

Insuficiencia suprarrenal secundaria al uso de corticoides inhalados: Reporte de caso

Diego Vallejo P.¹, Diego Rueda R.¹, Cristóbal Eggers¹, Felipe Eggers.^{2*}

Adrenal insufficiency secondary to use of inhaled corticosteroids: Case report

Resumen: La insuficiencia suprarrenal es un síndrome que se produce por la disminución de niveles séricos de glucocorticoides, la cual se clasifica en primaria o secundaria, según la etiología. El uso prolongado de corticoides exógenos a altas dosis puede producir una inhibición en el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal, y la supresión aguda de éstos produce insuficiencia suprarrenal secundaria. Los glucocorticoides inhalados, usados ampliamente como tratamiento del asma bronquial, pudieran tener un impacto a nivel del eje adrenal, principalmente en la población pediátrica. Por el momento, si bien hay reportes de casos que evidencian insuficiencia suprarrenal secundaria al uso de corticoides tanto tópicos como inhalatorios, aún es materia de discusión esta interacción a nivel sistémico, con artículos que se contraponen en sus resultados. Se presenta un caso clínico de una paciente usuaria de glucocorticoides inhalatorios por el antecedente de asma bronquial, que desarrolla una clínica de insuficiencia suprarrenal en el periodo de lactancia. **Palabras clave:** Insuficiencia suprarrenal; Glucocorticoides; Inhalación; Lactancia.

Abstract: Adrenal insufficiency is a syndrome that is produced by the decrease in serum glucocorticoid levels, which is classified as primary or secondary, according to the etiology. Prolonged use of exogenous corticosteroids at high doses may cause inhibition in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and acute suppression of these results in secondary adrenal insufficiency. Inhaled glucocorticoids, widely used as a treatment for bronchial asthma, could have an impact at the level of the adrenal axis, mainly in the pediatric population. At the moment, although there are reports of cases that show adrenal insufficiency secondary to the use of both topical and inhalation corticosteroids, this interaction at systemic level is still a matter of discussion, with articles that contrast in their results. We present a clinical case of a patient using inhaled glucocorticoids due to a history of bronchial asthma, which develops a clinical of adrenal insufficiency in the period of breastfeeding. **Key Words:** Adrenal insufficiency; Glucocorticoids; Inhalation; Lactation.

1. Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Mayor. Santiago, Chile.

2. Médico cirujano. Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

*Correspondencia:
Felipe Eggers de Juan
pipe.eggers@gmail.com
Teléfono: (+49) 176 43207690

Financiamiento: Autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiamiento.

Recibido: 05-12-2020
Aceptado: 25-04-2020

Introducción

La insuficiencia suprarrenal (IS) es un síndrome producto de un déficit tanto en la producción como la secreción de glucocorticoides¹. A partir de la etiología, la IS se clasifica en 2 grupos: Primaria, producida por un fallo metabólico (como la hiperplasia suprarrenal congénita) o por una destrucción anatómica (en el caso de la adenitis autoinmune o secundario a tuberculosis); y secundaria, a partir de

CASO CLÍNICO

una afección hipotalámica/hipofisiaria, o bien, por un bloqueo de la síntesis de la hormona ACTH².

Los corticoides exógenos tienen una potente actividad antiinflamatoria e inmunosupresora, por lo que son usados en diversas enfermedades. A su vez, el uso prolongado de la corticoterapia por más de 2 semanas puede producir una inhibición del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HHA), y su retiro brusco es una de las causas más frecuentes de IS secundaria³ y el síndrome de privación glucocorticoidea⁴. El uso de glucocorticoides inhalados (GCI) es la terapia a elección para los pacientes con antecedentes de asma bronquial⁵, cuyas dosis tienen un mínimo impacto en el eje HHA, salvo en la población pediátrica, donde se observa mayor supresión adrenal⁶. Aún es materia de discusión los efectos sistémicos que tendría esta terapia inhalatoria, puesto que hay estudios que evidencian que los GCI a dosis altas no afectarían mayormente los niveles de cortisol matutinos⁷, mientras que hay autores que han demostrado alteraciones a nivel del eje HHA por el uso prolongado de GCI en dosis altas, hay otros autores que han evidenciado un compromiso de la función suprarrenal⁸.

En cuanto a su cuadro clínico, tiende a ser inespecífico, y se puede observar astenia, letargia, cansancio, inapetencia, pérdida de peso, hipotensión, depresión, e incluso coma y la muerte⁹.

El diagnóstico se realiza inicialmente con la sospecha clínica y el antecedente de uso prolongado de corticoides en dosis altas, sea cual sea la vía de administración⁴, mientras que el diagnóstico de certeza se realiza mediante exámenes de laboratorio. Se puede comprobar el déficit de cortisol (mediante la medición de cortisol plasmático basal en la madrugada) y los niveles de ACTH, que pueden estar aumentados (en el caso de la IS primaria), o bien, disminuidos o normales (IS secundaria)¹⁰, pero el diagnóstico definitivo se realiza con la prueba de estimulación de ACTH¹¹, en la cual el cortisol debiera ascender hasta un mínimo de 18 mcg/dl a los 30 minutos desde el estímulo, o bien un incremento de 7 mcg/dl del basal, para referirnos a IS secundaria.

A continuación, se presenta un caso de una paciente que desarrolla insuficiencia suprarrenal secundaria a GCI.

Caso clínico

Paciente femenina de 29 años, con antecedentes clínicos de asma bronquial crónica desde la juventud, usuaria de Budesonida 800 mcg/día (2 puff de 200 mcg/dosis cada 12 horas). A cuatro meses de primera cesárea (en septiembre del 2018, sin complicaciones), y aún encontrándose en periodo de lactancia, presenta cuadro caracterizado por mareos, bochorno, pérdida del equilibrio intermitente asociado a progresiva sensación de debilidad muscular principalmente matutina y pérdida de peso de aproximadamente 4 kilogramos. Agrega sensación de fatiga al subir escaleras e imposibilidad de realizar ejercicios de alta exigencia. Consulta con médico internista en el Hospital Rechts der Isar (Munich, Alemania), donde se constata un examen físico y signos vitales sin hallazgos patológicos, electrocardiograma y ecografía

de tiroides normales. Se realiza exámenes de laboratorio: Hemograma, perfil bioquímico y hormonas tiroideas dentro de rango normal, destacando un cortisol basal <10 mcg/dl matutino. Derivada a Endocrinología del mismo hospital, quien le solicita nuevos exámenes de laboratorio: Cortisol basal de 2,8 mcg/dl (bajo límite inferior), Prueba de estimulación con ACTH con cortisol basal de 2,9 mcg/dl y a los 30 minutos de 13,1 mcg/dl, prolactinemia de 44,1 ng/ml (paciente aun en lactancia), glicemia en ayuno de 88 mcg/dl. Resonancia magnética contrastada de silla turca que no evidencia alteraciones en la perfusión hipofisiaria ni tumoraciones. Por resultados obtenidos, con una respuesta positiva frente a la estimulación con ACTH, se postula la hipótesis diagnóstica de IS secundaria a GCI, por lo que se decide iniciar corticoterapia con hidrocortisona 20 mcg/día vía oral y se reemplaza budesonida por broncodilatadores agonistas beta-2 de acción larga (salmeterol). A las 72 horas iniciada terapia, se evidencia una evolución favorable, con remisión de sintomatología a los 14 días, a excepción de la debilidad muscular que perdura hasta aproximadamente un mes desde el inicio de la terapia con hidrocortisona.

Se controla con nuevos exámenes de laboratorio al mes, que evidencia un cortisol basal de 22 mcg/dl (dentro de rango normal), con una prueba de estimulación de ACTH normal, por lo que se decide un retiro progresivo de corticoterapia durante 3 semanas. Resuelta la sintomatología de manera total, se decide reiniciar terapia con budesonida a 200 mcg/día (1 puff en la noche). Se realiza seguimiento clínico y de laboratorio a los 3, 6 y 12 meses constatándose clínicamente una remisión completa de la sintomatología. Los exámenes de laboratorio se mantienen en niveles normales en cada control.

Discusión

La IS secundaria a uso de GCI sigue siendo un gran desafío diagnóstico en la medicina, debido principalmente a su baja frecuencia, con escasa cantidad de reportes a nivel mundial y con estudios que contraponen sus resultados. Dentro de la literatura se describen casos de IS secundarias tanto a corticoterapia tópica^{1,12,13}, inhalatoria^{6,14}, e inclusive un caso de IS secundaria al consumo de un producto natural para el manejo del dolor articular¹⁵. Por otro lado, la exposición a dosis altas y en un tiempo prolongado, si bien no son 100% determinantes, son dos de los factores más relevantes para la IS secundaria, como se observa en el estudio de Milinarsky et al.¹⁶ quienes realizaron seguimiento de 20 pacientes con asma bronquial severa en terapia con budesonida inhalada a dosis de 800 mcg/día por 6 o más meses (dosis altas en un tiempo prolongado), donde se evidenció una alteración de la respuesta del eje HHA a la estimulación con ACTH.

En nuestro caso, se adiciona la condición de lactancia materna de la paciente, a cuatro meses de la cesárea. Dicho antecedente toma relevancia, puesto que hay estudios que han demostrado que tanto la estimulación mamaria mediante la succión del lactante como el tiempo de contacto piel con piel están directamente relacionado con el alza de oxitocina que, a su vez, producen una disminución en la producción de

ACTH y cortisol¹⁷. Los niveles de cortisol se correlacionarían inversamente con la duración del contacto piel con piel antes de la succión¹⁸.

A modo de conclusión, toma relevancia el mantener un seguimiento adecuado de las patologías que requieren el uso crónico de corticoides, independiente de la vía de administración de éstos, proponiendo la menor dosis terapéutica efectiva.

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Referencias

- Rodríguez J, Cabal AA. Insuficiencia suprarrenal iatrogénica. *Semergen*. 2012; 38(7): 468-471.
- Martínez JA, Galindo M, Simó M, Majó J, Galve F, Estopiñán V. Manejo en urgencias y atención primaria de la patología hormonal no diabética. *Revista de la SEMG*. 2004; 60: 25-32.
- Alvez C, Robazzi TC, Mendonça M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr*. 2008; 84(3): 192-202.
- Díaz C, Turcios S, Robles E, García Y. Glucocorticoid deprivation syndrome. *Rev Cubana Endocrinol*. 2014; 25(2): 198-205.
- Everitt BJ. Inhaled corticosteroids in asthma: Should I or shouldn't I? *Curr Opin Invest Drugs*. 1993; 2: 843-850.
- Schwartz RH, Neacsu O, Ascher DP, Alpan O. Moderate dose inhaled corticosteroid-induced symptomatic adrenal suppression: case report and review of the literature. *Clin Pediatr*. 2012; 51(12): 1184-1190.
- Ayres JG, Bateman ED, Lundback B, Harris TA. High dose fluticasone propionate, 1 mg daily, versus fluticasone propionate, 2 mg daily, or budesonide, 1,6 mg daily, in patients with chronic severe asthma. *International study group. Eur Respir J*. 1995; 8(4): 579-586.
- Kannisto S, Korppi M, Remes K, Voutilainen R. Adrenal suppression, evaluated by a low dose adrenocorticotropin test and growth in asthmatic children treated with inhaled esterooids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 652-657.
- Levin C, Maibach HI. Topical corticosteroid-induced adrenocortical insufficiency: clinical implications. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3: 141-147.
- Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 1059-1067.
- Araya V. Trastornos de la glándula suprarrenal: diagnóstico y tratamiento. *Rev Med Clin Condes*. 2013; 24(5): 768-777.
- Márquez R, Pérez M, Aragoneses A, Gallego S, Martínez MB. Topical corticosteroids and secondary adrenal insufficiency: A relationship in the shade. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60(9): e19-e20.
- Sobngwi E, Lubin V, Ury P, Timsit FJ, Gautier JF, Vexiau P. Adrenal insufficiency and diabetes mellitus secondary to the use of topical corticosteroids for cosmetic purpose. *Ann Endocrinol*. 2003; 64: 202-204.
- García E, López JP, Pérez J, Pérez E, Martínez A. Insuficiencia suprarrenal secundaria a dosis altas de fluticasona inhalada. *An Esp Pediatr*. 2000; 52: 476-478.
- Zuluaga-Quintero M, Ramírez A, Palacio A, Botero J, Clavijo A. Exogenous Cushing's syndrome and adrenal insufficiency related to consumption of alternative medicinal product. *Acta Med Colomb*. 2017; 42(4): 243-246.
- Milinarsky A, Fischer S, Giadrosich V, Lezana V, Torres MT. Efecto de dosis altas de budesonida y función suprarrenal en niños asmáticos severos. *Rev Med Chile* 2006; 134: 60-64.
- Chiodera P, Salvarani C, Bacchi-Modena A, Spallanzani R, Cigarini C, Alboni A, et al. Relationship between plasma profiles of oxytocin and adrenocorticotrophic hormone during suckling or breast stimulation in women. *Horm Res*. 1991; 35(3-4): 119-123.
- Handlin L, Jonas W, Petersson M, Ejdeback M, Ransjo-Arvidson AB, Nissen E, et al. Effects of sucking and skin-to-skin contact on maternal ACTH and cortisol levels during the second day postpartum-influence of epidural analgesia and oxytocin in the perinatal period. *Breastfeed Med*. 2009; 4(4): 207-220.