

Hipocortisolismo en recién nacidos

Dra. Daniela Cifuentes (Residente Pediatría)

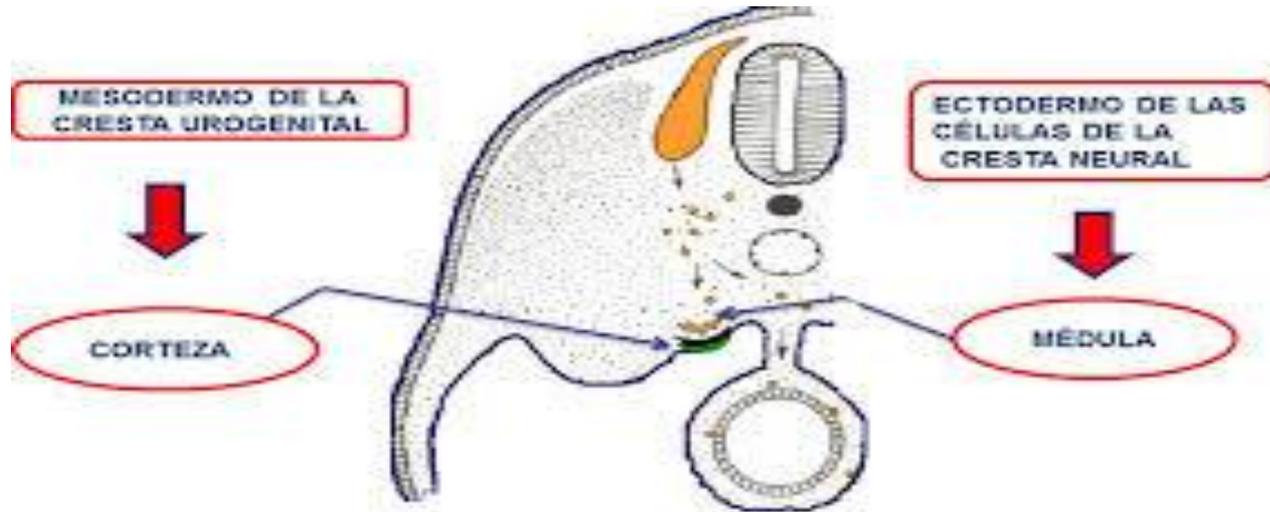
Internas: Paulina Paredes /Camila Schäfer /Karin Winkler/ Javiera San Martín

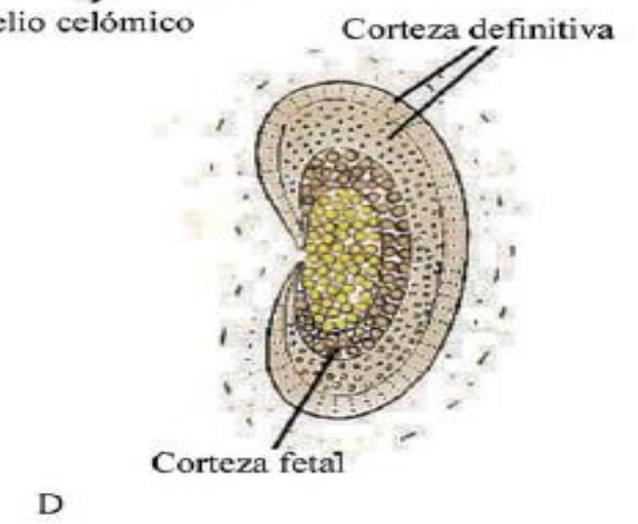
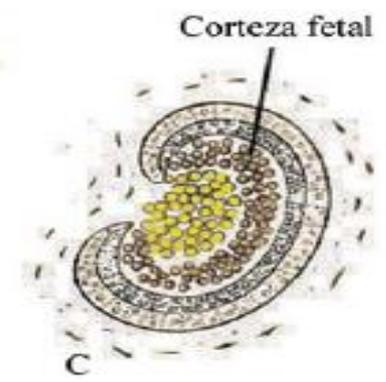
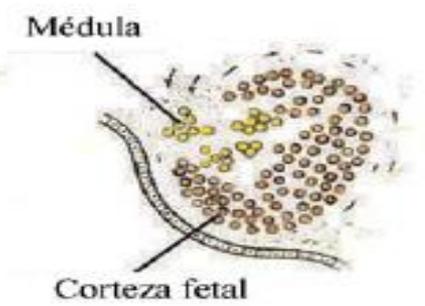
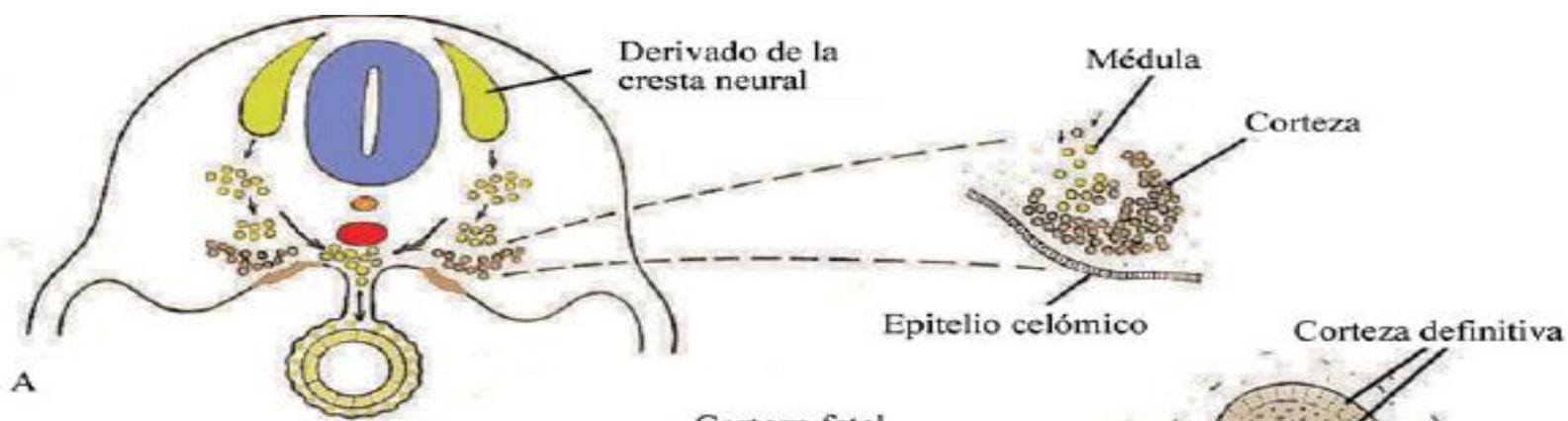
Introducción:

El proceso formativo embriológico y posterior maduración, confieren unas características especiales en el periodo fetal y en las primeras etapas de la vida (RN y lactancia)

Embriología de la glándula adrenal

La glándula adrenal está integrada por la corteza y por la médula. Esta última forma parte de del sistema simpático, deriva del neuroectodermo y produce catecolaminas. Sin embargo, la corteza deriva del mesodermo al igual que los riñones y las gónadas, de los que se separa para formar la glándula suprarrenal alrededor de la 8a – 9a semana de la gestación.





B

C

D

■ Córtez fetal

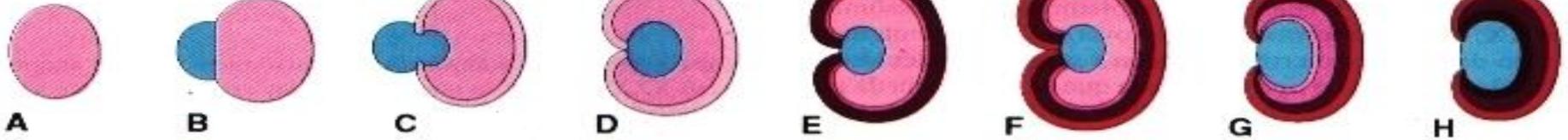
■ Medula

■ Primórdio do córtex permanente

■ Zona fasciculata

■ Zona glomerulosa

■ Zona reticularis



A:6ta S: Primordia mesodermico de la corteza fetal

B:7ma s: Llegan las células de la cresta neural

C:8va: Corteza definitiva que empieza a encapsular la medula

D: Etapas avanzadas de encapsulación de la medula por la corteza

F:Recien nacido que muestra una corteza fetal y dos zonas de la corteza permanente

G:Un año, la corteza fetal casi ha desaparecido

H: 4 años, la corteza fetal ha desaparecido

Durante el periodo intrauterino

1.- Zona externa o definitiva:

- parte de la corteza
- inactiva hasta etapas finales de la gestación
- inicia la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides necesarios para la adaptación a la vida extrauterina.

2. Zona interna o capa fetal.

- Es la parte más grande y activa durante el periodo fetal,
- andrógenos desde fases tempranas de la gestación (6-12 semanas).

3. Zona intermedia o de transición.

- Es la zona comprendida entre las dos anteriores y produce cortisol fetal, sobre todo al final de la gestación.

• *Después del nacimiento:*

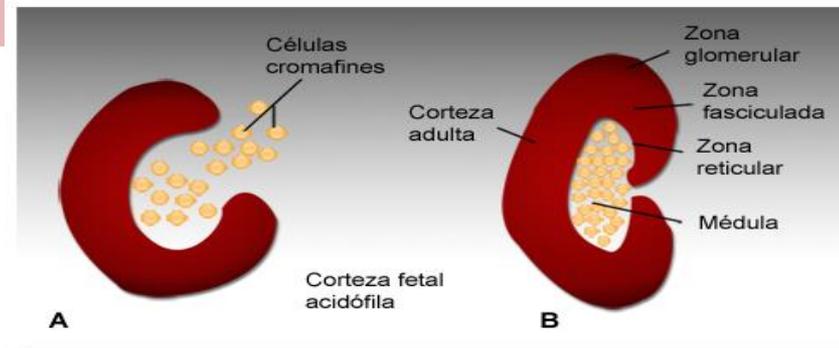
1. La zona “fetal”

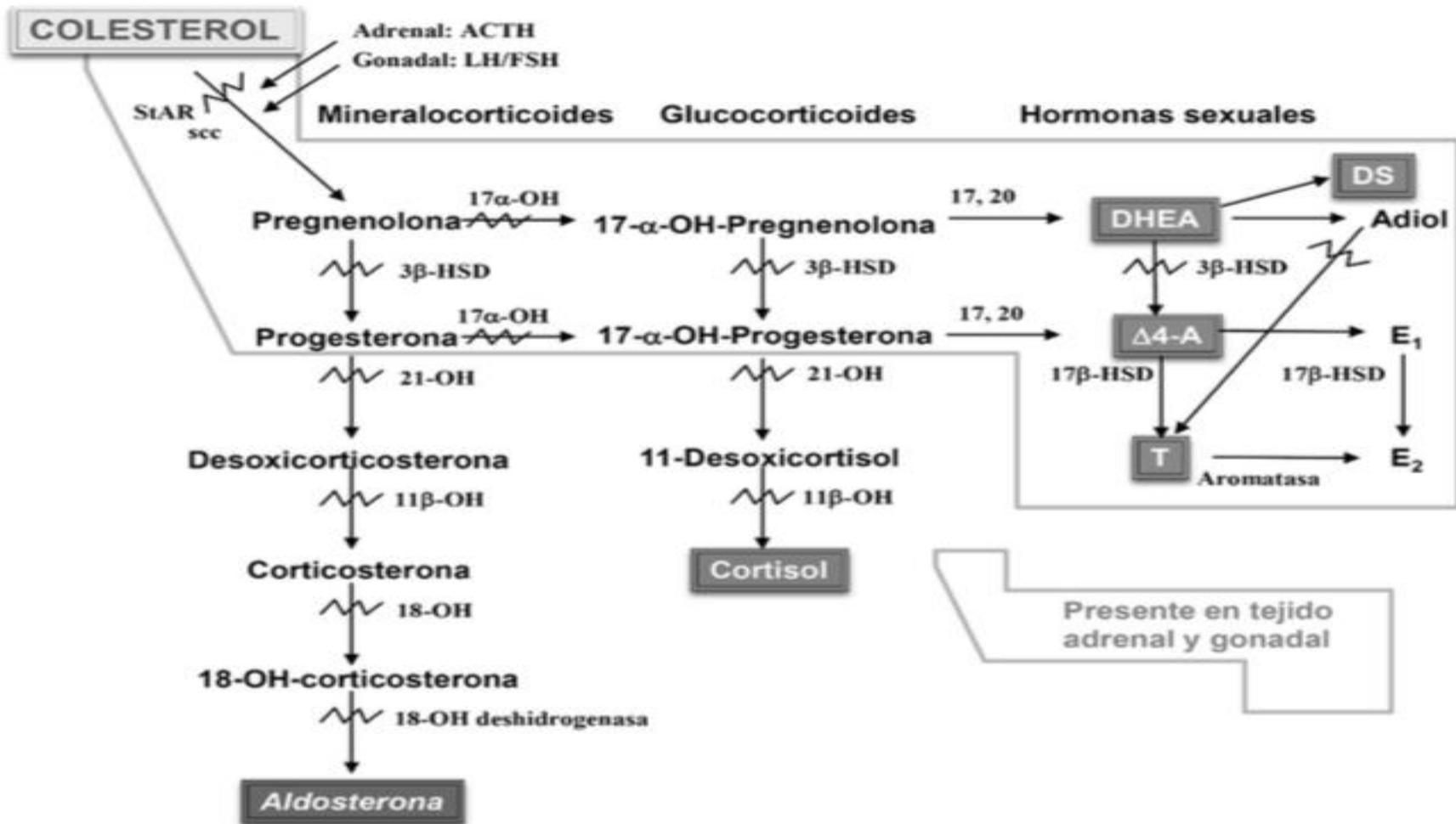
- Involuciona hasta desaparecer a los 6 meses de edad aproximadamente.

2. La zona “definitiva” y la de “transición”

- Forman la capa fascicular (productora de glucocorticoides)
- Glomerulosa (productora de mineralocorticoides).

- ### 3. El desarrollo de la zona reticular es el más lento, completándose en la pubertad alrededor de los 15 años de edad.





Función adrenal en el feto

- Producción desde semana 5 a 12 de gestación
- Reinicia en 3^o trimestre
- Regulado por:
 - ✓ ACTH fetal
 - ✓ ACTH y CRH placentario
- Feto protegido de altos niveles de cortisol materno x:
 - ✓ 11 beta- hidroxidedeshidrogenasa
 - Cortisol → → → cortisona

Función adrenal en el RN

- **RNT**

- ✓ Concentraciones de cortisol:
 - 200-300nmol/l → 1° día
 - 100-200 nmol/l → 7° día
 - <100 nmol/l → 2° semana
- ✓ Producción diaria → 8mg/m²/día

- **RNPT**

- ✓ Concentraciones de cortisol
 - 300-400 nmo/l → 1° día
 - 280 nmol/l → 7° día
- ✓ Producción diaria → 10-31 mg/m²/día

- Respuesta de RNPT ante estímulo del eje HHA es menor → «insuficiencia SSRR relativa del prematuro»
 - ✓ Buena respuesta a hidrocortisona

Diagnóstico

- Parte de la maduración del eje HHA implica el ritmo circadiano:
 - Inicia: **8 - 12 semanas** de vida en RNT y RNPT de más de 31 semanas de EG.
 - Por tanto, el ritmo circadiano, tanto de la ACTH como del cortisol, **no existe durante los primeros meses de edad** y puede no ser similar al del adulto hasta el 3er año de vida.
- El diagnóstico se basa en demostrar la existencia de producción insuficiente de cortisol ante una sospecha clínica.
- Cuando se confirma este hallazgo habría que localizar a qué nivel se encuentra el defecto para determinar si la insuficiencia suprarrenal es primaria o secundaria a un fallo hipotalamohipofisario.

Tabla 2. Metodología para el diagnóstico de una insuficiencia suprarrenal.

Primer paso: determinación de cortisol y ACTH basales

1. Cortisol basal $> 8-10 \mu\text{g/dl}$ o $> 18-20 \mu\text{g/dl}$ en estrés: normalidad
2. Cortisol $< 3 \mu\text{g/dl}$ en situaciones basales o $< 5 \mu\text{g/dl}$ en estrés: insuficiencia:
 - ACTH $> 100 \text{ pg/ml}$: insuficiencia primaria
 - ACTH $< 16 \text{ pg/ml}$: insuficiencia secundaria o terciaria
 - ACTH normal: resultado no concluyente (hacer test de estimulación)
3. Valores intermedios de cortisol: no se descarta insuficiencia suprarrenal (hacer test de estimulación)

Segundo paso: cronograma para pruebas de estimulación

1. Test con dosis estándar de ACTH ($250 \mu\text{g}$):
 - Cortisol $> 18-20 \text{ pg/ml}$: eje normal
 - Cortisol $< 18 \text{ pg/ml}$: posible insuficiencia secundaria o terciaria

Determinación de Hormonas Basales

Cortisol Plasmático

- **Normal** → 9 y 25 mg/dl entre las 08:00 y las 09:00 horas.
- **Insuficiencia Suprarrenal** → < 3 mg/dl
- **Situaciones de estrés** → cortisol adecuado >20 mg/dl, niveles <5 mg/dl son insuficientes.

ACTH Plasmático

- Determinación de ACTH con niveles bajos de cortisol permite conocer la localización de la deficiencia (1ra o 2ra)
- < 16 pg/ml → insuficiencia del eje.
- >100 pg/ml → una insuficiencia primaria.

Aldosterona Plasmática

- Aldosterona está disminuida en los casos de insuficiencia suprarrenal primaria y se acompaña de un aumento de la actividad de renina.

Test de Estimulación de ACTH

- Mide directamente la integridad funcional de las glándulas suprarrenales e indirectamente la función del eje hipotálamohipofisario.
- Administración de 250 mg de ACTH sintética (Synacthen) y medir los niveles de cortisol a los 0, 30, y 60 minutos.
 - Normal → respuesta 18-20 mg/dl.

Hipocortisolismo en el Recién nacido y el lactante

*La **insuficiencia suprarrenal (IS)**: incapacidad de las glándulas suprarrenales de mantener una producción adecuada de esteroides adrenales tanto en condiciones normales como en situaciones de estrés.*



Tabla 4. Clasificación fisiopatológica de la insuficiencia suprarrenal.

Alteración	
1. Disgenesia adrenal	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoplasia adrenal congénita • Resistencia ACTH
2. Destrucción adrenal	<ul style="list-style-type: none"> • S. Waterhouse-Friderichsen • Hemorragia suprarrenal bilateral • Adrenoleucodistrofia • Adrenalitis autoinmune
3. Alteración de la esteroidogénesis	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia Adrenal Congénita • Enf. De Wolman • S. de Kearns-Sayre • S. de Smith Lemli Opitz
4. Alteración hipotálamo-hipofisaria	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento corticoideo prolongado • Lesiones Hipotálamo-hipofisarias: • Tumores: Craneofaringioma • Malformaciones: displasia septoóptica, anencefalia, holoprosencefalia • Alteraciones vasculares: trombosis, hemorragias • Enfermedades infiltrativas: histiocitosis

Tabla 5. Clasificación etiológica de la insuficiencia suprarrenal.

<p>1. <i>Insuficiencia adrenal primaria:</i></p> <ul style="list-style-type: none">a. Hiperplasia adrenal congénita:b. Hipoplasia adrenal congénita: ligada a X y otras (SF1, IMAGE)c. Síndrome poliglandular autoinmune: Tipo 1 y tipo 2.d. Síndrome de resistencia a la ACTH: familiar y síndrome Triple Ae. Alteraciones metabólicas:<ul style="list-style-type: none">• Adrenoleucodistrofia• Enfs. peroxisomales (Zellweger)• Alts. del metabolismo del colesterol (Wolman; Smith-Lemli-Opitz)• Enfs. mitocondriales (Kearn-Sayers, delecciones)f. Infecciones: sepsis, tuberculosis, enfs. fúngicas, enfs. víricas.g. Infiltración y destrucción adrenal:<ul style="list-style-type: none">• Hemorragia adrenal• Sarcoidosis• Metástasish. Fármacos / drogas inhibitoras de la síntesis esteroidea (ketoconazol)
<p>2. <i>Insuficiencia adrenal secundaria:</i></p> <ul style="list-style-type: none">a. Tumor, radiación o cirugía Hipotalámicab. Hipopituitarismoc. Insuficiencia ACTH aisladad. Déficit de síntesis de POMCe. Síndrome de retirada de corticoides



Clasificación
etiológica

IS primaria y secundaria

- Alterada fabricación de andrógenos y cortisol.
- No altera la fabricación de aldosterona porque depende más
- del eje renina-angiotensina-aldosterona.

Alteración en la misma glándula suprarrenal

- Afectación de una o varias líneas de esteroidogénesis, produciendo, según el caso, un déficit aislado de cortisol o una IS global.

Etiología

- 1º causa de IS en la edad pediátrica: secundaria a tratamientos corticoideos prolongados.
- ***RN y en el lactante la 1º causa es Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC).***
- También es relativamente frecuente RN con hipopituitarismo.

Clínica

Manifestación aguda → *Crisis adrenal*: *Deshidratación, hipotensión arterial y shock con hipoglucemia acompañada o no, según la etiología y el estado evolutivo, de hiperpigmentación, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica y otros signos propios de la enfermedad de base.*

Aproximación en el RN:

- *Perfusión, medir la presión arterial, glicemia, Na y K.*
- *Historia de Asfixia: hemorragia adrenal bilateral.*
- *Historia de exceso de corticoides maternos: administración, Cushing.*

Diagnóstico diferencial de la IS en el RN:

- *Otras causas de Hipoglucemia (metabólicas, hiperinsulinismos)*
- *Otras causas de hipotensión arterial (sepsis)*

Esquema de tratamiento

Producción diaria de cortisol en condición basal

- RNT aprox 8 mg/m²/día.
- RNPT 10 - 31 mg/m²/día

COMO SUSTITUIR

- Hidrocortisona via oral o enovenosa según la condición del paciente y su disponibilidad en la unidad
- Dividir dosis total : 3-4 veces al día
- Puede ser una dosis más alta en la mañana

Formula SC en <10 kg

SC (m²):[(Peso en kg x 4)+9] /100

Situaciones especiales

- En caso de hipotensión refractaria: 20-30 mg/m²/día 2-3 dosis
1mg/kg/dosis cada 8 hrs
(neofax- 2018)

En caso de estrés : cursar infección o someter a cirugía.

- Aumentar dosis a 50-75 mg/m²/ día , perfusión continua
- En cirugía bolo 50 mg/m² previo a cirugía y luego continuar con dosis de estrés por 24-48 hrs

En caso de shock

- Hidrocortisona 25 mg en bolo inicial (75-100 mg/m²Sc – dosis min 25mg) y luego continuar 50-100 mg/m²/día en perfusión continua o dividido cada 6 hrs.
- Además de manejo con expansión de volumen con SF 0,9% , Corrección de hipoglicemia (glucosa 200-500 mg/k) y alteraciones electrolíticas

Como continuar

- Descensos de dosis dependerán de estado clínico, corrección de las alteraciones del paciente y duración de la terapia
- Descensos escalonados

Manejo supresión eje corticotropo

- En cursos de terapia < 10 días
 - Suspensión brusca independiente de tipo y dosis
- En cursos de terapia mayores
 - Disminución de dosis gradual:
 - Un mes: reducción en 20-25% cada 2-3 días
 - 2-3 meses: reducción en 20-25% cada 4-5 días
 - > 3 meses: reducción en 20-25% cada 1 semana
 - En base a corticoides de corta acción



Otro esquema

1. Suspender en forma progresiva disminuyendo el 25% de la dosis cada 4-7 días hasta alcanzar la dosis equivalente a la dosis fisiológica de reemplazo de hidrocortisona
2. Continuar con la dosis fisiológica de reemplazo de hidrocortisona, dividida en 2 tomas (cada 12 h) durante 7-10 días.
3. Luego, pasar a la mitad de la dosis fisiológica, en una toma diaria matinal, y mantenerla durante 7-10 días evaluando la tolerancia
4. Si se tolera bien, se puede suspender.
5. Una vez suspendido el reemplazo con glucocorticoides, es muy importante monitorear la aparición de síntomas de insuficiencia adrenal.

Comité Nacional de Endocrinología. Consideraciones para una corticoterapia segura. Arch. Argent Pediatr 2018;116 Supl 3: S71-S76.

Tabla 3. Potencia de los glucocorticoides.

	Antiinflamatorio	Retraso del crecimiento	Mineralocorticoide	Vida media plasmática (min)	Vida media biológica (horas)
Hidrocortisona	1,0	1,0	1,0	80-120	8
Cortisona	0,8	0,8	0,8	80-120	8
Prednisona	3,5-4	5	0,8	200	16-32
Prednisolona	4	—	0,8	120-300	16-32
Metilprednisolona	5	7,5	0,5	—	—
Dexametasona	30	80	0	150-> 300	36-54