

Evaluación de la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en niños tratados con esteroides

Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children treated with steroids

Alejandra Vélez Palacio MD¹, Vital Balthazar González MD², Germán Campuzano Maya MD³

Resumen: el uso frecuente de medicamentos esteroideos constituye un riesgo de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, en particular si el tratamiento se usa por más de cuatro semanas. El retiro planeado del medicamento y la evaluación oportuna mediante la prueba corta de estimulación con hormona adrenocorticotrópica permiten identificar los niños en riesgo de presentar una crisis o una insuficiencia adrenal, como también establecer la necesidad de suplementar a los pacientes con esteroides durante situaciones de estrés. En este artículo de revisión se describen los efectos de los esteroides sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en pacientes pediátricos, los esquemas de retiro gradual de los esteroides y las pruebas para evaluar la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en dichos pacientes.

Palabras clave: insuficiencia suprarrenal, esteroides, hidrocortisona, hormona adrenocorticotrópica, sistema hipófiso-suprarrenal.

Abstract: The frequent use of steroid drugs is considered a risk for suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, especially if the treatment is given for longer than four weeks. Planned withdrawal of the drug and timely assessment with a short adrenocorticotrophic hormone stimulation test can aid in the identification of patients at risk for adrenal crisis or insufficiency, and also helps establish if patients need steroid supplementation during periods of increased stress. In this review article the effects that steroids have over the hypothalamic-pituitary-adrenal axis are described as well as the various schemes of graduated steroid withdrawal, and the laboratory tests to evaluate the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in such patients.

Key words: Adrenal insufficiency, steroids, hydrocortisone, adrenocorticotrophic hormone, pituitary-adrenal system.

Vélez-Palacio A, Balthazar-González V, Campuzano-Maya G. Evaluación de la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en niños tratados con esteroides. *Medicina & Laboratorio* 2013; 19: 111-125.

¹ Médica Pediatra. Residente de endocrinología pediátrica, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Correo electrónico: alejaendocrino@gmail.com

² Médico Pediatra Endocrinólogo. Docente del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente, Ad Honorem, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2013; 19: 111-125

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 97. Editora Médica Colombiana S.A. 2013^o

Recibido el 6 de noviembre de 2012; aceptado el 15 de abril de 2013

Los esteroides son fármacos de uso frecuente. Condiciones tan comunes como el asma y la atopía indican su prescripción por el pediatra, el médico general o el médico familiar. Estos medicamentos son antiinflamatorios potentes y se suministran tanto de manera sistémica como local (tópica, inhalatoria). Además, son piedra angular del tratamiento en contextos especializados como oncología, nefrología, inmunología, alergología, dermatología, neumología y reumatología [1].

Aunque son muy útiles, los corticosteroides no están exentos de ocasionar efectos secundarios, como la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal [1]. Por ello, el objetivo de este artículo de revisión es resaltar las situaciones que requieren la realización de pruebas complementarias antes de detener el tratamiento con corticosteroides en niños, para evaluar la función del eje adrenal y evitar los riesgos y las complicaciones relacionadas con la suspensión del tratamiento.

Efectos fisiológicos del cortisol

El cortisol es una hormona glucocorticoide producida en la zona fascicular de la corteza de las glándulas adrenales. Su síntesis y liberación dependen de estímulos centrales, como la hormona adrenocorticotrópica [2], y periféricos, como el sistema adrenérgico involucrados en la respuesta fisiológica a situaciones de estrés agudo o crónico. En la [figura 1](#) se describe la regulación de la síntesis de cortisol por parte del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal [3].

Una vez en la sangre, entre el 75% y el 80% del cortisol está unido a proteína transportadora y solo una pequeña fracción se encuentra en estado libre [4, 5]. El cortisol es metabolizado en el hígado y sus productos que son más polares se pueden excretar por vía renal y biliar.

El cortisol ejerce sus funciones en todas las células del organismo mediante mecanismos genómicos, con los cuales regula o reprime la expresión de genes específicos a través de interacción directa con el ADN, y por mecanismos no genómicos, a través de proteínas involucradas en los procesos de transcripción [6].

El cortisol participa en la regulación de funciones vitales relacionadas con el metabolismo energético, el mantenimiento de la volemia, la modulación inmunológica, el crecimiento, la mineralización ósea y la producción de los elementos formes sanguíneos [2, 7]; a su vez, incide en funciones de sistema nervioso central y autónomo [6, 8]. Debido a que existe una gran densidad de receptores de glucocorticoides en centros del hipocampo, esta hormona probablemente se relaciona con los procesos de aprendizaje y de memoria [9]. En la [tabla 1](#) se resumen los principales efectos del cortisol.

En promedio, la síntesis de cortisol es de 5 mg/m²/día a 7 mg/m²/día, equivalente a 10 mg/m²/día a 12 mg/m²/día de hidrocortisona suministrada por vía oral o «dosis fisiológica» [4]. No obstante, en condiciones de estrés la síntesis puede aumentar a 100 mg/m²/día [10].

Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

El hipotálamo secreta la hormona liberadora de corticotropina, la cual viaja a la hipófisis anterior a través de la circulación porta-hipofisiaria, y allí estimula la síntesis y la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ver [figura 1](#)). La pro-opio melanocortina es una molécula

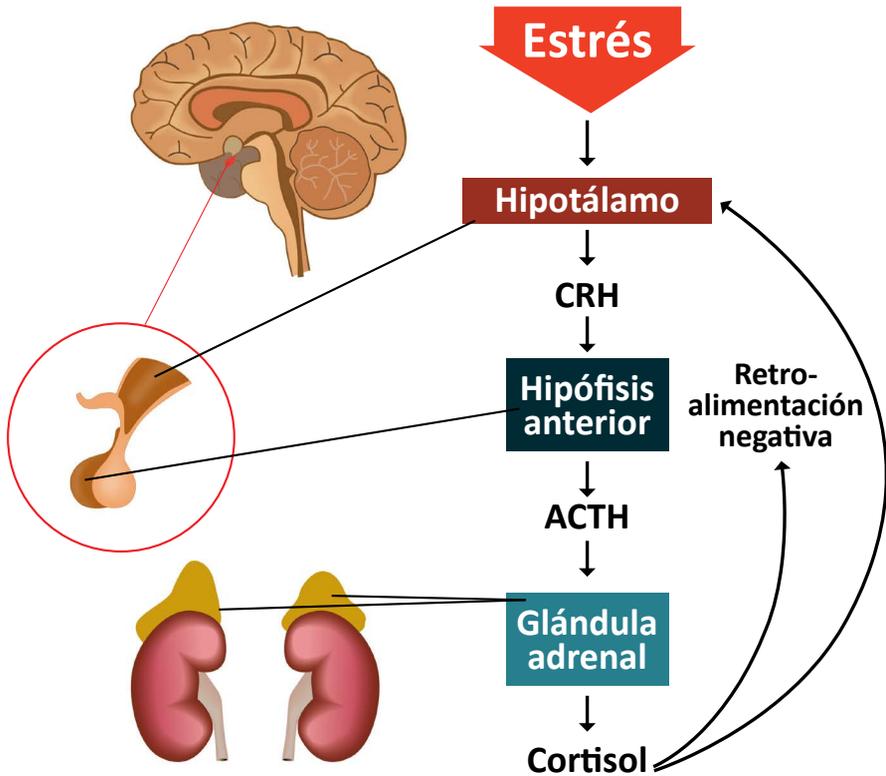


Figura 1. Eje hipotálamo adrenal y secreción de cortisol. En situaciones de estrés, en el hipotálamo se produce la hormona liberadora de corticotropina (CRH) como respuesta al estrés físico o fisiológico. La hormona liberadora de corticotropina estimula la hipófisis e induce la producción y secreción de hormona adrenocorticotrófica (ACTH), que llega hasta las glándulas adrenales y estimula la producción de cortisol. A su vez, el cortisol actúa sobre el hipotálamo y la hipófisis, mediante retroalimentación negativa, para que disminuya la síntesis de hormona liberadora de corticotropina y de hormona adrenocorticotrófica. Tomado y modificado de Arango-Toro y colaboradores [3].

adenohipofisaria precursora, que sometida a proteólisis por enzimas convertasas da origen a la hormona adrenocorticotrófica, la melanocortina y las lipendorfinas.

La hormona adrenocorticotrófica es liberada al torrente circulatorio. Debido a que posee efectos tróficos sobre la glándula adrenal, estimula la síntesis de cortisol en la zona fascicular [4, 5] y cuando se eleva la concentración de cortisol en sangre, se inhibe la secreción de hormona adrenocorticotrófica mediante retroalimentación negativa.

La liberación de cortisol está sometida al estímulo de centros neurales superiores originados en el sistema nervioso y desencadenados por situaciones de estrés. Es así, como el cortisol puede aumentar en respuesta a estrés físico, cirugía, quemadura, hipoglicemia, hipotensión y ejercicio, en respuesta a la liberación local de citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral α e interleucina 6), como también en respuesta a neurotransmisores adrenérgicos (epinefrina y norepinefrina) [2, 5]. De igual forma, la liberación del cortisol está sometida a un ritmo circadiano, su momento de secreción máxima es en la mañana (7:00 a. m. a 9:00 a. m.) y su nadir hacia el final de la noche (entre las 10:00 p. m. y las 12:00 p. m.) [4, 6].

Tabla 1. Principales efectos fisiológicos del cortisol

| | |
|-------------------------------------|---|
| Metabolismo | <ul style="list-style-type: none"> Promueve gluconeogénesis hepática Aumenta la resistencia periférica a la insulina Aumenta la producción de ácidos grasos libres Disminuye la formación de hueso Disminuye la masa ósea Efecto adipogénico de predominio visceral |
| Cardiovascular y renal | <ul style="list-style-type: none"> Promueve la retención hidrosalina |
| Sistema endocrino | <ul style="list-style-type: none"> Disminuye la liberación de gonadotrofinas, hormona estimulante de la tiroides y hormona del crecimiento |
| Sistema nervioso | <ul style="list-style-type: none"> Causa ansiedad y depresión |
| Tejido conectivo y piel | <ul style="list-style-type: none"> Reduce la producción de colágeno y fibras musculares |
| Sistema inmunológico y hematológico | <ul style="list-style-type: none"> Reduce el recuento de linfocitos Aumenta la cantidad de neutrófilos circulantes Inhibe la síntesis de citocinas Inhibe la transformación de monocito a macrófago Reduce la síntesis de prostaglandinas |
| Tracto gastrointestinal | <ul style="list-style-type: none"> Inhibe la absorción de calcio Inhibe los mecanismos protectores de la mucosa gástrica |
| Hueso | <ul style="list-style-type: none"> Inhibe la función osteoblástica Induce un balance negativo de calcio |
| Ojo | <ul style="list-style-type: none"> Aumentan la presión intraocular |

Esteroides exógenos o glucocorticoides

Tabla 2. Potencia comparativa de diferentes esteroides. Modificado de Bermúdez de la Vega y colaboradores[11].

| Medicamento | Dosis equivalente (mg) | Duración del efecto (horas) |
|-------------------|------------------------|-----------------------------|
| Hidrocortisona | 20 | 8 a 12 |
| Prednisona | 5 | 18 a 36 |
| Metilprednisolona | 4 | 18 a 36 |
| Dexametasona | 0,5 | 36 a 54 |

Los medicamentos glucocorticoides son moléculas similares al cortisol a las cuales se les realizan modificaciones químicas que les confieren características farmacológicas específicas que los diferencian según sus efectos mineralocorticoides, glucocorticoides o antiinflamatorios y según su potencia (ver [tabla 2](#)).

Supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por esteroides exógenos

Los corticosteroides exógenos pueden reducir la producción endógena de cortisol mediante el mecanismo de retroalimentación negativa sobre la síntesis hipotalámica de hormona liberadora de corticotropina y de hormona adrenocorticotrópica hipofisiaria. Además, inhiben la liberación de hormona adrenocorticotrópica previamente sintetizada [6, 8].

En consecuencia, la supresión prolongada de la secreción de hormona adrenocorticotrópica puede ocasionar atrofia de las glándulas adrenales, lo que inhibe la respuesta endógena de cortisol ante situaciones de estrés fisiológico. La inhibición del eje se puede manifestar de

manera emergente como una crisis adrenal, o con síntomas subagudos o crónicos de déficit de cortisol.

Manifestaciones clínicas del déficit de cortisol: crisis e insuficiencia adrenal

La crisis adrenal es un cuadro agudo y emergente caracterizado por síntomas y signos como deshidratación, diarrea, vómito, fiebre o hipotermia, choque, confusión y coma [6, 11, 12], relacionados con hallazgos de laboratorio como hipoglicemia, acidosis metabólica y eosinofilia.

Una de las causas de la crisis adrenal es el retiro súbito del tratamiento con glucocorticoides. Usualmente se preserva la integridad del sistema renina-angiotensina-aldosterona; por lo tanto, la hiperkalemia y la hiponatremia, que son típicas en crisis adrenales por otras causas (hiperplasia adrenal congénita), pueden estar ausentes. El tratamiento de la crisis adrenal consiste en el manejo del choque, mediante la reposición de agua y sodio, el suministro de soluciones de dextrosa parenterales y la aplicación de esteroides endovenosos.

Por su parte, el déficit crónico puede pasar desapercibido, dado que su manifestación clínica es inespecífica, con síntomas como adinamia, debilidad, disminución del crecimiento, pobre ganancia de peso, náuseas, mialgias, artralgias, cefalea y fiebre [11, 13]. A diferencia de la enfermedad de Addison, no se observa hiperpigmentación de piel o mucosas.

Como la función mineralocorticoide está intacta, el potasio permanece normal; no obstante, puede cursar con hiponatremia por acción de la hormona antidiurética, la cual es secreta de manera compensatoria para mantener la volemia y presión arterial [12].

Además de la supresión del eje adrenal o la recaída de la enfermedad de base (que indicó la prescripción de los corticosteroides), el retiro de medicamentos puede desencadenar el síndrome de privación de esteroides, que consiste en un tipo de dependencia física y psicológica. Se manifiesta con síntomas generales como anorexia, náusea, astenia, pérdida de peso, cefalea, artralgia, hipotensión postural, fiebre, cambios de ánimo y labilidad [4].

■ Factores relacionados con el riesgo de insuficiencia adrenal

La terapia con corticosteroides es la primera causa de insuficiencia adrenal. La duración del tratamiento y la dosis recibida son los principales determinantes asociados al desarrollo de esta complicación. Otros factores farmacológicos, la susceptibilidad individual y genética, el horario de administración, la potencia del medicamento y la vida media del fármaco también determinan el riesgo de bloqueo del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, como se describe en la [tabla 3](#).

No se conoce con exactitud el tiempo o la dosis requeridos para producir una alteración significativa del eje. Hasta el 100% de pacientes oncológicos en tratamiento para leucemia linfoblástica presentan bloqueo del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal relacionado con el uso de corticoides por cuatro o más semanas, mientras que el 36% de los pacientes con enfermedades reumatológicas presentan bloqueo durante el tratamiento [14].

Tabla 3. Factores de riesgo para bloqueo del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por el consumo de esteroides

| Característica | Descripción del riesgo |
|------------------------------|--|
| Dosis | Superiores a $6,8 \pm 1,9$ mg/m ² /día de equivalencia en hidrocortisona. La mayoría de esquemas sobrepasan esta dosis [15] |
| Duración del tratamiento | Mayor de 10 a 14 días: prever algún tipo de bloqueo [11, 15, 16] Más de cuatro semanas predice bloqueo importante [11, 15, 16] |
| Momento de suministro | Suministro nocturno de medicamento [2] |
| Posología | Dosis fraccionadas |
| Vida media del esteroide | A mayor vida media aumenta el riesgo de bloqueo |
| Retiro velocidad de desmonte | El descenso gradual disminuye el riesgo [2] |
| Frecuencia | Mayor riesgo si hay consumo diario en comparación con días alternos [2] |

Cuando el tratamiento es inferior a dos semanas, el retiro de los medicamentos se puede realizar sin un protocolo previo, mientras que si el tratamiento se prolonga por dos a cuatro semanas, es probable que exista un trastorno mínimo y reversible del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, por lo cual solo se recomienda vigilar la presencia de síntomas sugestivos de alteración de dicho eje. En el caso de los pacientes que requieren tratamientos superiores a cuatro semanas, se prevé un trastorno importante del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, y se debe planear el retiro gradual y la evaluación funcional de la secreción endógena de cortisol [6, 11].

Con respecto al riesgo que representan otros factores relacionados con el tratamiento, los pacientes que reciben corticosteroides a diario tienen mayor riesgo de supresión del eje comparados con quienes reciben esquemas de días alternos [2]. En relación con la dosis, la apariencia cushingoide durante el tratamiento se suele presentar en los pacientes que reciben dosis superiores a 15 mg/m²/día de prednisona y es un predictor del bloqueo del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal cuando se retiran los corticosteroides [11, 17].

Corticosteroides inhalados

La supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por esteroides inhalados es rara cuando se prescriben a las dosis recomendadas para la población pediátrica. Sin embargo, el uso de dosis mayores o su asociación con corticosteroides nasales o tópicos aumenta el riesgo de presentar insuficiencia adrenal [12].

Usualmente, durante el tratamiento inhalado el déficit de cortisol pasa desapercibido o es enmascarado por el efecto «de suplencia» del mismo medicamento. Ante un estrés como infección, quemadura o trauma, el requerimiento aumenta y se puede evidenciar el déficit de cortisol endógeno. El retiro abrupto de los esteroides inhalados puede tener un efecto similar [12]. Además, el horario matutino de suministro se relaciona con menores efectos adversos sobre el eje adrenal [18], parecido a lo que sucede con los corticosteroides de administración sistémica.

Debido a varios reportes de casos de falla adrenal relacionada con el uso de corticosteroides inhalados, se realizó una encuesta nacional en el Reino Unido a 2.912 médicos, de los cuales 709 respondieron respecto a pacientes tratados con este tipo de corticosteroides. Se encontró que el 1,9% de los pacientes que recibían dichos medicamentos presentaron síntomas sugestivos de insuficiencia adrenal. En 33 de éstos se encontraron francos criterios de

insuficiencia. Entre los pacientes afectados, el 33,91% recibía fluticasona, el 3% fluticasona y budesonida, y el 6% beclometasona. Adicionalmente, 22 pacientes pediátricos en esta serie tuvieron presentaciones emergentes (hipoglicemia y síntomas neurológicos) y hubo una fatalidad [19].

Las dosis diarias de 500 µg de fluticasona propionato rara vez ocasionan supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en adultos; sin embargo, hasta el 20% de los niños que reciben la misma dosis presentan alteración en la prueba de estimulación con hormona adrenocorticotrópica [18, 20]. Otro estudio reporta dicha alteración en el 10% de los niños que reciben más de 1.000 µg de fluticasona [21].

En una revisión sistemática, la cual comparaba estudios de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en asmáticos tratados con esteroides inhalados evaluados mediante prueba de estimulación con hormona liberadora de corticotropina o metirapona, se concluyó que el 100% de los pacientes que reciben dosis superiores a 250 µg/m² a 600 µg/m² de beclometasona diaria por seis a 14 meses, tienen alteración del eje [22]. Del mismo modo, están en riesgo pacientes quienes reciben más de 500 µg de fluticasona inhalada más de tres a seis meses, o esteroides orales más de dos semanas consecutivas, o más de tres semanas acumuladas.

Los pacientes pediátricos que reciben esteroides inhalados a las dosis recomendadas no requieren evaluación del eje, mientras que si se suministran dosis más altas, en particular asociadas a otros corticosteroides tópicos (nasales o cutáneos), se sugiere la medición de cortisol basal en la mañana o una prueba corta de estimulación con dosis bajas (1 µg) de hormona adrenocorticotrópica [18].

Esquemas de retiro de esteroides para disminuir el riesgo de crisis adrenal

Aunque no existe suficiente evidencia comparativa entre los esquemas de desmonte planeado de esteroides, hay varias guías que tienen aspectos comunes: el descenso de dosis entre 10% a 20% cada tres a siete días, el paso a esquemas de dosis únicas en días alternos hasta llegar al 50% a 100% de las dosis fisiológicas y en este momento opción de cambio a hidrocortisona (por su vida media corta) y evaluación del eje [10]. En la [tabla 4](#) se presentan algunos esquemas de retiro de esteroides y el momento para evaluar la función del eje hipotálamo-hipófisis adrenal.

Si el retiro de esteroides se realiza en el contexto de enfermedades con riesgo de recaída, el descenso es más gradual, de 10% por semana y en caso de que reaparezcan síntomas de la enfermedad de base, se retoma la última dosis mínima efectiva [4].

En un estudio de pacientes con síndrome nefrótico que recibían esteroides en esquema de días alternos, se encontró una incidencia de 62,5% de bloqueo del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y en este grupo de afectados las recaídas fueron más frecuentes [25].

Las condiciones clínicas que empeoren o contraindiquen el uso de esteroides, como infección severa, fractura, psicosis, sangrado activo, queratitis herpética, diabetes de difícil control y *pseudotumor cerebri*, pueden obligar al descenso menos gradual del medicamento. No hay un método aceptado universalmente para el retiro en estas circunstancias [4, 11, 29].

Tabla 4. Algunos ejemplos de esquemas de retiro programado de esteroides

| Estudio | Pacientes | Esquema de retiro de corticosteroides | Momento de evaluación de la función adrenal |
|--|--|--|--|
| Rix y colaboradores, 2005 [23] | 24 niños con leucemia linfoblástica | No se especifica | Pre-tratamiento, al desmonte y días uno, tres y siete del retiro |
| Milinarsky y colaboradores, 2006 [24] | 20 asmáticos 800 µg budesonida inhalada por más de seis meses | | No aplica |
| Abeyagunawardena y colaboradores, 2007 [25] | 32 pacientes con síndrome nefrótico | Prednisona interdiaria 0,4 mg/kg/día promedio | Durante el tratamiento, dado que eran dependientes de esteroides |
| Alves y colaboradores, 2008 [4] | No aplica | Sustitución por esteroide de corta acción Paso a dosis única diaria Paso a días alternos Disminución 20% cada dos a cuatro días hasta dosis fisiológica Disminución 50% en dos a cuatro semanas | Al llegar al 50% de dosis fisiológica, se mide ACTH y cortisol basales mensualmente hasta que estos sean normales y allí se realiza prueba de cortisol estimulado con ACTH |
| Einaudi y colaboradores, 2008 [26] | 64 individuos con leucemia linfoblástica | Al día 30 de tratamiento inician disminución de 50% cada día por nueve días Se realizan prueba ACTH, se repite si es subnormal entre siete y catorce después y cada dos semanas hasta recuperación | |
| Gupta y colaboradores, 2008 [27] | No aplica | Más de cuatro semanas disminución gradual uno a dos meses dosis fisiológica. Continúa seguimiento con cortisol en la mañana, si es menor que 3 µg/dL continúa reemplazo, si está entre 3 µg/dL y 20 µg/dL, se realiza prueba de ACTH y si es superior a 20 µg/dL, se suspende el tratamiento | Si el cortisol sérico de la mañana está entre 3 mg/dL y 20 mg/dL |
| Maguire y colaboradores, 2008 [28] | 23 individuos con diagnóstico establecido de insuficiencia adrenal central | No aplica | No aplica |
| Huber y colaboradores, 2010 [14] | 19 niños con enfermedad reumatólogica | Disminución de dosis cada dos a cuatro semanas hasta 5 mg de prednisona Disminución de 1 mg/día cada dos a cuatro semanas o 5 mg/ 2,5 mg y 5 mg en días alternos | Un mes después del retiro |
| Sociedad española de endocrinología pediátrica [11] | Pacientes con más de cuatro semanas en tratamiento | Disminución de 2,5 mg a 5 mg cada tres a siete días hasta dosis de 5 mg/m ² /día, cambio por hidrocortisona, 20 mg/m ² /día en dosis única diaria y disminución de 5 mg/m ² /día cada dos semanas | Cuando alcanza dosis de 10 mg/m ² /día de hidrocortisona |

Convenciones: ACTH, hormona adrenocorticotrópica

Tabla 4. Algunos ejemplos de esquemas de retiro programado de esteroides

| Estudio | Dosis de ACTH empleada en la prueba de estimulación | Punto de corte usado en la prueba | Pacientes con resultado alterado (%) | Pacientes con insuficiencia adrenal clínica (%) |
|---|---|--|--|---|
| Rix y colaboradores, 2005 [23] | 1 µg | 500 nmol/L (18 µg/dL) o aumento 200 nmol/L desde basal | 47% cinco días después del retiro de prednisona 20% siete días después del retiro de dexametasona | 12% |
| Milinarsky y colaboradores, 2006 [24] | 250 µg | 18 µg/dL | 15% | No aplica |
| Abeyagunawardena y colaboradores, 2007 [25] | 0,5 µg | 500 nmol/L (18 µg/dL) | 62,5% Nota: pacientes con resultados subnormales presentaron más recaídas | No se especifica |
| Alves y colaboradores, 2008 [4] | 250 µg | Cortisol mayor que 20 µg/dL o aumento de 10 µg/dL o más sobre el valor inicial | No aplica | No aplica |
| Einaudi y colaboradores, 2008 [26] | 1 µg | 18 µg/dL | 81,5% a nueve días después del retiro 4% entre 7 y 14 días después del retiro | 34,6% entre primera y segunda prueba |
| Gupta y colaboradores, 2008 [27] | | 20 µg/dL | No aplica | No aplica |
| Maguire y colaboradores, 2008 [28] | 0,5 µg/1,73m ² | 400 nmol/L | No aplica | No aplica |
| Huber y colaboradores, 2010 [14] | Prueba corta de estimulación con 1 µg | 500 nmol/L (18 µg/dL) o aumento de 200 nmol/L con respecto a la prueba basal | 32% | No aplica |
| Sociedad española de endocrinología pediátrica [11] | Prueba corta con 250 µg | 18 µg/dL | No aplica | No aplica |

Convenciones: ACTH, hormona adrenocorticotrópica

Suplemento de esteroides en situaciones de estrés

Los pacientes que reciben tratamiento esteroideo crónico, al igual que aquellos en quienes se está realizando su descenso [6], requieren un aumento de la dosis de corticosteroides exógenos en situaciones de estrés para evitar que se desencadene una crisis adrenal. Si se presenta estrés leve a moderado, la dosis de esteroide se incrementa entre 30 mg/m²/día y 50 mg/m²/día de equivalente de hidrocortisona, mientras que en casos de estrés severo se recomienda suministrar entre 80 mg/m²/día y 100 mg/m²/día. Las dosis antiinflamatorias

de esteroides suelen igualar o superar las dosis de estrés; por lo tanto, los pacientes que reciben dichos tratamientos no necesitan incremento adicional de la dosis [15, 30, 31]. Por su parte, quienes reciben dosis bajas de corticosteroides podrían duplicar o triplicar su dosis usual por 24 a 48 horas o algunos días más si presenta una condición estresante de leve a moderada.

Evaluación de la función adrenal durante la suspensión de esteroides

Las pruebas y la secuencia diagnóstica apropiada para la valoración del eje aún son objeto de discusión [32]. Algunos grupos realizan tamizaje con cortisol en la mañana, otros con cortisol más hormona adrenocorticotrópica basal y la mayoría preconizan el uso de prueba corta de estimulación con hormona adrenocorticotrópica. Las pruebas que no incluyen estimulación, como los niveles basales de hormona adrenocorticotrópica y de cortisol salivar o plasmático, tienen una sensibilidad limitada para diagnosticar la insuficiencia adrenal secundaria [4].

Medición de cortisol sérico en la mañana

La concentración sérica de cortisol entre las 7:00 a. m. y las 9:00 a. m. refleja la actividad endógena del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Por su facilidad, permite el tamizaje de pacientes en riesgo de supresión del eje. En este sentido, niveles menores que 5 µg/dL sugieren un diagnóstico presuntivo de insuficiencia adrenal [18, 33] y valores mayores que 11 µg/dL prácticamente excluyen el diagnóstico. Los pacientes que presenten niveles intermedios requieren evaluación más detallada [18].

Según algunos autores, esta prueba se considera como orientadora, pero no predice la respuesta adrenal frente al estrés [11, 34]. Dependiendo del punto de corte, se puede obtener una sensibilidad entre 37% y 100%, y una especificidad de 86% para la detección de la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, comparado con la prueba de estímulo con hormona liberadora de corticotropina [17].

Cabe anotar que los niveles de cortisol se cuantifican en condiciones basales. La interpretación de los valores difiere en el contexto de hospitalización por otras causas, pacientes críticos, neonatos, postquirúrgicos y con trauma craneo encefálico [29, 35-39].

Por otra parte, se debe tener presente que el nivel de cortisol basal puede variar por situaciones de estrés, aduciendo aun variaciones por la punción. Así mismo, puede haber variabilidad entre resultados según el tipo de prueba utilizada en cada laboratorio.

Cortisol en saliva

Es un buen método diagnóstico dada su correlación con los niveles plasmáticos. Tiene la ventaja adicional de omitir la punción venosa y el estrés inherente que podría modificar los valores. Es mucho más útil en el diagnóstico del síndrome de Cushing que en el de hipocortisolismo. Al igual que el cortisol basal sérico en la mañana, constituye un método de

tamizaje que no supera el estudio dinámico. Infortunadamente, no se encuentra disponible en el contexto local [34, 40].

Pruebas dinámicas

Las pruebas basadas en medición de niveles basales como la hormona adrenocorticotrópica, el cortisol plasmático o salivar tienen una sensibilidad limitada en el diagnóstico de la insuficiencia adrenal. Por lo anterior, se ha recurrido a diferentes pruebas que miden el cortisol después de someter al paciente a un estímulo farmacológico o fisiológico.

■ Medición de cortisol sérico retado con hipoglicemia

Esta prueba clásicamente se ha considerado el estándar de oro para la valoración de la función adrenal. No obstante, los riesgos y molestias que conlleva, la hacen poco práctica e impopular para su uso en población pediátrica [4, 28].

En un contexto de riesgo de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, es lógico que si el paciente presenta una hipoglicemia espontánea o un cuadro de choque o crisis adrenal aguda, se midan los niveles de cortisol, siendo su valor diagnóstico invaluable en esta muestra crítica que constituye la observación *in vivo* de la respuesta al estrés fisiológico [2].

■ Prueba corta de estímulo con hormona adrenocorticotrópica

La medición de cortisol estimulado con hormona adrenocorticotrópica permite evaluar la función adrenal y predecir con alguna certeza la posibilidad de respuesta fisiológica frente al estrés [32]. Clásicamente, se realizaba con dosis de 250 mg de hormona adrenocorticotrópica [2, 41]; sin embargo, el uso de dosis más bajas (1 µg) en adultos y niños [41] o de 0,5 µg/1,73m² de hormona adrenocorticotrópica, permite detectar grados sutiles de atrofia adrenal de manera más fisiológica, comparado con la dosis usada previamente, que según algunos autores, podría sobrestimar la función adrenal [28, 42-45].

Al respecto, el meta-análisis realizado por Kazlauskaitė y colaboradores concluye un rendimiento diagnóstico mejor o al menos no inferior de la prueba realizada con dosis bajas (1mg de hormona adrenocorticotrópica) con respecto a las realizadas con la dosis convencional [46, 47]. No obstante, este punto no está exento de discusión, pues otros autores aducen que el estímulo con dosis bajas podría generar sobrediagnóstico y ello implica el tratamiento de pacientes sanos o bien, sustentan que la prueba con dosis bajas de hormona adrenocorticotrópica tiene un menor desempeño [44, 48-50].

Condiciones pre-analíticas

Se requiere un ayuno previo de 8 a 12 horas y durante la realización de la prueba. De igual forma, los esteroides se deben suspender por lo menos 24 horas antes de la prueba o 48 horas antes si se usa prednisolona [4, 27], dado que pueden causar interferencia o sobrestimación de los niveles de cortisol a causa de reactividad cruzada en las pruebas con fundamentación inmunológica.

Si bien el nivel de cortisol estimulado con hormona adrenocorticotrópica no requiere una hora específica de muestra, se prefiere realizarla entre 7:00 a. m., y 9:00 a. m.

Procedimiento

La prueba corta de estimulación con hormona adrenocorticotrópica consta de los siguientes pasos [2, 41]:

Toma de muestra en tubo seco para la medición de la concentración basal de cortisol

Aplicación de dosis de hormona adrenocorticotrópica sintética:

- Synacten o Cortrosyn acuoso, presentación en ampolla de 250 µg.
- La dosis baja de hormona adrenocorticotrópica es actualmente considerado el mejor examen para evaluar la presencia de insuficiencia adrenal en niños [20].
- Dosis: 1 µg o 0,5 µg/1,73m², en cuyo caso debe realizar diluciones en solución salina fisiológica, y aplicar por vía intravenosa o intramuscular [28, 41-45].
- Toma de muestra en tubo seco para la medición de la concentración sérica de cortisol después de la estimulación, ya sea en dos muestras, a los 30 y 60 minutos o en una muestra única a los 60 minutos.

Si la muestra no se va a procesar el día de la prueba, se debe conservar congelada [3].

Interpretación

Si la concentración de cortisol después del estímulo con hormona adrenocorticotrópica es mayor que 18 µg/dL (algunos utilizan cortes superiores a 20 µg/dL) o se presenta un aumento mayor que 7 µg/dL (10 µg/dL según otros) sobre el nivel basal, se considera que el paciente tiene una respuesta adecuada [4, 11].

Falsos negativos

La prueba corta de estimulación con hormona adrenocorticotrópica puede resultar en un falso negativo cuando se realiza en un paciente con enfermedad poco severa o de reciente aparición, en cuyo caso puede haber una respuesta residual ante el estímulo con hormona adrenocorticotrópica [4].

Otras pruebas dinámicas

Otros estudios como la prueba con metirapona, el estímulo con hormona liberadora de corticotropina y la prueba larga con hormona adrenocorticotrópica han caído en desuso por ser menos prácticos y no estar disponibles de rutina en el escenario clínico.

Conclusiones

El eje hipotálamo hipófisis adrenal es susceptible de alterarse cuando se prescriben tratamientos con medicamentos corticosteroides. Se debe tener presente la planeación de un retiro gradual de los corticosteroides, en especial si se emplean dosis o esquemas terapéuticos que representan un alto riesgo de supresión del eje hipotálamo-hipófisis adrenal, como lo es el uso de medicamentos por más de cuatro semanas.

Como médicos, se debe estar familiarizado con las manifestaciones clínicas sutiles de la insuficiencia adrenal crónica, así como con el reconocimiento de la presentación grave y emergente que constituye una crisis adrenal. Es responsabilidad del médico determinar el requerimiento de dosis adicionales de esteroides en situación estrés y definir la evaluación funcional pertinente, o en caso de duda, referir al especialista en endocrinología pediátrica.

Por otra parte, se debe tener presente que el uso de corticosteroides inhalados a dosis mayores que las recomendadas para uso pediátrico también puede causar complicaciones graves por su interferencia con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. En casos seleccionados, también está indicada la evaluación funcional de la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Para finalizar, a la luz de la literatura actual, la prueba corta con dosis bajas de ACTH permite evaluar de una manera rápida, práctica y segura la integridad funcional del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en la población pediátrica sometida a tratamientos prolongados con medicamentos corticosteroides, como es el caso de niños en tratamiento por leucemia, enfermedades reumatológicas y niños con síndrome nefrótico.

Bibliografía

- Richter B, Neises G, Clar C.** Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 751-778.
- Stewart PM, Krone NP.** The adrenal cortex. In: Melmed S, Polonski KS, Larsen PR, Kronenberg HN, eds. *Williams textbook of Endocrinology* (ed 12). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
- Arango C, Campuzano G, Latorre G.** Pruebas dinámicas en endocrinología: insuficiencia adrenal. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15: 211-232.
- Alves C, Robazzi TC, Mendonca M.** Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84: 192-202.
- Arafah BM.** Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3725-3745.
- Serra HA, Roganovich JM, Rizzo LFL.** Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional. De lo molecular al uso clínico. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 158-170.
- Williams LC, Nesbitt LT, Jr.** Update on systemic glucocorticosteroids in dermatology. *Dermatol Clin* 2001; 19: 63-77.
- Schacke H, Docke WD, Asadullah K.** Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002; 96: 23-43.
- Annett RD, Stansbury K, Kelly HW, Strunk RC.** Association of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function with neuropsychological performance in children with mild/moderate asthma. *Child Neuropsychol* 2005; 11: 333-348.
- Romanholi D, Salgado LR.** Síndrome de Cushing exógena e retirada de glicocorticóides. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51: 1280-1292.
- Bermúdez de la Vega JA, Rivas F, Sánchez del Pozo J, Gutierrez A. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.** Insuficiencia suprarrenal. Supresión del tratamiento corticoide. <http://www.seep.es/privado/documentos/consenso/cap20.pdf> Consultado en noviembre de 2012.
- Zollner EW.** Hypothalamic-pituitary-adrenal axis

- suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids: part 1. Which test should be used? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 401-409.
13. **Trence DL.** Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective. *Prim Care* 2003; 30: 593-605.
 14. **Huber BM, Bolt IB, Sauvain MJ, Fluck CE.** Adrenal insufficiency after glucocorticoid withdrawal in children with rheumatic diseases. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1889-1893.
 15. **Vijayaraghavan S, Linder B.** Special risks and management requirements in children receiving chronic steroid therapy. *Pediatr Rev* 1996; 17: 45-46.
 16. **Aulakh R, Singh S.** Strategies for minimizing corticosteroid toxicity: a review. *Indian J Pediatr* 2008; 75: 1067-1073.
 17. **Silva IN, Cunha CF, Finch FL, Colosimo EA.** [Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis recovery after corticotherapy by using basal cortisol secretion]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50: 118-124.
 18. **Gulliver T, Eid N.** Effects of glucocorticoids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children and adults. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 541-555, vii.
 19. **Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D.** Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002; 87: 457-461.
 20. **Ahmet A, Kim H, Spier S.** Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7: 13.
 21. **Brodie M, McMurray A, Crofton PM, Bath L, Cunningham S.** Strategies to screen for adrenal suppression in children with asthma should take account of compliance with inhaled corticosteroids. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 493-494.
 22. **Zollner EW.** Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids (Part 2)—the risk as determined by gold standard adrenal function tests: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 469-474.
 23. **Rix M, Birkebaek NH, Rosthøj S, Clausen N.** Clinical impact of corticosteroid-induced adrenal suppression during treatment for acute lymphoblastic leukemia in children: a prospective observational study using the low-dose adrenocorticotropin test. *J Pediatr* 2005; 147: 645-650.
 24. **Milinarsky A, Fischer S, Giadrosich V, Lezana V, Torres MT.** Efecto de dosis altas de budesonida y función suprarrenal de niños asmáticos severos. *Rev Med Chile* 2006; 134: 60-64.
 25. **Abeyagunawardena AS, Hindmarsh P, Trompeter RS.** Adrenocortical suppression increases the risk of relapse in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 2007; 92: 585-588.
 26. **Einaudi S, Bertorello N, Masera N, Farinasso L, Barisoni E, Rizzari C, et al.** Adrenal axis function after high-dose steroid therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 537-541.
 27. **Gupta P, Bhatia V.** Corticosteroid physiology and principles of therapy. *Indian J Pediatr* 2008; 75: 1039-1044.
 28. **Maguire AM, Biesheuvel CJ, Ambler GR, Moore B, McLean M, Cowell CT.** Evaluation of adrenal function using the human corticotrophin-releasing hormone test, low dose Synacthen test and 9am cortisol level in children and adolescents with central adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 683-691.
 29. **Axelrod L.** Perioperative management of patients treated with glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 367-383.
 30. **Arlt W, Allolio B.** Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361: 1881-1893.
 31. **Brinn M, Hillenbrand K.** Long-term corticosteroid use. *Pediatr Rev* 2009; 30: 497-498.
 32. **Reimondo G, Bovio S, Allasino B, Terzolo M, Angelelli A.** Secondary hypoadrenalism. *Pituitary* 2008; 11: 147-154.
 33. **Winter WE.** Laboratory approaches to disease of the adrenal cortex & adrenal medulla. In: Jialal I, Winter WE, Chan DW, eds. *Handbook of diagnostic endocrinology*. Washington: AACC Press; 1999.
 34. **Zollner EW, Lombard C, Galal U, Hough S, Iruken E, Weinberg E.** Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled and nasal corticosteroids: is the early-morning serum adrenocorticotrophic hormone (ACTH) a useful screening test? *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 614-620.
 35. **Clark L, Preissig C, Rigby MR, Bowyer F.** Endocrine issues in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 805-833, xiii.
 36. **Einaudi S, Bondone C.** The effects of head trauma on hypothalamic-pituitary function in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 465-470.
 37. **Green ML, Koch J.** Adrenocortical function in the postoperative pediatric cardiac surgical patient. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 285-290.
 38. **Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al.** Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008; 36: 1937-1949.
 39. **Garcia X, Bhutta AT, Dyamenahalli U, Imamura M, Jaquiss RD, Prophan P.** Adrenal insufficiency in hemodynamically unstable neonates after open-heart surgery. *Congenit Heart Dis* 2010; 5: 422-429.
 40. **Groschl M.** Current status of salivary hormone analysis. *Clin Chem* 2008; 54: 1759-1769.

41. **Aziz DC.** Use and interpretation of tests in endocrinology. United States of America: Specialty Laboratories; 1997.
42. **Gordijn MS, Gemke RJ, van Dalen EC, Rotteveel J, Kaspers GJ.** Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD008727.
43. **Oelkers W.** The role of high- and low-dose corticotropin tests in the diagnosis of secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 567-570.
44. **O'Grady MJ, Hensey C, Fallon M, Hoey H, Murphy N, Costigan C, et al.** Lack of sensitivity of the 1-mug low-dose ACTH stimulation test in a paediatric population with suboptimal cortisol responses to insulin-induced hypoglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 73-78.
45. **Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, Greenman Y, Limor R, Stern N.** Low-dose (1 microgram) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 microgram) test. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 633-640.
46. **Dickstein G.** High-dose and low-dose cosyntropin stimulation tests for diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2004; 140: 312-313; author reply 313-314.
47. **Suliman AM, Smith TP, Labib M, Fiad TM, McKenna TJ.** The low-dose ACTH test does not provide a useful assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in secondary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 533-539.
48. **Gupta A, Cheetham T, Jaffray C, Ullman D, Gibb I, Spencer DA.** Repeatability of the low-dose ACTH test in asthmatic children on inhaled corticosteroids. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1945-1949.
49. **Neary N, Nieman L.** Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 217-223.
50. **Cemeroglu AP, Kleis L, Postellon DC, Wood MA.** Comparison of low-dose and high-dose cosyntropin stimulation testing in children. *Pediatr Int* 2011; 53: 175-180.



Cisne negro, *Cygnus atratus*
 La Ceja, Antioquia
 Germán Campuzano Maya
 gcm@lch.co

Creemos en los sueños
de todos los colombianos
que llevan en la **sangre**
confianza



Código SC 511-1 Código SA 101-1 Código OS 020-1

Sede Principal Poblado
Carrera 43C No. 5-33
Toma de Muestras Sandiego
Centro Comercial Sandiego,
Torre Norte, piso 10, No.1034
Medellín

Teléfono 4444 200

 **Laboratorio[®]
Clínico
Hematológico**