



Crisis addisoniana desencadenada por tacrolimus y trimetoprima en paciente con insuficiencia suprarrenal

Addisonian crisis induced by tacrolimus and trimethoprim in patient with adrenal insufficiency

Sr director:

En las glándulas suprarrenales se sintetizan hormonas esteroideas a partir de colesterol. En la corteza suprarrenal se producen tres tipos de hormonas: glucocorticoides (cortisol, corticosterona), mineralocorticoides (aldosterona, desoxicorticosterona) y esteroides sexuales (principalmente andrógenos).

La aldosterona es un mineralocorticoide que interviene en la homeostasis de sodio y potasio, en la regulación del volumen extracelular y del equilibrio ácido-base. Actúa fundamentalmente a nivel renal, en el túbulo contorneado distal y el túbulo colector; para ello, en el citosol de las células renales se une a la proteína receptora; el complejo difunde al interior del núcleo e induce la síntesis de ARN mensajero, aumentando la expresión de la enzima trifosfatasa de adenosina Na^+/K^+ , que actúa como elemento principal de la bomba Na^+/K^+ ATPasa, produciendo así la reabsorción de sodio y la excreción de potasio. Por otro lado, estimula la secreción de protones en el túbulo colector.

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal suelen tener déficit de glucocorticoides y mineralocorticoides, por lo que es necesario tener especial precaución al incluir en su tratamiento fármacos que alteren los niveles de electrolitos, ya que pueden agravar la situación basal del paciente y desencadenar una crisis addisoniana, como en nuestro caso tacrolimus y trimetoprima. La crisis suprarrenal o addisoniana es una emergencia médica que se manifiesta con hipotensión e insuficiencia circulatoria aguda, dolor abdominal en la parte inferior del tórax, hipoglucemia, náuseas, vómitos, hiperpotasemia, hiponatremia, hipercalcemia, azoemia y acidosis metabólica¹.

Descripción del caso

Paciente varón de 60 años, con antecedente de carcinoma papilar renal tipo II, en el que se realizó nefrectomía bilateral en 2002 y 2009, con extirpación también de las glándulas suprarrenales. En tratamiento previo con omeprazol, amlodipino y doxazosina. Tras la intervención se pautó hidrocortisona, 60 mg/24 h, como terapia sustitutiva de la insuficiencia suprarrenal.

Se le realizó un trasplante renal en septiembre de 2015. En relación al tratamiento, se redujo la dosis de hidrocortisona a 20 mg/24 h y se pautó prednisona 20 mg/24 h, tacrolimus de liberación prolongada 8 mg/24 h, micofenolato de mofetilo 1.000 mg/12 h, valganciclovir 450 mg/48 h y trimetoprima-sulfametoxazol 80/400 mg/24 h.

Acudió a urgencias 26 días tras la intervención, por presentar disnea de esfuerzo, palpitaciones, dolor en hipogastrio, náuseas, vómitos e hipotensión (TAS: Tensión Arterial Sistólica 86 mmHg y TAD: Tensión Arterial Diastólica 64 mmHg). En la analítica se observó marcada hiperpotasemia (8,8 mmol/L), hiponatremia (130 mmol/L), acidosis metabólica (ph: 7,3; bicarbonato: 14 meq/L) e hipercalcemia (12,6 mg/dl), así como mejoría de la función renal. Se administró durante 48 horas 2.000 ml de bicarbonato 1/6M y 200 mg de hidrocortisona intravenosa; el paciente presentó mejoría clínica y se fueron normalizando los parámetros analíticos. Ante los hallazgos analíticos, las manifestaciones clínicas, la mejoría tras la fluidoterapia y tras dosis suprafisiológicas de hidrocortisona, el cuadro se relacionó con una crisis addisoniana, por lo que se pautó terapia sustitutiva de mineralocorticoides (fludrocortisona 0,15 mg/24 h) y se incrementó la dosis de hidrocortisona a 30 mg/24 h.

Se asoció el uso de tacrolimus y trimetoprima-sulfametoxazol a la agudización de esta crisis mineralocorticoidea, ya que ambos fármacos producen hiperpotasemia e hiponatremia con elevada frecuencia, y debido a que el paciente presentó la crisis addisoniana días después de iniciar este tratamiento, llevando cuatro años sin necesitar fludrocortisona tras la extirpación de las glándulas suprarrenales, puesto que la hidrocortisona presenta débil acción mineralocorticoide.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:

[Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Tabla 1. Evolución de electrolitos y función renal tras la inclusión de nuevos fármacos en el tratamiento del paciente

Parámetro	Pretras-plante	Día +2		Día +10	Día +15		Día +19	Día +26	F L U D R O C O R T I S O N A	Día +30	Día +60	Día +90
ClCr (VN: > 60 mL/min)	8	5	T A C R O L I M U S	6	15	T R I M E T O P R I M A	21	26		44	> 60	> 60
Potasio (VN: 3,5-5,1 mmol/L)	4,6	5,2		4,4	4,5		5,4	8,8		5,4	5,1	4,7
Sodio (VN: 135-150 mmol/L)	136	138		132	139		140	130		137	139	139
Calcio (VN: 8,6-10,4 mg/dL)	10	9,5		9,6	10,8		11,4	12,6		11,1	10,7	11
Bicarbonato (VN: 21-28 mmol/L)	23,3	21,9		17,5	---		22,3	14,2		21,1	20,4	19,2

ClCr: Aclaramiento de creatinina. VN: Valores normales.

Comentarios

El tacrolimus es un fármaco inmunosupresor que se fija a las inmunofilinas (FKBP) del citoplasma celular, moléculas con actividad rotamasa que participan en el plegamiento de las proteínas implicadas en el crecimiento celular. Inhibe la actividad de la calcineurina y, por lo tanto, la acción fosfatasa de esta sobre algunos factores de transcripción necesarios para la proliferación de linfocitos T. Entre las reacciones adversas más frecuentes produce hiperpotasemia, hiponatremia y acidosis metabólica². El mecanismo relacionado con estos efectos se debe a la inhibición de la actividad de la bomba Na⁺-K⁺ ATPasa. La calcineurina parece regular la defosforilación de la subunidad catalítica de este transportador. Se ha demostrado que la fosforilación por proteína quinasa C de la subunidad alfa de la bomba produce su inhibición, por lo que la calcineurina al defosforilar esta subunidad, la activa. Así, el tacrolimus reduce la actividad transportadora de la bomba y, por lo tanto, disminuye la reabsorción de sodio, la excreción de potasio y la de otros cationes, como Ca²⁺ y H⁺.³

Trimetoprima-sulfametoxazol es una asociación de antibióticos que inhiben la síntesis de tetrahidrofolato. Se emplea en pacientes trasplantados para profilaxis de *Pneumocystis jiroveci*. Produce con elevada frecuencia hiperpotasemia y, de forma esporádica, hiponatremia⁴. Estos efectos se han atribuido a su acción sobre los canales del sodio sensibles a la amilorida en el túbulo distal y el comienzo del túbulo colector. La amilorida es un diurético ahorrador de potasio que actúa bloqueando los canales del sodio de la membrana luminal de las células principales, inhibiendo su reabsorción, por lo que aumenta la pérdida de agua y sodio en orina. Al bloquear el canal, se pierde la carga negativa intraluminal que genera la salida de cationes como K⁺, H⁺, Ca²⁺ y Mg²⁺.⁵

Por lo tanto, en los pacientes con insuficiencia suprarrenal, al iniciar el tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y profiláctico con trimetoprima-sulfametoxazol

es necesario un control riguroso de los niveles séricos de sodio, potasio, calcio y bicarbonato; y plantearse la necesidad de tratamiento con mineralocorticoides como fludrocortisona, complementario a glucocorticoides, ya que estos fármacos pueden desencadenar una crisis Addisoniana debido a la elevada frecuencia de alteración electrolítica, agravando la situación del paciente.

Las reacciones adversas fueron notificadas al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Referencias

1. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P. Williams Tratado de Endocrinología. 11ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Advagraf® 5mg cápsulas duras de liberación prolongada [online]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/24700/FT_24700.pdf. [Consultado el 18 de marzo de 2016].
3. Sivakumar V, Sriramnaveen P, Krishna C, Manjusha Y, Sandeep Reddy Y, Sridhar N, Subramanian S. Role of Fludrocortisone in the Management of Tacrolimus-Induced Hyperkalemia in a Renal Transplant Recipient. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013; 25(1): 149-151.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Septrim® 80 mg/400 mg comprimidos [online]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/24700/FT_24700.pdf. [Consultado el 18 de marzo de 2016].
5. Díaz JC, Fernández L. Hiperpotasemia inducida por trimetoprim-sulfametoxazol en un paciente con insuficiencia suprarrenal primaria. Infectio. 2010; 14(3): 223-226.

Elena García Lobato¹, Claudia García Lobato² y Susana Martín Clavo¹

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: elenagarlobato@gmail.com
(Elena García Lobato).

Recibido el 15 de octubre de 2016; aceptado el 24 de febrero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10684