

Insuficiencia suprarrenal secundaria persistente tras tratamiento prolongado con corticoides

Ana Belén Mañas Martínez^a, Noelia Gómez Aguirre^a, Leticia Pérez Fernández^a y Mar Mañas Martínez^b

^aHospital Ernest Lluch. Calatayud. Zaragoza (España).

^bHospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza (España).

Correspondencia

Ana Belén Mañas Martínez. Hospital Ernest Lluch. A-2, s/n. 50299 Calatayud. Zaragoza (España).

Correo electrónico

abmannas@salud.aragon.es

Recibido el 1 de octubre de 2020.

Aceptado para su publicación el 21 de diciembre de 2020.

RESUMEN

Los glucocorticoides son fármacos frecuentemente usados de forma crónica para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, hematológicas y neoplasias avanzadas. Sin embargo, representan una causa común de insuficiencia suprarrenal terciaria. Por lo tanto, la terapia de reemplazo corticoidea puede ser frecuente tras la administración crónica de glucocorticoides.

Presentamos el caso clínico de una paciente de 65 años en tratamiento crónico con glucocorticoides debido a una sarcoidosis pulmonar diagnosticada en 2012. A pesar de la reducción gradual del tratamiento, una vez que la patología estaba en remisión, la paciente es diagnosticada de insuficiencia suprarrenal ante la persistencia de clínica de astenia intensa y sudoración profusa y haber descartado una reactivación de su proceso.

Se debe sospechar Insuficiencia suprarrenal en todo paciente que ha estado en tratamiento crónico con tratamiento glucocorticoideo. La retirada gradual del tratamiento con glucocorticoides a lo largo de las semanas es una práctica comúnmente extendida que minimiza el riesgo de Insuficiencia suprarrenal pero no lo anula. La determinación del cortisol basal al menos 18 horas de la última dosis de glucocorticoides puede ser útil para evaluar el eje hipofisario-adrenal y retirar con seguridad el tratamiento con glucocorticoides.

Palabras clave: insuficiencia suprarrenal, glucocorticoides, retirada.

CHRONIC SECONDARY SUPRARRENAL FAILURE AFTER PROLONGED CORTICOSTEROID TREATMENT

ABSTRACT

Glucocorticoids are drugs widely used chronically to treat various autoimmune, haematological conditions and advanced malignancies. Nevertheless, glucocorticoids are considered a common cause of tertiary adrenal insufficiency. Therefore, patients may require glucocorticoid replacement therapy after chronic use of glucocorticoids.

We report the clinical case of a 65-year-old patient on chronic glucocorticoid treatment due to pulmonary sarcoidosis diagnosed in 2012. Despite gradual tapering of treatment once the main disease was in remission, the patient was diagnosed with adrenal insufficiency due to persistent clinical symptoms of intense asthenia and profuse sweating once reactivation of her disease was ruled out.

Adrenal insufficiency should be suspected in every patient on chronic glucocorticoid treatment. Gradual tapering of glucocorticoid treatment over weeks is a common clinical practice that minimizes the risk of adrenal insufficiency but does not eliminate it completely. Determination of basal cortisol at least 18 hours after the last dose of glucocorticoid may be useful to evaluate the pituitary-adrenal axis and safely withdraw glucocorticoid treatment.

Keywords: adrenal insufficiency, glucocorticoid, withdrawal.



El contenido de la Revista Clínica de Medicina de Familia está sujeto a las condiciones de la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0

INTRODUCCIÓN

Los glucocorticoides (GC) son fármacos frecuentemente usados de forma crónica para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, hematológicas y neoplasias avanzadas. La prevalencia de población en tratamiento crónico con GC se estimó en un 0,9% en el Reino Unido¹. Además de sus efectos beneficiosos antiinflamatorios, los GC se pueden asociar a la aparición de insuficiencia suprarrenal (IS)². La prevalencia de IS secundaria a GC se ha estimado en hasta un tercio de los pacientes en tratamiento crónico con GC con artritis reumatoide y hasta en casi la mitad de los pacientes trasplantados renales³⁻⁴.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Presentamos el caso de una paciente de 65 años, fumadora activa, diagnosticada de sarcoidosis pulmonar en 2012. La paciente presentaba al inicio de su enfermedad adenopatías hiliares pulmonares bilaterales, paratraqueales y subcarinales, con astenia intensa y elevación de enzima convertidora de angiotensina (ECA), con niveles de 108 UI/L (normal: 8-52 UI/L). Se inició tratamiento corticoideo con dosis de prednisona 30 mg diarios. Tras 3 años de tratamiento, la prednisona se pudo ir reduciendo de forma gradual hasta niveles de 2,5 mg/día. Antes de interrumpir el tratamiento prolongado con GC, se determinó el cortisol basal para descartar IS asociada. El cortisol basal fue de 15,5 µg/dL, con niveles de hormona adrenocorticotrópica de 17,6 pg/mL, por lo que se constató normalidad del eje hipofisario-suprarrenal. El tratamiento con GC se interrumpe en 2015. En octubre de 2017, la paciente acude de nuevo a la consulta de medicina interna por presentar astenia intensa, así como pérdida de fuerza y anhedonia. La paciente presenta reactivación de su patología, con niveles de ECA de 128 UI/L, con incremento de adenopatías mediastínicas en la tomografía axial computarizada (TAC) de control. Se inicia de nuevo prednisona a dosis de 20 mg diarios. Dada la presencia de eventos adversos asociados al tratamiento corticoideo (aumento de peso gradual y presencia de glucemia basal alterada), se decide iniciar metotrexate 7,5 mg oral. De este modo, se reduce paulatinamente la dosis de prednisona a 10 mg diario y, posteriormente, a 2,5 mg en el transcurso de 6 meses, suspendiéndose finalmente en mayo de 2018. En diciembre de 2018 se retira el tratamiento con metotrexate al estar la enfermedad controlada con niveles de ECA de 32 UI/L. La paciente es seguida en la consulta y 6 meses más tarde, en junio de 2019, acude de nuevo presentando clínica inespecífica, con astenia intensa y sudoración profusa. En el análisis de control, los niveles de ECA son de 54 UI/L, con velocidad de sedimentación globular (VSG) 9. Ante la no reactivación de su sarcoidosis, se solicita cortisol basal y ACTH, con niveles de 0,8 µg/dL y 5 pg/mL, respectivamente. Ante la presencia de insuficiencia suprarrenal secundaria a tratamiento prolongado con GC (último período de tratamiento desde octubre de 2017 a mayo de 2018), se inicia tratamiento con hidrocortisona 20 mg/día, distribuyéndose 10 mg en desayuno, 5 mg en comida y 5 mg en merienda. Se solicita perfil hipofisario y se descartan otras alteraciones hipofisarias (hormona luteinizante: 13,1 UI/L [7,7-59]; hormona foliculoestimulante: 37,9 UI/L [25,8-134,8]; hormona estimulante de la tiroides: 1,58 mUI/L [0,4-3,77]).

DISCUSIÓN

El problema clínico fundamental que se plantea en el paciente en tratamiento crónico con GC es el riesgo de aparición de IS tras la retirada del tratamiento. Sin embargo, la IS puede estar presente incluso en el paciente que se encuentra con una mínima dosis eficaz de GC³⁻⁴. Entre los factores que pueden determinar el riesgo de aparición de IS secundaria a GC, están la dosis total acumulada y la duración del tratamiento⁵. En una revisión sistemática, el uso de GC durante un mes se asoció a una prevalencia de IS de 1,4%, siendo de hasta el 27,4% en tratamientos de duración superior a 1 año. El tratamiento con GC a dosis medias y a largo plazo (durante más de 1 año) se asocia con la presencia de IS hasta en el 56,4% de los casos⁵. Sin embargo, no hay ningún límite ni en dosis acumulada ni en tiempo de tratamiento que sean predictores de la aparición de IS⁵.

La **tabla 1** muestra el riesgo de los pacientes de presentar IS según la dosis y la duración del tratamiento⁶.

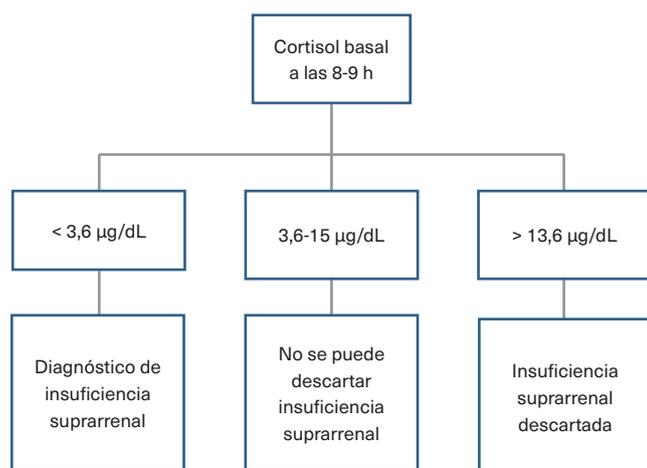
Tabla 1. Riesgo de insuficiencia suprarrenal según dosis y duración del tratamiento glucocorticoideo

Riesgo	Dosis equivalente de prednisona	Duración
Alto	≥ 20 mg	≥ 3 semanas
	≥ 5 mg, dosis nocturna	
Indeterminado	≤ 20 mg	< 3 semanas
Bajo	Cualquier dosis	≤ 3 semanas
	< 10 mg a días alternos	

Muchos de los pacientes que presentan IS tienen clínica inespecífica. La aparición de síntomas típicos de IS como hiponatremia, hipotensión, hipoglucemia y debilidad generalizada son muy inespecíficos y no ayudan a identificar al paciente con IS, lo que se traduce en múltiples consultas a Atención Primaria⁷. La determinación de cortisol basal, entre las 8:00-9:00 h de la mañana sigue siendo el test de detección habitual de la IS⁶. Un cortisol basal < 3,6 µg/dL confirma la presencia de IS y no implica la realización de test adicionales⁶. Un cortisol < 5 µg/dL también es muy sugerente de IS. Si el cortisol es >15 µg/dL, se descarta la presencia de IS en la mayoría de los casos, aunque un cortisol >18 es más específico y descarta con total probabilidad la IS⁶. Un valor de 10-15 µg/dL es muy sugestivo de normalidad del eje hipofisario-adrenal, pero habrá pacientes con estos valores que presentarán IS⁶. En el paciente en tratamiento con GC se han objetivado valores similares de cortisol diagnósticos de IS⁷. Un cortisol basal > 13,6 µg/dL tiene una alta especificidad (95%) para determinar suficiencia del eje hipofisario-adrenal. Un valor de cortisol > 8,5 µg/dL ha mostrado alta sensibilidad (84%) con menor especificidad (71%)⁸. En la **figura 1** se presenta un algoritmo de diagnóstico de la IS.

La paciente que hemos presentado estuvo en tratamiento con GC durante un período prolongado de 3 años, habiéndose retirado los GC tras una determinación de cortisol de 15,5 µg/dL. En cambio, en el último ciclo de tratamiento corticoideo durante 8 meses, no se realizó determinación de cortisol, pero sí se hizo una retirada con reducción progresiva de GC conforme las guías clínicas^{6,9}.

Figura 1. Despistaje de insuficiencia suprarrenal



El caso clínico expuesto demuestra la importancia del riesgo de IS en el paciente que está en tratamiento crónico con GC. Es labor importante del médico y la médica de Atención Primaria sospechar la presencia de IS en estos pacientes. La determinación de cortisol en ayunas es una herramienta de cribado y diagnóstico sencilla y fácil de abordar desde nuestro nivel asistencial.

AGRADECIMIENTOS

Se obtuvo el consentimiento escrito de la paciente para la publicación del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000;93:105-111.
2. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:597-602.
3. Borresen SW, Klose M, Baslund B, Rasmussen AK, Hilsted L, Friis-Hansen L, et al. Adrenal insufficiency is seen in more than one-third of patients during ongoing low-dose prednisolone treatment for rheumatoid arthritis. *Eur J Endocrinol.* 2016;177:287-95.
4. Valentin A, Borresen SW, Rix M, Elung-Jensen T, Sorensen SS, Feldt-Rasmussen U. Adrenal insufficiency in kidney transplant patients during low-dose prednisolone therapy: a cross-sectional case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2019. [Epub ahead of print]. <http://doi:10.1093/ndt/gfz180>
5. Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2171-80.
6. De Miguel-Novoa P, Vela ET, Rodríguez NM, Guerras IS, Martínez de Salinas-Santamaría ML, Masó AA. Guidelines for the diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in the adult. *Endocrinol Nutr.* 2014;61 Supl 1:1-35.
7. Leong SH, Shander S, Ratnasingam J. Predicting recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after prolonged glucocorticoid use. *Endocr pract* 2018;24:14-20.
8. Yo WS, Toh LM, Brown SJ, Howe WD, Henley DE, Lim EM. How good is a morning cortisol in predicting an adequate response to intramuscular synacthen stimulation? *Clin Endocrinol.* 2014;81:19-24.
9. Krasner A. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA.* 1999;282: 671-6.