

Tratamiento sustitutivo en la insuficiencia suprarrenal crónica

Replacement treatment for chronic adrenal failure

Dra. Marisela Nuez Vilar

Hospital "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La insuficiencia suprarrenal crónica es una enfermedad que se caracteriza por el déficit de las hormonas de la corteza adrenal. Necesita tratamiento sustitutivo de por vida para lograr suplir ese déficit y así poder desarrollar una vida normal y con calidad. Para el éxito del tratamiento sustitutivo es muy importante conocer sus pautas y variantes, lo que resulta un arma en el trabajo diario de los galenos. Conocer las tendencias actuales resulta algo imprescindible, por lo que el propósito del siguiente trabajo es revisar las diferentes variantes del tratamiento que se pueden usar en este grupo de enfermos.

Palabras clave: insuficiencia suprarrenal, tratamiento sustitutivo con glucocorticoides.

ABSTRACT

Chronic adrenal failure is a disease characterized by shortage of adrenal cortex hormones. It requires lifelong replacement treatment to overcome this shortage in order to enjoy quality normal life. For the replacement treatment to be successful, it is very important to learn about its guidelines and variants, which is a useful tool in the daily work of physicians. Knowing the present trends is indispensable; therefore, the objective of this paper was to review the different treatment variants that may be used in this group of patients.

Keywords: adrenal failure, glucocorticoid replacement treatment.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia suprarrenal (IS) es el cuadro clínico resultante del déficit de las hormonas de la corteza adrenal causado por la destrucción primaria de la glándula, o secundaria al déficit de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) hipofisaria, o de la hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa (CRH) hipotalámica. Aparece cuando existe una destrucción del 90 % de la glándula,¹ y la forma crónica solo representa una incidencia de 0,04 %.

Es una enfermedad que pone en peligro la vida del paciente, al afectar su capacidad de respuesta ante el estrés,² así que se describe la causa autoinmune como la etiología más frecuente. Puede acompañarse de otro déficit hormonal y formar parte de los síndromes pluriglandulares autoinmunes (SPA). Estudios recientes estiman que su prevalencia ha ido en aumento en los últimos años.³⁻⁵

El tratamiento sustitutivo óptimo permite a estos pacientes realizar una vida normal, teniendo que ajustar la dosis si existen procesos intercurrentes, como infección, traumatismo, o estrés grave psíquico o físico. En el caso de la crisis suprarrenal el tratamiento debe ser inmediato, sin esperar siquiera a la confirmación diagnóstica, dada la gravedad potencial del cuadro.^{6,7}

DESARROLLO

El objetivo fundamental del tratamiento de estos pacientes lo constituye administrar dosis sustitutivas para remedar la secreción normal de cortisol.

Terapia con glucocorticoides

La dosis tradicional de hidrocortisona (HC) que se utiliza en el tratamiento de mantenimiento de la insuficiencia primaria es de 30 mg/día, habitualmente repartidos 20 mg por la mañana y 10 mg por la noche,^{8,9} aunque existen otros esquemas de tratamiento en los que se recomienda el 75 % en la dosis nocturna, con el objetivo de inhibir la secreción de ACTH matinal o repartir la dosis total en 3, para asemejar más la secreción fisiológica de cortisol. La dosis se escogió al demostrarse que era la equivalente a la secreción diaria de cortisol, estimada en 12-15 mg/m² de superficie corporal (SC), o 16,2 ± 5,7 mg/día,¹⁰⁻¹² en estudios realizados con análisis mediante isótopos radiactivos. Sin embargo, valoraciones posteriores realizadas mediante espectrometría de masa demostraron que la producción diaria de cortisol era considerablemente menor de 5,7 mg/m² (equivalente a 9,9 ± 2,7 mg/día).¹³ Por este motivo, varios grupos han argumentado que las dosis convencionales del tratamiento sustitutivo con glucocorticoides de pacientes con enfermedad de Addison, podrían ser excesivas, y señalan, en concreto, un aumento en el riesgo de presentar osteoporosis, si se tiene en cuenta que el exceso de glucocorticoides pudiera disminuir la densidad mineral ósea (DMO).

Lovas y otros reportaron pequeñas reducciones en la DMO en pacientes con IS primaria (comparado con una población de referencia, puntuaciones Z promedio en el cuello femoral y columna lumbar oscilaron desde -0,57 hasta -0,17).

Como promedio, los pacientes tomaban dosis de glucocorticoides mayores de lo recomendado.¹⁴ Estos hallazgos respaldan las recomendaciones de utilizar dosis menores. Los bajos niveles circulantes de andrógenos suprarrenales, pudieran también contribuir a disminuir la DMO observada en casos de IS.¹⁵

Desafortunadamente, la HC tiene una corta vida plasmática, y los pacientes que toman esta tableta se despiertan con niveles pico de cortisol una hora después de la dosificación. La farmacocinética de 20 mg de HC ha sido estudiada después de la administración intravenosa (IV), y se ha visto que se elimina con una depuración corporal total de 18 L/h y una vida media de 1,7 horas, la biodisponibilidad oral promedia un 96 %. Esto predice niveles muy bajos de cortisol a mitad de la noche.

La farmacocinética de una liberación inmediata de HC no permite que los médicos repliquen la liberación fisiológica del cortisol. Varios estudios investigativos han explorado diferentes regímenes de HC para tratar e identificar las mejores dosis y patrones de tratamiento. Los pacientes con un régimen de 3 veces al día, muestran niveles de cortisol que son mucho más constantes, e imitan mejor el ritmo fisiológico de cortisol, cuando se comparó con aquellos con un régimen de 2 veces al día. Sin embargo, es una experiencia clínica que la adaptabilidad del paciente con dosificación 3 veces al día está lejos de ser absoluta para muchos pacientes.^{16,17}

En la actualidad, no se puede reproducir el ritmo circadiano de la producción endógena de cortisol. Normalmente los niveles de cortisol ascienden antes de caminar y disminuyen a un punto más bajo durante el sueño nocturno, sin embargo, incluso 3 dosis diarias de HC no pueden aproximarse a este ritmo. Otra opción es utilizar un glucocorticoides de larga acción, como la prednisolona o la prednisona, en una dosis matutina solamente.¹⁸

La terapia clásica consiste en usar dosis sustitutivas de HC, que oscilan entre 15-25 mg/día, habitualmente 20 mg, que puede repartirse en 2 dosis (15 mg en la mañana al despertarse y 5 mg en la tarde). Algunos pacientes requieren 3 dosis en el día que se reparten según necesidades (10 mg en la mañana, 5 mg en el mediodía y 5 mg en la tarde).

La HC oral (hidrocortisona, comprimidos de 20 mg), es un corticoide de vida media corta (8-12 horas), que produce elevación marcada y transitoria del cortisol plasmático, seguido de bajas concentraciones, hasta administrar la siguiente dosis.

Otro glucocorticoide que sigue siendo preferido en algunos países europeos es la cortisona. Originalmente, la deficiencia de cortisol fue más comúnmente tratada con acetato de cortisona (25 mg en la mañana y 12,5 mg en la noche), pero este fármaco en la actualidad, frecuentemente empleado, necesita ser convertido a HC por la enzima 11 β deshidrogenasa hidroxisteroide (11 β HSD1) tipo 1, para devenir su forma activa. Por otra parte, cuando se comparó con HC, esta demostró un pico menor de cortisol sérico y un posible aclaramiento tardío de las propiedades del cortisol, que puede ser ventajoso.^{19,20} El acetato de cortisona se presenta en tabletas de 25 mg, disponible y muy usado en nuestro medio como terapia de sustitución en la práctica diaria, y su dosis es 37,5 mg/día (25 mg en la mañana y 12,5 mg en la tarde). Es prácticamente el más usado en Cuba por su fácil disponibilidad y los buenos resultados obtenidos.

Actualmente la tendencia es utilizar corticoides de vida media prolongada en la terapia de mantenimiento de la IS crónica, debido a:

- Su mayor vida media confiere un perfil de acción similar al ritmo fisiológico del cortisol, lo que evita los cambios de concentraciones a lo largo del día.
- Mejor control de la secreción de ACTH.

Entre ellos, disponemos de prednisona o dexametasona. Algunos médicos, principalmente en los Estados Unidos, han favorecido el uso de dosis equipotentes de prednisolona o dexametasona para los efectos más estables del glucocorticoide durante todo el día. La prednisolona tiene una duración intermedia de acción y más efectos antiinflamatorios que la actividad mineralocorticoide, mientras que la dexametasona no tiene esta actividad, pero, principalmente, tiene efectos antiinflamatorios con una larga vida media de 36-72 horas. La dosificación de 1 o 2 veces diarias es utilizada para estos fármacos.

Como son de larga acción, con efectos más poderosos sobre la glándula suprarrenal, existe un riesgo aumentado de excesiva exposición que pudiera tener consecuencias adversas a largo plazo. Además, se señala que la vigilancia de la terapia resulta difícil, unido a que es probable que las dosis equivalentes de glucocorticoide calculadas a partir de los clásicos experimentos antiinflamatorios, no sean equivalentes para los efectos cardiovasculares. Un nivel adicional de complejidad es adicionada por la amplia variabilidad interindividual en la sensibilidad a los glucocorticoides, e incluso, una variabilidad intraindividual en diferentes tejidos. Esta sensibilidad alterada pudiera evidentemente tener un impacto mayor sobre la vida de exposición en pacientes con IS. No obstante, si fuera posible tener confianza en los equivalentes apropiados de las dosis para el uso de estos glucocorticoides sintéticos, y si la dosis pudiera ser fácilmente variada y administrada y los efectos monitoreados en forma adecuada, entonces su empleo pudiera ser ventajoso con menos dosis diarias.²¹⁻²³

Otro medicamento glucocorticoide a tener en cuenta es la prednisona oral (dacortin, en comprimidos de 2,5, 5 y 30 mg), y la prednisona alonga (en comprimidos de 5, 10 y 50 mg). En nuestro país la presentación es 5 y 20 mg. La dosis habitual es 7,5 mg, repartido en 5 mg en la mañana y 2,5 mg en la tarde. Es un corticoide con vida media intermedia (18-36 horas) y pobre acción mineralocorticoide.

Se debe mencionar también la metilprednisolona oral (urbason, en comprimidos de 4, 16 y 40 mg), administrado en dosis única de 4 mg en la mañana. Es un corticoide con vida media intermedia (18-36 horas).

La dexametasona oral (fortecortin, en comprimidos de 1 mg) tiene como dosis única nocturna al acostarse 0,25-0,50 mg. Es eficaz y mejora la astenia matutina, no tiene efecto mineralocorticoide, y tiene una vida media prolongada de 36-52 horas. En nuestro país las tabletas son de 0,75 mg.

Terapia con andrógenos

La sustitución con dehidroepiandrosterona (DHEA) sigue siendo controversial. Se ha reportado que una dosis diaria de 50 mg de DHEA proporciona una sustitución fisiológica. *Alkatib* y otros realizaron un meta-análisis de 10 ensayos, con una duración de 3 meses o más, que cuantificó la depresión, la ansiedad y la función sexual en las mujeres adultas con IS primaria y secundaria. En 8 estudios que utilizan dosis diarias de 50 mg, todas las mujeres lograron niveles séricos normales de DHEA, y la mayoría tuvo niveles normales en los otros estudios con dosis de 20-30 mg. Hubo una pequeña mejoría general en la calidad de vida, así como una pequeña reducción en las puntuaciones de la depresión en las mujeres que

recibieron DHEA, comparado con el placebo, pero ningún efecto significativo sobre la ansiedad y el bienestar. Los autores llegaron a la conclusión de que la dimensión de un efecto pequeño no justificó una suplementación de rutina.⁸

Mantener al paciente libre de síntomas por el déficit hormonal con las dosis menores posibles y la determinación de ACTH, da la suficiencia del tratamiento sustitutivo. Se considera buen control niveles de ACTH 2 o 3 menores al rango superior de normalidad. Una ganancia de peso excesiva, plétora facial y síntomas de hipercortisolismo indican dosis excesivas.

Terapia con mineralocorticoides

Siempre están indicados en la IS primaria, y en la secundaria cuando se mantiene hipotensión y/o síntomas clínicos, a pesar de la terapia con los glucocorticoides. Hay autores que recomiendan su uso para disminuir la dosis total de glucocorticoides, aunque el 10-20 % de los pacientes no los necesitan.⁸

La fludrocortisona oral (astonin, en comprimidos de 0,1 mg) se administra en dosis habitual es de 0,1 mg/día, aunque puede variar desde 0,05- 0,2 mg/día. Para monitorizar la sustitución adecuada se deben guiar por la tensión arterial y el potasio sérico. La hipertensión, el edema y la disminución del potasio sérico son síntomas de dosis excesiva. En el verano, cuando aumenta la transpiración y el sudor excesivo, se incrementan los requerimientos de estos medicamentos. Estos pacientes tienen que usar una identificación especial, en la que se especifique su enfermedad y las medidas a tomar en situaciones de emergencia o durante las complicaciones agudas.

Situaciones especiales

Crisis suprarrenal aguda

Es una situación de emergencia en la que se pone en peligro la vida del paciente. Ante la sospecha se debe instaurar tratamiento médico para corregir las alteraciones hidroelectrolíticas que se presentan.

1. Infusión endovenosa (EV) de solución salina fisiológica al 0,9 %, de 3-4 L en 24 horas, así como vigilar y reducir el ritmo según la mejoría clínica.
2. Corregir el déficit de cortisol, mediante el uso de corticoides EV, hidrocortisona EV (actocortina, en bulbos de 100, 500 y 1 000 mg) a dosis de 100 mg cada 6-8 horas, en perfusión continua 10 mg/hora en los sueros, o dexametasona (dalamon o fortectortin, en ampulas de 4 mg) a dosis EV cada 12 horas.
3. Identificar y tratar la causa desencadenante.
4. Disminuir los esteroides progresivamente, y luego pasar a la terapia de mantenimiento.

Cirugía mayor

Administrar 100 mg de HC antes de la anestesia, y luego cada 8 horas, e ir disminuyendo la dosis cada día.

Procederes menores

Administrar 100 mg de HC antes del proceder (endoscopia, arteriografía, colonoscopia, etcétera).

En situaciones menores

Si apareciera fiebre, estrés o extracción dentaria, triplicar la dosis de mantenimiento, y si no tolera la vía oral, usar de forma parenteral el esteroide.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bovillon R. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:767-75.
2. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht W, Koschker AC, Quinkler M, Decker O, et al. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3912-22.
3. Bergthorsdottir R, Leonson-Zachrisson M, Oden A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4839-53.
4. Majeroni BA, Patel P. Autoimmune polyglandular syndrome, type II. *Am Fam Physician*. 2007;75:667-70.
5. Arit W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1059-67.
6. Rodríguez K. Insuficiencia suprarrenal. En: Rodríguez Silva H y Pérez Caballero D. *Manual de Diagnóstico y Tratamiento en Especialidades Clínicas*. La Habana: Editora Política; 2002. p. 167-8.
7. Salvatori R. Adrenal insufficiency. *Jaam*. 2005;194:2481-8.
8. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Textbook of Endocrinology*. 11^{na} edition. Philadelphia: Williams; 2008. p. 445-504.
9. Besser GM, Jeffcoate WJ. Endocrine and metabolic diseases Adrenal diseases. *BMJ*. 1976;1:448-51.
10. Kenny KM, Taylor FH, Richards C. Reference standards for cortisol production and 17-hydroxy-corticosteroid excretion during growth: variation in the pattern of excretion of radiolabeled cortisol metabolites of radiolabeled cortisol metabolites. *Hormo Research*. 2007 (Suppl 4):280-90.
11. Cope CL, Pearson J. Clinical value of cortisol secretion. *J Clin Pathol*. 1965;18:82-7.
12. Zummoff B, Fukushima DK, Hellman L. Intercomparison of four methods for measuring cortisol production. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;38:169-75.
13. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Boothe JD, Winterer JC, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:39-45.

14. Lovas K, Gjesdal CG, Christensen M. Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:993-1002.
15. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum EM, Huppert FA, et al. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrin Metab.* 2008;93:400-9.
16. Oster H, Damerow S, Kiessling S, Memmott A, Doane A, Ibbotson V, et al. Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. *Clinical Endocrinology.* 2006;65:45-50.
17. Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TH, Hellman J. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971;33:14-22.
18. Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A, Newell-Price J, Doane A, Ibbotson V, et al. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clinical Endocrinology.* 2004;6:1337-67.
19. Feek CM, Ratcliffe JG, Seth J, Gray CE, Toft AD, Irvine WJ. Patterns of plasma cortisol and ACTH concentrations in patients with Addison's disease treated with conventional corticosteroid replacement. *Clinical Endocrinology.* 1981;14:451-8.
20. Nickelsen T, Schulz F, Demisch K. Studies on cortisol substitution therapy in patients with adrenal insufficiency. *Experimental and Clinical Endocrinology.* 1983;82:35-41.
21. Johannsson G, Filipsson H, Bergthorsdottir R, Lennernas H, Skrtic S. Long-acting hydrocortisone for glucocorticoid replacement therapy. *Hormo Research.* 2007;68 (Supplement 5):2-188.
22. Dubois EF, Derks MG, Schweitzer DH, Zwinderman AH, Dekhuijzen PN, Van Boxtel CJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of effects of dexamethasone and prednisolone in combination with endogenous cortisol on combination with endogenous cortisol on lymphocyte counts and systemic markers of bone turn over and inflammation in healthy and asthmatic men. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2004;60:315-28.
23. Newell-Price J, Whiteman M, Rostami-Hodjegan A, Darzy K, Shalet S, Tucker G, et al. Modified-release hydrocortisone for circadian therapy: a proof-of-principle study in dexamethasone suppressed normal volunteers. *Clinical Endocrinology.* 2008;68:130-135.

Recibido: 13 de enero de 2014.

Aprobado: 16 de junio de 2014

Marisela Nuez Vilar. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro # 701, municipio Centro Habana. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: nuezvilar@infomed.sld.cu