

CARTA CLÍNICA

Insuficiencia suprarrenal secundaria por acetato de megestrol: revisión bibliográfica y consideraciones a propósito de un caso



Secondary adrenal insufficiency due to megestrol acetate: Bibliographic review and considerations regarding a case

La insuficiencia suprarrenal (IS) se define como la afectación en la que la producción adrenal de corticosteroides cae por debajo de los requerimientos corporales¹. Esta puede clasificarse como primaria cuando el déficit se debe a la glándula suprarrenal, como secundaria cuando dichos defectos interfieren con la secreción hipofisaria de hormona adrenocorticotropa (ACTH), o como terciaria si se ve afectada la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) hipotalámica². Además, dependiendo del curso temporal, puede ser crónica, con síntomas vagos e insidiosos, o aguda, conduciendo a la llamada crisis suprarrenal³.

Entre las causas poco conocidas de IS destaca el consumo de acetato de megestrol (AM), un progestágeno utilizado como orexígeno que puede desencadenar una IS secundaria².

La poca difusión de esta reacción adversa entre la comunidad médica es tal que justifica por sí misma la presentación de este trabajo. Así, en la base de datos PubMed, utilizando la estrategia de búsqueda («Adrenal Insufficiency» [Mesh]) AND («Megestrol Acetate» [Mesh]), se obtienen únicamente tres resultados con una antigüedad menor a 5 años: el primero se refiere a pacientes con cáncer hospitalizados⁴, y los dos restantes, a pacientes pediátricos o adolescentes^{5,6}, sin corresponder ninguno a una población adulta ambulatoria, a pesar de ser esta la que comprende el grueso de pacientes en atención primaria y en consultas externas de especialidades.

Parece jugar un papel importante en este desconocimiento el hecho de no estar incluida la IS como reacción adversa del AM en la ficha técnica del fármaco, comprobándose en el prospecto del medicamento que estudia el presente trabajo (Borea® 160 mg) que en el punto «4. Posibles efectos adversos», apartado «Trastornos endocrino/metabólicos», solo se recogen el rebrote tumoral con/sin hipercalcemia, la hiperglucemia y la faz cushingoide⁷.

Por tanto, dado el bajo índice de sospecha y la idiosincrasia de los pacientes tratados con AM (pacientes caquéticos/anoréxicos), en ocasiones la clínica de IS puede pasar desapercibida y ser confundida con la de la propia patología tratada con el fármaco. Por ello se presenta el siguiente caso clínico, que ejemplifica este efecto adverso, con el propósito de concienciar sobre el mismo y evitar retrasos diagnósticos.

Se trata de una paciente de 74 años estudiada en Neurología por una demencia tipo Alzheimer en cuya evolución desarrolla un síndrome caquético-anoréxico para el cual le indican AM a dosis diaria de 160 mg (Borea® 160 mg).

La paciente había tomado el mismo fármaco con idéntica posología el año previo, suspendiéndose por mejoría del cuadro, reanudándose la prescripción en la última consulta de Neurología dada la recidiva de la anorexia.

A los 12 días del inicio del tratamiento, consulta con su médico de familia por deterioro del estado general, solicitándose análisis sanguíneo con bioquímica general, estudio de anemias, hemograma, hormonas tiroideas y cortisol basal. En esta última medida aparece un cortisol de 1,9 µg/dl, comprobándose 20 días después un descenso más acusado (1,2 µg/dl), en concordancia con el empeoramiento clínico. No se objetivan alteraciones iónicas ni en el primer análisis ni en ninguno de los controles posteriores.

Así, se establece la sospecha diagnóstica de IS, por la cual se realizó una interconsulta no presencial al servicio de Endocrinología y Nutrición, desde donde se indicó confirmar si la clínica era compatible (hipotensión arterial, astenia, dolor abdominal, fiebre, síntomas neuropsiquiátricos, náuseas y vómitos), así como comenzar tratamiento con hidrocortisona 20 mg diarios en tres tomas.

De la misma manera, se indicó citar presencialmente en Endocrinología y Nutrición previa determinación de niveles de ACTH, resultando estos en el límite inferior de la normalidad (9,5 pg/ml) para un cortisol basal persistentemente bajo (3,9 µg/dl). Dada la ausencia de elevación compensatoria de ACTH a pesar del hipocortisolismo y la clínica compatible, se estableció el diagnóstico de IS secundaria, considerándose como causa la toma de AM.

La paciente presentó una evolución favorable con una pauta descendente de hidrocortisona hasta suspenderse el tratamiento a los 6 meses de su inicio, indicándose el alta por parte de Endocrinología para control por parte de su médico de familia.

El AM presenta actividad glucocorticoide por su unión con el receptor de glucocorticoides y, por tanto, su reti-

rada puede ocasionar una IS secundaria a dosis de 160 mg diarios o mayores. Sin embargo, la IS puede ocurrir durante el tratamiento², como en el caso anteriormente narrado.

Así, en una carta al director publicada en 2009 en *Farmacia Hospitalaria* que versaba sobre un caso de IS secundaria a AM en un paciente con el virus de la inmunodeficiencia humana⁸, se analizaba un estudio en el que se objetivaron 11 casos de IS en pacientes durante el tratamiento con AM⁹, exponiéndose como posibles explicaciones:

- Abandono del tratamiento no reportado.
- Enmascaramiento de la IS por estrés intercurrente.
- Actividad mixta del megestrol, que actúa como agonista débil y antagonista del receptor de glucocorticoides bloqueando la fijación de glucocorticoides endógenos más potentes.
- Mayor potencia para suprimir el eje hipotálamo-hipofisario que para manifestar actividad glucocorticoide metabólica periférica.

En consonancia, en un trabajo publicado en 2015 en *Endocrinología y Nutrición* que exponía dos casos clínicos de insuficiencia suprarrenal inducida por AM durante el tratamiento¹⁰, se hacía referencia a esta reactividad cruzada del AM con el receptor de glucocorticoides, por la cual se liga a él con una afinidad que duplica la del cortisol endógeno.

El artículo asociaba esta actividad glucocorticoide del AM con una supresión del eje hipotálamo-hipofisario capaz de inducir IS, normalmente leve por la acción agonista glucocorticoide del AM que suple la actividad endógena. Sin embargo, señalaba distintas situaciones en las que el AM podría desencadenar una IS aguda: la supresión del tratamiento, la falta de reconocimiento de una situación de estrés con actividad insuficiente del AM para cubrir las necesidades de glucocorticoides y las situaciones de estrés en las que la acción antagonista del AM en los receptores impidiese la unión de glucocorticoides más potentes.

Por último, calificaba la IS secundaria a AM como una complicación frecuente pero infradiagnosticada, coincidiendo con el presente trabajo al señalar como motivo probable la confusión de la sintomatología de esta enfermedad con la de la caquexia, y planteaba, por último, la posibilidad de suplementación con glucocorticoides exógenos tanto en situaciones de estrés como durante la retirada del fármaco.

En conclusión, la actividad glucocorticoide del AM puede motivar una IS secundaria, siendo necesarios trabajos como el presente que conciencien a facultativos y a instituciones sobre la relevancia de este efecto secundario para evitar el infradiagnóstico, dadas las comorbilidades que pueden derivar de su desatención.

Se ha contado con el consentimiento del paciente y se han seguido los protocolos de los centro de trabajo sobre tratamiento de la información de los pacientes.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores de la presente investigación niegan cualquier tipo de conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Adrenal insufficiency. Medical Subject Heading database (MeSH database). National Library of Medicine [consultado 14 Jun 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=adrenal+insufficiency>
2. Nieman LK. Causes of secondary and tertiary adrenal insufficiency in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [consultado 14 Jun 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/causes-of-secondary-and-tertiary-adrenal-insufficiency-in-adults?search=insuficiencia%20suprarrenal&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6#H1
3. Nieman LK. Diagnosis of adrenal insufficiency in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc [consultado 14 Jun 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-adrenal-insufficiency-in-adults?search=insuficiencia%20suprarrenal&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. Kwon MK, Kim J, Ahn J, Woo CY, Kim H, Oh HS, et al. Clinical features and risk factors of adrenal insufficiency in patients with cancer admitted to the hospitalist-managed medical unit. J Korean Med Sci. 2022;37:e222. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e222>. PMID: 35851863; PMCID: PMC9294500.
5. García García E, Ramírez Villar GL, Quiroga Cantero E. Megestrol-induced adrenal insufficiency in children and adolescents. Med Clin (Barc). 2022;158:241-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2021.04.019>. PMID: 34074479.
6. Leelalertlaew C, Mahachoklertwattana P, Hongeng S, Poomthavorn P. Megestrol acetate-caused adrenal insufficiency and delayed puberty in a male adolescent with spinal tumour. J Paediatr Child Health. 2018;54:194-6. <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.13740>. PMID: 29024203.
7. Prospecto Borea 160 mg comprimidos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 14 Jun 2023]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/58775/P-58775.html>
8. Ibarra Barrueta O, García García M, Aguirre Gómez C, Mayo Suárez J. Insuficiencia suprarrenal asociada a acetato de megestrol en un paciente con el virus de la inmunodeficiencia humana. Farm Hosp. 2009;33:115-6.
9. Mann M, Koller E, Murgo A, Malozowski S, Bacsanyi J, Leinung M. Glucocorticoidlike activity of megestrol. A summary of Food and Drug Administration experience and a review of the literature. Arch Intern Med. 1997;157:1651-6.
10. García-Castells AM, Argente-Pla M, García-Malpartida K, Querol-Ripoll R, Merino-Torres JF. Insuficiencia suprarrenal inducida por

acetato de megestrol: A propósito de 2 casos. *Endocrinol Nutr.* 2015;67:515–6.

P. Espinosa Rodríguez^{a,*}, A. Sabater López-Guillén^b,
A. Martínez Aguilar^a, C. Delpeso Gilsanz^c
y A. Hernández López^c

^a *Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España*

^b *Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España*

^c *Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: p.espinosarodriguez@gmail.com
(P. Espinosa Rodríguez).