

REVISIÓN

Insuficiencia suprarrenal y su tratamiento sustitutivo. Su realidad en España

Anna Aulinas^a, Felipe Casanueva^b, Fernando Goñi^c, Susana Monereo^d, Basilio Moreno^e, Antonio Picó^f, Manel Puig-Domingo^g, Javier Salvador^h, Francisco J. Tinahonesⁱ y Susan M. Webb^{a,j,*}

^a Servicio de Endocrinología, Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau (IIB), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Área de Endocrinología Molecular y Celular, Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CB06/03), Instituto de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III, Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^c Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España

^d Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

^e Departamento Endocrinología y Nutrición, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^f Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^g Servicio de Endocrinología y Nutrición, Departamento de Medicina, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España

^h Servicio de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona, España

ⁱ Servicio de Diabetes, Endocrinología y Nutrición, Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología Obesidad y Nutrición, Instituto Carlos III, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^j Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBER-ER, Unidad 747), Instituto de Salud Carlos III, Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 22 de octubre de 2012; aceptado el 18 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia suprarrenal;
Enfermedad de Addison;
Déficit de corticotropina;
Hidrocortisona;
Morbilidad;
Mortalidad

Resumen La insuficiencia suprarrenal (IS) es una enfermedad poco frecuente pero con riesgo vital si no se trata. Puede ser por fallo primario de las glándulas suprarrenales (IS primaria) o por mal funcionamiento del eje hipotalámico-hipófiso-adrenal (HPA) (IS secundaria). La carencia de datos sobre la incidencia/prevalencia de la IS en España dificulta apreciar la magnitud del problema en nuestro país. Los síntomas iniciales son inespecíficos, por lo que con frecuencia se retrasa el diagnóstico.

Con las pautas actuales sustitutivas de glucocorticoides en los pacientes con IS tratados la calidad de vida está disminuida y existe una mayor morbilidad, probablemente en relación tanto con la sobredosificación como con la falta de glucocorticoides con picos y nadires no fisiológicos a lo largo de las 24 h. La disponibilidad de un nuevo fármaco con liberación modificada dual (inmediata y retardada) que requiere una sola dosis diaria mejora y simplifica el tratamiento, incrementa la adherencia, mejora la calidad de vida, la morbilidad y posiblemente

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: swebb@santpau.cat (S.M. Webb).

KEYWORDS

Adrenal insufficiency;
Addison's disease;
Corticotropin
deficiency;
Hydrocortisone;
Morbidity;
Mortality

la mortalidad. Esta revisión repasa la realidad y conocimientos sobre el tema tanto globalmente como en España ante la situación previsible de disponer en el futuro de este nuevo fármaco. © 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Adrenal insufficiency and adrenal replacement therapy. Current status in Spain

Abstract Adrenal insufficiency (AI) is a rare endocrine disease, associated to increased mortality if left untreated. It can be due to a primary failure of the adrenal glands (primary AI) or malfunctioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) (secondary AI). The lack of data on incidence/prevalence of adrenal insufficiency in Spain complicates any evaluation of the magnitude of the problem in our country. Initial symptoms are non-specific, so often there is a delay in diagnosis.

Current therapy with available glucocorticoids is associated with decreased quality of life in patients with treated AI, as well as with increased mortality and morbidity, probably related to both over-treatment and lack of hydrocortisone, associated with non-physiological peaks and troughs of the drug over the 24 hours. The availability of a new drug with a modified dual release (immediate and retarded), that requires one only daily dose, improves and simplifies the treatment, increases compliance as well as quality of life, morbidity and possibly mortality. This revision deals with the knowledge on the situation both globally and in Spain, prior to the availability of this new drug.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción y situación

La insuficiencia suprarrenal (IS), manifestación clínica de una producción o acción deficiente de glucocorticoides, es una enfermedad poco frecuente pero con riesgo vital si no se trata. Las causas más habituales de IS son el fallo primario de las glándulas suprarrenales (mayoritariamente debido a la adrenalitis autoinmunitaria o enfermedad de Addison) o bien por un mal funcionamiento del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA). En ambas situaciones la secreción de cortisol es deficiente.

La prevalencia global de la IS en España es desconocida dada la falta de registros específicos. La prevalencia de la adrenalitis autoinmunitaria, según series de otros países europeos, se estima entre 93-140 por millón de habitantes^{1,2} y la incidencia de 5-6 casos nuevos por año por millón de habitantes en poblaciones caucásicas³. La etiología más frecuente del déficit secundario es la lesión hipofisaria o la administración crónica exógena de glucocorticoides que inducen atrofia de las células corticotropas. Esta última solo es relevante cuando se retira el tratamiento corticoidal exógeno. Tampoco existen muchos datos españoles sobre el número de pacientes con déficit de corticotropina (ACTH), la mayoría acompañados de varios otros déficits hipofisarios (hipopituitarismo). Se estima una prevalencia global de entre 150-280 por millón³. Un único estudio sobre la prevalencia de hipopituitarismo en la región de Galicia reportó 45 casos/100.000 habitantes y una incidencia anual de 4,2/100.000 habitantes en 2001, donde aproximadamente el 62% tenían un déficit de ACTH asociado⁴.

Los síntomas cardinales de la IS fueron descritos por Thomas Addison en 1855. Incluyen debilidad, fatiga, anorexia, dolores articulares, hipotensión arterial ortostática e hiperpigmentación cutánea (específica de la IS primaria pero ausente en el déficit de ACTH). No es raro que pasen

desapercibidos por su escasa especificidad, por lo que a menudo se retrasa el diagnóstico. En una situación aguda constituye una emergencia médica y conlleva una hipotensión arterial grave, una disminución de la conciencia e incluso la muerte si no se trata.

La identificación de personas con riesgo o predisposición a tener una IS clínica o subclínica permitiría alcanzar un diagnóstico correcto más precozmente. Además, conocer la etiología del fallo adrenal es de interés para su seguimiento y tratamiento. Los antecedentes personales y patológicos y la buena historia clínica pueden sugerir un diagnóstico de sospecha. Ante la sospecha de un fallo adrenal se debe proceder a confirmar el diagnóstico hormonal, buscar la etiología y sobre todo empezar el tratamiento sustitutivo con hidrocortisona. Las distintas causas de la IS se resumen en la tabla 1.

La confirmación diagnóstica se tendrá al objetivar una cortisolemia basal por debajo de los límites de referencia (< 165 nmol/L o 5 mcg/dL) o un pico de cortisol inferior a 500 nmol/L (18 mcg/dL) tras la estimulación con 250 mcg de ACTH i.v. Si la sospecha es de IS secundaria se aconseja realizar un test de estimulación hipofisaria, como la hipoglucemia insulínica, que confirmará el déficit de ACTH si el pico de cortisol obtenido tras la hipoglucemia (glucosa < 2,2 nmol/l) es inferior a 550 nmol/L (22 mcg/dL).

Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico es importante buscar la etiología por si procediese ofrecer un tratamiento dirigido a la causa, aparte del tratamiento hormonal sustitutivo. Para el tratamiento a largo plazo de estos pacientes es indispensable la colaboración de un especialista con experiencia, aunque la sospecha diagnóstica y el tratamiento agudo es responsabilidad de todos los médicos dado que en muchos casos se trata de una emergencia médica con riesgo vital.

Tabla 1 Etiología de la insuficiencia suprarrenal**PRIMARIA**

Autoinmunitaria: esporádica, síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1 y tipo 2
 Infecciosa: tuberculosis, infecciones fúngicas, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana
 Metástasis
 Infiltración adrenal: amiloidosis, hemocromatosis
 Hemorragia intraadrenal bilateral: sepsis meningocócica, traumatismo, coagulopatía
 Adrenoleucodistrofia, adrenomieloneuropatía
 Hiperplasia o hipoplasia adrenal congénita
 Síndromes de resistencia a ACTH
 Adrenalectomía bilateral
 Farmacológica: ketoconazol, etomidato, aminoglutetimida, mitotane, metopirona, abiraterona

SECUNDARIA

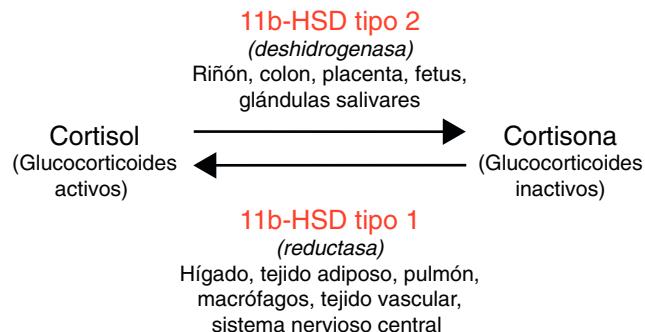
Tratamiento con glucocorticoides exógenos
 Hipopituitarismo
 Resección selectiva del tumor hipofisario productor de ACTH
 Apoplejía hipofisaria, síndrome de Sheehan
 Enfermedad granulomatosa: sarcoidosis, tuberculosis
 Irradiación hipofisaria
 Déficit aislado de ACTH: idiopático, genético, hipofisitis linfocitaria

A pesar de optimizar el tratamiento sustitutivo con los fármacos actualmente disponibles, las comorbilidades asociadas, la mortalidad y la calidad de vida relacionada con la salud no se normalizan totalmente en estos pacientes.

Ritmo circadiano fisiológico de cortisol

La producción fisiológica de cortisol sigue un patrón circadiano. Se observa un aumento progresivo de cortisol durante la madrugada, con unas concentraciones máximas justo antes del despertar por la mañana, que van disminuyendo a lo largo del día hasta unas concentraciones mínimas (incluso $< 50 \text{ nmol/l} = 1,8 \text{ mcg/dl}$) hacia la medianoche⁵. Es precisamente el ascenso de cortisol durante el alba lo que más diferencia el ritmo circadiano de cortisol normal del observado en los pacientes con IS⁶ ya que estos se despiertan con unas concentraciones de cortisol muy bajas que solo aumentan tras ingerir el glucocorticoide exógeno. Por ello, es importante intentar conseguir concentraciones séricas de cortisol lo más similares posibles al ritmo circadiano normal, recordando que la tasa de producción de cortisol en sujetos sanos es menor de lo que anteriormente se había creído⁷.

La enzima 11 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa regula el metabolismo del cortisol, amplificando la señal esteroidea si actúa la isoforma tipo 1 de la enzima (11bHSD1) o bien convirtiendo el cortisol en cortisona (esteroide inactivo) en caso de actuar la isoforma tipo 2 (11bHSD2)⁸. La actividad de estas enzimas es específica de cada tejido (fig. 1). Además, la 11bHSD2 no inactiva con la misma eficacia los distintos tipos de glucocorticoides sintéticos (por ejemplo, tiene poca capacidad para inactivar la dexametasona). Esto justifica que las consecuencias metabólicas difieran con distintas formulaciones de glucocorticoides.

**Figura 1** Actividad de la 11 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa y sus principales lugares de acción.**Morbimortalidad en pacientes en tratamiento sustitutivo con glucocorticoides por insuficiencia suprarrenal**

Antes de disponer del tratamiento sustitutivo con glucocorticoides (1950) la tasa de supervivencia de estos pacientes era inferior al 20% al año del diagnóstico. Con el advenimiento del tratamiento sustitutivo con hidrocortisona su supervivencia mejoró claramente.

Sin embargo, en los escasos estudios de supervivencia existentes en esta enfermedad se observa que, a pesar del correcto tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y mineralocorticoides, las comorbilidades asociadas, la mortalidad y la calidad de vida relacionada con la salud son peores que en la población general⁹⁻¹⁶.

Varios trabajos reportan una mortalidad prematura en pacientes con IS tratados. Un estudio observacional retrospectivo, utilizando datos del National Swedish Hospital y Cause of Death Registers, observó en la enfermedad de

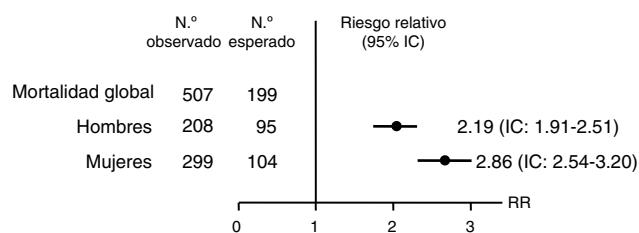


Figura 2 Riesgo relativo e intervalo de confianza (IC) de la mortalidad global de pacientes con la enfermedad de Addison en Suecia desde 1987 hasta 2001. Fuente: Bergthorsdottir et al.⁸

Addison un riesgo de mortalidad que duplicaba el de la población general (riesgo relativo [RR]): 2,19 en hombres (intervalo de confianza [IC]: 1,91-2,51) y 2,86 en mujeres (IC: 2,54-3,20) (fig. 2). Este aumento de mortalidad se atribuyó principalmente a causas cardiovasculares, neoplasias e infecciones. El 7,1% de estas muertes fueron por un episodio de crisis suprarrenal aguda⁸.

Otro estudio sueco más reciente y mayor también objetivó un riesgo de mortalidad global doble en la enfermedad de Addison en comparación con la población general, incluso mayor en los pacientes más jóvenes⁹. En cambio, un estudio retrospectivo observacional noruego con 811 pacientes únicamente observó un aumento de la mortalidad comparado con la población de referencia si la IS fue diagnosticada antes de los 40 años con un *standard mortality rate* (SMR) de 1,5 (IC: 1,09-2,01). Las causas más frecuentes de muerte fueron la IS aguda y las infecciones¹⁰.

La mortalidad también está aumentada en el hipopituitarismo con un riesgo entre 1,2 y 2,17¹¹⁻¹⁴, aunque se desconoce en qué proporción es achacable al déficit de ACTH u otros déficits hipofisarios asociados.

Rosén et al. en los años 90 analizaron retrospectivamente 333 pacientes con hipopituitarismo y objetivaron una mortalidad global aumentada en estos pacientes respecto a la población general, independientemente de la causa del hipopituitarismo. La causa más frecuente de muerte fue la cardiovascular¹¹. Este aumento de la mortalidad persistía incluso tras excluir a aquellos que murieron por problemas quirúrgicos y con antecedentes de enfermedad de Cushing o acromegalia, donde se sabe que la mortalidad por causas cardiovasculares está aumentada. Los únicos factores independientes predictores de supervivencia que encontraron fueron la edad al diagnóstico y el hipogonadismo¹². Otra serie de 344 pacientes con hipopituitarismo objetivó una mortalidad global 2 veces superior a la de la población general (SMR: 2,17; IC: 1,88-2,51) con mayor riesgo en mujeres¹³. La causa más frecuente de muerte fue la cerebrovascular y fue mayor en pacientes cuyos déficits hipofisarios empezaron en edades más jóvenes, sugiriendo una inadecuada sustitución hormonal.

En una serie de 1.014 pacientes británicos con hipopituitarismo también se observó una SMR global de 1,87 (IC: 1,62-2,16) atribuida principalmente a causas cardiovasculares e infecciosas. Como en las series anteriores, la edad al diagnóstico, el sexo femenino y el hipogonadismo no tratado fueron predictores independientes asociados a la mortalidad¹⁴.

En una serie pediátrica de 5.000 pacientes con hipopituitarismo se observó en el hipoadrenalinismo secundario un

Tabla 2 Mortalidad prematura en el hipopituitarismo y la enfermedad de Addison

Etiología IS (referencia)

SMR (IC si disponible)

Hipopituitarismo (8)	1,81
Hipopituitarismo (9)	1,73 (1,28-2,28)
Hipopituitarismo (10)	2,17 (1,88-2,51)
Hipopituitarismo (11)	1,87 (1,62-2,16)
Enfermedad de Addison con diagnóstico < 40 años (7)	1,5 (1,09-2,01)

RR (IC si disponible)

Hipopituitarismo en edad pediátrica (12)	RR: 7,1 (6,2-8,2)
Enfermedad de Addison (5)	RR: 2,5

IC: intervalo de confianza; IS: insuficiencia suprarrenal; SMR: standard mortality rate; RR: riesgo relativo.

riesgo de mortalidad de hasta 7 veces superior al de la población de referencia¹⁵. Esto refleja la importancia de que los familiares y cuidadores de estos niños sean educados e instruidos para identificar signos de riesgo de IS aguda y actuar en consecuencia. Las tasas de mortalidad prematura se encuentran resumidas en la tabla 2.

Este aumento global de la mortalidad podría en parte ser debido a un tratamiento sustitutivo inadecuado con glucocorticoides, bien por exceso o por defecto, especialmente en respuesta al estrés o a una enfermedad intercurrente. De hecho, se ha evidenciado cómo los pacientes con IS tratada no consiguen una buena calidad de vida ni una percepción subjetiva del bienestar^{8,17}. Hahner et al.¹⁸ analizaron la calidad de vida y la depresión en pacientes con IS de cualquier causa a través de cuestionarios. Observaron una mala percepción del estado de salud y una peor calidad de vida, sobre todo en la IS secundaria en la que habitualmente coexisten otros déficits hormonales que pueden incidir en el bienestar percibido. Es importante resaltar que el 18% de estos pacientes no trabajaban o bien cobraban una pensión de invalidez frente a un 4% de los controles¹⁸.

Otro estudio reciente entrevistó a 1.245 pacientes con IS procedentes de varios países. Se observó que 2 terceras partes de los pacientes reportaron una alteración en su calidad de vida, siendo peor en los casos de IS secundaria¹⁹.

Aunque se desconoce qué factores determinan esta peor calidad de vida en los pacientes con IS, es probable que tengan un papel en la imposibilidad de conseguir, con la medicación actualmente disponible, un ritmo circadiano fisiológico de cortisol circulante a lo largo del día y de la noche.

Por otro lado, se han observado alteraciones en el perfil metabólico de pacientes con IS tratados con glucocorticoides. En la base de datos KIMS (un estudio internacional de farmacovigilancia que incluye 2.424 pacientes con hipopituitarismo tratados con la hormona de crecimiento recombinante humana) se compararon los pacientes con y sin déficit de ACTH. Se observó que los pacientes ACTH-deficientes, tratados con una dosis de hidrocortisona (equivalente) superior a 20 mg/d, tenían un perfil metabólico

desfavorable (mayor índice de masa corporal, concentraciones más elevadas de triglicéridos, colesterol total y LDL). No se encontraron diferencias en el perfil metabólico en aquellos pacientes que tomaban dosis inferiores a 20 mg/d²⁰. Globalmente se observó que en pacientes tratados con glucocorticoides se producían más eventos cardiovasculares y diabetes mellitus, si bien los pacientes ACTH-suficientes eran de media 6 años más jóvenes.

También se ha descrito como una variación diurna atenuada del perfil de cortisol, es decir, menos cortisol sérico durante la mañana y más por la noche se asocia a la obesidad abdominal y al síndrome metabólico²¹.

El tratamiento con glucocorticoides inhibe la actividad osteoblástica, estimula la actividad osteoclástica e inhibe la absorción intestinal de calcio dependiente de la vitamina D, además de inducir el hipogonadismo. Todo ello favorece una reducción acelerada de la masa ósea. En efecto, un estudio reciente de pacientes con la enfermedad de Addison ($n=292$) observó una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en el cuello femoral y en la columna lumbar. Se observó una relación inversa entre la dosis de hidrocortisona administrada y la DMO, aunque no un aumento del número de fracturas²². Varios estudios van en la misma línea, objetivando una disminución de la DMO, aunque en la mayoría de casos los pacientes recibían dosis de glucocorticoides de 30 o más mg/d^{23,24}. Otro estudio publicado recientemente no objetivó diferencias en la DMO de pacientes tratados con bajas dosis de hidrocortisona (< 20 mg/d) respecto a los límites de referencia (tanto en pacientes con la enfermedad de Addison como en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita tratada con corticoides). En cambio, en aquellos tratados con prednisolona (glucocorticoide de acción más prolongada) observaron niveles más bajos de osteocalcina (un marcador sérico de formación ósea) y del Z-score de la DMO respecto a los tratados con hidrocortisona²⁵ al igual que lo observado en otra serie²⁶.

Otro trabajo describe un aumento del riesgo de fractura de cadera en estos pacientes comparado con controles categorizados por edad y sexo (OR: 1,8; IC: 1,6-2,1), siendo el riesgo mayor en mujeres diagnosticadas de enfermedad de Addison antes de los 50 años²⁷. Esto tiene un gran impacto económico para el sistema sanitario y sobre la calidad de vida de los pacientes.

Pautas actuales de tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y sus problemas

El tratamiento glucocorticoideo, mayoritariamente utilizado en la IS, es la hidrocortisona en 2 o 3 tomas al día (en el 75% de los casos), seguida de la prednisona (11%), el acetato de cortisona (6%) y la dexametasona (4%), según una encuesta reciente realizada en 1.245 pacientes de múltiples países europeos en tratamiento sustitutivo con glucocorticoides¹⁹.

Debido a la vida media corta de la hidrocortisona se requieren múltiples dosis durante el día. Cada dosis oral administrada provoca un aumento rápido y un pico elevado de cortisol seguido de un rápido descenso. Cuando se preguntó a estos pacientes qué factor consideraban el más importante para valorar que un tratamiento sustitutivo fuera

óptimo la mayoría respondieron que el fármaco durara 24 h y después que tuviera pocos efectos adversos¹⁹.

La mayoría de los pacientes aquejaban alteraciones en la percepción subjetiva de la salud con repercusión sobre su vida social, actividad física, trabajo o vida familiar debido a su enfermedad y su tratamiento¹⁹. Consideraron que el tratamiento con múltiples dosis diarias dificultaba el cumplimiento, lo que a su vez repercutía negativamente en su bienestar.

Estos datos demuestran, desde la perspectiva del paciente, una clara necesidad de mejorar el régimen terapéutico sustitutivo con glucocorticoides en la IS a pesar de la existencia de múltiples pautas⁵. Por otro lado, faltan guías terapéuticas basadas en la evidencia.

Monitorizar la efectividad del tratamiento con glucocorticoides es difícil por falta de marcadores adecuados, por lo que se basa exclusivamente en los signos clínicos y resulta complicado identificar pacientes sobre o infratratados. Además, la mayoría refieren encontrarse mejor con dosis elevadas de hidrocortisona tomando un exceso de dosis, lo que comporta mayor riesgo de efectos adversos. Actualmente, no hay ningún método útil para valorar la adherencia del paciente al tratamiento y la adecuación de este a la secreción fisiológica del cortisol.

Al evaluar la farmacocinética del cortisol circulante con las distintas pautas de tratamiento se observa que, comparadas con los límites fisiológicos de cortisol (obtenidos de controles sanos), las concentraciones de cortisol muestran en el 79, 55 y el 45% de los pacientes un sobre o infratratamiento a las 8, 16 y 24 h, respectivamente. Se demostró que el régimen de administración de hidrocortisona que mejor simulaba el patrón fisiológico era el de 10 mg (a las 7 h 30 min), 5 mg (a las 12 h) y 5 mg (a las 16 h 30 min). Aun así, el 54, 44 y 32% de los pacientes seguían estando supra o infratratados a las 8, 16 y 24 h, respectivamente (fig. 3)⁵.

Los perfiles más fisiológicos, con menos sobredosisificación y mejoría de la sintomatología (sobre todo fatiga), se han obtenido con 3 dosis de hidrocortisona (10-5-5 mg)^{28,29}, considerándose el mejor tratamiento actualmente disponible.

Los pacientes tratados con hidrocortisona 3 veces al día presentan concentraciones de cortisol más elevadas que las fisiológicas al atardecer, lo que se asocia a una peor tolerancia a la glucosa y una menor sensibilidad a la insulina^{20,30}. Estas concentraciones vespertinas de cortisol elevadas también se han asociado a la obesidad abdominal, a la aterosclerosis coronaria³¹, al insomnio, a la disminución de la calidad del sueño³², al síndrome metabólico y a una mayor mortalidad³³. De hecho, en sujetos sanos, el insomnio se ha relacionado con un aumento de la secreción de ACTH y cortisol, sobre todo al atardecer y durante la primera mitad de la noche, con un mayor número de picos de cortisol durante el día^{31,34} similar a lo observado con los tratamientos sustitutivos convencionales con 3 dosis de hidrocortisona diarias.

La fatiga que refieren muchos pacientes con la enfermedad de Addison se podría relacionar con una mala calidad del sueño. Los pacientes infratratados, con valores de cortisol indetectables durante la segunda parte de la noche, tienen menos episodios *Rapid Eye Movement* (REM) y una mayor latencia entre las fases REM, lo que supone un sueño no reparador y fragmentado. Esto sugiere que para el inicio y

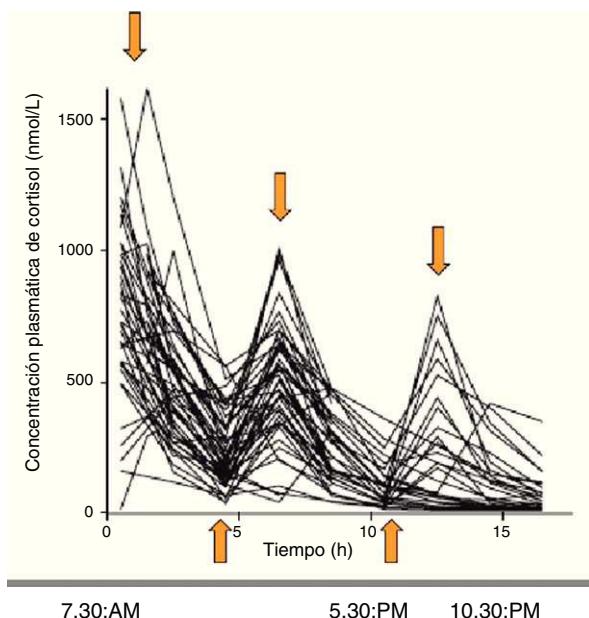


Figura 3 Perfiles séricos de cortisol a lo largo del día en los pacientes con IS tratados con hidrocortisona (de vida media corta) en 2-3 dosis al día. Se obtienen picos suprafisiológicos y nadires infrafisiológicos. Fuente: Simon et al.⁵

el mantenimiento de los episodios REM (más importantes en la segunda parte de la noche) son necesarias unas mínimas dosis de cortisol³⁵. En cambio, los pacientes con un tratamiento excesivo y concentraciones de cortisol elevadas por la noche pueden tener insomnio o depresión, sueño fragmentado y disminución de la fase REM^{31,34}. En resumen, ambos extremos de la actividad del eje HPA conducen a la fragmentación del sueño y, consecuentemente, a más fatiga, siendo aconsejable alcanzar concentraciones de cortisol lo más fisiológicas posibles a lo largo de las 24 h³⁵.

Aunque en pacientes seleccionados ($n=7$) se ha conseguido mediante infusión intravenosa o subcutánea de hidrocortisona un perfil circadiano de cortisol cercano al fisiológico con mejoría significativa de la vitalidad y la capacidad funcional y una mejor percepción global subjetiva de la salud³⁶, esta vía parenteral no puede ser de uso general. Por ello, disponer de un preparado oral de hidrocortisona con una liberación dual (inmediata y extendida) que simulara mejor el ritmo circadiano sería de gran utilidad para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes³⁷.

Nueva formulación de un glucocorticoide oral de liberación modificada y acción prolongada

Debido a la baja prevalencia de la IS, el bajo coste del tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y la creencia inicial de que la evolución y las consecuencias del tratamiento eran buenas no ha existido interés para el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos para esta enfermedad. La evidencia reciente de mayor morbilidad en la IS probablemente relacionada con dosis suprafisiológicas de hidrocortisona de un perfil de exposición diurno a glucocorticoides insuficientes o del tratamiento inadecuado de rescate en presencia de enfermedades intercurrentes ha propiciado el desarrollo de nuevos fármacos³⁸.

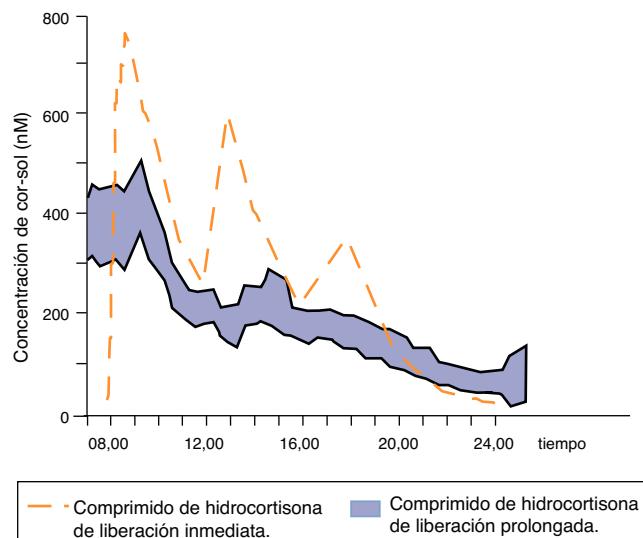


Figura 4 Concentraciones séricas medias de cortisol después de la administración de una dosis de hidrocortisona de liberación prolongada en 64 pacientes con la enfermedad de Addison. Adaptado de: Johannsson et al.³⁷.

Johannsson et al. han desarrollado una nueva fórmula de hidrocortisona con una liberación modificada dual (inmediata y retardada) que permite reproducir mucho mejor el perfil fisiológico de cortisol mediante una única toma diaria del fármaco. Inicialmente se probó esta nueva formulación en sujetos sanos³⁹, objetivándose una elevada biodisponibilidad, un perfil de cortisol sérico muy parecido al fisiológico (exceptuando el ascenso matutino) y una absorción intestinal correcta incluso con la comida, lo que condujo a ensayos clínicos. Se comparó la farmacocinética y las consecuencias metabólicas de esta nueva terapia con la de la hidrocortisona en 3 dosis al día en 64 pacientes con la enfermedad de Addison³⁷. El perfil farmacocinético de cortisol sérico con la nueva formulación modificada fue similar al fisiológico, aunque el área bajo la curva de cortisol durante 24 h se redujo; además, la concentración global de cortisol sérico a lo largo de las 24 h fue un 20% inferior. Las concentraciones de cortisol se mantuvieron elevadas y estables durante las 4 primeras horas tras el fármaco y se produjo una reducción de la cortisolemia por la tarde/noche de hasta un 58% (fig. 4). Estas diferencias farmacocinéticas podrían explicar la reducción de peso corporal, tensión arterial y de hemoglobina glucosilada (incluso en pacientes diabéticos) observada en los pacientes tratados con esta formulación de liberación modificada dual.

También se observaron mejores resultados en los test de función psicológica y de bienestar y el 92% escogieron continuar con este nuevo régimen de tratamiento tras finalizar el estudio³⁷. Estas mejorías metabólicas persistieron durante la extensión a lo largo de los 27 meses del estudio⁴⁰.

Recomendación para facultativos y pacientes ante la nueva formulación disponible de hidrocortisona de liberación modificada dual

Una buena educación terapéutica del paciente y la adhesión al tratamiento son puntos importantes para evitar

problemas en situaciones críticas. A pesar de ello, la tasa de mortalidad por crisis adrenal incluso tras infecciones banales es preocupante. Por este motivo, la terapia sustitutiva con glucocorticoides debe proporcionar la dosis óptima y una distribución fisiológica circadiana; además, debe contemplar la mayor demanda de dosis durante procesos intercurrentes para minimizar el riesgo de crisis adrenal aguda.

Aunque durante una situación de estrés grave (cirugía mayor, infección, etc.) aumenta la secreción y la concentración de cortisol, no hay estudios que detallen las concentraciones de cortisol durante estos procesos intercurrentes. El procedimiento habitual en estos casos es doblar la dosis de hidrocortisona de cada toma. Esta práctica puede no ser suficiente debido a que la biodisponibilidad de la hidrocortisona no sigue una relación lineal con la dosis administrada, independientemente del tipo de hidrocortisona utilizada.

Un estudio prospectivo reciente en el que se documentaron alrededor de 300 episodios de enfermedad intercurrente objetivó que aumentando el número de dosis diarias de hidrocortisona de liberación modificada dual (cada 8 ± 2 h) se obtenía una relación más lineal entre la dosis administrada y la exposición al cortisol. Asimismo, observaron menos fluctuaciones y una mejor cobertura de los concentraciones de cortisol durante las 24 h en comparación con doblar la dosis en una única toma diaria, minimizando así el riesgo de crisis adrenal⁴¹.

Por lo tanto, en pacientes en situaciones no graves, cuando la administración de hidrocortisona parenteral no está indicada la hidrocortisona de liberación modificada dual en 2 o 3 tomas diarias podría ser un tratamiento mejor que doblar la dosis habitual.

La educación terapéutica del paciente mediante pautas de automodificación de tratamiento, simples y seguras, debe ayudar a prevenir en la mayoría de los casos crisis adrenales agudas en pacientes con IS.

Conclusiones

El bienestar general y la calidad de vida están disminuidos en los pacientes con IS tratados con las pautas actuales de corticoides con una mayor morbilidad.

La mayor morbilidad probablemente se relaciona tanto con la sobredosisificación como con la falta de hidrocortisona asociadas a picos y nadires no fisiológicos.

La disponibilidad de un nuevo fármaco con liberación modificada dual (inmediata y retardada) que requiere una sola dosis diaria mejora y simplifica el tratamiento, incrementando la adherencia y mejorando la calidad de vida, la morbilidad y posiblemente la mortalidad.

Este nuevo fármaco también es útil durante los procesos intercurrentes aunque, en vez de doblar la dosis, debe administrarse una segunda dosis pasadas unas 8 ± 2 h, con lo que se cubren las 24 h minimizando el riesgo de crisis adrenal aguda.

La inexistencia de datos sobre la incidencia/prevalencia de la IS en España dificulta apreciar la magnitud del problema en nuestro país.

Conflicto de intereses

Los autores son miembros del Advisory Board español de Viropharma.

Bibliografía

- Smans LC, Zelissen PM. Does recovery of adrenal function occur in patients with autoimmune Addison's disease? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74:434-7.
- Laureti S, Vecchi L, Santeusanio F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1762.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003;361:1881-93.
- Regal M, Páramo C, Sierra JM, García-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55:735-40.
- Simon N, Castinetti F, Ouliac F, Lesavre N, Brue T, Oliver C. Pharmacokinetic evidence for suboptimal treatment of adrenal insufficiency with currently available hydrocortisone tablets. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:456-63.
- Debono M, Price JN, Ross RJ. Novel strategies for hydrocortisone replacement. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:221-32.
- Esteban NV, Loughlin T, Yerger AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winter JC, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:39-45.
- Crown A, Lightman S. Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:483-92.
- Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4849-53.
- Bensing S, Brandt L, Tabarot F, Sjöberg O, Nilsson B, Ekbom A, et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:697-704.
- Erichsen MM, Løvås K, Fougnier KJ, Svartberg J, Hauge ER, Bollerslev J, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:233-7.
- Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet*. 1990;336:285-8.
- Bates AS, Van't Hoff W, Jones PF, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1169-72.
- Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordström CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46:75-81.
- Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al.; West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet*. 2001;357:425-31.
- Mills JL, Schonberger LB, Wysowski DK, Brown P, Durako SJ, Cox C, et al. Long-term mortality in the United States cohort of pituitary-derived growth hormone recipients. *J Pediatr*. 2004;144:430-6.
- Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, Ventz M, Allolio B, Quinkler M. Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: impact of different glucocorticoid replacement regimens. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:811-7.
- Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, Weismann D, Koschker AC, Quinkler M, et al. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3912-22.
- Forss M, Batcheller G, Skrtic S, Johannsson G. Current practice of glucocorticoid replacement therapy and

- patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency - a worldwide patient survey. *BMC Endocr Disord.* 2012;12:8, <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6823-12-8>.
- 20. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Häggström M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3954-61.
 - 21. Dallman MF, Akana SF, Bhatnagar S, Bell ME, Strack AM. Bottomed out: metabolic significance of the circadian trough in glucocorticoid concentrations. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:S40-6.
 - 22. Løvås K, Gjesdal CG, Christensen M, Wolff AB, Almås B, Svartberg J, et al. Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:993-1002.
 - 23. Hereux F, Maiter D, Boutsen Y, Devogelaer JP, Jamart J, Donckier J. Evaluation of corticosteroid replacement therapy and its effect on bones in Addison's disease. *Ann Endocrinol (Paris).* 2000;61:179-83.
 - 24. Zelissen PM, Croughs RJ, van Rijk PP, Raymakers JA. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison's disease. *Ann Intern Med.* 1994;120:207-10.
 - 25. Koetz KR, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:85-92.
 - 26. Jódar E, Valdepeñas MP, Martínez G, Jara A, Hawkins F. Long-term follow-up of bone mineral density in Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:617-20.
 - 27. Björnsdottir S, Säaf M, Bensing S, Kämpe O, Michaëllsson K, Ludvigsson JF. Risk of hip fracture in Addison's disease: a population-based cohort study. *J Intern Med.* 2011;270:187-95.
 - 28. Alonso N, Granada ML, Lucas A, Salinas I, Reverter J, Oriol A, et al. Evaluation of two replacement regimens in primary adrenal insufficiency patients. Effect on clinical symptoms, health-related quality of life and biochemical parameters. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:449-54.
 - 29. Groves RW, Toms GC, Houghton BJ, Monson JP. Corticosteroid replacement therapy: twice or thrice daily? *J R Soc Med.* 1988;81:514-6.
 - 30. Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Fery F, Mockel J, Polonsky KS, et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3082-92.
 - 31. Matthews K, Schwartz J, Cohen S, Seeman T. Diurnal cortisol decline is related to coronary calcification: CARDIA study. *Psychosom Med.* 2006;68:657-61.
 - 32. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, et al. Chronic insomnia is associated with nocturnal activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3787-94.
 - 33. Gangwisch JE. Epidemiological evidence for the links between sleep, circadian rhythms and metabolism. *Obes Rev.* 2009;10:37-45.
 - 34. Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3106-14.
 - 35. García-Borreguero D, Wehr TA, Larrosa O, Granizo JJ, Hardwick D, Chrousos GP, et al. Glucocorticoid replacement is permissive for rapid eye movement sleep and sleep consolidation in patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4201-6.
 - 36. Løvås K, Husebye ES. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:109-12.
 - 37. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:473-81.
 - 38. Johannsson G, Filipsson H, Bergthorsdottir R, Lennernäs H, Skrtic S. Long-acting hydrocortisone for glucocorticoid replacement therapy. *Horm Res.* 2007;68:182-8.
 - 39. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, Lennernäs H, Hedner T, Skrtic S. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:119-30.
 - 40. Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, Engström BE, et al. An open, multi-centre, phase IIIB, long-term follow-up study to assess the safety, tolerability and efficacy of once-daily oral dual-release hydrocortisone in patients with adrenal insufficiency. P78 presented at ICE-ECE 2012; Florence.
 - 41. Simonsson US, Skrtic S, Lennernäs H, Johannsson G. Intercurrent illness dose regimen in adrenal insufficiency with a dual-release hydrocortisone formulation derived from population pharmacokinetic modelling. P50 presented at ICE-ECE 2012; Florence.