

11227

80



Universidad Nacional Autónoma de México

VALORACION DEL EJE HIPOFISIS - HIPOTALAMO - ADRENAL
EN PACIENTES CON CORTICOTERAPIA CRONICA
Y A DOSIS SUPRESIVAS.

T E S I S

Para obtener el Título en
M E D I C I N A I N T E R N A

DR. VICENTE JAVIER GALVEZ GUDIÑO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CON CARIÑO PARA:

MI ESPOSA
HIJOS
PADRES
Y HERMANOS.

CON AGRADECIMIENTO PARA:

TODOS MIS MAESTROS.

CON RESPETO PARA:

TODOS LOS ENFERMOS, ESPECIALMENTE
AQUELLOS QUE COOPERARON EN LA ---
REALIZACION DE ESTE ESTUDIO.

RESUMEN.-

Se efectuó la curva de cortisol en 32 individuos sanos con edad promedio de 38.7 años, siendo la cifra matutina de las 8 hrs superior a los 10 mcg/100ml.

Posteriormente se realizó el mismo estudio en 42 enfermos: 25 con A.R.A., 10 con L.E.S., 3 con polimiositis, 1 con miastenia gravis, 1 hidrocefalia, 1 EPOC y otra con alveolitis alérgica extrínseca; todos con edad promedio de 41.4 años, que se encontraban bajo corticoterapia mayor de 10 mg diarios de prednisona durante más de 3 meses en forma continua, la cual se suspendió 48 hr previas al estudio; encontrando que 22 de ellos tenían supresión del eje H-H-A al tener cifras de cortisol matutino menores a las del grupo control y ocupando los enfermos con A.R.A. un 75% de ellos. Durante el estudio ningún paciente presentó datos de insuficiencia suprarrenal aguda.

Del grupo experimental se tomaron al azar 7 de los pacientes con supresión del eje H-H-A; 3 con A.R.A., 2 de L.E.S., la del EPOC y la paciente con alveolitis alérgica extrínseca, a las que se les efectuó estimulación adrenal con 40U de ACTH por vía endovenosa, descubriendo aún reserva adrenal en 3 de ellos al alcanzar cifras de cortisol sérico mayores de los 7 mcg/100ml a los 30 minutos respecto a la cifra basal.

Con lo anterior se concluye que el tipo de enfermedad sistémica podría ser un factor más en la determinación de la supresión H-H-A en los pacientes bajo dosis supresivas de corticoterapia crónica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION.-

Después de 1948 en que Hench y cols usaron por primera vez los glucocorticoides en un paciente con artritis reumatoide (1), su empleo como inmunosupresores (2) (3) (4), anti-inflamatorios (5) (6) (7) (8) y en ciertas alteraciones — metaólicas (9) (10), los han convertido en uno de los medicamentos más utilizados en la actualidad; no obstante — que la mayoría de sus efectos indeseables se conocen desde los trabajos de Hench mismo y Sprague en 1950 (11) (12), dichas reacciones adversas poco se han contrarrestado, — a pesar de su mayor conocimiento tanto en su mecanismo de acción como en su interacción medicamentosa (13) (14) — (15).

La supresión del eje H-H-A es uno de sus riesgos más notables y que se ha tomado en cuenta para la valoración de — sus indicaciones, dosis y programas de tratamiento, especialmente con los glucocorticoides de acción media y prolongada.

Dixon y otros autores (19) encontraron que en algunos pacientes la administración supresora de glucocorticoides no producían supresión H-H-A, en cambio en otros, dosis menores y a tiempo más corto llegaban a dicha supresión, por lo que se cree que la susceptibilidad inherente a cada individuo sea la causa probable, apoyada entre otras cosas por la diferente recuperación adrenal, ya sea en mayor o menor grado y tiempo de recuperación.

Actualmente hay muchos estudios que valoran los diferentes factores que determinan la supresión H-H-A, sin embargo — pocos hablan de las implicaciones de la enfermedad por si misma, por lo que efectuamos este estudio en pacientes con diferente patología, los cuales habían estado con prednisona más de 3 meses y a dosis mayores de 10 mg diarios.

MATERIAL Y METODOS.-

Por medio de radioinmunoanálisis se efectuó la determinación sérica de cortisol con horario de 8:00, 8:30, 17:00 y 17:30 en 32 individuos normales, 22 mujeres y 10 hombres -- con edades entre los 21 y 64 años, exentos de cualquier -- droga y que permanecieron en ayuno durante el estudio. Posteriormente se efectuó la misma curva de cortisol en -- 42 enfermos con edades entre los 21 y 64 años, que se en-- contraban bajo corticoterapia crónica mayor de 10mg de --- prednisona diarios y durante un tiempo mayor a los 3 meses en forma continua: 3 hombres y 22 mujeres con A.R.A., 10 - mujeres con L.E.S., 1 mujer y 2 hombres con polimiositis, 1 hombre con miastenia gravis, 1 mujer con hidrocefalia, - 1 mujer con EPOC y otra con alveolitis alérgica extrínseca. Por último, del grupo anterior, se tomaron 7 pacientes al azar y a los cuales 1 día después de la curva de cortisol se les administró 40 U de ACTH por vía endovenosa, tomando determinaciones de cortisol sérico a las 0:00, 0:30, 1:00 y 1:30 respectivamente, permaneciendo los pacientes en --- ayuno.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS.-

Los valores tomados como normales de la curva de cortisol sérico en los individuos sanos y que se encuentran en el cuadro No. 1, no tuvieron variación significativa respecto al sexo.

CURVA DE CORTISOL EN INDIVIDUOS NORMALES			
Sexo	Femenino	Masculino	
No. de casos	22	10	
Edad (años)	39.3	38.1	
C	8:00	12.19	11.62
O			
R	8:30	10.19	11.04
T			
mcg/100ml			
I	17:00	6.64	5.85
S			
O	17:30	5.60	5.55
L			

CUADRO No. 1

De los 42 individuos con corticoterapia crónica mayor de 10 mg de prednisona durante más de 3 meses en forma continua se encontró cifras de cortisol por debajo de las tomadas en el grupo patrón, en un 52.3%, como podrá verse en el cuadro No. 2. Los individuos con A.R.A. fueron los más susceptibles ya que el porcentaje con supresión H-H-A fué mayor a dosis más bajas de prednisona.

Es importante señalar que el enfermo de miastenia gravis, --

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

hombre de 64 años de edad, en tratamiento con prednisona durante 7 meses a dosis promedio de 30 mg diarios, tuvo una curva de cortisol normal, ya que reportó cifras de 26, 24, 13, 11 mcg por 100ml a las 8:00, 8:30, 17:00 y 17:30 horas respectivamente, sin embargo, 1 mes después en que fué visto en consulta externa ya mostraba aspecto cushinoide, no obstante que una segunda curva de cortisol aunque con cifras menores, fué todavía normal: 20, 20, 9 y 9 mcg/100ml en el horario respectivo.

CORTISOL SERICO EN INDIVIDUOS BAJO ADMINISTRACION MAYOR DE 10 mg DE PREDNISONA POR UN TIEMPO SUPERIOR A LOS 3 MESES									
Enfermedad	No.	Edad	Sexo		Dosis	Tiempo	Bloqueo HHA		%
		años	f	m	mg	meses	f	m	
A.R.A.	25	43.7	22	3	10.45	14.1	14	1	60
L.E.S.	10	32.0	10	-	20.60	8.0	4	-	40
POLIMIOSITIS	3	41.0	1	2	17.50	4.0	1	-	33
M. GRAVIS	1	64.0	-	1	30.00	7.0	-	-	0
HIDROCEFALIA	1	25.0	1	-	15.00	4.0	-	-	0
E.P.O.C.	1	60.0	1	-	15.00	5.0	1	-	100
A.A.E.	1	55.0	1	-	15.00	9.0	1	-	100

CUADRO No. 2

A.R.A. Artritis reumatoide del adulto

L.E.S. Lupus eritematoso sistémico

E.P.O.C. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

A.A.E. Alveolitis alérgica extrínseca

Miastenia gravis

Los 7 pacientes con supresión H-H-A tomados del grupo anterior; 3 mujeres con artritis reumatoide del adulto, 2 con LES, la en -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ferma del EPOC y la de alveolitis alérgica extrínseca, al efectuarles la estimulación corticoadrenal con 40 U de ACTH, se encontró que una de ARA, la del EPOC y la enferma de A.A.E. aún mostraron reserva adrenal, ya que sobrepasaron las cifras séricas de cortisol de 10 mcg/100ml y sobre todo, tuvieron un incremento mayor de 7 mcg/100ml a los 30 minutos respecto a la toma basal, tal como se muestra en el cuadro No. 3.

CORTISOL SERICO DESPUES DE LA ESTIMULACION CON ACTH EN INDIVIDUOS CON SUPRESION DEL EJE H-H-A										
Enf	Dosis mg	Tiempo meses	Curva de cortisol				Estimulacion con ACTH			
			8:00	8:30	17:00	17:30	0:00	0:30	1:00	1:30
ARA	10	6	4.5	5.4	1.4	1.4	5.0	11.0	22.0	18.0
ARA	15	7	1.5	1.5	1.7	1.5	2.1	4.0	7.0	9.0
ARA	15	11	6.2	6.2	2.4	1.3	4.4	5.1	7.3	9.4
LES	25	8	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	3.7	5.0	6.0
LES	15	5	4.3	6.0	2.1	2.1	4.7	6.4	7.0	6.8
EPOC	15	5	7.0	6.0	2.2	1.6	7.3	14.0	17.1	15.0
AAE	15	9	7.5	6.4	5.2	3.7	7.2	12.6	16.0	14.8

CUADRO No. 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION.-

A pesar de que hay múltiples trabajos sobre los valores --
standar en una curva de cortisol, quise tomar un grupo con-
trol para tener un patrón comparativo propio, siendo en es-
te caso los resultados similares a los de otros autores, --
Pincus (16), Krieger (17) y Quigley (18).

Aún cuando Streck (22) encontró más utilidad a la respuesta
con hipoglucemia inducida que con ACTH, es necesario mencio-
nar que su estudio comparativo sólo se efectuó durante 5 --
días en pacientes que estaban bajo corticoterapia de corto
plazo, por lo que de acuerdo a los estudios de Spiegel ----
(20), Lightner (21) y otros autores, la recuperación de la
supresión del eje H-H-A después de la corticoterapia de cor-
ta duración tarda aproximadamente 9 días; quizá para ese --
tiempo el estudio comparativo no hubiese tenido diferencias
significativas.

En este trabajo preferí el uso de la respuesta H-H-A a la -
estimulación con ACTH, porque ofrece menos molestias y ries-
gos para los pacientes, se requiere menos vigilancia duran-
te su empleo y porque de acuerdo a los trabajos de Kehelet
(30), Spiegel (20), Streck (22) y Lightner (27), es tan ---
útil como la respuesta a la hipoglucemia inducida.

Las cifras tomadas como normales en una curva de cortisol -
se basaron en los trabajos de Wood (23), Greg (24), Daly --
(25), Spiegel (20), Streck (22) y Lightner (21), quienes --
dan como respuesta aceptable a la estimulación con ACTH, --
cuando se alcanza un aumento del cortisol sérico mayor de -
7 mcg/100ml a los 30 minutos respecto a la cifra basal.

No obstante en que los 12 manufactureros de glucocorticoi--

TESIS CON
FALLA DE ORDEN

des estudiados por R. Newton (32) presentaban pletora facial y estrias abdominales por la inhalación crónica de tales medicamentos, tan sólo 3 de ellos presentaron cifras bajas de cortisol, mismas que se normalizaron con la estimulación con tetracosactrin; desgraciadamente el autor no menciona que -- productos químicos eran los que manejaban y tan poco una causa a tal explicación. En nuestro paciente con miastenia gravis algo similar estaba sucediendo, ya que no obstante su -- aspecto cushinoide sus curvas de cortisol fueron normales, -- lo que traduce elevación de corticoesteroides séricos e hipoteticamente con secreción extrahipofisiaria de ACTH para explicarnos tal dualidad, sin haberlo comprobado, ya que no -- pudimos efectuar siquiera determinaciones séricas de ACTH. Mucho se ha hablado de los factores que puedan condicionar la supresión del eje H-H-A: la cantidad de la dosis de glucocorticoides (28), el tiempo de tratamiento (31), la interacción medicamentosa (10) (29), las enfermedades hepática y/o renales que pudieran alterar el metabolismo de los cortico--esteroides y la suceptibilidad individual que pudiera tener cada enfermo explicand~~o~~ con ello la variante recuperación de la función H-H-A; sin embargo, muy pocos trabajos mencionan ña o, ñocación que pudiera tener las diferentes enfermedades sistémicas en la supresión H-H-A; Donowski (26) refiere que en la artritis reumatoide, la tuberculosis pulmonar, el mixedema y la prematurez los corticoesteroides exógenos pueden -- tener efectos supresivos más pronunciados sobre el eje ---- H-H-A.

En nuestro estudio se verificó que los pacientes con artri--tis reumatoide del adulto los pacientes llegaron más facil--mente a la supresión, pudiendo ser la causa hipotética, una mayor resistencia a nivel de los receptores; aunque de acuer

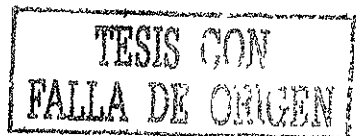
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

do al trabajo de Graber (27), debe esperarse la recuperación del eje H-H-A en pacientes bajo corticoterapia crónica, un lapso de 9 meses, por lo que debería hacerse otro estudio que valore la capacidad de los receptores y el tiempo de recuperación H-H-A en las enfermedades más susceptibles, en especial en la artritis reumatoide, para cuantificar así los riesgos en el tratamiento con glucocorticoides, más concretamente en la supresión del eje H-H-A.

TESIS CON
FALLA DE CRORE

BIBLIOGRAFIA.-

- 1.- HENCH PS The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compaund E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis: preliminary report.
Proc Staff Meet Mayo Clin 24: 181-197, 1949.
- 2.- PARRILLO JE. Mechanisms of glucocorticoid action on immune processes.
Ann Rev Pharmacol Toxicol 19: 179, 1979.
- 3.- CRABTREE GR. Glucocorticoids and immune responses.
Arthritis Rheum 22: 1246, 1979.
- 4.- ROBERT E. Acute effects of steroids on immune complex - profile of patients with active systemic Lupus Erythematosus.
Arthritis Rheum 26: 237, 1983.
- 5.- THORN GW. Clinical considerations in the use of corticosteroids: a brief review of the literature.
Inflammation 3: 329, 1979.
- 6.- DANNENBERG AM Jr. The antiinflammatory effects of glucocorticosteroids.
N Engl J Med 274: 775, 1961.
- 7.- NELSON TE. Glucocorticoids in rheumatic disease.
Mayo Clin Proc 55: 758, 1980.
- 8.- LIDDLE GW Clinical pharmacology of the antiinflammatory steroids.
Clin Pharmacol Ther 2: 615, 1961.
- 9.- MELBY JC Systemic corticosteroids therapy: pharmacology and endocrinology considerations.
Ann Intern Med 81: 505, 1974.



- 10.- STEPHEN LS. Corticosteroids: clinical pharmacology and -
therapeutic use.
Drugs 16: 238, 1978.
- 11.- HUNCH FS Effects of cortisone acetate and pituitary ----
ACTH rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain --
other conditions: a study on clinical physiology.
Arch Intern Med 85: 545, 1950.
- 12.- SPRAGUE RJ. Observations on the physiologic effects of -
cortisone and ACTH in man.
Arch Intern Med 85: 199, 1950.
- 13.- FAUCI AS Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of ac-
tion and clinical considerations.
Ann Intern Med 84: 304, 1976.
- 14.- BASTER JD Tissue effects of glucocorticoids.
Am J Med 53: 573, 1972.
- 15.- FELDMAN D. Subcellular mechanisms in the action of adre-
nal steroids.
Am J Med 53: 545, 1972.
- 16.- PINCUS G. A diurnal rhythm in the excretion of urinary
ketosteroids by young men.
J Clin Endocrinol 3: 195, 1943.
- 17.- KRIEGER DT. Characterization of normal pattern of plas-
ma corticosteroid levels.
J Clin Endocrinol Metab 32: 266, 1971.
- 18.- QUIGLEY N.S. A mid-dya surge in cortisol levels.
J Clin Endocrinol Metab 49: 945, 1979.
- 19.- DIXON RJ. On the various forms of corticosteroid with---
drowal syndrome.
Am J Med 68: 224, 1930.
- 20.- SPIELBL RJ. Adrenal supresion after short-term corti---
costeroid therapy.
Lancet 1: 030, 1979.



- 21.- LIGHTNER ES. Rapid adrenocortical recovery after short-term glucocorticoid therapy.
Am J Dis Child 135: 790, 1981.
- 22.- STRECK WF. Pituitary adrenal recovery following short-term suppresion with corticosteroids.
Am J Med 66: 910, 1979.
- 23.- WOOD JJ. A rapid test of adrenocortical function.
Lancet 1: 243, 1965.
- 24.- GRIEG W. Effect of the systhetic polypeptide B 1-24 on adrenocortical function.
J Endocrinol 34: 411, 1966.
- 25.- DALY JM. Pituitary adrenal function during corticosteroid withdrawal in theumatoid arthritis.
Ann Rheum Dis 26: 18, 1967.
- 26.- DANOWSKI ET. Pituitary-adrenal responsiveness.
Ann Inter Med 41: 15, 1965.
- 27.- GRABER AL. Natural history of pituitary recovery following long-term suppresion with corticosteroids.
J Clin Endocrinol Metab 25: 11, 1965.
- 28.- LIVANOU T. Recovery of hipothalamo-pituitary-adrenal function after corticosteroid therapy.
Lancet Oct 21: 856, 1967.
- 29.- ALAN NE Effects of some clinically encountered drugs on steroid synthesis and degradation.
- 30.- KEHLET H. Short ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenocortical function.
Brit Med J 1: 249, 1976.
- 31.- DONALD RA. The plasma cortisol and corticotropin response to hipoglycemia following adrenal steroid and -

ACTH administrations.

J Clin Endocrinol Metab 41: 1, 1975.

32.— R.W. NEWTON Adrenocortical suppression in workers manufacturing synthetic glucocorticoids.

Brit Med J 1: 73, 1978.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN