

ARTÍCULOS COMENTADOS

Primary Adrenal Insufficiency: Managing Mineralocorticoid Replacement Therapy

Esposito D, Pasquali D, Johannsson G.
J Clin Endocrinol Metab. 2018 Feb 1;103(2):376-387.
doi: 10.1210/jc.2017-01928.

INTRODUCCIÓN: La Insuficiencia Suprarrenal Primaria (ISR) es una enfermedad poco frecuente caracterizada por secreción insuficiente de glucocorticoides (GC), mineralocorticoides (MC) y andrógenos suprarrenales. Sin tratamiento, es letal. Su tratamiento estándar, está basado en la sustitución hormonal de por vida. La sustitución MC es necesaria en ISR primaria para corregir hipovolemia, hiperkalemia, hiponatremia e hipotensión.

OBJETIVOS: Presentar una revisión sobre el reemplazo MC en ISR primaria en pacientes adultos cuya causa de ISR primaria es una adrenalitis AI. Incluyendo outcomes asociados a la terapia habitual, para promover discusión acerca de la efectividad y seguridad del tratamiento convencional.

MATERIAL Y MÉTODO: Búsqueda bibliográfica en Pubmed, artículos publicados en inglés entre 1939 y Mayo 2017.

Actividad Mineralocorticoide de los Glucocorticoides: los receptores MC y GC poseen similitud estructural. El cortisol tiene una alta afinidad por el receptor MC, provocando actividad MC, la cual es contrarrestada por la presencia de la enzima local 11 β -HSD2. La fludrocortisona, MC sintético, posee un átomo flúor en posición 9, para evitar conversión rápida por 11 β -HSD2. Posee 10 veces más potencia MC que aldosterona. Por otra parte, entre los GC, la hidrocortisona tiene la mayor potencia MC. 15-25 mg de hidrocortisona, corresponden a aproximadamente 0.04-0.06 μ g de fludrocortisona, por lo cual, pacientes con altas dosis de hidrocortisona no requerirían sustitución MC.

Caraterísticas clínicas y bioquímicas de la deficiencia de MC en la ISR primaria: Las características clínicas comunes de la ISR primaria suelen ser inespecíficas, como debilidad, anorexia, depresión, ansiedad, baja de peso, vómitos, dolor abdominal, diarrea. La hiperpigmentación de la piel y las membranas mucosas es un signo más específico que muestra el aumento de la secreción de ACTH y los niveles de melanocortina. La hipotensión ortostática, el deseo de sal y la hiperkalemia están más específicamente relacionados con la deficiencia de MC. La frecuencia de todos los síntomas fue marcadamente reducida después de la terapia de reemplazo, sin embargo, el 24% de los pacientes tratados todavía informaron avidez por la sal y el 15% mareos posturales, lo que sugiere que el reemplazo MC puede haber sido inadecuado. Dado que los pacientes no informan avidez por la sal a menos que se le

pregunte específicamente sobre este, este síntoma es probablemente subestimado en la literatura, que informa frecuencias de 12-19%.

Evaluación inicial: Los niveles de aldosterona y la actividad renina plasmática (ARP) deben evaluarse en todos los pacientes con sospecha de ISR primaria, ya que la deficiencia de MC puede ser el único signo de ISR en etapas iniciales del daño autoinmune.

Tratamiento habitual y outcomes: Desde el descubrimiento de la fludrocortisona, existen pocos estudios para optimizar el tratamiento MC. Estudios recientes, han demostrado que en estos pacientes la morbilidad es alta, la esperanza de vida se reduce principalmente debido a enfermedades cardiovasculares y que la calidad de vida está deteriorada. Si los malos outcomes en ISR primaria están relacionados con el reemplazo no fisiológico de GC, la sustitución inadecuada de MC o las afecciones subyacentes no ha sido explicado y requiere más estudios. Es ampliamente reconocido que la mayoría de los pacientes con ISR usan dosis de GC superiores a las recomendadas. Se puede especular que uno de los motivos del sobreemplazo de GC, puede deberse a un reemplazo inadecuado de MC basado en síntomas y signos que lo indican. Además, ha sido demostrado que la función cognitiva y el estado de ánimo en ISR se relacionan en parte con la sustitución de MC, por lo tanto, la baja calidad de vida en ISR primaria, también puede sugerir una sustitución de MC inadecuada. El reemplazo estándar MC consiste en fludrocortisona, dosis entre 0.05-0.2 mg una vez al día por la mañana.

Metas en monitoreo de tratamiento con MC: normotensión, ausencia de edema, ausencia de avidez por la sal, natremia, kalemia: normokalemia, ARP en rango normal alto.

Análisis de varios estudios que investigaron sustitución MC en ISR, **concluyen:** es usado por el 89% de los pacientes analizados. Dosis promedio 0.1 mg día. Sin diferencias por edad o sexo. PA alta, aumento rápido de peso y la hipokalemia indican sobretratamiento. A la inversa, debilidad, hipotensión postural con caída de PA > 20 mmHg, pérdida de peso, deshidratación, avidez por la sal, hiperkalemia y altos niveles de ARP, indican tratamiento insuficiente y la necesidad de ajustar la dosis de fludrocortisona, ya que la falta de reemplazo puede predisponer a crisis suprarrenales.

Reemplazo MC y enfermedades CV: El RR de muerte aumenta en ISR primaria. Las dosis suprafisiológicas de GC aumentan la prevalencia de factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, teniendo en cuenta el efecto cardiovascular directo de los MC a través de su receptor MC y de sus acciones no genómica a través de receptor ligado a proteína G, MC también pueden tener un papel importante. **En HTA:** 14% pces con ISR primaria son hipertensos. Falta evidencia para sugerir manejo, pero se sugiere que el reemplazo de MC no debe ser retirado, pero si intentar optimizar ambos MC y reemplazo de GC. La evaluación de electrolitos y ARP debe considerarse para evaluar sustitución MC. Si se detectan signos o síntomas de sobretratamiento, se debe reducir la dosis de MC. Si la PA todavía es alta, los medicamentos antihipertensivos se deben considerar, excepto, diuréticos, especialmente los antagonistas de la aldosterona, como espironolactona o eplerenona, ya que tienen efectos adversos potenciales sobre el VEC y la excreción de potasio y deben evitarse. Dado que la mayoría de los tratamientos antihipertensivos afectan al SRAA, el monitoreo de los niveles de renina es menos útil para guiar la sustitución de MC cuando estos antihipertensivos están siendo usados. **En Insuficiencia Cardíaca:** Angiotensina II promueve la fibrosis cardíaca al inducir la proliferación y acumulación de fibroblastos. Los altos niveles de aldosterona están asociados con un aumento de la tasa de mortalidad en cohortes de pacientes con

insuficiencia cardíaca. Exposición prolongada a altas concentraciones de aldosterona tienen un efecto nocivo sobre los tejidos cardiovasculares: Hipertrofia del VI, disfunción diastólica y eventos cardiovasculares independientemente de la PA. Ningún estudio ha investigado hasta ahora cómo administrar el tratamiento de reemplazo MC en ICC en pacientes con ISR. Los antagonistas de MR y / o la interrupción de fludrocortisona deben decidirse de forma individual. Es necesaria una monitorización hemodinámica, ya que el tratamiento de la IC puede interferir con la acción de fludrocortisona.

CONCLUSIONES: El impacto del reemplazo de MC en ISR primaria se ha investigado sistemáticamente en solo unos pocos estudios con un número limitado de pacientes. El reemplazo MC actual en ISR puede no ser adecuado en algunos pacientes ya que hay datos que sugieren que muchos pacientes con ISR están compensados por sobrerreemplazo con GC. Resultados a largo plazo en ISR bajo tratamiento convencional han demostrado que la morbilidad sigue siendo alta y la esperanza de vida reducida principalmente debido a eventos cardiovasculares. Estos pacientes todavía muestran una calidad de vida comprometida a pesar de su terapia de reemplazo. En las últimas dos décadas, ha habido varios intentos de optimizar el tratamiento de GC, mientras que el reemplazo MC ha recibido poca atención. Una optimización más cuidadosa del reemplazo MC puede ser importante en pacientes con ISR para restaurar su calidad de vida.

Comentado por:

Dra. Angela Garrido Maldonado
Residente Endocrinología Adultos
Hospital Clínico de la Universidad de Chile