Prueba de estimulación con ACTH	La prueba SST con 250 µg de cosintropina tuvo sensibilidad del 95% para diagnosticar ISP.	ACTH significativamente alterada en ISP y correlacionada con hiperpigmentación.
Cortisol Basal (≥ 226 nmol/L) a los 30 min y 60 min	80% de sensibilidad (para predecir SST normal) en la prueba de cortisol basal matutino (sin estimulación) mediante inmunoensayo	71% de especificidad. Medir solo a los 30 min puede generar falsos positivos (9.5%). Medir a los 60 min mejora la precisión diagnóstica. valor predictivo positivo del 93%
Anticuerpos anti-21-hidroxilasa (21-OH)	Presentes en más del 90% de casos nuevos de Addison autoinmune.	Marcador altamente sensible y específico para la etiología autoinmune.
Tamizaje Neonatal X-ALD (C26:0-lysoPC)	100% reportado.	Superior a los métodos tradicionales de VLCFA.

La correlación entre los hallazgos bioquímicos y el cuadro clínico en la enfermedad de Addison se establece a través de la fisiopatología de las hormonas deficientes (cortisol y aldosterona) y la respuesta compensatoria hipofisaria mediada por ACTH. Con base en las fuentes analizadas, estas correlaciones se detallan en la tabla 5.

Tabla 5*Correlación entre hallazgos bioquímicos y el cuadro clínico de la enfermedad de Addison*

Condición	Hallazgo bioquímico	Correlación clínica
Déficit de mineralocorticoides (Aldosterona) y Alteraciones Electrolíticas.	La hiponatremia (sodio bajo) y la hiperpotasemia (potasio alto) son las alteraciones clásicas, acompañadas, a menudo, de una elevación en la actividad de la renina plasmática.	Hipotensión ortostática, mareos, deseo específico de consumir sal, náuseas, vómitos recurrentes, dolor abdominal, confusión, desorientación, letargo y convulsiones.

Déficit de Glucocorticoides (Cortisol) y Metabolismo.	Hipoglucemia y niveles bajos de cortisol sérico (especialmente matutino).	Astenia profunda, debilidad muscular, fatiga, crisis hipoglucémicas, hiponatremia dilucional.
Elevación de ACTH y Manifestaciones Cutáneas.	Debido a la falta de retroalimentación negativa del cortisol, la hipófisis aumenta la secreción de adrenocorticotropina (ACTH).	Hiperpigmentación: oscurecimiento de la piel, especialmente en pliegues palmares, mucosa bucal, cicatrices recientes y áreas expuestas al sol o fricción.

4. Discusión

El presente estudio sintetizó la evidencia disponible sobre las pruebas de laboratorio empleadas en el diagnóstico de la enfermedad de Addison, destacando su desempeño diagnóstico y la relación entre los hallazgos bioquímicos y las manifestaciones clínicas. El perfil bioquímico clásico, caracterizado por cortisol sérico bajo y una elevación marcada de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), se confirma como pilar diagnóstico fundamental (Araya et al., 2025; Chang et al., 2020; Wiśniewski et al., 2021). El cortisol basal matutino actúa como prueba inicial accesible, mientras que la estimulación con ACTH (SST) consolida su rol como estándar de oro para confirmar insuficiencia suprarrenal primaria, gracias a su alta sensibilidad (Araya et al., 2025; Butt et al., 2020).

No obstante, el cortisol basal puede normalizarse en etapas tempranas, lo que exige no descartar la enfermedad ante alta sospecha clínica basada solo en una medición aislada. Un cortisol umbral menor a 3 µg/dL (o <100 nmol/L) es altamente sugerente de insuficiencia (Butt et al., 2020; Øksnes & Husebye, 2023). Ante la incertidumbre de los valores basales, la prueba de SST evalúa la reserva adrenal con precisión, aunque su interpretación evoluciona con tecnologías modernas. Tradicionalmente, un pico de cortisol > 18 µg/dL (500-550 nmol/L) excluye la enfermedad. Sin embargo, ensayos como LC-MS/MS recomiendan bajar el corte a 14-15 µg/dL para minimizar falsos positivos (Araya et al., 2025; Butt et al., 2020). Además, medir cortisol a los 60 minutos post-estímulo mejora la exactitud, capturando respuestas retrasadas que el muestreo a 30 minutos podría subestimar (Butt et al., 2020).

La escasez de estudios diagnósticos robustos limita datos formales de sensibilidad/especificidad, predominando diseños descriptivos. Aun así, la SST alcanza ~95% de sensibilidad, y la díada cortisol bajo + ACTH elevada ofrece alta especificidad para insuficiencia suprarrenal primaria (Araya et al., 2025; Butt et al., 2020). Asimismo, los autoanticuerpos anti-21-hidroxilasa destacan por su especificidad en etiología autoinmune, ideales para cribado subclínico (Evruck et al., 2023; Perniola et al., 2021).

Es relevante también estrecha correlación entre los hallazgos bioquímicos y la expresión clínica de la enfermedad, observada de manera consistente. El déficit de cortisol se asoció con síntomas sistémicos inespecíficos como fatiga, debilidad, pérdida de peso y síntomas gastrointestinales, mientras que la elevación de ACTH explicó la presencia de hiperpigmentación cutánea y mucosa, considerada un signo clínico distintivo (Mosca et al., 2021; Mufteeth et al., 2025). Por su parte, las alteraciones electrolíticas, particularmente la hiponatremia y la hiperkalemia, se vincularon con manifestaciones clínicas graves, incluyendo hipotensión, alteraciones neurológicas y crisis suprarrenales, incluso en presentaciones atípicas donde la hiponatremia fue el hallazgo inicial predominante (Bonnerup et al., 2025; Wiśniewski et al., 2021).

Entre las limitaciones de esta revisión, se destaca el predominio de estudios observacionales descriptivos, reportes de caso y series de casos, lo que restringe la posibilidad de realizar análisis

cuantitativos o metaanálisis de exactitud diagnóstica. Como líneas de trabajo futuro, se recomienda el desarrollo de estudios diagnósticos que evalúen de manera sistemática la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de las pruebas de laboratorio, así como la validación clínica de nuevas metodologías analíticas. Además, se sugiere profundizar en estrategias de cribado precoz en poblaciones de riesgo, con el fin de reducir el retraso diagnóstico y prevenir crisis suprarrenales potencialmente mortales. También es importante señalar que no se reportaron estudios provenientes de América Latina en la muestra estudiada, lo cual puede significar limitaciones en la interpretación de resultados para esta región, además podría existir variabilidad en los hallazgos en diferentes grupos poblacionales no incluidos.

5. Conclusiones

Esta revisión concluye que el diagnóstico de la enfermedad de Addison se sustenta fundamentalmente en la medición del cortisol sérico y la ACTH plasmática, siendo la prueba de estimulación con ACTH el método confirmatorio funcional más utilizado cuando está disponible. Estas pruebas, complementadas por la evaluación de electrolitos séricos y, en contextos seleccionados, por marcadores autoinmunes como los autoanticuerpos anti-21-hidroxilasa, constituyen el núcleo del abordaje diagnóstico actual desde el laboratorio clínico.

La evidencia disponible sobre sensibilidad y especificidad es limitada, debido al predominio de estudios descriptivos. Sin embargo, los datos existentes respaldan a la prueba de estimulación con ACTH y a la combinación de cortisol bajo con ACTH elevada como las herramientas con mayor valor diagnóstico para la insuficiencia suprarrenal primaria. Los marcadores autoinmunes muestran una alta especificidad para la etiología autoinmune, lo que los posiciona como pruebas clave para el diagnóstico etiológico y el cribado precoz, más que como pruebas confirmatorias aisladas.

Finalmente, existe una correlación directa y clínicamente significativa entre los hallazgos bioquímicos y las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Addison. El déficit de cortisol, la elevación de ACTH y los desequilibrios electrolíticos explican de manera consistente la presentación clínica, la gravedad de los síntomas y el riesgo de crisis suprarrenal, lo que resalta la importancia de una interpretación integrada de los resultados de laboratorio para el diagnóstico oportuno, la estratificación del riesgo y la toma de decisiones clínicas.

Referencias

- Araya, A., Pineda, P., Cordero, F., Ávila, D., & González, J. (2025). Adrenal Insufficiency: Etiology and Characterization of Patients Attended at a University Center. *Revista Medica De Chile*, 153(3), 162–171. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872025000300162>
- Artaza, H., Eriksson, D., Lavrichenko, K., Aranda-Guillén, M., Bratland, E., Vaudel, M., Knappskog, P., Husebye, E., Bensing, S., Wolff, A., Kämpe, O., Røyrvik, E., & Johansson, S. (2024). Rare copy number variation in autoimmune Addison's disease. *Frontiers in Immunology*, 15, 1374499. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1374499>
- Badaruddin, I., Nasuruddin, D., Othman, H., & Mansor, M. (2020). A Case Report on Biochemical Aberrations in Disseminated Histoplasmosis: The Clues Toward Addison's Disease. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, 16(1). <https://n9.cl/0uldfu>
- Badeński, A., Badeńska, M., Mierzwa, M., Stojewska, M., Deja, G., Szczepańska, M., & Ziora, K. (2022). Autoimmune polyglandular syndrome type 2 in an 15-year-old boy. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*, 97(2), 151–155. <https://doi.org/10.5114/polp.2022.116075>

- Banegas, O., Banegas, N., Barillas, H., Corella, A. J., & Riday, J. (2021). Revisión de la Enfermedad de Addison en adultos. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos*, 5(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i4.310>
- Bonnerup, S., Cho, E., Bosler-Spencer, A., Singson, A., & Beliveau-Ficalora, M. (2025). Primary adrenal insufficiency presenting as rhabdomyolysis and severe hyponatremia after COVID-19 infection. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports*, 37, 100196. <https://doi.org/10.1016/j.jecr.2025.100196>
- Bouki, K., Venetsanaki, V., Chrysoulaki, M., Pateromichelaki, A., Betsi, G., Daraki, V., Sbyrakis, N., Spanakis, K., Bertsi, G., Sidiropoulos, P., & Xekouki, P. (2023). Primary adrenal insufficiency due to bilateral adrenal hemorrhage-adrenal infarction in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: Case presentation and review of the literature. *Hormones (Athens, Greece)*, 22(3), 521–531. <https://doi.org/10.1007/s42000-023-00463-5>
- Bugăla, N., Carsote, M., Stoica, L., Albulescu, D., Tuculină, M., Preda, S., Boicea, A., & Alexandru, D. O. (2022). New Approach to Addison Disease: Oral Manifestations Due to Endocrine Dysfunction and Comorbidity Burden. *Diagnostics*, 12(9), 2080. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092080>
- Butt, M., Alzuhayri, N., Amer, L., Riazuddin, M., Aljamei, H., Khan, M., Abufarhaneh, M., Alrajhi, E., Alnassar, A., Alahmed, R., Aljayer, D., Abothenain, F., & De Vol, E. (2020). Comparing the utility of 30- and 60-minute cortisol levels after the standard short synacthen test to determine adrenal insufficiency. *Medicine*, 99(43), e22621. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022621>
- Çamtosun, E., Dündar, İ., Akıncı, A., Kayaş, L., & Çiftçi, N. (2021). Pediatric Primary Adrenal Insufficiency: A 21-year Single Center Experience. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 13(1), 88–99. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0132>
- Chang, Z., Lu, W., Zhao, Z., Xi, L., Li, X., Ye, R., Ni, J., Pei, Z., Zhang, M., Cheng, R., Zheng, Z., Sun, C., Wu, J., & Luo, F. (2020). Genetic Aetiology of Primary Adrenal Insufficiency in Chinese Children. *BMC Medical Genomics*. <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01021-x>
- Deligiorgi, M., & Trafalis, D. (2020). Reversible primary adrenal insufficiency related to anti-programmed cell-death 1 protein active immunotherapy: Insight into an unforeseen outcome of a rare immune-related adverse event. *International Immunopharmacology*, 89, 107050. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107050>
- Evrake, C., Dural, O., Akgul, C., Yasa, C., Ugurlucan, F. G., & Evruke, C. (2023). Screening for Adrenocortical and Thyroid Peroxidase Antibodies to Look for Underlying Autoimmune Etiologies in Women under 35 with Idiopathic Diminished Ovarian Reserve. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 50(2), 34. <https://doi.org/10.31083/j.ceog5002034>
- Ferré, E., Schmitt, M., & Lionakis, M. (2021). Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 723532. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.723532>
- Gordillo, A., Vaca, J., & Espinoza, V. (2016). Enfermedad de Addison de Etiología Tuberculosa: Presentación de Caso. *La U Investiga*, 3(1), 65–71. <https://n9.cl/18vtfa>
- Gupta, P., Keller, S., & Patterson, B. (2022). Recurrent episodes of vomiting and diarrhoea in a male child: A rare presentation of X-linked adrenoleukodystrophy. *BMJ Case Reports*, 15(8), e249905. <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-249905>

- Joseph, S., Witherow, F., Paul, M., & Steadman, C. (2025). A rare presentation of cardiomyopathy associated with Addison's disease: A case report. *European Heart Journal - Case Reports*, 9(11), ytaf455. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaf455>
- Kelestemur, E., Yazar, M., Gurpinar, B., Karaca, M., Yilmaz, A., Karademir, B., Yapici, O., Gokcay, G., & Guran, T., (2025). Primary adrenal insufficiency in patients with CPOX gene mutations. *European Journal of Endocrinology*, 192(5), 31–37. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf089>
- Loja, V., Vela, L., Gutama, J., & Ramirez, C. (2021). Enfermedad de Addison, reporte de caso. *Ocronos*, 4(12), 229. <https://revistamedica.com/enfermedad-de-addison-caso/>
- Marín, M., Rodríguez, I., Guindo, K., & Castro, Y. (2025). Actualización en diagnóstico y manejo de la enfermedad de Addison en Latinoamérica. *Revista Universitaria "Ciencia y Sociedad"*, 1(2). <https://unides.edu.ni/revista-cientifica/>
- Momayez, Z., & Mohajeri-Tehrani, M. (2022). Psychotic Disorder as the First Manifestation of Addison Disease: A Case Report. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(1). <https://doi.org/10.5812/ijem.121011>
- Mosca, A., Barbosa, M., Araújo, R., & Santos, M. (2021). Addison's Disease: A Diagnosis Easy to Overlook. *Cureus*, 13(2), e13364. <https://doi.org/10.7759/cureus.13364>
- Mufeeh, M., Neethu, E., Muraleedharan, D., Jayadevan, R., & Poonia, D. (2025). Unmasking Addison's Disease: A Case of Acute Adrenal Crisis. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 73(9S), 40–42. <https://japi.org/article/japi-73-9-s1-40>
- Munir, S., Quintanilla, B., & Waseem, M. (2025). Addison Disease. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441994/>
- Naranjo, M., Dávila, D., Potosi, L., Tobar, C., Carrera, A., Vásquez, S., Barros, J., & Mier, D. (2025). Diagnóstico y manejo de la insuficiencia suprarrenal primaria—Revisión bibliográfica. *Ibero-American Journal of Health Science Research*, 5(2), 36–43. <https://doi.org/10.56183/iberojhr.v5i2.761>
- Novoa, P., Vela, E., García, N., Rodríguez, M., Guerras, I., Martínez de Salinas, M., & Masó, A. (2014). Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en el adulto. *Endocrinología y Nutrición*, 61, 1–35. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(14\)73526-0](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(14)73526-0)
- Øksnes, M., & Husebye, E. (2023). Approach to the Patient: Diagnosis of Primary Adrenal Insufficiency in Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 109(1), 269–278. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad402>
- Ovejero, M., Sáez, B., Barreda, A., Domínguez, J., Garnier, M., Molina, R., & de Arriba, A. (2024). Insuficiencia suprarrenal primaria: Casuística de cinco hospitales terciarios. *Anales de Pediatría*, 101(5), 303–309. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.08.001>
- Pacheco, J., Yepez, L., Agurto, C., Fajardo, L., & Sánchez, C. (2025). Enfermedad de Addison en el contexto de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma x, a propósito de un caso. *INSPIPILIP*, 9(29), 81–85. <https://is.gd/WIyGAI>
- Paz-Ibarra, J., Concepción-Zavaleta, M., Tipiani, M., Delgado-Nicolás, H., Herrera-Silvestre, H., Marcilla-Truyenque, L., Arzapalo-Benavides, J., & Concepción-Urteaga, L. (2025). Addison's disease due to adrenal insufficiency in an immunocompetent patient with disseminated cryptococcosis: Case report. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 217–222. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2025.422.14304>

- Perniola, R., Fierabracci, A., & Falorni, A. (2021). Autoimmune Addison's Disease as Part of the Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1: Historical Overview and Current Evidence. *Frontiers in Immunology*, 12, 606860. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.606860>
- Precali, A., Roncevic, P., & Kraljevic, I. (2024). Posaconazole-induced primary adrenal insufficiency: A rare but real risk. *Annales d'Endocrinologie*, 85(4), 319–322. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2024.01.004>
- Price, C., Burns, C., & Aloï, J. (2023). Primary Adrenal Insufficiency due to Cryptococcus With Persistent Adrenal Enlargement and Insufficiency. *AACE Clinical Case Reports*, 9(6), 189–192. <https://doi.org/10.1016/j.aace.2023.09.002>
- Quigley, N., Garneau, A., Haydock, L., & Isenring, P. (2022). Extreme Hyponatremia Complicated by Osmotic Demyelination in a Previously Healthy Young Individual. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, 9, 20543581221130686. <https://doi.org/10.1177/20543581221130686>
- Rodriguez, P., Domínguez, J., Cabrera, C., & Molina, L. (2024). Enfermedad de Addison. Actualización en el diagnóstico y tratamiento. *RECIMUNDO*, 8(1), 418–426. [https://doi.org/10.26820/recimundo/8.\(1\).ene.2024.418-426](https://doi.org/10.26820/recimundo/8.(1).ene.2024.418-426)
- Sánchez, J., Cohen, M., Zapater, J. L., & Eisenberg, Y. (2022). Primary Adrenal Insufficiency After COVID-19 Infection. *AACE Clinical Case Reports*, 8(2), 51–53. <https://doi.org/10.1016/j.aace.2021.11.001>
- Saverino, S., & Falorni, A. (2020). Autoimmune Addison's disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 34(1), 101379. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101379>
- Seo, B., Jeong, S., Cho, J., Park, J., Seo, J., Park, E., Lim, J., Woo, H., & Youn, H. (2020). Report: Central diabetes insipidus and schwannoma in a male with X-linked congenital adrenal hypoplasia. *BMC Endocrine Disorders*, 20, 73. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00553-0>
- Van'T Westeinde, A., Padilla, N., Siqueiros, M., Fletcher-Sandersjö, S., Kämpe, O., Bensing, S., & Lajic, S. (2023). Brain structure in autoimmune Addison's disease. *Cerebral Cortex*, 33(8), 4915–4926. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac389>
- Villa, J., Garcia, I., Jimenez, D., Pavlov, V., Sotomayor, M., & Liz-Marzán, L. (2020). SERS-based immunoassay for monitoring cortisol-related disorders. *Biosensors and Bioelectronics*, 165, 112418. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112418>
- Wang, Q., Wang, Y., Wang, J., Liu, L., Gao, J., Hao, G., Chen, C., Lu, Q., Dun, S., Zhang, Q., & Zou, L. (2024). Easily misdiagnosed X-linked adrenoleukodystrophy. *Italian Journal of Pediatrics*, 50, 124. <https://doi.org/10.1186/s13052-024-01669-y>
- Wiśniewski, O., Matuszak, P., Kasprzak, A., & Łacka, K. (2021). Severe hyponatremia as the first sign of late-onset Schmidt's syndrome: A case report. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 12(Suppl 2), S392–S396. <https://doi.org/10.22088/cjim.12.0.392>
- Xiao, H., Huang, H., Chen, Y., Luo, Y., Tang, Z., Tan, X., Shi, X., Wang, C., Zhang, H., Fang, J., & Tang, J. (2025). Clinical and radiological characteristics of adult-onset X-linked adrenoleukodystrophy: A Chinese cohort study and review of the literature. *BMC Neurology*, 25, 428. <https://doi.org/10.1186/s12883-025-04449-1>
- Xie, X., Li, R., Lu, Y., Li, X., Kuang, P., Wang, C., Tong, N., & Lü, Q. (2021). Not the final diagnosis: From Addison's disease to POEMS syndrome: a case report and literature review. *Journal of International Medical Research*, 49(12), 03000605211066239. <https://doi.org/10.1177/03000605211066239>

Transparencia

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés de naturaleza alguna como parte de la presente investigación.

Fuente de financiamiento

Los autores financiaron completamente la investigación.

Contribución de autoría

Ana Elizabeth Velasco Quispe: Conceptualización, validación, análisis formal, investigación, gestión de datos, visualización, redacción - preparación del borrador original, redacción - revisión y edición, financiamiento, recursos, supervisión.

Eliana Elizabeth Martínez Durán: Conceptualización, metodología, software, validación, análisis formal, investigación, visualización, redacción - preparación del borrador original, redacción - revisión y edición, financiamiento, administración del proyecto, recursos, supervisión.

Los autores contribuyeron activamente en el análisis de los resultados, revisión y aprobación del manuscrito final.