

Notas clínicas

SUPPRESSION OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS DUE TO CHRONIC TOPICAL CORTICOID THERAPY. REPORT OF TWO CASES

We present 2 patients with adrenal insufficiency due to incorrect prolonged use of topical corticoid therapy for psoriasis. The prolonged topical corticoid therapy suppressed the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. We discuss the mechanisms and risk factors that may lead to hypothalamic-pituitary-adrenal suppression.

Key words: Secondary adrenal insufficiency. Topic corticoid therapy. Psoriasis. Poor therapeutic compliance.

Supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal por la exposición crónica a glucocorticoides de uso tópico. Presentación de dos casos clínicos

SERGIO MARTÍNEZ-HERVÁS^a, TERESA PEDRO^a, ROSARIO I. LORENTE^b, RAFAEL CARMENA-RAMÓN^b, MIGUEL CATALÁ^a, FRANCISCO J. AMPUDIA^a, JOSÉ T. REAL^a Y RAFAEL CARMENA^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universidad de Valencia. Valencia. España. ^bSección de Dermatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

Presentamos 2 casos clínicos con psoriasis extensa en los que el mal uso prolongado de corticoides tópicos indujo la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y, como consecuencia, una insuficiencia suprarrenal secundaria. Se comentan los mecanismos y los factores que pueden dar lugar a dicha supresión.

Palabras clave: Insuficiencia suprarrenal secundaria. Corticoides tópicos. Psoriasis. Mal cumplimiento terapéutico.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia suprarrenal es un síndrome causado por el déficit de producción o secreción de glucocorticoides y se caracteriza por unos valores de cortisol plasmático basal o tras estímulo inadecuados¹. Existen 2 tipos de insuficiencia, primaria y secundaria (hipotálamo-hipofisaria), y la incidencia y la prevalencia de la secundaria son mucho mayores que las de la primaria.

La etiología más frecuente de la insuficiencia suprarrenal secundaria es la administración crónica de glucocorticoides², ya que ésta produce una atrofia de las células corticotropas hipofisarias por frenación del eje hipotálamo-hipofisaria-suprarrenal (HHS) y la producción y la secreción de corticotropina disminuyen³.

Se sabe que el uso crónico de glucocorticoides en dosis suprasimbióticas por vía oral produce una frenación del eje HHS, lo que ocurre con relativa frecuencia (incluso hasta en el 50% de los casos)¹. La rapidez de la recuperación del eje depende de la dosis, la potencia y la duración del tratamiento corticoideo empleado¹. Sin

Correspondencia: Dr. J.T. Real.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia.
Universidad de Valencia.
Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: jtreal@uv.es

Manuscrito recibido el 7-9-2005 y aceptado para su publicación el 24-10-2005.

embargo, es raro y no está aceptado por todos los autores que el uso tópico de corticoides pueda conducir a insuficiencia suprarrenal por supresión del eje HHS.

Presentamos 2 casos de supresión del eje HHS secundarios al uso tópico de corticoides, que fue acompañado, además, de fracturas osteoporóticas y empeoramiento del control glucémico.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 63 años de edad, con antecedentes personales de hipertensión arterial, psoriasis de 29 años de evolución con múltiples ingresos por eritrodermia psoriásica (13 en los últimos 2 años) y diabetes mellitus tipo 2. Se había observado empeoramiento del control glucémico durante los ingresos por aumento de la dosis de glucocorticoides tópicos y osteoporosis, con múltiples fracturas en la columna vertebral (T8, T9, T12, L4, L5), también atribuida al uso de glucocorticoides.

Ingresó en el servicio de dermatología de nuestro hospital por un nuevo brote. La paciente cumplía mal las pautas terapéuticas ambulatorias y se negaba a usar tratamiento corticoideo por vía oral. Por ello, únicamente llevaba como tratamiento de su psoriasis emolientes hidratantes y emulsión de hidrocortisona al 1% de forma tópica y de aplicación generalizada. Contra las recomendaciones de su dermatólogo, había mantenido el tratamiento tópico con hidrocortisona durante años.

En la exploración física presentaba buen estado general, normohidratación de piel y mucosas; temperatura, 37 °C; presión arterial, 140/80 mmHg; peso, 75 kg; talla, 163 cm; índice de masa corporal (IMC) = 28,23, y eritrodermia psoriásica. En la auscultación destacaba un soplo sistólico II/VI audible en todos los focos, y el resto de la exploración por aparatos era normal.

Se consultó con el servicio de endocrinología por mal control glucémico de su diabetes, en el contexto de un aumento de la dosis de glucocorticoides tópicos, y por el hallazgo de un cortisol basal (a las 9.00) de 3,4 µg/dl (normal, 6,2-19,4 µg/dl), mientras el resto de los parámetros biológicos determinados estaban dentro de los límites de la normalidad. Ante la sospecha de insuficiencia suprarrenal por supresión del eje HHS por corticoterapia tópica, se solicitó una medición de corticotropina basal (a las 9.00), que resultó de 0 pg/ml. Con posterioridad, se realizó una prueba de estímulo con corticotropina, que dio los siguientes resultados: cortisol basal, 0,6 µg/dl; a los 20 min, 5,4 µg/dl, y a los 60 min, 8,88 µg/dl (normal, > 20 µg/dl). Ante estos resultados, se confirmó el diagnóstico.

La paciente fue dada de alta hospitalaria con emulsión de hidrocortisona al 1% durante 5 días y emolientes hidratantes tópicos. Al retirar la emulsión debería mantener 5 mg/día de prednisona hasta nueva valoración del eje HHS. En la actualidad, mantiene la dosis oral de prednisona y se la controla en la consulta externa de endocrinología y nutrición de nuestro centro.

Caso 2

Varón de 30 años con antecedentes personales de esquizofrenia paranoide, positividad para el virus de la hepatitis

C, consumo previo de múltiples drogas, endocarditis bacteriana tricuspidéa, neumonía basal bilateral y psoriasis generalizada desde 17 años antes, en tratamiento habitual con hidrocortisona al 1% de forma tópica, ingresado en el servicio de dermatología por brote de psoriasis eccemática.

En la exploración física presentaba buen estado general; normohidratación de piel y mucosas; temperatura, 36,2 °C; presión arterial, 137/115 mmHg, y lesiones cutáneas extensas (un 30-40% de la superficie corporal) de aspecto eczematoso, sobre placas de psoriasis.

Se consultó con el servicio de endocrinología por el hallazgo de cortisol basal (a las 9.00) de 0,97 µg/dl (normal, 6,2-19,4 µg/dl). Ante la sospecha de insuficiencia suprarrenal por corticoterapia tópica, se solicitó corticotropina basal (a las 9.00), que resultó de 6 pg/ml, y se realizó una prueba de estímulo con corticotropina, con los siguientes resultados: cortisol basal, 0,519 µg/dl; a los 20 min, 7,73 µg/dl, y a los 60 min, 11,43 µg/dl. Ante estos hallazgos, se confirmó el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria.

El paciente fue dado de alta con emolientes hidratantes, emulsión de betametasona y emulsión de metilprednisolona durante 5 días, tópicos, y tras suprimir la emulsión prednisona oral (5 mg/día) hasta nuevo control en consulta externa de endocrinología.

COMENTARIOS

Los beneficios del tratamiento corticoideo son conocidos desde la década de los años cuarenta. Se trata de un grupo farmacológico muy utilizado en el tratamiento crónico de enfermedades de origen inflamatorio e inmunitario^{2,4}.

Usados de forma crónica, pueden causar múltiples efectos adversos como, por ejemplo, la supresión del eje HHS y el posible desarrollo de insuficiencia suprarrenal en caso de retirada brusca del tratamiento oral.

El desarrollo de preparados de corticoides tópicos ha supuesto un gran avance en la farmacología dermatológica^{5,6}. Permite alcanzar concentraciones elevadas locales de corticoides minimizando su efecto sistémico⁵. Sólo en condiciones en las que la absorción cutánea de corticoides está marcadamente aumentada puede aparecer toxicidad sistémica, incluida la supresión del eje HHS. Se sabe que los corticoides tópicos se absorben^{7,8} en pequeñas proporciones, pero probablemente la exposición a ellos mantenida y en dosis elevadas puede tener graves consecuencias, como muestran los 2 casos clínicos comentados. Otros casos previamente publicados muestran similares resultados⁷⁻¹⁰.

El riesgo de supresión del eje HHS y la posibilidad de desarrollar una insuficiencia suprarrenal con la retirada del preparado tópico dependen de diferentes factores que contribuyen a incrementar su absorción cutánea. Por ejemplo, la duración del tratamiento (en las enfermedades crónicas hay mayor riesgo); la dosis empleada; la potencia del preparado; la superficie corporal afectada; el grosor de la piel y su grado de

inflamación; la preparación (ungüento, crema, loción) y la aplicación (occlusión o no) de los preparados; mal cumplimiento, y, por supuesto, la variabilidad individual en la absorción cutánea^{7,9,11}. Nuestros casos tienen en común la aplicación crónica mantenida y en un área cutánea extensa e inflamada de una emulsión al 1% de hidrocortisona y mal cumplimiento terapéutico. Con la experiencia clínica presentada, antes de iniciar un tratamiento crónico con corticoides, deberemos decidir la mejor forma de administración y valorar que el paciente pueda cumplirlo correctamente. Se recomendará utilizar las dosis efectivas más bajas y usar corticoides de vida media corta y baja potencia.

En pacientes en los que se presenten algunos de los factores comentados, deberemos pensar en la posibilidad de afección del eje HHS. Sin embargo, no es sencillo sospechar el diagnóstico, porque generalmente se trata de formas oligosintomáticas o asintomáticas³. Utilizaremos como cribado inicial la medición de cortisolemia basal (a las 9.00) pese a las limitaciones que presenta. En un paciente ingresado, una cortisolemia menor de 17 µg/dl es indicativa de afección del eje³. Para confirmarla, se efectúa la prueba de corticotropina, dadas su fácil realización y su inocuidad, y sólo en las situaciones en que hubiera una alta sospecha, y esta prueba fuera negativa, debe realizarse una hipoglucemia insulínica. Esta forma de actuación se refleja en los casos clínicos presentados.

En resumen, en nuestros casos, se trató de 2 pacientes en tratamiento con hidrocortisona tópica, un corticoide de baja potencia, en dosis bajas, aplicadas en forma de crema, pero con gran área corporal afectada, gran inflamación y muy mal cumplimiento, de modo que se prolongó el tratamiento durante meses con varias aplicaciones diarias. Todos estos factores han favorecido la absorción del corticoide y el desarrollo de complicaciones sistémicas. La supresión del eje HHS

se identificó por el hallazgo de una cortisolemia basal (a las 9.00) baja e inadecuada respuesta a la administración de corticotropina. Además, un paciente presentó osteoporosis como complicación sistémica de la corticoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

- Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. Ann Intern Med. 2003;139:194-204.
- Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. JAMA. 2002;287:236-40.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet. 2003;361: 1881-93.
- Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002;31:751-78.
- Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. Am J Clin Dermatol. 2002;3:47-58.
- Lebrun-Vignes B, Chosidow O. Dermocorticoïdes. Ann Dermatol Venereol. 2004;131:39-48.
- Piqué Durán E, Rodríguez Mangas C. Insuficiencia suprarrenal secundaria a corticoterapia tópica: a propósito de un caso. Actas Dermatosifiliogr. 1999;90:122-4.
- Katz HI, Hien NT, Prawer SE, Mastbaum LI, Money JJ, Samson C. Superpotent topical steroid treatment of psoriasis vulgaris – clinical efficacy and adrenal function. J Am Acad Dermatol. 1987;16:804-11.
- López Ávila A, Cámera López MA, Ruiz Martínez MD. Corticoideos tópicos e insuficiencia suprarrenal. Piel. 2001;16:55.
- Sobngwi E, Lubin V, Ury P, Timsit F-J, Gautier J-F, Vexiau P. Adrenal insufficiency and diabetes mellitus secondary to the use of topical corticosteroids for cosmetic purpose. Ann Endocrinol. 2003;64:202-4.
- Levin C, Maibach HI. Topical corticosteroid-induced adrenocortical insufficiency: clinical implications. Am J Clin Dermatol. 2002;3:141-7.
- Kecske A, Heger-Mahn D, Kuhlmann RK, Lange L. Comparison of the local and systemic side effects of methylprednisolone aceponate and mometasone furoate applied as ointments with equal antiinflammatory activity. J Am Acad Dermatol. 1993;29:576-80.