CASO CLÍNICO

Supresión del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal inducida por corticoide inhalado

Suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis induced by inhaled corticosteroid

Dr. Juan Pablo Hayes Dorado[1], ORCID: 0000-0002-5954-4390

Resumen:

Los corticosteroides inhalados constituyen la piedra angular del tratamiento de mantenimiento del asma, pero no están exentos de efectos sistémicos. La supresión del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal es el efecto adverso endocrino más grave y puede manifestarse como crisis adrenal, característicamente con hipoglucemia y disminución del nivel de conciencia, sobre todo en niños pequeños.

Se presenta el caso de un lactante asmático que desarrolló insuficiencia adrenal sintomática durante el tratamiento con fluticasona inhalada.

Se realiza una revisión bibliográfica sobre epidemiología, fisiopatología, factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento y prevención de la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal.

Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2026; 64 (3): 168-72: Corticosteroide inhalado, supresión adrenal, eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, fluticasona, asma.

Abstract:

Inhaled corticosteroids are the cornerstone of asthma maintenance treatment, but they are not without systemic effects. The suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is the most serious endocrine adverse effect and can manifest as an adrenal crisis, characteristically with hypoglycemia and decreased level of consciousness, especially in young children.

The case is presented of an asthmatic infant who developed symptomatic adrenal insufficiency during treatment with inhaled fluticasone.

A bibliographic review is carried out on epidemiology, pathophysiology, risk factors, diagnosis, treatment and prevention of the suppression of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis.

Keywords:

Rev Soc Bol Ped 2026; 64 (3): 168-72: Inhaled corticosteroid, adrenal suppression, hypothalamus-pituitary-adrenal axis, fluticasone, asthma.

Introducción:

Los corticosteroides inhalados (CI) constituyen el tratamiento antiinflamatorio de elección en el asma persistente. Su administración pretende maximizar el efecto pulmonar minimizando la exposición sistémica; sin embargo, una fracción del fármaco se absorbe a través de la mucosa respiratoria y del tracto gastrointestinal y puede suprimir el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA). La supresión adrenal es el efecto adverso sistémico más grave, ya que puede desembocar en una crisis adrenal ante situaciones de estrés (infección, ayuno, cirugía) o al reducir o suspender el fármaco[1,2,6].

Aunque durante años se consideró un fenómeno raro y limitado a dosis muy altas, se ha descrito que la supresión bioquímica del eje puede ocurrir con dosis moderadas e incluso, en individuos susceptibles, con dosis bajas, y que la manifestación clínica en el niño pequeño se caracteriza típicamente por hipoglucemia con disminución del nivel de conciencia o convulsiones, más que por el colapso hemodinámico clásico del adulto[1,3,7].

(1) Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

Conflicto de intereses: El autor indica que el presente trabajo no tiene conflicto de intereses.
Artículo aceptado el 04/08/26.

Los glucocorticoides exógenos ejercen retroalimentación negativa sobre el hipotálamo (CRH) y la hipófisis (ACTH). La supresión mantenida de la ACTH produce atrofia funcional de la corteza adrenal y disminución de la síntesis de cortisol endógeno. Se trata, por tanto, de una insuficiencia adrenal central (terciaria/secundaria), con ACTH baja o inapropiadamente normal y con preservación relativa de la secreción de mineralocorticoides (regulada por el sistema renina-angiotensina), lo que explica que la hiperpotasemia y la deshidratación grave sean menos prominentes que en la enfermedad de Addison[6].

El propionato de fluticasona presenta rasgos farmacológicos que aumentan su potencial supresor: elevada potencia y afinidad por el receptor glucocorticoideo, alta lipofilia con acumulación tisular y una vida media prolongada. La variabilidad individual en la sensibilidad del receptor glucocorticoideo ayuda a explicar por qué algunos niños desarrollan supresión con dosis relativamente bajas mientras otros toleran dosis altas[6,7].

Todd y colaboradores (2002) publicaron una encuesta nacional en el Reino Unido que identificó varios casos de crisis adrenal aguda asociada a CI; la gran mayoría se relacionaban con fluticasona, con frecuencia a dosis superiores a las licenciadas, y la presentación más habitual fue la hipoglucemia con reducción del nivel de conciencia o convulsiones[1]. Investigaciones posteriores confirmaron ese patrón en niños tratados con dosis altas de fluticasona[2,3].

En cuanto a la supresión bioquímica (no necesariamente sintomática), un estudio de cohorte en niños asmáticos encontró supresión del eje HHA en el 9.3% de los evaluados, con casos incluso a dosis medias (200–500 µg/día de fluticasona o equivalente) y una relación dosis-respuesta (cada incremento de 250 µg/día se asoció a un aumento aproximado del 50 % en las probabilidades de supresión)[5].

Se han descrito diversos factores de riesgo[1,4,6,7]:

* Dosis alta y duración prolongada del CI (ej. fluticasona ≥ 500 µg/día, o ≥ 400 µg/día en menores de 12 años).
* Uso concomitante de otros corticosteroides (nasales, tópicos, oculares o ciclos orales repetidos), por efecto sistémico aditivo.
* Menor masa corporal / edad temprana: el lactante recibe una dosis mayor por kilogramo y por superficie corporal.
* Fármacos de alta potencia y elevada biodisponibilidad (fluticasona) frente a moléculas con menor efecto sistémico.
* Interacciones farmacológicas con inhibidores potentes del CYP3A4 (ej. ritonavir, ketoconazol, itraconazol), que aumentan los niveles sistémicos del corticosteroide.
* Sensibilidad individual del receptor glucocorticoideo, que puede provocar supresión incluso con dosis bajas.

Respecto a las manifestaciones clínicas, el cuadro puede ser insidioso. Los signos crónicos incluyen desaceleración del crecimiento, escasa ganancia ponderal, astenia, anorexia, palidez, náuseas y letargia. La descompensación aguda (crisis adrenal) aparece típicamente ante estrés intercurrente o ayuno, y en el lactante y niño pequeño su expresión más característica y peligrosa es la hipoglucemia, que puede cursar con disminución del nivel de conciencia, convulsiones e incluso muerte o secuela neurológica. Esta presentación difiere de la del adulto, en el que predomina la hipotensión[1,2,3].

Para llegar al diagnóstico, la sospecha clínica es fundamental, dado que muchos casos se detectan solo tras un evento agudo. La evaluación bioquímica se basa en[4,5,6]:

* Cortisol sérico matutino como cribado inicial; valores claramente bajos apoyan el diagnóstico, pero un valor normal no lo excluye (sensibilidad limitada).
* Prueba de estimulación con ACTH (dosis baja, 1 µg): un pico de cortisol < 500 nmol/L (≈ 18 µg/dL) confirma la supresión adrenal; es la prueba confirmatoria recomendada.

* ACTH plasmática baja o normal, que orienta al origen central y ayuda a diferenciar de la insuficiencia adrenal primaria.
* Muestra crítica durante la hipoglucemia (glucosa, cortisol, insulina, cetonas, ACTH), de gran valor diagnóstico si se obtiene antes de tratar.

Se recomienda el cribado sistemático en niños que reciben CI a dosis altas durante más de seis meses, y valorarlo en dosis medias cuando concurren factores de riesgo adicionales[4,5,6].

Caso clínico:

Lactante de sexo masculino de 15 meses de edad que acudió a consulta por presentar decaimiento, palidez, sudoración y movimientos anómalos de las extremidades al despertar por la mañana, habiendo rechazado la toma nocturna de leche. Antecedente de importancia: Asma del lactante / sibilancias recurrentes, diagnosticada a los siete meses, con varios episodios de broncoespasmo, una hospitalización previa y algunos ciclos de corticoide oral.

Por el mal control se había indicado tratamiento de mantenimiento con propionato de fluticasona 250 µg cada 12 horas (500 µg/día) mediante inhalador presurizado con cámara espaciadora y mascarilla, mantenida durante aproximadamente siete meses. Recibía además, de forma intermitente, corticoide nasal por rinitis alérgica. No se había realizado ningún control de la función adrenal. En las semanas previas el lactante presentó escaso aumento de peso, cansancio, menor apetito y episodios de palidez matutina, que fueron atribuidos a infecciones respiratorias virales de repetición.

Examen físico: Peso en el percentil 3 (con desaceleración respecto a controles previos), talla en percentil 15. Lactante hipoactivo, pálido, con relleno capilar enlentecido y frialdad distal. Auscultación con sibilancias espiratorias leves. Glasgow 13; sin focalidad neurológica. Ausencia de hiperpigmentación cutánea y de rasgos cushingoides evidentes.

Exámenes de laboratorio: Glucemia capilar al ingreso de 41 mg/dL. Se extrajo muestra crítica durante la hipoglucemia antes de administrar glucosa (tabla 1).

Tabla 1.- Hallazgos de laboratorio en el episodio agudo:

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Glucemia capilar	41 mg/dL	60-100 mg/dL
Sodio	133 mmol/L	135-145 mmol/L
Potasio	5,1 mmol/L	3,5-5,0 mmol/L
Cortisol basal	2,4 µg/dL	> 10-18 µg/dL
ACTH	13 pg/mL (baja-normal)	10-60 pg/mL
TSH	2,3 mUI/mL	0,35-4,94 mUI/mL
T4 libre	1,24 ng/dL	0,70-1,48 ng/dL

Diagnóstico: Insuficiencia adrenal secundaria/terciaria por supresión del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal inducida por corticosteroide inhalado (fluticasona a dosis alta y prolongada, con corticoide nasal concomitante), manifestada como crisis adrenal con hipoglucemia y probable convulsión hipoglucémica.

El cuadro no corresponde a insuficiencia adrenal primaria (paciente con ACTH no elevada, sin hiperpigmentación ni hiperpotasemia marcada mediada por déficit mineralocorticoide).

Tratamiento instaurado: Bolo de glucosa intravenosa (2 mL/kg de suero glucosado al 10 %) e hidrocortisona intravenosa a dosis de estrés, con normalización rápida del nivel de conciencia y de la glucemia.

Terapia de mantenimiento: Hidrocortisona oral sustitutiva a dosis fisiológicas (10 mg/m²/día, repartidos en tres dosis), sin suspensión brusca del corticoide inhalado, el cual se lo redujo de manera escalonada, hasta la mínima dosis eficaz.

La educación familiar incluyó la enseñanza de las normas de días de enfermedad (“sick-day rules”), instrucciones de dosis de estrés, hidrocortisona parenteral de rescate en el domicilio e identificación médica (tarjeta de alerta).

El seguimiento consistió en el manejo conjunto con endocrinología pediátrica y control periódico del cortisol matutino. El lactante se recuperó sin secuelas neurológicas y, tras cinco meses, se documentó la recuperación progresiva de la función adrenal.

Discusión:

Ante una crisis adrenal el tratamiento no debe demorarse: hidrocortisona parenteral a dosis de estrés y corrección de la hipoglucemia con glucosa intravenosa, junto con soporte hidroelectrolítico. En la fase de mantenimiento se emplea hidrocortisona oral sustitutiva a dosis fisiológicas (aproximadamente 8-10 mg/m²/día) hasta la recuperación del eje, que suele requerir de 6 a 12 meses. El corticosteroide inhalado no debe suspenderse de forma brusca; se ajusta a la mínima dosis eficaz para el control del asma y, cuando es posible, se sustituye por moléculas de menor efecto sistémico o se recurre a terapias asociadas[4,6].

Son imprescindibles la educación familiar sobre las normas de días de enfermedad y las dosis de estrés, la disponibilidad de hidrocortisona de rescate, la identificación médica de alerta y el manejo conjunto con endocrinología pediátrica[4].

La prevención es importante[4,6]:

* Usar la mínima dosis eficaz de corticoide inhalado que controle el asma, con reevaluaciones y descensos periódicos ("step-down").
* Priorizar la terapia combinada / add-on (ej. añadir un broncodilatador de acción prolongada) antes que escalar la dosis de corticoide cuando esté indicado.
* Optimizar la técnica inhalatoria (cámara espaciadora con mascarilla adecuada, enjuague/ limpieza facial) para reducir el depósito y la absorción indeseados.

Contabilizar la carga corticoidea total, incluidos los corticoides nasales, tópicos y ciclos orales.

Vigilar el crecimiento y el peso como marcadores precoces, y realizar cribado en los pacientes de riesgo.

El lactante asmático constituye un grupo de especial vulnerabilidad: recibe dosis relativamente mayores en relación con su masa corporal y superficie, tiene menores reservas de glucógeno (lo que favorece la hipoglucemia durante el ayuno o la enfermedad) y presenta una expresión clínica inespecífica, por lo que la supresión adrenal puede pasar desapercibida hasta un evento agudo grave. Por ello, en este grupo etario debe ser juiciosa la indicación de los corticoides inhalados, el uso de la mínima dosis eficaz y la vigilancia clínica y del crecimiento[1,2,3,7].

El presente caso representa un fenómeno frecuentemente infradiagnosticado: la insuficiencia adrenal por corticosteroides inhalados en el niño pequeño. La combinación de fluticasona a dosis alta y prolongada, el uso concomitante de corticoide nasal y la corta edad configuraron un escenario de riesgo que culminó en una crisis adrenal con hipoglucemia, la presentación más peligrosa a esta edad.

En resumen:

1) Cualquier corticosteroide inhalado, especialmente la fluticasona a dosis medias-altas y de forma prolongada, puede suprimir el eje HHA.
2) En el lactante la crisis adrenal se manifiesta típicamente como hipoglucemia con afectación neurológica.
3) El cribado con cortisol matutino y, si procede, prueba de estimulación con ACTH está indicado en pacientes de riesgo.
4) El tratamiento agudo con hidrocortisona y glucosa no debe demorarse.
5) La prevención se basa en la mínima dosis eficaz, la contabilización de toda la carga corticoidea, la educación familiar y el seguimiento conjunto con endocrinología pediátrica.

El balance beneficio-riesgo de los corticosteroides inhalados sigue siendo favorable en el asma, pero exige un uso racional y una vigilancia activa de sus efectos sistémicos, particularmente en los lactantes.

Referencias bibliográficas:

1) Todd G, Acerini C, Ross R. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. Arch Dis Child. 2002;87(6):457–461.

2) Drake A, Howells R, Shield J. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. BMJ. 2002;324(7345):1081–1082.

3) Macdessi J, Randell T, Donaghue K. Adrenal crises in children treated with high-dose inhaled corticosteroids for asthma. Med J Aust. 2003;178(5):214–216.

4) Issa K, Kim H, Chan E. Systemic effect of inhaled corticosteroids on adrenal suppression in the management of pediatric asthma. Allergy Asthma Clin Immunol. 2015;11(1):9.

5) Smith R, Downey K, Gordon M. Prevalence of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in children treated for asthma with inhaled corticosteroid. Paediatr Child Health. 2012;17(5):e34–e39.

6) Kapadia C, Nebesio T, Myers S. Endocrine effects of inhaled corticosteroids in children. JAMA Pediatr. 2016;170(2):163–170.

7) Ghanny S, Aisenberg J, Heinemann J. A report of 3 cases of adrenal suppression due to glucocorticoid hypersensitivity to inhaled corticosteroids. JCEM Case Rep. 2025;3(4):39.