

DR. RAFAEL PALACIOS BERMÚDEZ¹*
DR. IGNACIO ITURBE ZABALETA²*

TERAPEUTICA DE LAS DISFUNCIONES HIPOFISOSUPRARRENALES CONSECUTIVAS A TRATAMIENTO PROLONGADO CON CORTICOSTEROIDES O CORTICOTROFINA

EL TEMA QUE NOS TOCA DESARROLLAR abarca tres incisos:

a) Forma de suprimir la administración prolongada de corticosteroides.

b) Conducta a seguir durante un stress médico o quirúrgico en pacientes que están recibiendo o han sido sometidos a tratamiento con esteroides corticales o corticotrofina.

c) Terapéutica de la insuficiencia suprarrenal aguda consecutiva a errores de conducta por lo que respecta a las condiciones arriba citadas.

A. Según Thorn¹ está indicado suprimir los corticosteroides: a) cuando la droga ya no es efectiva; b) en presencia de complicaciones como hemorragia gastrointestinal, infección persistente, osteoporosis severa o diabetes mal controlada; c) cuando ha sido posible disminuir las dosis a las

normales de sostenimiento sin incremento de los síntomas. Nos permitimos tomar con reserva a la diabetes mellitus y la osteoporosis como contraindicaciones absolutas para suspender el tratamiento y deben incluirse a la formación, reactivación o perforación de una úlcera péptica, con las salvedades del caso particular respecto a la perforación.

La supresión debe hacerse lentamente, tanto para evitar la exacerbación de la sintomatología y el decaimiento psicológico del enfermo¹ como para prevenir el síndrome de suspensión brusca^{2,3} así como crisis addisonianas consecutivas a cesación repentina de la medicación, en pacientes que la han recibido por largo tiempo y a dosis altas. El factor psíquico es importante: tenemos una enferma con lupus eritematoso generalizado en remisión a la cual me ha sido imposible suprimir 1 mg. de parametasona diario porque se deprime. hecho que atribuye a nueva activación de su padecimiento y sabemos de otra. con dermatomiositis. a la cual no ha sido posible privar de 1 mg. diario de triamcinolona⁴.

En el Servicio de Medicina Interna del Hospital Español, una vez llegados a dosis equivalentes a 25 mg. de cortisona diarios en tomas fracciona-

1 Profesor Titular de Clínica de Nutrición, Endocrinología y Hematología. Facultad de Medicina. U.N.A.M.

2 Profesor Adjunto de Clínica de Nutrición, Endocrinología y Hematología. Facultad de Medicina, U.N.A.M.

* Del Servicio de Medicina Interna. Hospital Español.

das, sosteníamos la medicación por corto tiempo y después la suspendíamos, instruyendo a los pacientes sobre su hipofunción adrenocortical, respecto a las precauciones que deberían adoptar en caso de enfermedad intercurrente o de intervención quirúrgica y se les proporcionaba, y continuamos haciéndolo la siguiente tarjeta para casos de accidente

Nombre

Dirección

Estoy en tratamiento con corticosteroides. En caso de accidente, favor de inyectarme dos frascos de Solu Cortef intravenosos lentamente (cada frasco debe pasar al menos en dos minutos). Si no es posible la vía intravenosa, aplíquese intramuscular. Avisar a mi médico:

Dr.

Tels. Cons. Dom.

Posteriormente, después del trabajo de Harter y Col.⁵ administramos el esteroide una vez al día y después cada 48 horas, durante tres o cuatro semanas, al final de las cuales lo suspendemos. La reciente comunicación de Thorn¹ no nos ha hecho cambiar este criterio salvo en lo referente a intervenciones quirúrgicas, enfermedades intercurrentes o accidentes.

B. En caso de enfermedad intercurrente lo indicado es aumentar dos a tres veces la dosis de esteroide que recibía o había recibido el paciente, en el lapso que adelante se indicará, y vigilarlo. Si presenta hipotensión arterial se usa hemisuccinato de hidrocortisona intravenoso o intramuscular y solución salina isotónica en dextrosa al 5%.

Si se trata de intervenciones quirúrgicas, dos desafortunadas experiencias, que señalamos a continuación, nos hicieron adoptar la conducta a la que después nos referiremos:

Caso 1. E.G.M. Sexo masculino, 62 años de edad. H.E. Exp. 451116. Ca. prostático con metastasis óseas. Tromboflebitis en pierna izquierda. Operado el 20-X-1952. Ligadura de venas femorales y adrenalectomía bilateral. Preparación preoperatoria: cortisona, ADC y Na Cl iniciada 24 horas antes de la intervención, siguiendo el procedimiento de Huggins y Bergensal⁶. La P.A. que era de 120/80

antes de la intervención, bajó a 80/60 al extirparse la segunda suprarrenal. Se restableció con norepinefrina, para descender nuevamente cinco horas después de terminado el acto quirúrgico, a pesar del tratamiento seguido. No hubo respuesta a la administración de plasma, transfusión de sangre total, extracto adrenocortical, cortisona intramuscular y ADC. Murió diez horas después de la operación.

Este suceso nos demostró que el acetato de cortisona intramuscular aplicado 24 horas antes de la intervención no protege, en forma eficaz, contra la insuficiencia corticosuprarrenal postoperatoria.

Caso 2. G.A.I. Sexo masculino, de 48 años de edad. H.E. Exp. 36765. Colitis ulcerosa inespecífica, tratado con 150 mg. diarios de cortisona oral durante 14 días. Presentó tromboflebitis y se decidió practicarle ligadura de venas femorales. El enfermo no tomó las dosis de cortisona, que se duplicaron, la víspera en la noche y la mañana de la intervención. Fue operado el 12-VIII-1953. En el postoperatorio inmediato hubo hipotensión arterial, sudoración profusa, cianosis y fiebre de 38°C. Se le trató con 1000 ml. de plasma, neo sinefrina, noradrenalina, 170 ml. de extracto de corteza adrenal, 100 mg. de cortisona, aplicados en cuatro sitios diferentes, 100 mg. de cortisona oral, que no retuvo, 15 mg. de ADC. intramusculares, 500 ml. de sangre total, 1500 ml. de solución isotónica de cloruro de sodio en dextrosa al 5%. No respondió a la terapéutica y murió 29 horas después de la intervención.

Este caso ilustra lo incierto del tratamiento oral por falta, imposibilidad de ingestión o vómitos del paciente. Por este motivo, desde entonces, aun en operaciones menores usamos exclusivamente la vía parenteral.

Las primeras comunicaciones respecto a choque postoperatorio mortal en pacientes tratados con corticosteroides son las de Fraser, Preus y Bigford⁷ en 1952, de Lewis y Col⁸ y Salassa y Col.⁹ en 1953, que resumimos a continuación:

Fraser, Preus y Bigford. Paciente del sexo masculino de 34 años de edad. Tratado con cortisona durante ocho meses, hasta dos días antes de practicársele artroplastía de cadera. En el postoperatorio inmediato colapso, hipertermia y cianosis. Murió tres horas después de la intervención. Marcada atrofia suprarrenal.

Lewis y Col. Sexo femenino, 20 años de edad. Por artritis reumatoide fue tratada con cortisona durante cuatro meses y medio, hasta la víspera de

una intervención ortopédica en rodilla derecha. Dos horas y media después de la operación, presentó colapso, hipertermia y cianosis. Murió tres horas y cuarto más tarde. Atrofia, congestión e infiltración hemorrágica de la corteza suprarrenal.

Salassa y Col. Caso 1. Sexo femenino, 54 años de edad. Por artritis reumatoide recibió cortisona durante un año hasta la tarde anterior a la intervención en que se le inyectaron 100 mg. Operada por úlcera péptica sangrante. Choque postoperatorio. Murió 30 horas después de la intervención. Atrofia marcada de la corteza suprarrenal.

Caso 2. Sexo femenino, 54 años de edad. Artritis reumatoide tratada durante dos años con varios cursos de cortisona y HACT. Presentó hipertirismo. A los cuatro meses y medio de suspendida la cortisona se le practicó corrección quirúrgica de hallux valgus bilateral. Choque irreversible 15 horas después de la operación. Murió una hora más tarde. Marcada atrofia cortical.

La publicación de Salassa y Col. nos indujo a emplear el siguiente tratamiento profiláctico ligeramente modificado del que preconizaron dichos autores:

Con acetato de cortisona:

1. 48 horas antes de la intervención 200 mg. i.m.
2. 24 horas antes de la operación 200 mg. i.m.
3. Una hora antes de 150 mg. i.m.
4. A partir de la dosis anterior 50 mg. i.m. cada 6 horas.
5. Disminución progresiva de acuerdo con el tipo de intervención y con la evolución postoperatoria.

6. En éste, como en el programa siguiente, cuando el enfermo ya puede recibir medicación oral, se sustituyen las inyecciones por corticosteroide oral si aún se requiere.

Desde que contamos con hemisuccinato de hidrocortisona, del cual 134 mg. equivalen a 100 mg. de hidrocortisona soluble, lo hacemos en la siguiente forma.

Con hidrocortisona soluble:

1. Una hora antes de la intervención 100 mg. i.v.

2. Inmediatamente antes de ella 100 mg. i.v.

3. Durante el transoperatorio 100 mg. en venoclisis de 500 ml. de solución glucosada al 5%.

4. Después de la operación 50 mg. i.v. o i.m. cada 6 horas.

5. Disminución de las dosis como en el programa anterior.

En intervenciones menores, se omiten los 100 mg. inmediatamente previos a la operación. Las ventajas de este último procedimiento, que no hemos encontrado descrito en la literatura, son evidentes: 1 preparación rápida en caso de intervención de emergencia; 2 tener al enfermo 48 horas menos en tratamiento con corticosteroides. Por otra parte en nuestro país ya fue retirado del mercado el acetato de cortisona.

Quizá pudiera objetarse que las dosis empleadas por nosotros son demasiado altas; sin embargo es preferible excederse que quedarse cortos, y por otra parte están de acuerdo con las experiencias de Moore¹⁰, según las cuales los 17 OHCS suben considerablemente (hasta diez veces sus valores basales), desde la inducción de la anestesia, conservándose así hasta seis horas después de la misma o dos a cuatro después de la operación, para decrecer paulatinamente entre dos y cuatro días después de la intervención, en que vuelven a sus cifras normales. Otros^{1,9,11,13}, emplean dosis semejantes aunque la forma de administración sea diferente. Nosotros disminuimos la administración pariental, de acuerdo con la evolución y, cuando se puede, pasamos a la vía oral, hasta suspenderla o llegar a las dosis previas, si es que el enfermo las recibía, entre cuatro y seis días después del acto quirúrgico. Si ocurren complicaciones que representen stress para el paciente, continuamos el tratamiento hormonal a las dosis mínimas necesarias.

La variabilidad en cuanto a la existencia, y al grado y duración de la supresión cortical en relación con el tiempo y dosis a que se administran los corticosteroides^{16,25} así como el hecho de que dicha supresión ocurre en enfermos tratados con cursos alternos o asociados de esteroides y corticotrofina^{19,22,26} o solamente con esta última^{22,26,28} nos hacen ser muy cautos respecto a la preparación preoperatoria y tratamiento trans y postoperatorio de los enfermos que han recibido dichos productos. No confiamos en la vía oral ni aún en amigdalectomías o extracción de cataratas.

En intervenciones menores, podríamos ser más conservadores por lo que respecta a dosis, pero preferimos como antes se expuso, excedernos que quedarnos cortos, puesto que ese exceso no produce, que sepamos, ningún efecto nocivo y puede liberar al paciente de peligros evitables. En relación con el lapso transcurrido entre la cesación del tratamiento con esteroides corticales y HACT, hemos seguido, hasta la fecha lo preconizado por Salassa y Col⁹ y posteriormente por Paris²² en cuanto a enfermos que presentaron Síndrome de Cushing iatrogénico, así como en los que recibieron esteroides por corto tiempo y a pequeñas dosis. En los casos intermedios hemos seguido una conducta similar a la preconizada posteriormente por Fernández Herlihy¹⁴ con la salvedad de que nuestra terapéutica es diferente.

Las observaciones de Thorn¹ nos harán ser aún más precavidos y prolongar la preparación de ciertos casos por tiempo indefinido. No juzgamos necesario practicar pruebas de reserva hipofisoadrenal por los siguientes motivos: 1 Se han reporta-

do resultados contradictorios entre la respuesta al stress y la obtenida con metopirapona o HACT.^{19,20,29}; 2 las pruebas además de ser infieles representan pérdida de tiempo y trabajo inútil para el laboratorio, así como gasto injustificado para el paciente.

C. Por lo que respecta a la terapéutica de las crisis addisonianas que pueden presentarse en estos enfermos cuando no han sido preparados en forma adecuada o en caso de accidente, baste con decir que el hemisuccinato de hidrocortisona debe ser empleado en las dosis adecuadas y que los líquidos y el sodio deberán administrarse de acuerdo con las pérdidas que en muchos casos serán nulas. Al contrario de lo que ocurre en pacientes addisonianos, 500 a 1000 ml. de solución salina isotónica en glucosa al 5% pueden ser suficientes si no ha habido pérdida previa. En caso contrario se administrarán soluciones electrolíticas según las necesidades, sin recurrir a rutinas que, en nuestra opinión, carecen de base para ser aplicadas.

REFERENCIAS

1. THORN G. W.: *Clinical considerations in the use of corticosteroids*. New England J. Med. 274: 775, 1966.
2. HENNEMAN y COL. Cit for Paullada (15).
3. AMATRUDA T. T., HOLLINSWORTH DR. D., ESOPPO N. D., UPTON G. V. and BONDY P. K.: *A study of the mechanism of the steroid withdrawal syndrome. Evidence for the integrity of the hypothalamic - pituitary - adrenal - system*. J. Clinical Endocrinol Metab. 20: 339, 1960.
4. GUTIERREZ, M. A.: *Comunicación personal*.
5. HARTER J. G., REDDY J. and THORN G. W.: *Studies on intermittent corticosteroid dosage regimen*. New England J. Med. 269: 591, 1963.
6. HUGGINS C. and BERGENSAL D. M.: *Surgery of the adrenals*. JAMA. 147: 101, 1951.
7. FRASER C. G., PREUS F. S. and BIGFORD W. D.: *Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy*. JAMA. 149: 1542, 1952.
8. LEWIS L., ROBINSON R. F., YEE J, HACKER L. A. and EISEN J.: *Fatal adrenal cortical insufficiency precipitated by surgery during prolonged continuous cortisone treatment*. Ann. Int. Med. 39: 116, 1963.
9. SALASSA R. M., BENNET W. A., KEATING F. R. and SPRAGUE R. G.: *Postoperative adrenal cortical insufficiency. Occurrence in patients previously treated with cortisone*. JAMA. 152: 1509, 1953.
10. MOORE F. D.: *Metabolic care of surgical patient*. Philadelphia and London. W. B. Saunders, Co. 1959 p. 30.
11. Editorial: *Surgery in patients with cortisone, induced adrenal insufficiency*. JAMA. 148: 1422, 1952.
12. REVENO W. S. and FIRNSCHILD P. G.: *Preoperative and postoperative steroid therapy*. Surg. Clin. North America 39: 1961, 1959.
13. FORSHAM P. H., and THORN G. W.: *The adrenals in Williams R. H.: Textbook of Endocrinology*, ed 2, Philadelphia and London W. B. Saunders Co. 1956 p. 284.
14. FERNANDEZ HERLIHY L.: *The management of the surgical patient who has had corticosteroid therapy*. Surg. Clin. North America 42: 589, 1962.
15. PAULLADA J. J.: *Insuficiencia suprarrenal en Actualidades Médicas y Quirúrgicas*, México, D. F., Academia Nacional de Medicina p. 262.
16. FREDELL E. W., JOHNSON H. P., KRUPP M. A., ENGLEMAN E. P. and MCGRATH A. K.: *Adrenocortical function during long term cortisone therapy*.

- further observations AMA. Arch. Int. Med. 95: 411, 1955.
17. CALKINS y COL. Cit for Paris (22).
 18. HOLUB D. A., JAILER J. W., KITAY J. I. and FRANTZ A. G.: *Direct and indirect estimation of pituitary adrenocorticotropic reserves in man following adrenal steroid therapy.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 19: 1540, 1959.
 19. PAPACOSTAS C. A.: *Circulatory performance under surgical stress during adrenocortical suppression.* Am. J. Physiol 200: 975, 1961.
 20. HOLUB D. A., WALLACE E. L. and JAILER J. W.: *Pituitary adrenocorticotropin (ACTH) reserve in man following ACTH therapy.* J. Clinical Endocrinol Metab. 20: 1924, 1960.
 21. MARKS L. J., SHUTE R. and SALLADE R. L.: *Rapid functional suppression of the adrenal cortex due to prednisone therapy.* New England J. Med. 264: 10, 1961.
 22. PARIS J.: *Pituitary - adrenal suppression after protected administration of adrenal cortical hormones.* Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 36: 305, 1961.
 23. ESTEP H. L., ISLAND D. P., NEY R. L. and LIDDLE J. W.: *Pituitary adrenal dynamics during surgical stress.* J. Clinical Endocrinol Metab. 23: 419, 1963.
 24. LIDDLE y COL. Cit. por de Andrade (25).
 25. DE ANDRADE J. R.: *Pituitary adrenocortical reserve during corticosteroid therapy: a report of methopyrapone test in ten patients taking long continued small dosis.* J. Clinical Endocrinol Metab. 24: 261, 1964.
 26. SLANEY y BROOKE. Cit por Paris (22).
 27. HAYES, M. A. and KUSHLAN S. D.: *Influence of hormonal treatment for ulcerative colitis upon the course of surgical treatment.* Gastroenterology. 30: 75, 1956.
 28. HAYES M. A.: *Surgical treatment as complicated by prior adrenocortical steroid therapy.* Surgery 40: 945, 1956.
 29. DAGFINN A, BLIZZARD M. N. and MIGEON C. G.: *response to methopyrapone (Su 4885) and pyrogen test in idiopathic hypopituitary dwarfism.* J. Clinical Endocrinol. Metab. 25: 239, 1965