

# CORTICOTERAPIA PROLONGADA: REPERCUSIONES ENDÓCRINO-METABÓLICAS

*Dra. Débora Katz, Dr. Raúl Ambiel, Dra. Karina Miragaya*

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
FLENI



DIRECCIÓN DE CONTACTO: FLENI, MONTAÑES 2325, C1428AQQ, BUENOS AIRES // dkatz@fleni.org.ar

## INTRODUCCIÓN

Desde 1948, la utilización terapéutica de los glucocorticoides (GC) ha revolucionado el manejo de muchas enfermedades, reduciendo la morbilidad, como en la artritis reumatoidea y la mortalidad como en el asma. Asimismo, desde aquellos tiempos, se han hecho evidentes los efectos adversos potenciales de la administración de esteroides exógenos<sup>1</sup>. En algunas ocasiones, estos efectos secundarios se pueden prevenir de manera eficaz.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El síndrome de Cushing exógeno (SCE) es el resultado de la administración excesiva y prolongada de glucocorticoides (GC). Todos los esteroides disponibles con actividad glucocorticoidea son capaces de producir síndrome de Cushing<sup>2</sup>. La posibilidad de que se presente este problema depende de numerosas variables como son el tipo de esteroide utilizado, la dosis, la forma y tiempo de administración y la diferente susceptibilidad individual a los mismos.

En muchas circunstancias, el diagnóstico de SCE suele ser bastante obvio en el contexto de un tratamiento con dosis altas de GC. En otros casos, como sucede en pacientes que reciben tratamiento intra-articular o inhalatorio, la sospecha clínica puede resultar más difícil.

Una vez planteada la sospecha de SCE se impone la confirmación bioquímica del mismo. En la mayoría de los casos, el cortisol plasmático ma-

tinal se encuentra marcadamente disminuido y la corticotrofina (ACTH) suprimida<sup>3</sup>.

En general, el SCE se presenta con los mismos signos y síntomas que el síndrome de Cushing endógeno, aunque pueden existir algunas diferencias importantes en la presentación<sup>4</sup>. Muchos pacientes que desarrollan SCE, lo hacen tras recibir altas dosis de esteroides durante periodos prolongados, por lo que las manifestaciones clínicas pueden ser más marcadas que en los cuadros espontáneos que tienden a desarrollarse más gradualmente.

Los síntomas y signos tradicionales incluyen aumento de peso, generalmente con redistribución central de la grasa (tronco, región dorso-cervical, supraclavicular y la clásica cara de luna). También pueden observarse, rubicundez facial, equimosis fáciles, afinamiento de la piel, estrías y debilidad muscular (a predominio proximal). Los pacientes se encuentran más predispuestos a infecciones y a enfermedad aterosclerótica<sup>5</sup>. Los efectos adversos psicológicos del tratamiento esteroideo pueden ser muy severos e incluyen depresión y psicosis<sup>6</sup>.

## SUPRESIÓN DE LA FUNCIÓN SUPRARRENAL

Éste es uno de los problemas más importantes desde el punto de vista práctico, pues el hecho de que pase inadvertido puede tener consecuencias fatales para el paciente.

De acuerdo con el funcionamiento del servomecanismo que regula la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, la elevación crónica de

los niveles plasmáticos de glucocorticoides por su administración exógena va a frenar la producción hipotalámica de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) y por ende la liberación de corticotrofina (ACTH) y la producción endógena de cortisol. A largo plazo, esto induce una verdadera atrofia corticosuprarrenal y la glándula, en estas condiciones, no va a responder inicialmente al ACTH, sea éste endógeno o exógeno. Obviamente el paciente que se encuentre en esta situación, corre el riesgo de padecer una insuficiencia suprarrenal aguda al suspender la administración de los esteroides, si se ve enfrentado a un estrés severo, quirúrgico o traumático<sup>2</sup>. Este problema de la supresión es función tanto de la dosis como de la duración del tratamiento, siendo tal vez más decisiva esta última. Naturalmente no ha sido fácil establecer los límites máximos permisibles de ambos factores para evitar la supresión pero, en general, se considera que no importa qué tan alta sea la dosis administrada, si la duración del tratamiento no pasa de una semana, no alcanza a producir una supresión importante y los esteroides se pueden suspender bruscamente.

Se considera que una dosis de glucocorticoides suprime el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal si sobrepasa lo que se considera una dosis fisiológica que se encuentra aproximadamente entre 20 y 30 mg de hidrocortisona diarios, o su equivalente de uno de los análogos sintéticos más potentes. Con mayor razón se presentará la supresión, si dicha dosis se administra, impartida durante el día o durante las 24 horas en vez de administrarla en una forma que simule el ritmo circadiano de los niveles plasmáticos de los esteroides suprarrenales, máximos en las horas de la mañana y mínimos en la tarde. Naturalmente la supresión será también más probable y más severa si se utilizan esteroides sintéticos de acción intermedia o prolongada<sup>7, 8, 9, 10, 11</sup> (tabla 1).

## FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

El incremento de la mortalidad que se observa en los pacientes con síndrome de Cushing parece deberse fundamentalmente a complicaciones cardiovasculares. El hipercortisolismo crónico se asocia con un aumento de la incidencia de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa o diabetes, obesidad central, dislipidemia e hipercoagulabilidad<sup>5</sup>.

### Hipertensión

*sobrayado?*

Aunque la incidencia de hipertensión arterial (HTA) durante el tratamiento crónico con esteroides se encuentra aumentada (aproximadamente 70%), estos pacientes pueden tener relativamente menos HTA e hipokalemia comparados con los pacientes con síndrome de Cushing espontáneo, dependiendo de la actividad mineralocorticoidea del esteroide utilizado. El daño vascular es uno de los múltiples mecanismos involucrados en la patogénesis de la HTA inducida por glucocorticoides. Otros mecanismos posibles incluyen: la activación del sistema renina-angiotensina; la potenciación de la reactividad inotrópica y presora a sustancias vasoactivas (incluyendo catecolaminas, vasopresina, angiotensina II y eritropoyetina) y la supresión de mecanismos vasodilatadores (como la sintetasa de óxido nítrico, la prostaciclina, y el sistema kinina-kalikreina). El principal mecanismo de HTA inducida por corticoides es la estimulación no selectiva del receptor de mineralocorticoides (RcMC), resultando en retención renal de sodio, expansión de volumen e incremento final de la presión sanguínea. En los órganos blanco de acción de los mineralocorticoides, como el riñón, el RcMC es protegido de la ocupación por glucocorticoides por la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide-des-hidrogenasa tipo 2 (11 $\beta$ HSD2), la cual convierte cortisol a cortisona que no es capaz de unirse al

**Tabla 1:** Potencias Biológicas Relativas de los Esteroides Sintéticos

Esteroides	Acción Antiinflamatoria	Supresión Hipotálamo-Hipofiso-Adrenal	Retención de sal
Cortisol	1	1	1
Prednisolona	3	4	0.75
Metilprednisolona	6.2	4	0.5
Fludrocortisona	12	12	125
Triamcinolona	5	4	0
Dexametasona	26	17	0

Fuente: Larsen. Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed., 2003.

RcMC. Esta enzima permite a la aldosterona ser el agonista fisiológico de dicho receptor a pesar de los niveles circulantes significativamente mayores de cortisol. En estados de hipercortisolismo se satura esta enzima, por lo que se activa el RcMC por GC<sup>12, 13, 14, 15</sup>. El tratamiento de la HTA en pacientes con SCE no difiere de aquellos con HTA esencial, sin embargo la reducción del aporte de sodio en la dieta y el uso de antagonistas del RcMC como la espironolactona son particularmente efectivos. La HTA remite en la mayoría de los pacientes con el tratamiento específico del hipercortisolismo, pero puede persistir, presumiblemente a causa de la remodelación microvascular y/o la presencia de HTA esencial subyacente<sup>16</sup>.

### METABOLISMO DE HIDRATOS DE CARBONO

Los estudios epidemiológicos han mostrado una prevalencia variable de las anomalías del metabolismo de la glucosa en pacientes con SCE, el 20 al 50% de los pacientes desarrollan diabetes mellitas, mientras que en el 30 al 60% se evidencia intolerancia a la glucosa. La prevalencia de anomalías en el metabolismo de la glucosa puede estar subestimada, ya que a estos pacientes no siempre se les realiza una prueba de tolerancia oral<sup>17</sup>. Los glucocorticoides pueden provocar hiperglucemia, aún en individuos no predispuestos a desarrollar Diabetes Mellitus Tipo 2 (DBT tipo 2). Sin embargo existen factores de riesgo para el desarrollo de hiperglucemia inducida por glucocorticoides: dosis de esteroides utilizada, edad del paciente, peso y antecedentes familiares de DBT tipo 2. El hipercortisolismo promueve el desarrollo de hiperglucemia y disminuye la tolerancia a los carbohidratos al incrementar la producción hepática de glucógeno y glucosa y disminuir la captación y utilización de ésta por los tejidos periféricos. La potencia diabetógena está relacionada con su estructura química, la dosis y la duración del tratamiento. El tratamiento de la hiperglucemia es similar al de los pacientes con DBT tipo 2. La intolerancia a la glucosa puede ser tratada con hipoglucemiantes orales, aunque aumentos más significativos requerirán el uso de insulina. La hiperglucemia se resuelve luego de 48 horas de disminuir o suspender la dosis, pero deberá tenerse presente que pacientes que han desarrollado hiperglucemia inducida por glucocorticoides tienen riesgo aumentado de desarrollar

DBT tipo 2 en el futuro, por lo que deberán ser evaluados anualmente con gluemias de ayunas o ante el desarrollo de síntomas compatibles con hiperglucemia<sup>18</sup>.

### SÍNDROME METABÓLICO

En resumen, los pacientes con SCE desarrollan las manifestaciones del síndrome metabólico, incluyendo la resistencia a la insulina, la adiposidad visceral, la dislipidemia, la intolerancia a los hidratos de carbono y/o la diabetes mellitus tipo 2, la coagulopatía y la HTA como una consecuencia directa o indirecta del exceso crónico de corticoides. Estas anomalías incrementan el riesgo cardiovascular global, responsable de la mayor mortalidad de estos pacientes y que puede persistir luego de la suspensión de la administración de los corticoides, en caso de ser posible<sup>19</sup>.

### GLUCOCORTICOIDES Y HUESO

Ya en su descripción original de 1932, Cushing notó la presencia de enfermedad ósea por exceso de corticoides<sup>1</sup>.

La osteoporosis es el efecto secundario más frecuente y que más morbilidad produce en pacientes que reciben tratamiento con corticoides. El aumento del riesgo de fractura por densitometría ósea y alteraciones radiológicas es de alrededor de 60 % tanto en niños como en adultos con síndrome de Cushing<sup>21, 22, 23, 24, 25, 26</sup>.

La pérdida de masa ósea se produce con dosis moderadas y altas de GC, siendo más rápida en los primeros 6 meses de tratamiento<sup>27</sup>. La afectación preponderante del hueso trabecular<sup>28, 29</sup> favorece la aparición de fracturas fundamentalmente en costillas, cuerpos vertebrales y caderas. Se han detectado pérdidas de masa ósea significativa hasta con dosis de 2,5 mg de prednisolona diaria<sup>30</sup>. La gravedad del proceso, con pérdidas de masa ósea de 10 a 20 %, provoca que se produzcan fracturas en más de un tercio de los pacientes después de 5 a 10 años de tratamiento. En estos pacientes se halló una disminución de la actividad osteoblástica (evidenciada por la disminución de la osteocalcina plasmática) y un aumento de la función osteoclástica con incremento de los N-telopéptidos plasmáticos<sup>26</sup>.

Son varios los mecanismos por los cuales actúan los GC. Disminuyen los niveles de esteroides sexuales tanto por efecto sobre las gónadas como hipotálamo-hipofisario<sup>31,32</sup>. Aumentan la producción de receptor activador de NF-kappa beta ligando (RANKL) producido por los osteoblastos que induce la osteoclastogénesis. Además, disminuyen la osteoprotegerina (receptor para el RANKL que disminuye la diferenciación osteoclástica). Estas acciones provocan el aumento de la actividad osteoclástica<sup>33</sup>. Asimismo, disminuyen la absorción intestinal de calcio<sup>34</sup> y la reabsorción tubular renal del mismo,<sup>35</sup> provocando un hiperparatiroidismo secundario<sup>36</sup>.

La aparición de los últimos corticoides sintéticos, como el *deflazacort*, parece haber mejorado las perspectivas en la reducción de este efecto secundario aunque los estudios realizados son aún de corta duración.

Las recomendaciones para aquellos pacientes con corticoterapia prolongada son<sup>37</sup>:

- Usar las más bajas dosis de corticoides durante el menor tiempo posible.
- Mantener la actividad física o realizar terapia física si fuera necesario.
- Indicar un plan de alimentación restringido en sodio.
- Considerar el uso de tiazidas en caso de hipercalcemia
- Proveer un suplemento de calcio de aproximadamente 1500 mg/día

- Mantener niveles adecuados de vitamina D (25 hidroxicolecalciferol por encima de 30ng/ml).
- Considerar el tratamiento de reemplazo hormonal tanto en hombres como en mujeres si los niveles de testosterona o estrógenos estuvieran alterados.
- Realizar una densitometría ósea basal, a los 6-12 meses y luego anualmente.
- Considerar el tratamiento farmacológico en aquellos pacientes con densidad mineral ósea disminuida, teniendo en cuenta los antiresorptivos (bifosfonatos, etc.).

## CONCLUSIONES

La decisión de implementar un tratamiento con glucocorticoides debe surgir de la comprensión precisa de estas sustancias y de los potenciales efectos secundarios que pueden acompañar su utilización. Estas drogas poseen un papel muy importante en el tratamiento de entidades como la insuficiencia adrenal y las neoplasias malignas, en las cuales el reemplazo es fisiológico o dirigido a una situación potencialmente fatal. En el caso de enfermedades inflamatorias o autoinmunes, le corresponde al médico tratante determinar cuál es la forma de tratamiento glucocorticoidea apropiada. En caso de que esté indicado, se deben ahondar esfuerzos para minimizar los efectos secundarios de los glucocorticoides manteniendo la eficacia terapéutica. Generalmente, estos objetivos se pueden lograr al menos parcialmente, usando drogas glucocorticoides, de corta duración a la menor dosis posible, con el mayor intervalo entre las mismas y durante el menor tiempo posible ●

## REFERENCIAS

- 1 Kehrl JH, Fauci AS. The clinical use of glucocorticoids. *Ann Allergy* 1983; 50(1): 2-8.
- 2 Larsen. *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed., 2003: 1091.
- 3 Rachel L. Hopkins, Matthew C. Leinung. Exogenous Cushing's Syndrome and Glucocorticoid Withdrawal. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2005; 34: 371-384.
- 4 Chrousos GP. Glucocorticoid therapy. Felig P, Frohman L, editors. *Endocrinology and metabolism*. 4th edition. New York: McGraw-Hill, Incorporated; 2001: 609-32.
- 5 Colao A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Persistence of Increased Cardiovascular Risk in Patients with Cushing's Disease after Five Years of Successful Cure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2664-2672.
- 6 Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N 2001 Cushing's syndrome. *Lancet* 357:783-791
- 7 Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, et al. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *NEngl JMed* 1992; 326(4):226-30.
- 8 Henzen C, Suter A, Lerch E, et al. Suppression and recovery of adrenal response after shortterm, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 2000;355: 542-5.

- 9 Christy NP. Pituitary-adrenal function during corticosteroid therapy. Learning to live with uncertainty. *N Engl J Med* 1992;326(4):266-7.
- 10 Glowniak JV, Loriaux DL. A double-blind study of perioperative steroid requirements in secondary adrenal insufficiency. *Surgery* Feb 1997; 121(2):123-9.
- 11 Livanou T, Ferriman D, James VH. Recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal function after corticosteroid therapy. *Lancet* 1967; 2: 856-9.
- 12 Dotsch J, Dorr HG, Stalla GK, et al. Effect of glucocorticoid excess on the cortisol/cortisone ratio. *Steroids* 2001;66:817-20.
- 13 Wake DJ, Walker BR. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 215:45-54.
- 14 Stulnig TM, Waldhausl W. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47:1-11.
- 15 Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, et al. Regulation of 11beta-HSD genes in human adipose tissue: influence of central obesity and weight loss. *Obes Res* 2004;12:9-17.
- 16 Fallo F, Paoletta A, Tona F, et al. Response of hypertension to conventional antihypertensive treatment and/or steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. *J Intern Med*, 1993, 234:595-598.
- 17 Arnaldi G, Angeli A, Atkinson B, et al. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88
- 18 Trencé; D. Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective. *Prim Care Clin Office Pract* 2003; 30:593-605.
- 19 Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk in Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005; 34: 327-339.
- 20 Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hosp.* 1932; 1: 137-195.
- 21 Welbourn R.B., Montgomery D.A.D., Kennedy T. L., The natural history of treated Cushing's syndrome. *Br J Surg* (1971) 58 :1-16.
- 22 Hodgson S.F. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 95-111.
- 23 Di Somma C., Pivonello R., Loche S. Severe impairment of bone mass and turnover in Cushing's disease: comparison between childhood-onset and adulthood-onset disease. *Clin Endocrinol* 2002; 56: pp 153-158.
- 24 Chiodini I., Carnevale V., Torlontano M., Alterations of bone turnover and bone mass at different skeletal sites due to pure glucocorticoid excess: study in eumenorrheic patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1863-1867.
- 25 Vestergaard P., Lindholm J., Jorgensen J.O.L. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 51-56.
- 26 Kleerekoper M., Rao S.D., Frame B. Occult Cushing's syndrome presenting with osteoporosis. *Henry Ford Hosp Med J* 1980; 28 : 132-136.
- 27 Graves L., Lukert B.P. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* 2004; 2: 79-90.
- 28 Carbonare L.D., Arlot M.E., Chavassieux A.P.M. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 97-103.
- 29 Laan R.F., Buijs W.C., van Erning L.J. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 5-9.
- 30 Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenhaim L. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.
- 31 MacAdams M.R., White R.H., Chipps B.E. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986; 104 : 648-651.
- 32 Hampson G., Bhargava N., Cheung J. Low circulating estradiol and adrenal androgens concentrations in men on glucocorticoids . a potential contributory factor in steroid-induced osteoporosis. *Metabolism* 2002; 51: 1458-1462.
- 33 Hofbauer L.C., Gori F., Riggs L. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology.* 1999; 140: 4382-4389.
- 34 Morris H.A., Need A.G., O'Loughlin P.D. Malabsorption of calcium in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1990; 46: 305-308.
- 35 Reid I.R., Ibbertson H.K., Evidence for decreased tubular reabsorption of calcium in glucocorticoid-treated asthmatics. *Horm Res* 1987; 27: 200-204.
- 36 Rubin M.E., Bilezikian J.P. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ;87: 4033-4041.
- 37 Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-1503.