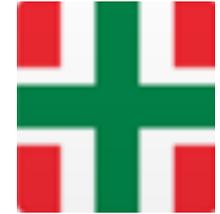
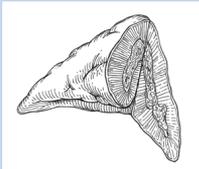


XXI ENCUENTRO DE ENDOCRINÓLOGOS 2013



“TRATAMIENTO sustitutivo de la INSUFICIENCIA SUPRARRENAL”



Dra. Valeria de Miguel

Sección Suprarrenal

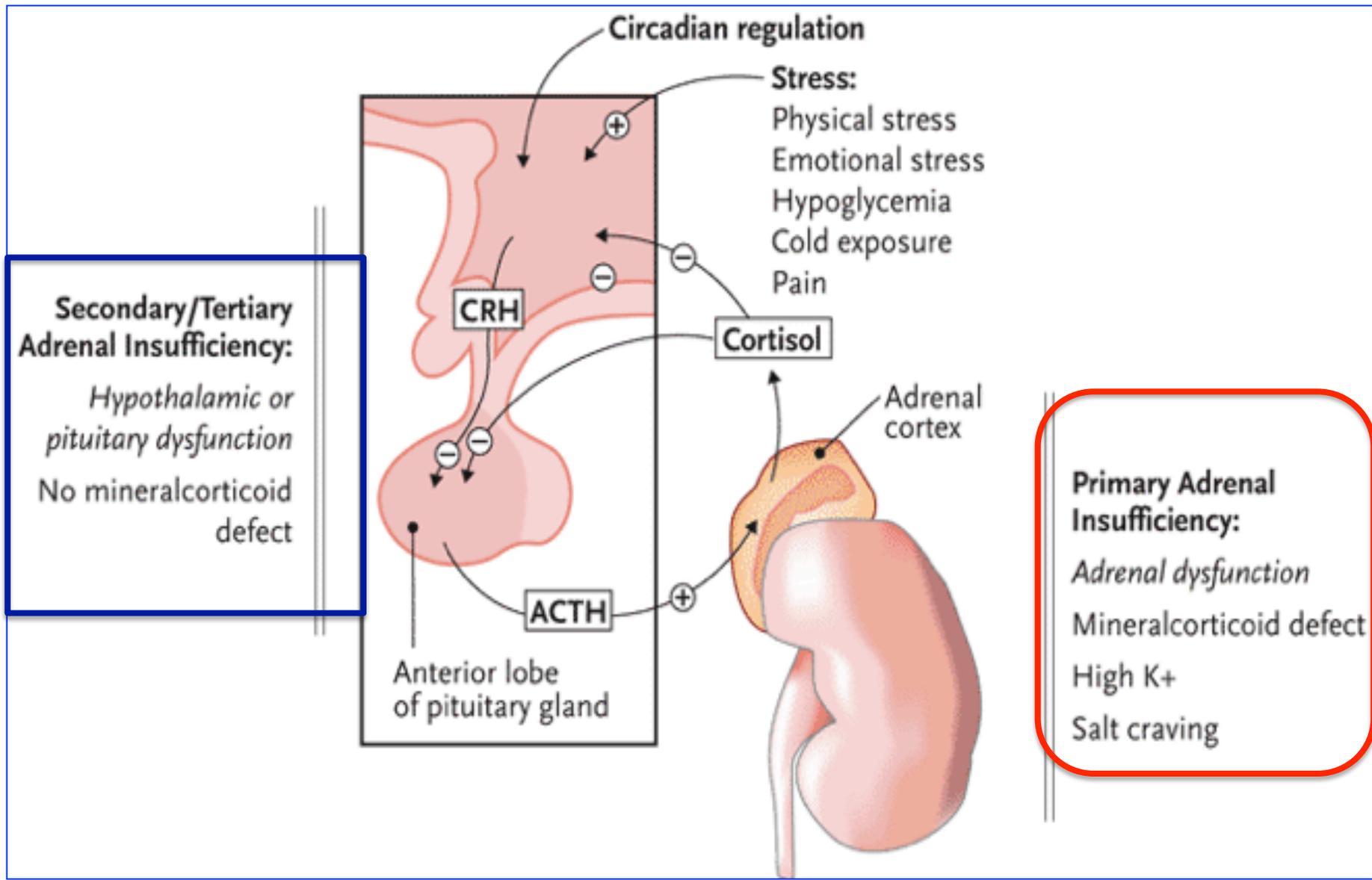
Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear

Hospital Italiano de Buenos Aires

1. Reemplazo hormonal en la Insuficiencia Suprarrenal

2. Manejo de la Insuficiencia Suprarrenal Secundaria a Supresión por glucocorticoides

3. Tratamiento en Situaciones de Estrés



Sustitución hormonal adrenal

- **Glucocorticoides: Insuficiencia Suprarrenal Primaria y Secundaria**
- **Mineralocorticoides: Insuficiencia Suprarrenal Primaria**
- **Andrógenos Adrenales (DHEA): Algunos casos**

Insuficiencia Suprarrenal Primaria

Objetivos

- ✓ **Reemplazo hormonal efectivo** que ofrezca mejoría de los síntomas, sin efectos adversos.
- ✓ **Educación** para prevenir eventos que puedan desencadenar crisis adrenal.

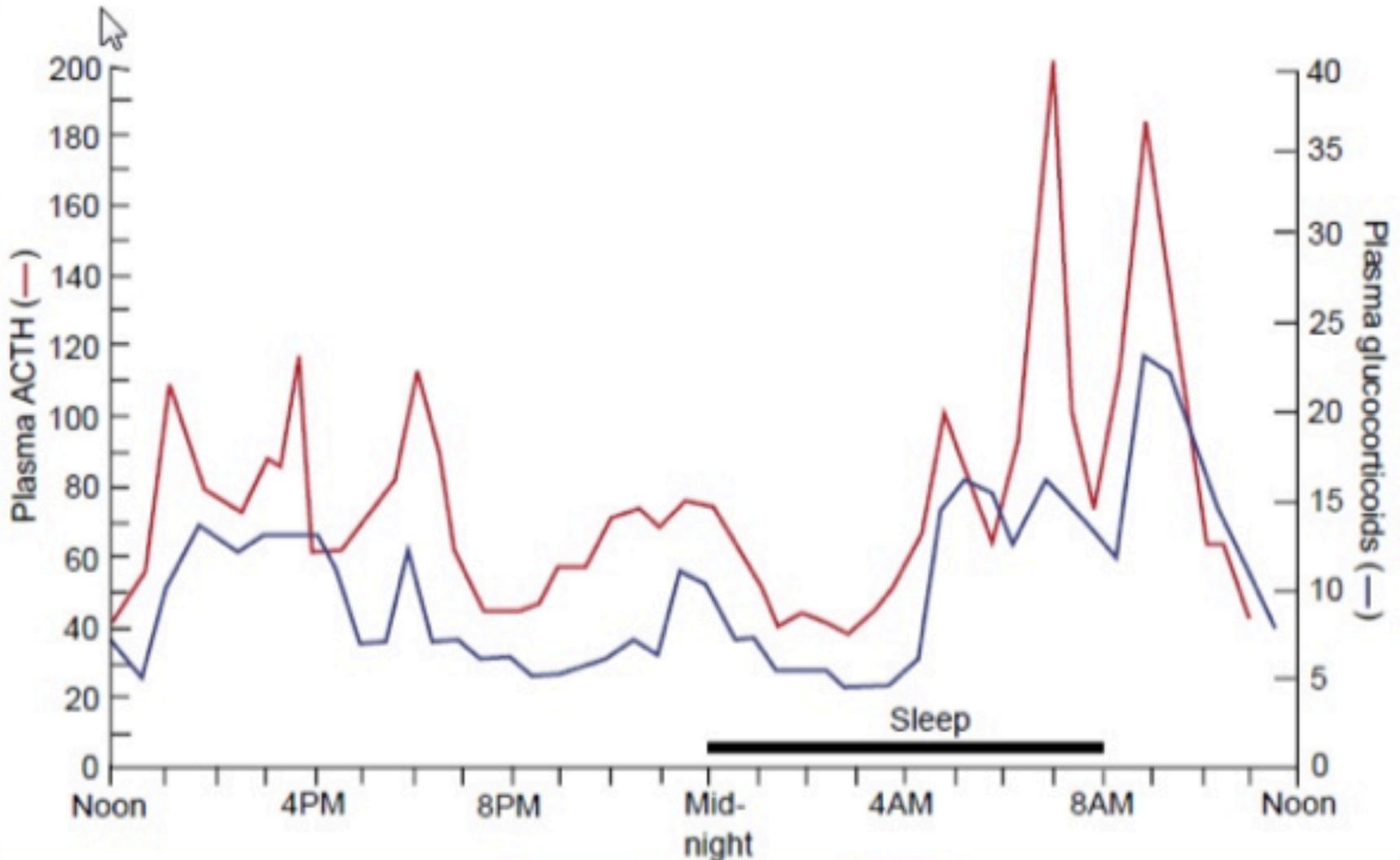
Tratamiento sustitutivo en la Insuficiencia Suprarrenal Primaria

- ❖ **Glucocorticoides:** Esencial
- ❖ **Mineralocorticoides:** Necesario
- ❖ **Andrógenos adrenales:** Opcional

Reemplazo con Glucocorticoides

- 1) Imitar** el ritmo de cortisol endógeno (pico matinal y nadir noche).
- 2) Minimizar** el riesgo en dar dosis excesivas (Cushing iatrogénico)

La secreción normal de ACTH y de los GC sigue un patrón circadiano



- **Producción fisiológica diaria de cortisol** es de 5-10 mg/m², equivalente a la administración oral de 15 a 25 mg de hidrocortisona (absorción > 80%)
- Tendencia a sobre-sustitución (6-7 mg/día)
- Estudios observaron incremento de la mortalidad (aumento del riesgo cardiovascular y osteoporosis) al doble en pacientes con insuficiencia adrenal con respecto a la población general.

Hidrocortisona

- **Glucocorticoide de elección de tratamiento de la IS**
- Acción corta (< 12 hs)
- Vida media: 80 minutos
- Acción GC y MC
- Dosis fisiológica de hidrocortisona: 8-11 mg/m² (15 a 25 mg)
- ***Se recomienda la administración de hidrocortisona dividida dos o tres dosis***

(Primera dosis en ayunas, segunda a las 4 hs y tercera a las 8 hs.

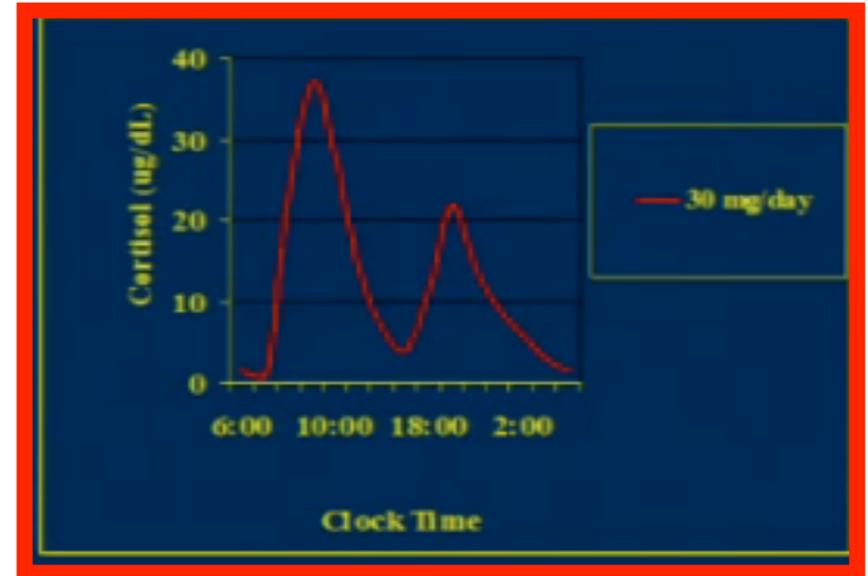
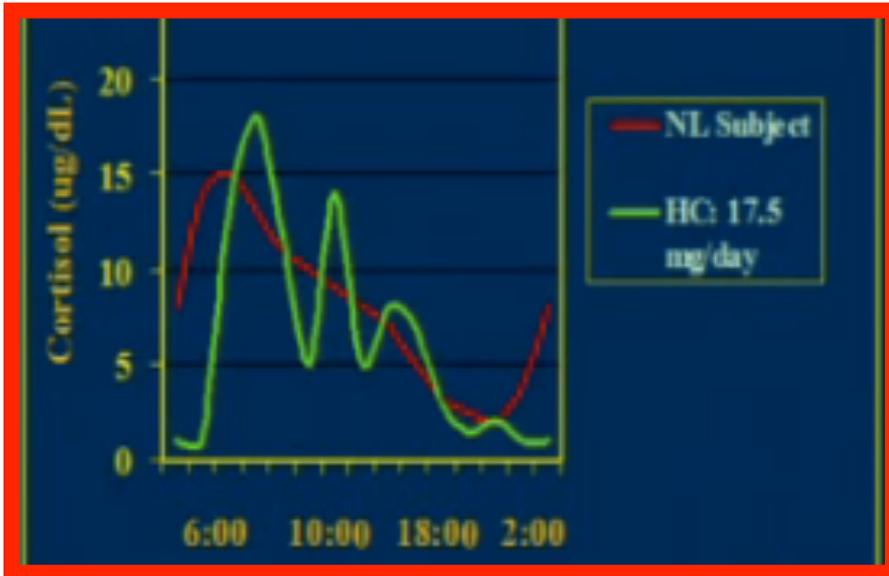
Ej: 15 mg a las 8 hs, seguido de 5 mg 12 hs y 5 mg 16 hs respectivamente)

IMPORTANTE:

Paciente experimente diferentes tiempos, para encontrar el esquema que mejor se adapte a su vida diaria

Hidroocortisona:

Influencia del tiempo de administración y la dosis



**10 mg 8hs
5 mg 12 hs
2.5 mg 16 hs**

**20 mg 8 hs
10 mg 16 hs**

Glucocorticoides alternativos a la Hidrocortisona

- ✓ **PREDNISONA:** 1 mg= 4 mg de hidrocortisona
 - Biológicamente inactiva. Activación hepática a prednisolona (11 beta hidroxisterode deshidrogenasa tipo 1).
 - Mayor vida media.
 - Una a dos tomas diarias
 - **Dosis de reemplazo: 3.5 a 5 mg**
 - ✓ **METILPREDNISOLONA:** 1 mg= 5 mg de hidrocortisona
 - ✓ **DEXAMETASONA:** 1 mg= 25 mg de hidrocortisona
 - Vida media prolongada
 - **Dosis sustitutivas: 0.375 a 0.75 mg**
 - Una toma diaria
- **Pacientes poco adherentes al tratamiento**
- **Aumento de actividad nocturna de cortisol, con potenciales efectos en la sensibilidad a la insulina y en el metabolismo mineral óseo.**

EQUIVALENCIAS

Tabla 1. Vida media plasmática, actividad biológica, equivalencias, potencia mineralcorticoide y glucocorticoide de algunos de los corticoides de uso clínico habitual

Corticoide		Nombre comercial	Dosis equivalente (mg)	Potencia relativa		Dosis de reemplazamiento glucocorticoide (mg)	Vida media plasmática (min)	Duración de acción tisular (h)	Observaciones
				Glucocorticoide	Mineralcorticoide				
Acción breve (<12 h)	Hidrocortisona o cortisol	Actocortina, Hidroaltesona	20	1	1	20	80	8-12	Es el corticoide fisiológico. Baja potencia antiinflamatoria
	Cortisona		25	0,8	0,8	25	30	8-12	Necesita ser reducido a cortisol para ejercer actividad biológica
Acción intermedia (12-36h)	Prednisona	Dacortin	5	3,5-4	0,8	5	60	12-36	Necesita ser reducido a prednisona para ejercer actividad biológica
	Metilprednisolona	Urbason, Adventan, SoluModerin	4	5	0,5	4	200	12-36	Potencia antiinflamatoria intermedia
	Deflazacort	Zamene	7,5	4	0,5			18-36	
	Fludrocortisona	Astonin	2	10	125	2	240	12-24	Se emplea para reemplazamiento mineralcorticoide
	Triamcinolona	Ledecort, Trigon	4	5	<0,01	4	200	12-36	
Acción prolongada (>48 h)	Parametasona	Cortidene	2	10	<0,01			18-38	
	Betametasona	Celestone	0,6	25	<0,01	0,5	300	36-72	
	Dexametasona	Fortecortin	0,5	25-40	<0,01	0,5	300	36-72	

Condiciones que requieren ajuste de dosis de glucocorticoides

- Algunos grupos proponen que la dosis ajustada al **PESO** tendría un mejor efecto en el perfil farmacocinético, pero faltan mas datos que evidencien un beneficio en dicho régimen.
- La dosis ajustada a la superficie corporal se realiza en **niños**
- En el **hipertiroidismo** aumenta el metabolismo del Cortisol
- **Embarazo**: Aumento de CBG. Se recomienda aumentar dosis de GC en un 20%
- **Drogas** que interfieren en el metabolismo: Ej: antirretrovirales. Inhiben la inactivación hepática Citocromo P450 (aumentan niveles cortisol)

Table 6. Effect of drugs on plasma glucocorticoid concentrations (ref. 1)

Drug	Glucocorticoid blood levels	Comments
Antacids	Decreased	Possible physical absorption to antacid
Carbamazepine	Decreased	Increased cytochrome P450 activity
Cholestyramine	Decreased	Decreased gastrointestinal absorption of glucocorticoids
Colestipol	Decreased	Decreased gastrointestinal absorption of glucocorticoids
Cyclosporine	Increased	Inhibition of hepatic metabolism
Ephedrine	Decreased	Probably increased metabolism
Erythromycin	Increased	Impaired elimination
Mitotane	Decreased, with elevated transcortin	Total plasma cortisol unreliable. Adjust glucocorticoid levels
Oral contraceptives	Increased	Impaired elimination, increased protein binding
Phenobarbital	Decreased	Increased cytochrome P-450 activity. Adjust glucocorticoid dosage
Phenytoin	Decreased	Increased cytochrome P-450 activity. Adjust glucocorticoid dosage
Rifampin	Decreased	Increased cytochrome P-450 activity (?) Adjust glucocorticoid dosage
Troleandomycin	Increased	Partially resulting from impaired elimination

Otras vías de administración:

❖ **Hidrocortisona en infusión continua:**

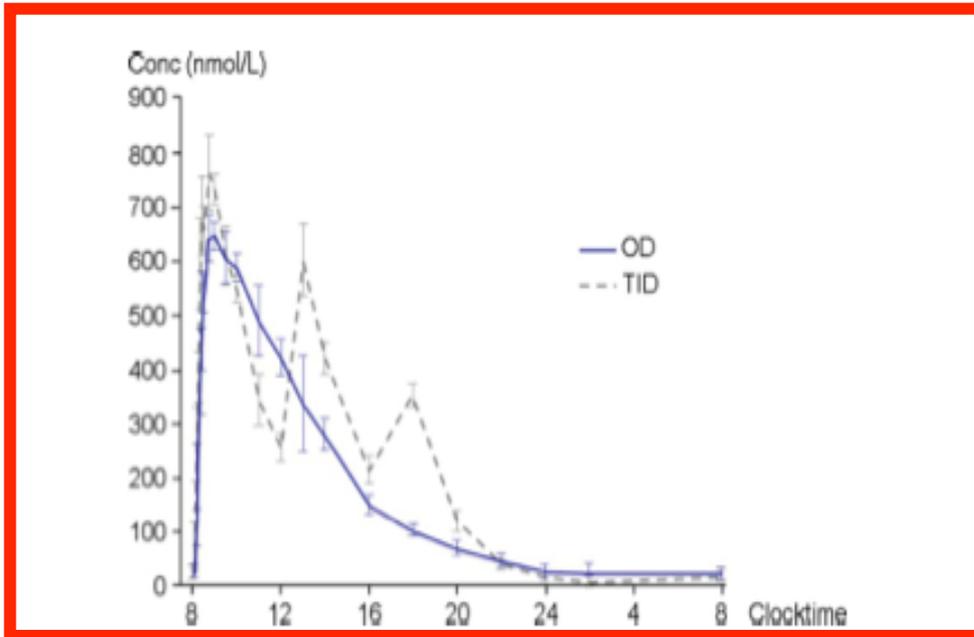
- La liberación de cortisol mediante infusión subcutánea imita la secreción fisiológica de cortisol, con menores requerimientos de hidrocortisona.
- No se utiliza en la práctica diaria.

Nuevas modalidades de tratamiento

❖ Hidrocortisona de liberación prolongada:

- 1. Duocort (Plenadren):** Comprimido oral una toma diaria, doble liberación. Capa externa de liberación inmediata y un núcleo interno que libera el fármaco a lo largo del día.
- 2. Chronocort :** En desarrollo (Fase II).
Dos tomas diarias (20 mg noche y 10 mg a la mañana). Imita ritmo circadiano. Mejor biodisponibilidad

Hidroclortisona de liberación dual Duocort



- ✓ Perfil de cortisol sérico sostenido.
- ✓ Menor exposición tisular a cortisol durante la tarde
- ✓ Descenso de peso
- ✓ Descenso de TA
- ✓ Descenso de HbA1C en pacientes diabéticos

Concentración sérica de cortisol luego de única dosis de Hidroclortisona de liberación prolongada vs múltiples dosis de hidroclortisona

Reemplazo con Mineralocorticoides

Importante para mantener la homeostasis del agua y electrolitos

MC sintético: **FLUDROCORTISONA**

- *La dosis varía entre 50 μg a 250 $\mu\text{g}/\text{d}$ en una toma matinal*
- Los pacientes **no** deben limitar el consumo de sal
- Algunos pacientes no la necesitan.
- El cortisol tiene igual afinidad por el receptor de GC y MC. No es necesario administrar, si la dosis de hidrocortisona es mayor 40 mg/día (Unidad mineralocorticoidea: **100 μg de fludrocortisona = 40 mg de hidrocortisona**)

Mineralocorticoides

- Requerimientos variables (TA, temperatura, actividad física, interacciones con drogas inductoras del Citocromo P450).
- **El licorice y los jugos de uva** potencian los efectos de lo MC
- **Embarazo:** progesterona efecto anti-mineralocorticoide. Aumentan los requerimientos en último trimestre
- Pacientes con hipertensión arterial esencial, no deben suspender la Fludrocortisona. Pueden recibir antihipertensivos (IECA y bloqueantes cálcicos)

¿Reemplazo de andrógenos adrenales?

- La DHEA es el tercer esteroide de mayor producción en la adrenal.
- Demostró un aumento significativo del bienestar, sensación subjetiva de salud en mujeres con IA primaria
- Cuestionado el uso.
- Reservado para pacientes con falta de sensación de bienestar, mujeres con signos de déficit de andrógenos (piel seca, prurito, disminución de la libido).
- ***DHEA 25-50 mg dosis única por la mañana.***

Monitoreo de reemplazo hormonal

Parámetros clínicos

Reemplazo	Monitoreo
Glucocorticoides	Peso corporal Signos de baja sustitución (perdida de peso, fatiga, náuseas, mialgias, falta de energía) Signos de sobre sustitución (aumento de peso, estrías, osteopenia/osteoporosis, intolerancia a la glucosa, HTA)
Mineralocorticoides	Tensión Arterial, Edemas, K, Actividad de Renina Plasmática (ARP) Signos de baja sustitución (hipotensión arterial, caída postural >20 mmHg, hiperkalemia, ARP alta) Signos de sobre sustitución: HTA, Edemas, Hipokalemia, ARP baja

Crisis Adrenal

- Estudios epidemiológicos observaron que el riesgo de la Insuficiencia Suprarrenal Primaria
- *6-8 episodios por 100 pacientes/año*
- Factores precipitantes:
 - Infecciones
 - Enfermedades gastrointestinales agudas (vómitos/diarrea)
 - Procedimientos quirúrgicos
 - Falta de adherencia al tratamiento
- Las crisis se desencadenaron a causa de falta de ajuste de dosis en situaciones de estrés
- Manifestación principal: Severa contracción de Volumen

Tratamiento de la Crisis adrenal

- ✓ Expansión de volumen (solución salina+ dextrosa endovenosa)
- ✓ ***Hidrocortisona 50 mg cada 6 horas (hasta 200 mg/día).***
- ✓ Tratamiento de la causa desencadenante de crisis

Educación del paciente

- **Indicaciones detalladas** de la dosis y tiempos de administración de la medicación.
- **Instrucciones en cuanto ajuste** de dosis de corticoides en caso de enfermedades intercurrentes
- Ajustes en cuanto al ejercicio físico o días de altas temperaturas
- **Identificación: pulsera o medalla** que indique que presenta IS. **Carta** que indique el diagnóstico, medicación y número de contacto del médico.
- **KIT DE EMERGENCIA**
(Hidrocortisona o Dexametasona inyectable)
-

Manejo de la Insuficiencia Suprarrenal Supresión Adrenal

- ✓ La **corticoterapia crónica** es la causa más frecuente de Insuficiencia Suprarrenal
- ✓ **Más del 50%** de los pacientes que reciben por largo tiempo dosis moderadas o altas de GC pueden presentarla.

- **Amplia variabilidad individual** entre la dosis necesaria para suprimir el eje.
- Dosis supra fisiológicas (**ej: hidrocortisona 30 mg, prednisona 7.5 mg, dexametasona 0.75 mg**) administradas durante **más de tres semanas** puede suprimir el eje hipófiso-adrenal.
- La susceptibilidad individual depende de la duración, la dosis y el metabolismo de los esteroides.
- La **recuperación** tras la supresión del eje es **muy variable**

Suspensión del tratamiento crónico con glucocorticoides

Los planes de *suspensión progresiva* se basan en:

- 1. Reducir al mínimo las dosis de GC** para evitar los efectos adversos de la terapia prolongada
- 2. Evitar las potenciales consecuencias de la Insuficiencia Suprarrenal**

Reducción de GC a dosis fisiológicas

- ✓ **Mantener la corticoterapia dosis fisiológica** (hidrocortisona < 20 mg o sus equivalentes).
- ✓ Durante esta fase, los pacientes **no están en riesgo de IS**, aunque pueden presentar el síndrome de abstinencia.
- ✓ La mayor preocupación es la exacerbación de su enfermedad de base

Primer paso: Descender la dosis de GC (supra fisiológica a fisiológica)



Segundo paso: Rotar a hidrocortisona a la mañana o terapia días alternos



Tercer paso: Dosar cortisol matinal sérico (8 hs)*

< 3 µg/dl



IS continuar con
Tratamiento GC
Reevaluar en 4-6 semanas

3 – 18 µg/dl



Test de estímulo
con Synacthen 250 µg

>18 µg/dl



Recuperación de
función HHA
Suspender GC

*Suspender hidrocortisona 24 hs antes

Endoc Met Clin North Am 34 (2005)

Primer paso

Dosis fisiológicas:

- **Hidrocortisona 10 a 20 mg/día:** una o dos tomas diarias. Ejemplos:
 - ✓ 10 mg mañana y 5 mg a las 16 hs
 - ✓ 10 a 15 mg dosis única por la mañana
- **Prednisona: 2- 4 mg.** Ejemplos:
 - ✓ 4 mg por la mañana
 - ✓ 4 mg/2 mg días alternos

Insuficiencia Suprarrenal

Situaciones de Estrés

Los pacientes que presentan IS de cualquier etiología necesitan incrementar la dosis de GC en **situaciones de estrés**:

- ✓ **Cirugía**
- ✓ **Traumatismos**
- ✓ **Infecciones**
 - ✓ **Parto**
 - ✓ **Otros**

Tipo	Características	Etiología
Primaria (Compromiso Adrenal)	Destrucción adrenal mayor al 90%. Producción Insuficiente de Glucocorticoides y Mineralocorticoides. ACTH elevada	Autoinmune Infecciosa Infiltrativa Metástasis Hemorrágica Quirúrgica Falla Metabólica
Secundaria (Compromiso Hipofisario)	Déficit de ACTH que afecta la producción de Glucocorticoides. No afecta la producción de Mineralocorticoides	Patología Hipofisaria (tumor, infiltrativa, hemorragia, cirugía, radioterapia, traumatismo)
Terciaria (Compromiso Hipotálamo-Hipofisario)	Compromiso hipotálamo-hipofisario por supresión por glucocorticoides No afecta la producción de Mineralocorticoides	Suspensión Esteroides exógenos o endógenos

- **No hay un régimen universal aceptado para estas situaciones.**
- **Basadas en recomendaciones de expertos**
- **Objetivo** adecuar la **sustitución** de corticoides, para prevenir la crisis adrenal, **sin dar dosis excesivas.**
- Se propone reemplazo de GC con dosis equivalentes a una respuesta fisiológica al estrés quirúrgico.
- Se **recomienda** que los pacientes reciban **el día de la cirugía, la dosis habitual vía oral de corticoides.**

Cirugía

- ✓ La cirugía es un **potente activador del eje Hipotálamo-Hipófiso-Adrenal (HHA)**.
- ✓ El aumento del cortisol plasmático se relaciona con el estímulo de baro-receptores de los nervios espinales que envían señal al hipotálamo
- ✓ Los **niveles de cortisol se elevan de dos a diez veces** en la inducción anestésica, cirugía y en el post-quirúrgico.
- ✓ El **pico máximo de ACTH y cortisol** se da en el período de la **extubación**.
- ✓ Los niveles de cortisol se normalizan habitualmente a las 24 hs, pero pueden prolongarse 72 hs, según la severidad de la cirugía.

Estrés Quirúrgico	Procedimiento Quirúrgico	Tratamiento
Severo	Cirugía mayor que requiera cuidados post Qx en UTI: CRM Cirugías digestivas Cirugía de tumores hipofisarios	Hidrocortisona 150 mg primeras 24-48 hs (50 - 100 mg inducción anestésica+ 50 cada 8 hs) Descenso progresivo hasta dosis habituales a las 72 hs.
Moderado	Cirugía mayor con rápida recuperación: Reemplazo articular Histerectomía, Cesárea Colectomía	Hidrocortisona 75 mg día (25- 50 mg en inducción anestésica, 25 cada 8 hs). Descender a la dosis habitual a las 48 hs.
Menor	Procedimientos con anestesia local > 1 h Colonoscopia Hernia Inguinal Cx odontológica	Hidrocortisona 25- 50 mg ev previo
Mínimo	Procedimiento con anestesia local < 1h Extracción dentaria, biopsia de piel	Dosis habitual de GC

Otras situaciones de estrés

Estrés	Patología	Dosis de GC
Mínimo	CVAS. Tos, sin fiebre	Dosis habitual
Menor	ITU no complicada, Gripe, Bronquitis, celulitis	Duplicar o triplicar dosis
Moderado	Gastroenteritis, Neumonía, Pielonefritis	Hidrocortisona ev 25 mg cada 8 horas
Severo	Pancreatitis, IAM Parto	Hidrocortisona 50 mg c/8 h 25 mg ev c/8 h en trabajo de parto y 100 mg parto
Enfermedad crítica	Trauma Shock séptico	Hidrocortisona 50 mg cada 6 horas

Coursin et al. JAMA (2002). 287, 2

Incidencia de IS peri-operatoria en pacientes tratados con GC

Algunos estudios muestran.....

- La incidencia insuficiencia suprarrenal peri-operatoria es poco frecuente:
- 0.01 % (1 en 6947 pacientes en Cx urológica)
- 0.1 % (5 en 4364 pacientes en Cx cardiovascular)
- De 62473 administraciones anestésicas se requirió cobertura con GC en 419, solo 3 episodios de hipotensión se atribuyeron a inadecuada cobertura

Corticoterapia crónica. Manejo perioperatorio

- Deben ser cubiertos aproximadamente hasta un año de discontinuada la terapia.

Endoc Metab Clin n Am 34(2005)

- Pacientes que reciben dosis terapéuticas de corticoides NO requieren cobertura durante la cirugía, siempre y cuando continúen recibiendo sus dosis habituales.

Marik et al ARCH SURG/VOL.143 (Nº12)

Recomendaciones:

Supresión del eje HHA	Tratamiento con GC	Conducta
Bajo riesgo	Menor a 3 semanas de dosis > 5 mg/día de prednisona	No requieren tratamiento con GC ni evaluación del eje HHA
Riesgo intermedio	Mayor a 3 semanas de dosis >5-7.5 mg/día de prednisona Corticoides parenterales o locales Corticoterapia en el último año	Evaluación del eje HHA (prueba de estímulo con ACTH 250 µg) o administración empírica de GC sin evaluación previa
Alto riesgo	Mayor a 3 semanas altas dosis de corticoides (>20 mg de prednisona) Características de Síndrome de Cushing	Administración de GC (dosis habitual vo o ev)

Conclusiones

- Sustitución hormonal fisiológica que ofrezca mejoría de síntomas sin efectos adversos y educación del paciente en la Insuficiencia Suprarrenal primaria.
- Sustitución hormonal transitoria hasta recuperación del eje HHA en pacientes con supresión adrenal por corticoides exógenos
- Nuevos esquemas de cobertura con dosis más bajas de GC que se asemejarían a la respuesta fisiológica al estrés

¡¡MUCHAS GRACIAS!!

valeria.demiguel@hospitalitaliano.org.ar



Referencias Bibliográficas

- Nieman L. “ *Pharmacologic use of glucocorticoids*” UpToDate 2011.
- Furst D et al. “ *Glucocorticoid withdrawal*” UpToDate 2011.
- Gail A et al. “ *The surgical patient taking glucocorticoids*” UpToDate 2011
- Chapter 78. “ *Corticoid Therapy*”. Lloyd Axelrod. Principles and practice of Endocrinology and Metabolism. Third edition Kennet Becker. 2001 Lippincott Williams & Wilkins
- Salem M et al. “ *Perioperative glucocorticoid coverage*”. A reassessment 42 years after emergence of a problem”. Ann of Surg 1994. 219: 416.
- Douglas B. Coursin , MD. “ *Corticoid Supplementatation for Adrenal Insufficiency*”. JAMA. 2002. Vol 287, 2.
- Jung C. “ *Managment of Adrenal Insufficiency during the stress of medical illnes and surgery*”. MJA, 2008, vol188, 7
- Arlt W, Allolio B. “ *Adrenal insufficiency*”. Lancet 2003; 361: 1881-1893.
- Hopkins et al “ *Exogenous Cushing’s Syndrome and Glucocorticoid Withdrawal*” Endocr Clinic Met North Am. 2005. 34. 371
- Falorni et al. “ *Therapy of Adrenal Insufficiency. An Update*” Endocrine. 2013. 43: 514.
- Ahmet et al “ *Adrenal suppression. A practical guide,,*” Athma and Clin Inmun. 2011, 7(13)
- Lloyd A. “ *Perioperative Managment of patients treated with glucocorticods*” Endocr Clinic Met North Am. 2005
- Marik et al. “ *Requirement of Perioperative Stress Doses of Corticosteroids*” Arch Surg. Vol 143 (12) 2008.
- Arlt W. “ *The Approach to the Adult with Newly Diagnosed Adrenal Insufficiency*” JCME. 2009 (94) 4: 1059
- Nieman L. “ *Treatment of Adrenal Insufficiency*” UpTodate. 2013.