

Síndrome de deprivación glucocorticoidea. A propósito de un caso

Glucocorticoid deprivation syndrome. Case presentation

Dra. Arnella Torres Álvarez^{1*}
Dra. Maria del Carmen Álvares Escobar²
Dr. Abel Iván Semper González²
Dra. Arling Yuliet Torres Álvarez³
Dra. Gisel Otero Sadín²

¹ Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Provincial Comandante Faustino Pérez Hernández. Matanzas, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

³ Hospital Docente Ginecobstetrico Dr. Julio Alfonso Medina. Matanzas, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mariac.mtz@infomed.sld.cu

RESUMEN

El síndrome de deprivación glucocorticoidea es el cuadro clínico resultante de la suspensión de la administración exógena de esteroides, aplicados por tiempo prolongado, independientemente de la vía de administración. Provoca la frenación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y por ende disminuye la producción y secreción de corticotropina. Paciente femenina de 54 años de edad, con esteroides como tratamiento prolongado. Al retirarlo comenzó con pérdida de peso y dificultad para caminar, además de hipotensión ortostática, sufrió caída brusca al piso con pérdida de conocimiento. Fue llevada al hospital y no se constató pulsos periféricos ni tensión arterial, que no resolvió totalmente con el uso enérgico de fluidos endovenosos. Se

mantuvo sin regular parámetros normales, se reevaluó como un síndrome de deprivación corticoidea y se le impuso tratamiento con prednisona, mejorando paulatinamente. Los síndromes asociados a la retirada de corticoides aparecen por el empleo de dosis altas, o retirada brusca de la corticoterapia prolongada. Al conjunto de síntomas y signos que aparecen cuando no se consigue tolerar la retirada de glucocorticoides, ante la ausencia de enfermedad subyacente para la cual fueron indicados estos medicamentos, y con un eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) no suprimido se le considera un síndrome de retirada de corticoides. A pesar de la gravedad, la frecuencia e importancia de este efecto secundario, en ocasiones no se repara en él, por lo que es imprescindible valorar los tratamientos indicados y reevaluar periódicamente los tratamientos crónicos indicados.

Palabras clave: glucocorticoide; eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; síndrome de deprivación glucocorticoide.

ABSTRACT

The glucocorticoid deprivation symptom is the clinical symptom resulting from stopping the exogenous administration of steroids that were used for a long time, in spite of the administration way. It restrains the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and therefore reduces corticotropine production and secretion. This is the case of a female patient, aged 54 years, with a continued steroid treatment. When stopping it, she began to lose weight and presented difficulties for walking. Besides orthostatic hypotension, she abruptly fell to the ground losing consciousness. She was carried to the hospital and there were not found peripheral pulses nor arterial tension, a problem that was not solved by the active use of endovenous fluids. She kept on without regulating normal parameters, and was re-evaluated as a corticoid deprivation symptom and treated with prednisone. She gradually got better. The syndromes associated to corticoid deprivation begin due to the usage of high doses, or due to the abrupt withdrawal of a long corticotherapy. The whole of the symptoms appearing when corticoid withdrawal is not tolerated, in the absence of the underlying disease against which these medicines were indicated, and with a non-suppressed hypothalamus-pituitary-adrenal axis, is considered as a syndrome of corticoid withdrawal. In spite of its seriousness, of the frequency and importance of this secondary effect, sometimes it is not noticed; therefore it is essential to evaluate the indicated treatments and periodically reevaluate the treatments ordered for chronic diseases.

Key words: glucocorticoid; hypothalamus-pituitary-adrenal axis; gluco-corticoid deprivation syndrome.

Recibido: 13/02/2018.

Aceptado: 09/01/2019.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de deprivación glucocorticoidea es el cuadro clínico resultante de la suspensión de la administración exógena de esteroides aplicados por tiempo prolongado, independientemente de la vía de administración.^(1,2) La hipersecreción endógena o la administración crónica de altas dosis de corticoides inducen diversos grados de tolerancia y dependencia. Cuando se produce la corrección del hipercortisolismo puede aparecer una reactivación de la enfermedad por la que se pausó el tratamiento, una insuficiencia suprarrenal típica y se puede ocasionar un síndrome de retirada o deprivación de corticoides.^(3,4) La sintomatología resultante no siempre depende de la ausencia relativa de cortisol en la circulación periférica, podrían estar presentes también con niveles de cortisol en la circulación periférica aparentemente normales y durante el remplazo con hidrocortisona. Se plantea la hipótesis de una tolerancia individual a los cambios de la cortisolemia.⁽⁵⁾ Se conoce que la exposición a los corticoides de forma mantenida y en dosis elevadas puede tener graves consecuencias, como muestra el caso que se presenta a continuación.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 54 años, con antecedentes de haber llevado tratamiento para una enfermedad reumatológica, durante un año con esteroides; por diferentes vías de administración (intramuscular, endovenoso, infiltrativo, vía oral). Al retirarse el medicamento comenzó con sensación de cansancio, fatiga muscular, anorexia, pérdida de peso de más o menos 10 libras en 15 días y dificultad para caminar.

El cuadro que se agudizó con episodios de hipotensión ortostática, hasta que sufrió caída brusca al piso con pérdida de conocimiento. Fue trasladada al hospital con cianosis y sin pulsos periféricos. Dicho cuadro no resolvió completamente con el uso de fluidos endovenosos, se mantuvo con tensión arterial de 90/60 mmHg y sin regular otros parámetros vitales.

Examen físico

Mucosas: húmedas y coloreadas.

TCS: no infiltrado

Peso: 63 Kg

Talla: 162 cm

Aparato respiratorio: murmullo vesicular normal, no se auscultaron estertores. Fr 20/min.

Aparato cardiovascular: ruidos cardíacos rítmicos y bien golpeados no soplos. FC 104 TA 90/60.

Abdomen: globuloso, suave depresible no doloroso a la palpación superficial ni profunda, no visceromegalia.

Se aplicaron exámenes complementarios con los siguientes resultados:

Hematocrito 036
Plaquetas 170x10⁹
Glicemia 3.0 mmol/l
Creatinina 59 mmol/l
Ácido úrico 115 mmol/l
TGP 24 uds.
TGO 23 uds.
GGT 27 uds.
Fosfatasa Alcalina 160
Colesterol 6.2 mmol/l
Trigliceridos 1.07 mmol/l
Na 130 K 3.5
Curva de cortisol
8am 96 nmol
8pm 33 nmol

RMN silla turca. Se aplica secuencia t1 y t2 coronal y sagital y t2 de cráneo sin contraste paramagnético. No se definen alteraciones de señales. Fue reevaluada y se decidió poner tratamiento con esteroides, mejorando paulatinamente. Fue dada de alta para seguimiento por consulta con una impresión diagnóstica de síndrome de privación glucocorticoidea.

DISCUSIÓN

Los glucocorticoides son fármacos antiinflamatorios e inmunomoduladores ampliamente utilizados desde hace muchos años en múltiples enfermedades.⁽⁶⁾ Son altamente lipofílicos por lo que atraviesan fácilmente las membranas celulares para unirse al receptor citosólico. El complejo glucocorticoides - receptor citosólico interactúa a nivel nuclear modulando la transcripción génica, lo que provoca dos efectos: incremento de la expresión de proteínas anti-inflamatorias (transactivación) y disminución de la expresión de proteínas pro-inflamatorias (transrepresión). La transactivación, si bien está vinculada con algunos efectos anti-inflamatorios, es particularmente responsable de los efectos adversos.^(6,7)

La vía no genómica está mediada por la interacción de los glucocorticoides con un receptor de membrana específico. Este receptor se expresa particularmente en células inflamatorias y es sobre-expresado en los monocitos de pacientes portadores de algunas enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide.⁽⁸⁾

Los efectos adversos de los corticoides son "tiempo y dosis dependientes" e incluyen una amplia gama de severidad y de parénquimas.⁽⁹⁾ Los síndromes asociados a la retirada de corticoides aparecen por el empleo de dosis altas de corticoides, o ante una disminución rápida o retirada brusca de la corticoterapia prolongada.⁽¹⁰⁾

Al conjunto de síntomas y signos que aparecen cuando el paciente no consigue tolerar la retirada de glucocorticoides, ante la ausencia de enfermedad subyacente para la cual fueron indicados estos medicamentos, y con un eje hipotálamo-hipófisis-

suprarrenal (HHS) no suprimido, se considera como un síndrome de retirada de corticoides.⁽¹⁾

El cuadro clínico se caracteriza por una dependencia física y psíquica. La dependencia física se manifiesta por anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, astenia, cefalea, mialgias, artralgias, hipotensión postural, taquicardia, fiebre y descamación de la piel. Muchos de estos síntomas coinciden con el caso presentado. La dependencia psicológica se caracteriza por varios grados de efectos psicológicos adversos, entre los que se citan los cambios de humor y la labilidad emocional, como las manifestaciones más comunes; seguidas por el delirio y los estados psicóticos.⁽¹¹⁾

Los mecanismos causales de este síndrome aún son inciertos. Los investigadores plantean que el síndrome puede estar relacionado con algunos mediadores incluyendo hormona de crecimiento, vasopresina, proopiomelanocortina, citocinas (interleucina 1 y 6, factor de necrosis tumoral alfa), prostaglandinas (fosfolipasa A2) y con modificaciones de los sistemas noradrenérgico y dopaminérgico.^(7,12)

El diagnóstico se establece por la demostración de la integridad del eje HHS ante la presencia de síntomas que sugieren insuficiencia adrenal. Este síndrome es autolimitado, con una duración que varía de 6 a 10 meses, y puede ser tratado fácilmente con el incremento temporal de la dosis de corticoide, seguido por una retirada lenta de este.^(13,14)

La identificación de los factores de riesgo presentes en el paciente, al padecer el cuadro, es imprescindible a la hora de la implementación del tratamiento con esteroides, valorando el tiempo de tratamiento, las dosis y vía de administración, la sensibilidad individual y el uso concomitante con otras drogas; factores que estuvieron presentes en este caso.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

La recuperación en tiempo es variable, se puede diferenciar en etapas, puede tardar entre 9 meses y 4 años (semanas a 18 meses), no siempre claramente delimitadas, inicialmente comienza a subir ACTH, luego se normaliza el Cortisol, y por último se normaliza la respuesta a ACTH exógena.^(14,19)

Para evitar este síndrome resulta necesario la disminución gradual y cuidadosa de las drogas glucocorticoidea en pacientes con más de dos semanas de tratamiento. En enfermos con hipercortisolismo endógeno, se sugiere normalizar las concentraciones de cortisol con tratamiento médico, antes de la cirugía, y evitar el tratamiento quirúrgico con glucocorticoides de forma prolongada e innecesaria.⁽²⁰⁻²²⁾

Una vez suspendido el tratamiento con altas dosis de glucocorticoides, cuatro aspectos de la abstinencia son importantes:

1. Recaída de la enfermedad de base.
2. La supresión del eje persiste largo tiempo.
3. Dependencia psicológica.
4. Síndrome de abstinencia inespecífico a pesar de la función del eje normal y de recibir reemplazo con dosis fisiológicas.⁽²³⁻²⁶⁾

Es importante la toma de conciencia por parte de los facultativos a la hora de realizar la indicación de esteroides. Se hace necesario informar a los pacientes que están recibiendo este tipo de medicación y sobre sus efectos secundarios, algunos potencialmente graves, para que realicen las pautas tal y como se les indican. Una vez que se presentan eventos agudos de este tipo es necesario reparar en esta posibilidad diagnóstica y su necesaria terapéutica de inmediato o por lo menos con la celeridad requerida.⁽²⁷⁾

El síndrome de deprivación glucocorticoidea es la causa más común de insuficiencia suprarrenal. A pesar de la gravedad, la frecuencia e importancia de este efecto secundario, es posible que no se repare en él, por lo que es imprescindible valorar todos los tratamientos que se pautan, y reevaluar periódicamente los tratamientos crónicos indicados a los pacientes, para que casos como el presentado no se reiteren. Es necesario tener presente esta posibilidad diagnóstica ante estos antecedentes y este tipo de cuadro clínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz Socorro C, Turcios Tristá SE, Robles Torres E, García García Y. Síndrome de deprivación glucocorticoidea. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2014 [citado 31/05/2017]; 25(3):198-205. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532014000300008&lng=es
2. Barreira Mercado E. Corticoterapia en México y los esquemas terapéuticos. Rev Metab Óseo [Internet]. 2012 [citado 31/05/2017]; 10: 13-20. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_revista=281&id_seccion=4399&id_ejemplar=7930&id_articulo=80157
3. Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Primary generalized familial and sporadic glucocorticoid resistance (Chrousos syndrome) and hypersensitivity. Endocr Dev. 2013; 24:67-85. Citado en PubMed; PMID: 23392096.
4. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013; 9(1):30. Citado en PubMed; PMID: 23947590.
5. Strehl C, Buttgereit F. Optimized glucocorticoid therapy: teaching old drugs new tricks. Mol Cell Endocrinol. 2013; 380(1-2): 32-40. Citado en PubMed; PMID: 23403055.
6. Lynnette KN, Kovacs W. Pharmacologic use of glucocorticoids [Internet]. Waltham (MA): Uptodate; 2016 [citado 23/05/2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-withdrawal>
7. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. Endocr Rev. 2011; 32:81–151. Citado en PubMed; PMID: 21051590.

8. Furst DE, Saag KG. Glucocorticoid withdrawal [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2016 [citado 23/05/2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-withdrawal>
9. Kapadia CR, Nebesio TD, Myers SE, et al. Endocrine effects of inhaled corticosteroids in children. *JAMA Pediatr.* 2016;170(2):163-70. Citado en PubMed; PMID: 26720105.
10. Luca F, Taquet MC, Goichot B. Secondary adrenal insufficiency due to exogenous glucocorticoid therapy. *Rev Med Interne.* 2013;34(5):324-7. Citado en PubMed; PMID: 23313326.
11. Levin E, Gupta R, Butler D, et al. Topical steroid risk analysis: differentiating between physiologic and pathologic adrenal suppression. *J Dermatolog Treat.* 2014;25(6):501-6. Citado en PubMed; PMID: 24171390.
12. Perdomo-Ramírez I, Linares-Ballesteros A, Acevedo Sedano L, et al. Supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal después de la quimioterapia de inducción en niños con leucemia linfocítica aguda. *Iatreia* [Internet]. 2016 [citado 23/05/2017];29(1):18-26. Disponible en: <https://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/iatreia/article/view/21059>
13. Aguirre MA, Luna M, Reyes Y, et al. Diagnóstico y manejo de la insuficiencia adrenal. *Rev Venez Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 [citado 23/05/2017];11(3):5-9. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375540235007>
14. Nieman LK. Evaluation of the response to ACTH in adrenal insufficiency [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2014 [citado 23/05/2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-response-to-acth-in-adrenal-insufficiency>
15. de Miguel Novoa P, Torres Vela E, Palacios García N, et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en el adulto. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2014 [citado 23/05/2017];61(Supl. 1):1-35. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-guia-el-diagnostico-tratamiento-insuficiencia-S1575092214735260>
16. Iliopoulou A, Abbas A, Murray R. How to manage withdrawal of glucocorticoid therapy. *Prescriber* [Internet]. 2013 [citado 23/05/2017];19:23-29. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/psb.1060>
17. Grossman A, Johannsson G, Quinkler M, et al. Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(6):R165-75. Citado en PubMed; PMID: 24031090.
18. Falorni A, Minarelli V, Morelli S. Therapy of adrenal insucieny: an update. *Endocrine* [Internet]. 2013 [citado 23/05/2017];43(3):514–28. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-012-9835-4>
19. Mendoza Cruz AC, Wargon O, Adams S, et al. HypothalamicPituitary-Adrenal axis recovery following prolonged prednisolone therapy in infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):E1936-40. Citado en PubMed; PMID: 24081733.

20. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, Andrews T, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1905-13. Citado en PubMed; PMID: 23873876.
21. Kirwan J. What about prednisone? It might be the missing ingredient in the ACR Recommendations on the treatment of RA. *The Rheumatologist* [Internet]. 2013 [citado 23/05/2017];7:19. Disponible en: <https://www.the-rheumatologist.org/article/prednisone-might-be-the-missing-ingredient-in-the-american-college-of-rheumatologys-recommendations-for-treating-patients-with-rheumatoid-arthritis/>
22. Saag KG. Short-term and long-term safety of glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2012;70(Suppl 1):S21-5. Citado en PubMed; PMID: 23259654.
23. Center SA, Randolph JF, Warner KL, et al. Influence of bodycondition on plasma prednisolone and prednisone concentrations in clinically healthy cats after single oral dose administration. *Res Vet Sci*. 2013;95(1):225-30. Citado en PubMed; PMID: 23473553.
24. Quax RA, Manenschijn L, Koper JW, et al. Glucocorticoid sensitivity in health and disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):15-31. Citado en PubMed; PMID: 26611548.
25. Pinho Silveiro S, Satler F. Rotinas em endocrinología [Internet]. Porto Alegre: Artmed; 2015 [citado 23/05/2017]. Disponible en: <https://www.amazon.fr/Rotinas-endocrinologia-Portuguese-Sandra-Silveiro-ebook/dp/B015HHJ480>
26. Haller MC, Royuela A, Nagler EV, et al. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD005632. Citado en PubMed; PMID: 27546100.
27. Dixon WG, Bansback N. Understanding the side effects on glucocorticoid therapy: shining a light on a drug everyone thinks they know. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1761-4. Citado en PubMed; PMID: 22851467.

Conflicto de intereses:

El autor declara que no existen conflictos de intereses.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Torres Álvarez A, Álvares Escobar M del C, Semper González AI, Torres Álvarez AY, Otero Sadín G. Síndrome de deprivación glucocorticoidea. A propósito de un caso. Rev Méd Electrón [Internet]. 2019 Ene-Feb [citado: fecha de acceso];41(1). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2617/4178>