

## Insuficiencia suprarrenal inducida por acetato de megestrol: a propósito de 2 casos



### Adrenal insufficiency induced by megestrol acetate: Report of two cases

El acetato de megestrol (AM) es un progestágeno sintético, que por su efecto promotor del apetito y del aumento de peso, ha sido ampliamente utilizado en pacientes con caquexia tumoral, en población geriátrica en riesgo de desnutrición y en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana<sup>1,2</sup>. Sin embargo, no está exento de efectos secundarios ya que se ha descrito, entre otros, el posible desarrollo de una insuficiencia suprarrenal (IS) o un síndrome de Cushing, debido a una acción antagonista o agonista débil por el receptor de glucocorticoides, respectivamente.

A continuación, presentamos 2 casos clínicos valorados en nuestro hospital que desarrollaron una IS bioquímica en el contexto del tratamiento con AM.

El primer paciente se trataba de un varón de 67 años ingresado en psiquiatría por alteraciones conductuales. El paciente presentaba diabetes mellitus tipo 2 tratada con gliclazida, y un linfoma del manto diagnosticado hacía 5 años, tratado con quimioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos, en aquel momento en remisión completa. Recibía tratamiento con AM 160 mg/día desde hacía 2 años. Como estudio inicial se había realizado una resonancia magnética cerebral que describía atrofia frontotemporal, y una analítica que mostró cortisol 2,19 µg/dl (valores normales [VN]: 8-25 µg/dl), ACTH < 5 pg/ml (VN: 9-40 pg/ml), testosterona 1,92 ng/ml (VN: 3-10 ng/ml), FSH 9,4 mU/ml (VN: 2,0-10,0 mU/ml) y LH 2,7 mU/ml (VN: 1,5-9,3 mU/ml). El ionograma en sangre era normal. El paciente no presentaba síntomas ni signos sugestivos de IS. Se descartó tratamiento previo con corticoides. Para confirmar el diagnóstico, se realizó un test de ACTH que mostró cortisol de 2,8, 14,0 y 18,0 µg/dl a los 0, 30 y 60 min<sup>3</sup>, respectivamente. Ante una respuesta «límite», se inició tratamiento con hidrocortisona 10 mg al día, y se suspendió el AM. Un mes después, el paciente presentaba cortisol basal 20,7 µg/dl y ACTH 33,2 pg/dl, por lo que se retiró la hidrocortisona, normalizándose además la testosterona.

El segundo paciente era un varón de 70 años con antecedentes de hipertensión, dislipemia y neoplasia de esófago diagnosticada en 2011. Tras la intervención quirúrgica fue diagnosticado de desnutrición mixta moderada, por lo que se inició tratamiento con AM 160 mg/día. La analítica realizada mostró cortisol basal 7,36 µg/dl con ACTH 17,6 pg/ml, testosterona 1,03 ng/ml, LH 5,5 mU/ml y FSH 13,7 mU/ml. El resto de hormonas hipofisarias, suprarrenales y electrolitos fueron normales. Se realizó un test de estímulo con ACTH, con cortisol de 1,36, 8,8 y 10,2 µg/d a los 0, 30 y 60 min<sup>3</sup>, respectivamente. Se inició tratamiento con hidrocortisona 20 mg al día repartidos en 3 tomas, y se suspendió AM. A los 2 meses, se normalizaron los valores de ACTH (12,5 ng/ml), cortisol (19,2 µg/dl) y testosterona (5,78 ng/ml).

El AM es un progestágeno sintético que presenta reactividad cruzada con el receptor de glucocorticoides<sup>4</sup>, ligándose a dicho receptor con una afinidad de aproximadamente la mitad a la de la dexametasona, pero del doble del de cortisol endógeno<sup>5</sup>. Por un mecanismo todavía desconocido, el AM promueve el apetito y el aumento de peso, por lo que es ampliamente utilizado en pacientes en riesgo de desnutrición y caquexia<sup>1,2</sup>. Además, también se utiliza en algunas neoplasias hormono-dependientes (mama, endometrio y próstata), ya que se ha observado que reduce las concentraciones de estrógenos en mujeres y de testosterona en varones<sup>6</sup>. Los casos clínicos presentados mostraron concentraciones bajas de testosterona, que se normalizaron tras la retirada del AM, por lo que esta acción también se debería tener en cuenta por los efectos derivados del déficit de hormonas sexuales. Otros efectos adversos descritos con el AM son: tromboembolismo, ginecomastia, hipertensión o hiperglucemia.

La IS parece ser una complicación frecuente<sup>2,7</sup>, que podría estar infradiagnosticada entre estos pacientes ya que en ocasiones los síntomas del déficit de cortisol pueden confundirse con los de la caquexia (cansancio, náuseas, mal-estar gastrointestinal, etc.). Varios estudios han mostrado cómo la propia actividad glucocorticoide del AM puede ejercer, además de su acción en el receptor de glucocorticoides a nivel periférico, una supresión del eje a nivel hipofisario y/o hipotalámico<sup>8</sup>, pudiendo por tanto inducir una IS<sup>2,6,7,9,10</sup>. No obstante, solo en algunos casos se han presentado síntomas de IS grave<sup>2,7</sup>. Este hecho podría justificarse por la capacidad del AM de actuar como agonista glucocorticoide y suplir la actividad endógena en condiciones basales<sup>3</sup>. Sin embargo, existen situaciones en las que el tratamiento con AM podría desencadenar un cuadro de IS aguda: como en la interrupción brusca del AM, cesando abruptamente la acción agonista glucocorticoidea de este progestágeno; también cuando existe falta de reconocimiento de una situación clínica de estrés, en la que la actividad del AM no sea suficiente para cubrir las necesidades extra de glucocorticoides, y también en la situación en que la unión del AM a los receptores de glucocorticoides actuara en situaciones de estrés como antagonista, impidiendo la unión de otros derivados glucocorticoideos más potentes, pudiendo desencadenar una crisis suprarrenal<sup>7</sup>. Es por ello que, con el fin de evitar una IS, algunos autores sugieren la suplementación con corticoides exógenos en pacientes en tratamiento con AM ante situaciones de estrés, así como durante la retirada paulatina del AM<sup>2,7,9</sup>, pudiendo ser aconsejable la medición de cortisol basal o incluso la realización de un test de estímulo del mismo para su retirada.

Por otra parte, y por mecanismos no bien conocidos, también está documentada la aparición de un síndrome de Cushing en el contexto del tratamiento con AM. Una de las hipótesis es que el AM ejerza cierta actividad glucocorticoide intrínseca a nivel periférico<sup>1</sup>. Así, en los casos en los que predominara este efecto sobre la supresión del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, podrían aparecer alteraciones propias del hipercortisolismo, presentando niveles de cortisol endógeno bajo, al igual que ocurre con la administración exógena de cortisol y sus derivados<sup>4</sup>.

Si bien no hay datos claros al respecto, parece que la mayor duración del tratamiento (mayor de 6 semanas), así

como la mayor dosificación (> 400 mg/día) podría favorecer la aparición de un síndrome de Cushing<sup>11</sup>. En consecuencia, debe tenerse especial precaución al utilizar AM por su acción sobre el eje del cortisol, dada la posibilidad de producirse, en un mismo paciente, un síndrome de Cushing y una IS posterior al retirar el AM bruscamente<sup>12</sup>.

En conclusión, dado que el AM es un fármaco comúnmente utilizado en determinadas situaciones, se debe prestar especial atención a sus efectos secundarios, sobre todo aquellos en relación con el eje del cortisol por su mayor gravedad. Son necesarios más estudios para determinar en qué casos el paciente se beneficiaría del tratamiento con AM considerando el riesgo/beneficio, así como si debería suplementarse con corticoides exógenos empíricamente.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Yeh S, Schuster MW. Megestrol acetate in cachexia and anorexia. *Int J Nanomedicine*. 2006;1:411–6.
2. Orme LM, Bond JD, Humphrey MS, Zacharin MR, Downie PA, Jansen KM, et al. Megestrol acetate in pediatric oncology patients may lead to severe, symptomatic adrenal suppression. *Cancer*. 2003;98:397–405.
3. de Miguel Novoa P, Torres Vela E, Palacios García N, Moreira Rodríguez M, Solache Guerras I, Martínez de Salinas Santamaría MA, et al., En representación del Área de Conocimiento del Grupo de Neuroendocrino de la SEEN (Grupo Insuficiencia Adrenal). Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en el adulto. *Endocrinol Nutr*. 2014;61 Supl 1:S1–35.
4. Mann M, Koller E, Murgó A, Malozowski S, Bacsanyi J, Leinung M. Glucocorticoidlike activity of megestrol. A summary of Food and Drug Administration experience and a review of the literature. *Arch Intern Med*. 1997;157:1651–6.
5. Kontula K, Paavonen T, Luukkainen T, Andersson LC. Binding of progestins to the glucocorticoid receptor: Correlation to their glucocorticoid-like effects on in vitro functions of human mononuclear leukocytes. *Biochem Pharmacol*. 1983;32:1511–8.
6. Dev R, del Fabbro E, Bruera E. Association between megestrol acetate treatment and symptomatic adrenal insufficiency with hypogonadism in male patients with cancer. *Cancer*. 2007;110:1173–7.
7. Bodenner DL, Medhi M, Evans WJ, Sullivan DH, Liu H, Lambert CR. Effects of megestrol acetate on pituitary function and end-organ hormone secretion: A post hoc analysis of serum samples from a 12-week study in healthy older men. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005;3:160–7.
8. Naing KK, Dewar JA, Leese GP. Megestrol acetate therapy and secondary adrenal suppression. *Cancer*. 1999;86:1044–9.
9. Delitala AP, Fanciulli G, Maioli M, Piga G, Delitala G. Primary symptomatic adrenal insufficiency induced by megestrol acetate. *Neth J Med*. 2013;71:17–21.
10. Meacham LR, Mazewski C, Krawiecki N. Mechanism of transient adrenal insufficiency with megestrol acetate treatment of cachexia in children with cancer. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;25:414–7.
11. Harte C, Henry MT, Murphy KD, Mitchell TH. Progestogens, Cushing's syndrome. *Ir J Med Sci*. 1995;164:274–5.
12. Goodman A, Cagliero E. Megestrol-induced clinical adrenal insufficiency. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000;21:117–8.

Alia María García-Castells\*, María Argente-Pla, Katerinne García-Malpartida, Roser Querol-Ripoll e Juan Francisco Merino-Torres

*Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Politécnico Universitario La Fe, Valencia, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aliagar5@hotmail.com

(A.M. García-Castells).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.06.002>

## Cabergoline for Cushing's disease: A case report



### Cabergolina para la enfermedad de Cushing: a propósito de un caso

Cushing's syndrome results from a prolonged exposure to excessive concentrations of free circulating glucocorticoids. ACTH dependent Cushing's syndrome or Cushing's disease (CD) represents approximately 80–85% of the total cases, and around 80% of them correspond to ACTH secreting pituitary adenomas.<sup>1</sup> Transesphenoidal surgery remains the first line of treatment for CD.<sup>1</sup> Other therapeutic approaches such as medical treatment, pituitary radiotherapy or bilateral adrenalectomy constitute the second-line treatment, and are normally indicated in case of surgical failure.

Cabergoline is a D2 dopamine receptor agonist (DA). The drug has proven effectiveness in the treatment of prolactinomas. There is also encouraging information on its

therapeutic value in pituitary GH-producing adenomas.<sup>2</sup> In 2001, Petrossians et al. reported a positive response of a silent ACTH-producing pituitary adenoma to the treatment with cabergoline.<sup>3</sup> In the mechanistic analysis the authors demonstrated the presence of D2 dopamine receptors in the primary tumor and its expression was similar to what is found in prolactinomas. This case-report opened a new horizon in the treatment of patients with CD. However, very few cases have been reported to date.

We present a 45-year-old woman with CD who started treatment with cabergoline as the first and only treatment for her disease. After 24 months of treatment, the patient is clinically asymptomatic, her 24 h urinary free cortisol (UFC) levels are within the reference values, and her pituitary adenoma has shrunk to the extent of being undetectable by magnetic resonance imaging (MRI).

The patient, who lives overseas, came to our clinic in the summer of 2013 with a bizarre history of unproven diseases. She had been diagnosed of probable hypopituitarism eight years ago because of amenorrhea, osteoporosis and