

PRESENTACIÓN DE CASO

Efectos del tratamiento con glucocorticoides durante el embarazo. A propósito de un caso**Effects of the Use of Glucocorticoids during Pregnancy. A Case Report**Diana Machado Ramírez¹¹ Hospital General Docente Enrique Cabrera, La Habana, La Habana, Cuba, CP: 10800**Cómo citar este artículo:**

Resumen

El tratamiento antiinflamatorio con glucocorticoides puede ser necesario durante el embarazo para tratar algunas enfermedades maternas. Los efectos que provoca su uso en la mujer embarazada son potencialmente los mismos que los descritos cuando se utilizan en la población adulta en general. La necrosis avascular representa la muerte del tejido óseo por fallo de su vascularización, y se asocia principalmente al uso de corticoides a dosis elevadas durante tiempo prolongado. Se presenta el caso de una paciente 21 años de edad, con un embarazo de 34 semanas, que ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva del hospital Enrique Cabrera por diagnosticársele una hipertensión arterial descompensada, obesidad e hiperplasia adrenal congénita, tratada con dosis supresiva de esteroides. Posteriormente se le determinó una necrosis avascular de las dos cabezas femorales. Se constató un síndrome de Cushing iatrogénico dado por todos estos factores. El neonato presentó una dermatitis seborreica del cuero cabelludo. El objetivo de esta presentación es describir los efectos colaterales por el uso crónico de los glucocorticoides en embarazadas.

Palabras clave: glucocorticoides, embarazo, informes de casos

Abstract

The use of anti-inflammatory glucocorticoids may be necessary during pregnancy to treat some maternal conditions. Its effects in pregnant women are virtually the same as those described in the general adult population. Avascular necrosis is the death of bone tissue due to the interruption of the blood supply, and is mainly associated with the use of high-dose corticosteroids for long periods. We present the case of a 21-year-old patient at 34 weeks' gestation admitted to the Intensive Care Unit of the Enrique Cabrera Hospital because of decompensated hypertension, obesity and congenital adrenal hyperplasia treated with suppressive doses of steroids. Subsequently, she was diagnosed with an avascular necrosis of both femoral heads. Iatrogenic Cushing's syndrome resulting from all these factors was found. The newborn developed a seborrheic dermatitis of the scalp. The purpose of this presentation is to describe the side effects of the chronic use of glucocorticoids in pregnant women.

Key words: glucocorticoids, pregnancy, case reports

Aprobado: 2015-03-02 10:12:59

Correspondencia: Diana Machado Ramírez. Hospital General Docente Enrique Cabrera. La Habana. dianamara@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El embarazo y el parto son situaciones fisiológicas que constituyen eventos importantes en la vida de mujeres sanas. En algunas, sin embargo, la preexistencia de patologías endocrinometabólicas puede ser causa de infertilidad o complicar el curso del embarazo. Entre las menos frecuentes, se cuentan aquellas que requieren tratamiento glucocorticoideo crónico. El feto es resistente a la supresión de la actividad de la suprarrenal inducida por la ingestión materna de glucocorticoides, de modo que esta conducta no lo expone a complicaciones.¹

El tratamiento antiinflamatorio con glucocorticoides puede ser necesario durante el embarazo para tratar algunas enfermedades maternas. Los efectos indeseables derivados de su uso en las mujeres embarazadas son potencialmente los mismos que los descritos cuando se utilizan en la población adulta general, pero además se han descrito algunas otras complicaciones más específicas.²

Los efectos teratogénicos de los glucocorticoides en el humano sobre el feto no son concluyentes; pero los resultados de algunos estudios recientes de la *Food and Drug Administration* (FDA) (por sus siglas en inglés) estadounidense han modificado la clasificación de riesgo teratogénico de los glucocorticoides sistémicos. Actualmente están incluidos en la categoría C (la información disponible sobre su seguridad durante el embarazo es limitada y deben utilizarse únicamente cuando el posible beneficio para la madre justifique el posible riesgo para el feto) y en la D (existen pruebas de riesgo fetal en humanos, aunque en ocasiones los beneficios del uso del fármaco en embarazadas pueden superar los riesgos) si se administran durante el primer trimestre del embarazo, cuando hasta ahora glucocorticoides como la prednisona o la prednisolona se hallan clasificados en la categoría B (existen pruebas de riesgo teratogénico en estudios en animales que no se han confirmado en humanos).^{3,4}

Durante el embarazo se producen importantes cambios adaptativos como consecuencia de la relación entre la madre, la placenta y el feto. En la hipófisis se producen importantes cambios anatómicos e histológicos con un aumento del volumen de la glándula de hasta un 40 %. Se producen grandes variaciones en la función del eje hipotalamohipofisotiroideo, que afectan al balance de yodo, la actividad general de la

glándula, y el transporte de las hormonas tiroideas en el plasma y en el metabolismo periférico de estas. La incidencia de bocio y nódulos tiroideos aumenta durante el embarazo. El manejo del carcinoma diferenciado de tiroides deberá individualizarse en función del tipo de tumor y el tiempo de embarazo. Dadas las repercusiones que el hipotiroidismo tiene en el desarrollo fetal, es primordial tanto el diagnóstico como el correcto manejo terapéutico de la hipofunción tiroidea.

La modificación más importante del eje hipotalamohipofiso-adrenal durante la gestación es el incremento del cortisol sérico debido al aumento de las proteínas transportadoras de cortisol. Aunque el síndrome de Cushing durante el embarazo es muy poco frecuente, tanto su diagnóstico como su tratamiento son especialmente difíciles. La insuficiencia suprarrenal durante el embarazo no es sustancialmente diferente de la que ocurre fuera de la gestación. Sin embargo, la necrosis hipofisaria posparto (síndrome de Sheehan) es una complicación bien conocida que acontece en el período posparto y constituye, junto con la hipofisitis linfocítica, la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal. El manejo del prolactinoma durante el embarazo requiere la supresión de los agonistas dopaminérgicos y la reintroducción de estos en caso de que se produzca crecimiento tumoral.

Respecto a los trastornos de la neurohipófisis que ocurren a lo largo del embarazo, debe reseñarse la diabetes insípida, que aparece como consecuencia del aumento de la actividad de la vasopresinasa.⁵

Por lo anteriormente expuesto, es que se decide realizar esta investigación que tiene como objetivo: describir los efectos colaterales del uso crónico de los glucocorticoides en una embarazada.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino, de 21 años de edad, con un embarazo de 34 semanas, que acudió al hospital Enrique Cabrera por presentar una hipertensión arterial descontrolada y resistente al tratamiento, lo que motivó su ingreso en la unidad de terapia intensiva (UTI) de esta Institución. Teniendo historia de una insuficiencia suprarrenal congénita para la cual llevaba tratamiento con esteroides, en esos momentos con dosis

supresiva de hidrocortisona 40mgs/24h y con dosis de mantenimiento=30mgs/24h por presentar síntomas y signos de insuficiencia suprarrenal aguda (hipotensión, hipoglucemia, astenia marcada, náuseas, vómitos y anorexia). Fue trasladada a la sala de perinatología después de mejorar su hipertensión arterial. Posteriormente la paciente comenzó a quejarse de dolores intensos en los miembros inferiores y dificultad para la marcha, lo que la inmovilizó en cama, fue valorada por el Servicio de Ortopedia donde se le diagnosticó una necrosis aséptica avascular de las dos cabezas femorales. Ya con 35 semanas de gestación, se le diagnosticó una diabetes gestacional (DG) y un polihidramnio con una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTG-O) alterada a favor de un síndrome prediabético por glucemia postprandial alterada, que fue controlada solamente con una dieta de 1800 calorías/24h. A las 38 semanas de gestación se le realizó parto por cesárea con un neonato masculino, un Apgar de 9/9 y un peso de 3600 g, sin complicaciones.

Antecedentes patológicos personales

Hiperplasia adrenal congénita a los 12 años de edad, siendo necesario el tratamiento sustitutivo con glucocorticoide con prednisona 7,5 mgs/día y luego la hidrocortisona 30mgs/día), manteniéndose asintomática. A los 12 años se le realizó una reconstrucción quirúrgica de sus genitales externos por hipertrofia del clítoris.

Antecedentes patológicos familiares

La madre presentaba un hipotiroidismo primario y el padre padecía vitiligo.

Examen físico positivo:

Peso actual: 66,0 kg. Talla: 149,0 cms. IMC: 30 kg/m² (obesa).

Peso inicial: 48 kg. Índice de masa corporal (IMC): 22,3 kg/m² (normopeso)

Peso ideal: 44 kg. Ganancia de peso= 18 kg.

Tensión arterial (TA): 160/70 (al ingreso) evolutivamente con tratamiento en 120/80.

Tejido celular subcutáneo (TCS): infiltrado en miembros inferiores hasta la cadera y genitales, duro.

Infiltrada la cara incluyendo los labios.

Soma: dolor a la palpación de ambos miembros inferiores con inmovilidad en ellos.

Sistema Nervioso Central (SNC): atonía muscular.

Genitales externos con reconstrucción quirúrgica por hipertrofia del clítoris.

Ginecológico: a las 30 semanas de gestación la altura uterina (AU) con un signo de más, feto por encima del 97 percentil.

Feto con 37 semanas se encontraba entre el 90 al 97 percentil según su circunferencia abdominal

<u>Exámenes complementarios</u>		
Complementarios	Resultado	Observaciones
Hormona estimulante de la tiroides (TSH)	3,01 uU/ml	Normal
Hormona adrenocorticotropa (ACTH)	1,88 pmol/l	Normal (con 40 mg de hidrocortisona)
Transaminasa glutámico oxalacética (TGO)	32,2 U/l	
Transaminasa glutámico pirúvica (TGP)	46,9 U/l	
Prueba a la tolerancia a la glucosa oral (PTG-O)	Glucemia en ayunas: 4,5 mmol/l Glucemia pp 2h. 8,0 mmol/l	Alterada (a las 35 sem. de gestación)
Perfil glucémico	Normal	Tratamiento con dieta de 1800 calorías
Parcial de orina	Leucocitos: 100/camp	Llevó tratamiento con antibiótico
Proteinuria	0,19 g/24 h	Negativa
Serología	No reactiva	
Ultrasonido renal	RI con contornos irregulares, de aspecto pielonefrítico crónico. Parénquima de ambos riñones conservado	
Ultrasonido de glándulas suprarrenales	Impresionan agrandadas	Hiperplasia suprarrenal congénita
Ultrasonido de ambas caderas	No se aprecian signos de sinovitis.	
Tomografía axial computarizada (TAC) de los huesos de la cadera	Necrosis aséptica de ambas cabezas femorales	Dosis supresiva de glucocorticoides

Actualmente la paciente ha recuperado su peso ideal, y de su lesión ósea, deambulando sin dificultad, realizando su lactancia materna y con dosis de mantenimiento de los glucocorticoides.

DISCUSIÓN

A esta paciente portadora de una hiperplasia adrenal congénita, fue necesario indicarle el uso de glucocorticoide para poder conservar su vida; al aumentarle la dosis de este medicamento a niveles no fisiológicos comenzó a presentar efectos colaterales, como el aumento de peso (ganancia de 18 kg), hipertensión arterial (preeclancia), alteración en metabolismo de los carbohidratos (DG), necrosis aséptica de ambas cabezas femorales, sin complicaciones a nivel del feto y neonato, ya conocidos y descritos por

otros autores.^{1,6}

Los efectos teratogénicos de los glucocorticoides en el humano sobre el feto no son concluyentes.

En una revisión de 17 series con un número de 457 mujeres embarazadas con distintas enfermedades de base y que habían recibido tratamiento con glucocorticoides durante los primeros 70 días posconcepción, se ha calculado una frecuencia de malformaciones congénitas del 3,5 % (16 casos), que no es diferente de la descrita para la población general. Se produjeron dos casos de paladar hendido, cuando se esperaba una incidencia de tan solo 0,2 casos.⁷

En España⁸ donde han evaluado la posible asociación entre la exposición a glucocorticoides por vía sistémica (en la mayoría de los estudios

el intervalo de dosis ha sido equivalente a 5-40 mg al día de prednisolona) durante el primer trimestre del embarazo y la aparición de malformaciones congénitas mayores en los neonatos de madres con diversas enfermedades. En nuestros resultados no se encontraron estos tipos de complicaciones.

El tratamiento sistémico con glucocorticoides durante el embarazo también se ha asociado a parto prematuro y recién nacidos de bajo peso en madres asmáticas o no.^{9,10} Pero esta asociación no se ha confirmado en estudios más recientes.¹¹ Nuestro neonato presentó un buen peso al nacer y fue un parto a término.

Se han publicado casos aislados de masculinización de fetos femeninos, catarata subcapsular congénita, supresión adrenocortical e infección perinatal en niños de madres que recibieron dosis altas de glucocorticoides durante el embarazo, sin que la relación causal se haya establecido de manera definitiva.¹² En nuestro caso el sexo del feto es masculino por lo que esta situación no es notable. Sí se describió la dermatitis seborreica en el neonato.

Los resultados de algunos estudios observacionales realizados en mujeres asmáticas embarazadas han puesto de manifiesto una posible asociación entre el tratamiento sistémico con glucocorticoides y la preeclampsia o la hipertensión arterial inducida durante el embarazo.¹²⁻¹⁵ En nuestra paciente esta situación sí se reflejó por la presentación de una hipertensión arterial que motivó su ingreso en la UTI.

En esta paciente encontramos un efecto colateral óseo importante de los glucocorticoides, desarrollándose una necrosis avascular y aséptica de ambas cabezas femorales, no descrita por los autores revisados.

Otros autores han encontrado que con el uso de esteroides tópicos, puede traer como resultado un bajo peso al nacer.¹⁶

Los glucocorticoides fueron consideradas drogas de elevado riesgo fetal. Las evidencias actuales no muestran riesgo de teratogenia, pero su uso en el embarazo se indica solo si el beneficio supera al riesgo, ya que el tratamiento continuo durante la gravidez suprime el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA) del recién nacido y además se desconoce el riesgo potencial por exposición crónica sobre el sistema

nervioso central (SNC) fetal. Si se requiere, sería preferible administrar a la mujer embarazada hidrocortisona, pues es ampliamente metabolizada por la placenta.¹⁷⁻¹⁹

La identificación de la insuficiencia adrenal en el embarazo constituye un reto diagnóstico, ya que síntomas como náuseas, vómitos o hiperpigmentación pueden serle atribuidos erróneamente. Durante el embarazo se produce un incremento en la globulina de unión al cortisol (CBG) inducido por los estrógenos, con un incremento en el cortisol total sérico. Así mismo, se evidencia un incremento progresivo en las concentraciones de cortisol libre. La necesidad de aumentar la dosis sustitutiva de hidrocortisona en el último trimestre es controversial. No obstante, se recomienda un seguimiento cercano durante el embarazo con incremento de hasta un 50 % de la terapia con glucocorticoides en el último trimestre.^{20,21}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Cross GA. Córpicoterapia durante el embarazo. RAEM. 2006 ; 43 Suppl 1: S1-2.
2. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. Arch Intern Med. 2000 ; 160 (5): 610-9.
3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 5th. ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1998.
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 6th. ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2002.
5. Halperin I, Obiols G, Soto A, Torres E, Tortosa F, Catalá M, et al. Guía clínica de las modificaciones hipotálamohipofisarias en el embarazo y en el período posparto. Endocrinología y Nutrición. 2013 ; 55 (1): 29-43.
6. Aguilera C, Agustí A. ¿Es segura la administración de glucocorticoides durante el embarazo?. Med Clin. 2003 ; 120 (10): 395-6.
7. Fraser FC, Sajoo A. Teratogenic potential of corticosteroids in humans. Teratology. 1995 ; 51 (1): 45-6.

8. Rodríguez E, Martínez ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology*. 1998 ; 58 (1): 2-5.
9. Gat J, Cavallascu JA. Necrosis avascular bilateral del escafoides (enfermedad de Preiser) una causa infrecuente de dolor de muñeca. *Reumatol Clin*. 2014 ; 10 (6): 131-92.
10. Saavedra MA, Barrera A, Cabral AR, Jara LJ, Arce AC, Álvarez J, et al. Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del colegio Mexicano de Reumatología Parte II. *Reumatol Clin*. 2015 ; 11 (1): 1-20.
11. Cheong JL, Burnett AC, Lee KJ, Roberts G, Thompson DK, Wood SJ, et al. Association between postnatal dexamethasone for treatment of bronchopulmonary dysplasia and brain volumes of adolescence in infants born very preterm. *J Pediatr*. 2014 ; 164 (4): 737-43.
12. Tam EW, Chau V, Ferriero DM, Barkovich AJ, Poskitt KJ, Studholme C, et al. Preterm cerebellar growth impairment after postnatal exposure to glucocorticoid. *Sci Transl Med*. 2011 ; 3 (105): 105.
13. Wilber AA, Lin GL, Wellman CL. Glucocorticoid receptor blockade in the posterior interpositus nucleus reverses maternal separation-induced deficits in adult eyeblink conditioning. *Neurobiol Learn Mem*. 2010 ; 94 (2): 263-8.
14. Maloney SE, Noguchi KK, Wozniak DF, Fowler SC, Farber NB. Long-term effects of multiple glucocorticoid exposures in Neonatal Mice. *Behav Sci(Basel)*. 2011 ; 1 (1): 4-30.
15. Tam EW. Potential mechanism of cerebellar hypoplasia in prematurity. *Neuroradiology*. 2013 ; 55 Suppl 2: S41-6.
16. Ching Ch, Chia WL, Fenella W, Gudula K. Seguridad de los esteroides tópicos en el embarazo. *Cochrane*. 2010 ; 3 (1): 1-5.
17. Serra HA, Roganovich JM, Rizzo LF. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional. De lo molecular al uso clínico. *Medicina*. 2012 ; 72 (2): 5-10.
18. Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta*. 2012 ; 1822 (9): 1465-74.
19. Rica I, Grau G, Vela A. Insuficiencia Suprarrenal. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2011 ; 1 (1): 166-76.
20. Aguirre MA, Luna M, Reyes Y, Gómez R, Benítez I. Diagnóstico y manejo de la insuficiencia adrenal. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2013 ; 11 (3): 5-9.
21. Roche M, Pérez AF, García MA, Martínez I. Patología médica y embarazo: Trastornos respiratorios, urológicos, infecciosos y endocrinológicos. *Anales Sis San Navarra [revista en Internet]*. 2009 [cited 11 Jun 2015] ; 32 Suppl 1: [aprox. 10p]. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272009000200012&lng=es.