ENFERMEDAD DE ADDISON Y EMBARAZO

Presentación de un caso y revisión de la literatura

HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO "LORENCITA VILLEGAS DE SANTOS"

Luis Jorge Sánchez Aldana*

Introducción

La enfermedad de Addison de por sí es una entidad poco frecuente, 1 en 5.000 admisiones hospitalarias y 1 por 100.000 habitantes (3, 5). Descrita por Addison en 1885, actualmente ha sido bien estudiada lográndose por medio del tratamiento con hormono-terapia sintética un mejor pronóstico, en cuanto a la mortalidad y en cuanto a la enfermedad por sí sola o asociada a embarazo; pues en 1946 Soffer reporta una mortalidad del 25 al 30% sin el uso de la cortisona, actualmente la mortalidad es del 5 al 10%.

En cuanto a la etiología figura en mayor frecuencia la tuberculosis seguida de la retracción cortical de la glándula y en menos frecuencia de Lúes esclerogomosa, micosis y otras lesiones destructivas.

El cuadro clínico se caracteriza por melanodermia, trastornos digestivos e hipotensión; el embarazo no es frecuente, corriendo mayor riesgo en los 3 primeros meses y en el momento del parto, soportándose en los 2 últimos trimestres sin mayor requerimiento terapéutico.

El diagnóstico se orienta con ayuda de los siguientes exámenes y pruebas diagnósticas complementarias:

a) Rx abdomen simple (Calcificación de las glándulas suprarrenales).

b) Rx tórax (Corazón pequeño en gota y en la mayoría de los casos lesiones fibróticas cicatrizales, correspondientes a TBC).

c) En el Electrocardiograma voltaje disminuído, alargamiento de los espacios P-R y Q-T.

d) En el Electroencefalograma: El 70% de los casos muestra sufrimiento cerebral y presencia de ondas delta.

e) En el recuento globular es frecuente anemia moderada con eosinofilia y linfocitosis discreta.

f) La prueba de Wilder consiste en suprimir la sal de la dieta del Addisoniano quien por la deficiencia suprarrenal continúa excretando el cloruro de sodio (12).

g) Prueba de Robin-Poer y Keppler modificada por De Gennes (7) la cual se basa en administrar una carga acuosa al paciente, quien no res-

* Instructor: Departamento de Ginecología y Obstetricia Hospital Infantil Universitario "Lorencita Villegas de Santos". — Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. Facultad de Medicina. Bogotá, D. E.

ponde a una mayor diuresis como lo hace el individuo normal; esta prueba no es específica pues tiene falsos negativos en los cirróticos, enfermedad celíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, y nefrosis.

h) Prueba de Thorm basada en administrar una carga de 80 U. de ACTH en 48 horas o 25 U. I.V. cada 8 horas dando como respuesta un aumento de 300W en la excreción de 17 hidroxí-corticosteroides y un 100% en los 17 cetosteroides, con una disminución en el recuento de eosinófilos mayor de un 50% en el individuo normal. En el Addisoniano nunca llega a estas cifras.

i) Estudios de laboratorio de la función de la corteza suprarrenal, 17 hidroxí 17 cetoesteroides:

1. Se sigue a Harper (4) en cuanto al origen de los 17 hidroxí y 17 cetoesteroides, y las hormonas sintéticas del uso actual.

2. La excreción urinaria de las hormonas esteroides o de sus metabolitos es el mejor método para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal, basada en medir la respuesta de la corteza adrenal al estímulo producido por la corticotropina (ACTH). Los valores normales de estos corticoides metabolizados en orinas de 24 horas expresados como (17 hidroxí-corticosteroides) en adultos masculinos es de 10 más o menos 4 mg. y en mujeres 7 más o menos 3 mg. por día.

Al estimular la adrenal durante 8 horas con 20 U. de corticotropina el Addisoniano tan solo excreta cifras menores de 3 miligramos en orina de 24 horas de 17 hidroxí-corticosteroides.

3. 17 cetosteroides urinarios (7, 4). Estos metabolitos se individualizan en 3 tipos: Ácidos, fenólicos y neutros.

Los compuestos ácidos son derivados de los ácidos biliares; el grupo fenólico de los estrógenos y los neutros reflejan directamente los metabolitos de los corticoides excretados tanto en las gónadas como en la corteza suprarrenal. Los esteroides neutros caracterizados por la presencia de un grupo carbonilo en el núcleo esteroide tienen como principales compuestos: Etiocholanona, isoandrosterona y la dehidroepiandrosterona. Al ser medidos por métodos químicos pueden dividirse en fracciones alfa y beta siendo esta última precipitada por la digitonina (8).

Los métodos químicos generalmente se hacen por la reacción de Zimmerman, la cual en un primer paso hidroliza los ésteres presentes en la orina con ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. El segundo paso es la extracción por medio del éter o tetracloruro de carbono; la forma ácida se remueve de la combinación efectuada con el éter o con el hidróxido de sodio dos veces normal permaneciendo la fracción neutra y ésta se estima colorimétricamente.

Los orígenes de los 17 cetoesteroides en el hombre se encuentran en el testículo suprarrenal, en la mujer únicamente en la suprarrenal, siendo sus valores normales en los primeros de 10-20 mg. promedio 15 y en las últimas 5-15 promedio 10.

Al administrar cortisona los 17 cetoesteroides en los Addisonianos acusan una baja por inhibición del ACTH llegando a unos valores entre 1-5 mg. en 24 horas para el hombre y 0.5-1 mg. 24 horas para la mujer.

PRESENTACION DEL CASO

Nombre: M.T.M. de F.

Historia: 276898.

Fecha de ingreso: Abril 19 de 1972.

TABLA Nº 1

LABORATORIO Y DEMAS EXAMENES PARACLINICOS PRACTICADOS EN 1969
EN EL HOSPITAL SAN IGNACIO

CONDICIONES BASALES

17-Hidroxycorticosteroides en orina de 24 horas	1.3 mg.
17-Cetoesteroides en orina de 24 horas	0.93 mg.
Control en sangre	17.4 %
Estimulación con ACTH 40 U. en goteo con S.S.	
17-Hidroxycorticosteroides en orina de 24 horas	0.81 mg.
17-Cetoesteroides en orina de 24 horas	0.27 mg.
Sodio en orina de 24 horas (Normal: 70)	67 mEq
Cloro en orina de 24 horas (Normal: 10-15)	4.8 mg./litro

Rx Tórax: Marcada disminución de silueta cardíaca,
Lesiones cicatriciales en lóbulo medio,
Posiblemente TBC.

Rx Silla Turca y Cráneo: Normales.

Abdomen Simple: Calcificaciones en suprarrenales.

ECG: Cambios de repolarización.

EEG: Alteración temporal de hemisferio izquierdo.

Motivo de consulta: Embarazo más o menos 31½ semanas y enfermedad de Addison de 4 años de evolución diagnosticada en el Hospital San Ignacio. (Datos del laboratorio Tabla 1).

Antecedentes: Menarquia 14 años, ciclos 30-90 x 4-5. Última regla 10 de Septiembre de 1971.

Obstétricos: G2 P0-2-0-0. Parto gemelar atendido en la casa, dos meses antes de diagnosticarse su enfermedad, los niños murieron dos horas después del parto.

Generales: Crisis Addisoniana tratadas en San Ignacio, última en V-31-71.

Familiares: Negativos.

Examen físico: T.A.: 90/50 Pulso: 96/minuto. T: 36.5º C. Peso: 58 kg.

Paciente con pigmentación compatible con la enfermedad diagnosticada, en buen estado general.

Cabeza: Normal.

Boca: Pigmentación en mucosa gingivales y velo del paladar.

Cuello, Senos: normales.

Tórax: Vello axilar normal con pigmentación de las mismas.

Abdomen: Hiperpigmentación línea Alba; altura uterina: 29 cm.

Feto único en cefálica; fetocardia positiva normal.

Genitourinario: Vello pubiano de implantación normal, hiperpigmentación de labios mayores y región perineal.

Especuloscopia: Vagina normal, cuello cianótico normal.

T.V.: Cuello posterior cerrado, fondo de saco ocupados por contenido uterino.

Extremidades: Hiperpigmentación en piel de rodillas.

Neurológico: Normal.

Los controles de laboratorio compatibles con la enfermedad diagnosticada (Tabla 2), no muestran variación en los controles efectuados a las 40 semanas de embarazo; en cuanto a su sintomatología clínica se encuentran datos de astenia, adinamia y sensaciones constantes de calambres musculares, haciéndose necesario la adición de 5 mg. de Prednisona diarios a la antigua medicación de 0.1 mg. de fluorocortisona por día. Tan solo se hicieron desaparecer los síntomas anotados con 10 mg. diarios de prednisona.

TABLA N° 2

EXAMENES DE LABORATORIO PRACTICADOS A LA PACIENTE
A LAS 31 SEMANAS DE EMBARAZO

17 Cetoesteroides en orina de 24 horas (1.745 cc.)				1.3 mg.
17 Hidroxicorticosteroides en orina de 24 horas (1.210 cc.)				3.6 mg.
En Sangre:				
Potasio	5.7	mEq		
Sodio	136	mEq		
Cloro	630	mg. %		
Calcio	11.2	mg. %	Grupo:	O
Nitrógeno uréico	18.5	mg. %	Rh:	+
Creatinina	0.8	mg. %	Serología:	Negativa
Acido úrico	7.7	mg. %	Hh:	37
Proteínas	6.30	mg. %	Hb:	11.28
Albúminas	4.17	mg. %		76.7 %
Globulinas	2.13	mg. %		
Relación	1.9			
Relación	1.9			
Prueba de Thorm caída de eosinófilos 40% con 20 U. de ACTH.				

TABLA N° 2-A

CONTROL DE LABORATORIO A LA PACIENTE CON EMBARAZO DE 40 SEMANAS
EN JUNIO 17 DE 1972

17 Cetoesteroides en orina de 24 horas (110 cc.)				1.3 mg.
17 Hidroxicorticosteroides en orina de 24 horas (1.210 cc.)				3.6 mg.
En Sangre:				
			Hto:	37
			Hb:	11.48
Potasio	4.2	mEq	Leucocitos	12,400
Sodio	133	mEq	Eosinófilos	2
Cloro	550	mg. %	Cayados	2
Calcio	11.8	mg. %	Segmentados	72
			Linfocitos	24
			Sedimentación	1 hora 44 mm.

La evolución del embarazo se observa en la Tabla 3.

El 19 de Junio se hospitalizó la paciente preparándola para inducirle el parto con una dosis de 100 mg. de succinato sódico de hidrocortisona* en solución salina al 5% 1.000 cc. el primer día y el segundo día lactato ringer 500 cc. con 200 mg. de succinato sódico de hidrocortisona.

El 21 de Junio preparada la paciente física y mentalmente, se inició inducción para trabajo de parto con

Dextrosa en solución salina 5%, 500 cc. con 4 unidades de oxitocina** y 100 mg. de succinato sódico de hidrocortisona, regulando el goteo según respuesta en el trabajo de parto. El total del trabajo de parto fue de 6 horas 40 minutos, ayudado el expulsivo por un fórceps de desprendimiento obteniéndose un feto femenino con Apgar 10/10, un peso de 2.500 g. y una talla de 48 cm. Tanto la evolu-

* Solucortef. Upjohn.

** Pitocin. Parke Davis.

TABLA Nº 3

CONTROLES DE PRENATAL EFECTUADOS A LA PACIENTE EN LA CONSULTA EXTERNA
DEL HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO "LORENCITA VILLEGAS DE SANTOS"

Fecha	IV—19	IV—26	V—8	V—18	V—24	VI—1	VI—5	VI—11	VI—13	VI—17
Náuseas y vómito	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
Cefálea	+	+	+	—	+	+	+	+	—	—
Visión	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Constipación	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Edema	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Síntomas urinarios	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
Movimientos fetales	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
T. arterial	9/6	10/6	9/6	11/7	11/6	12/8	11/8	11/8	11/8	10/6
Peso	58	58½	59	61½	62	62½	62½	63	63	63
A. uterina	31 ?	28	29	30	29	31	31	31	31	31
Presentación	Cf.	Cf.	Cf.	Cf.	Cf.	Cf.	Cf.	Cf.	Cf.	Cf.
Fetocardia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

* IV-26-72 Se adiciona 5 mg. de Prednisona al 0.1 mg. de Fluorocortisona.

** V-18-72 Se aumenta la dosis a 10 mg. de Prednisona más 0.1 mg. de Fluorocortisona.

TABLA N° 4
EVOLUCION Y TRABAJO DE PARTO DE LA PACIENTE
EN EL HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO "LORENCITA VILLEGAS DE SANTOS"

INICIACION PRIMER PERIODO DE PARTO: 21-VI-72 — HORA: 9:45

Inducido: Sí — Clase de Inducción: Pitocín

Hora	Frecuen- cia	Inten- sidad	Dura- ción	Tacto	Borramiento y Dilatación	Mem- branas	Variedad Presen- tación	Estación	T. A.	FCF	Observaciones
11:10					IRREGULARES				10/6	140	Lactato 500 cc. + Pitocín 5 Unidades.
12:00	5	R	25	Vag.	50% x 2	I.	Cef.	—2	10/6	140	
14:30	5	R	25	Vag.	50% x 2	I.	Cef.	—2	11/7	140	
16:30	3	B	35	Vag.	80% x 3	I.	Cef.	—2	12/7	148	Oxígeno húmedo.
18:00	3	B	45	Vag.	90% x 4	I.	OIT	—2	12/8	140	Amniotomía.
18:45	3	B	45	Vag.	—	—	—	—	12/8	140	
19:00	3	B	45	Vag.	—	—	—	—	12/8	140	Demerol ½ Amp. I.M. ½ Amp. I.V.
20:30	3	B	45	Vag.	90% x 4	R.	OIT	—2	11/7	140	Lactato ringer + Pitocín 3 Unidades.
21:30	3	B	45	Vag.	90% x 6	R.	OIT	—2	11/7	140	Aseo externo.
22:30	3	B	30	Vag.	90% x 8	R.	OIT	—2	11/7	140	Lactato Ringer 2.000 cc.
23:30	3	B	30	Vag.	90% x 10	R.	OIA	0	11/7	140	Pasa a Sala de Parto.

TABLA Nº 5

EXAMENES DE LABORATORIO PRACTICADOS AL RECIEN NACIDO DE LA PACIENTE EN EL SERVICIO DE RECIEN NACIDOS DEL HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO "LORENCITA VILLEGAS DE SANTOS"

VI-26-72 Bilirrubinas	D. Indirecta	0.2 mg. %
	D. Retardada	0.8 mg. %
	D. Total	1 mg. %
	I. Indirecta	14.4 mg. %
Total Circulante		15.4 mg. %
VI-26-72 Glicemia		44 mg. %

ción del trabajo de parto (Tabla 4) como el puerperio inmediato fue satisfactorio dejándose para 24 horas un goteo de 100 mg. de succinato sódico de hidrocortisona en goteo de 1.000 cc. de lactato ringer con 5 U. de oxitocina por notarse tendencia a la atonía uterina. El recién nacido se dejó en observación aplicándose 1 mg. de Vita K por día durante 3 días, incubadora y observación estricta sobre la posible aparición de síntomas correspondientes a cianosis, llanto débil, temblor, convulsiones, respiración irregular, reflejo de moro débil. Evolucionando satisfactoriamente durante los primeros días anotados, fecha en la cual fue pasada a la madre. Al 4º día presentó cuadro icterico por hemólisis por incompatibilidad de grupo AB-O el cual mejoró sin medicación en un período de observación de 8 días (Tabla 6).

Estabilizada la dosis de corticoides durante 8 días por reducción progre-

TABLA Nº 6

EXAMENES DE CONTROL PRACTICADOS A LA PACIENTE EN PUERPERIO INMEDIATO EN EL HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO "LORENCITA VILLEGAS DE SANTOS"

VI-21-72	Potasio:	5.2 mEq
	Sodio:	144 mEq
	Cloro:	140 mg. % - 109 mEq
	Glucosa:	76 mg. %
	Calcio:	118 mg. %

siva de los mismos se da la salida a la paciente con 0.1 mg. de fluorocortisona por día y 5 mg. prednisona cada 12 horas e instrucciones para ir la disminuyendo en un período de 2 meses según controles cada 8 días. Los exámenes y controles de laboratorio en el tercer puerperio están en la Tabla 8 dándose de alta la paciente sintomática y con una medicación de 0.1 mg. de fluorocortisona más 2.5 mg. de prednisona por día.

TABLA Nº 7

EXAMENES DE LABORATORIO PRACTICADOS A LA PACIENTE EN EL III MES DE PUERPERIO

17 Hidroxicorticosteroides	1.4 mg. %
17 Cetoesteroides	0.4 mg. %
en 24 horas (Volumen de orina	930 cc.)
Glicemia	66 mg. %
Creatinina	0.7 mg. %
Nitrógeno Ureico	12.8 mg. %
Control: Prueba de Thorm	
(Caída de eosinófilos	37.5 %)

Discusión

La mortalidad descrita en 1946, antes del uso de la cortisona por Soffer era de un 25-30% por hipoglucemia, y Brent en 1950 cita una mortalidad de un 30-45%. En 1965 Hendon y Melick citan en la literatura mundial 60 casos y Osler en 1962 reporta en la literatura 100 casos.

Revisada la literatura colombiana, no se encuentra bibliografía sobre Addison y Embarazo, siendo éste el primer caso que se publica en nuestro medio, de esto se deduce lo difícil de sacar índices de frecuencia e incidencia de la enfermedad en nuestro medio (8, 11).

Para el manejo del caso tomamos las indicaciones de Osler (1962) (8) que aconseja terapéutica de cortisona entre 25-50 mg. por día y Doca más Cloruro de Sodio durante todo el pe-

ríodo del embarazo; teniendo en cuenta las complicaciones de una sobredosificación (11), nos limitamos a manejar a nuestra paciente con dosis de cortisona entre 5 y 10 mg. por día más 0.1 mg. de fluorocortisona tomando como parámetro los síntomas clínicos y su respuesta ante la medicación con los datos de laboratorio, lo cual nos permitió el manejo óptimo del estado clínico de nuestra paciente.

Los requerimientos de corticosteroides en el embarazo están discutidos pues unos investigadores han encontrado aumento en la excreción de los 17 ceto y 17 hidroxycorticosteroides al medirlos por el método de Zimmerman (Método que mide metabolitos de progesterona) y otros autores no los encuentran aumentados al medirlos por el método de Cloruro de Antimonio de Pincus (Verning 1946).

Huis in't Wild (1954) encontró con el método de Zimmerman que la excreción de los 17 cetoesteroides neutros tienen un ligero aumento en el embarazo durante el primer trimestre más que en el segundo trimestre; y el incremento encontrado en el tercer trimestre fue a base de pregnanolona, y 11 Cetoetiocholanona y 11 hidroxandrosteroona los cuales se cree son metabolitos de los c21 corticoides adicionales. Baylis (1) demuestra que este aumento se debe a hiperplasia de las glándulas suprarrenales maternas y no a que provengan del feto ni de la placenta. Otros autores consideran que el aumento de los 17 cetoesteroides a nivel materno proviene por la presencia de una proteína placentaria transportada de dichos metabolitos y que no los deja utilizar a nivel citoplasmático.

Basados en las indicaciones de Osler (8), para una mayor preparación de la paciente se decidió hacer la in-

ducción del trabajo de parto en la fecha a término esperando una vía natural dentro de los niveles de corticoides recomendados por dicho autor.

Ingerlev (1963) y Osler (1967) opinan que los recién nacidos de madres Addisonianas son de bajo peso y con cierto grado de postmadurez por la posible hipoglicemia dada en dichas enfermas en contraposición a los hijos de madres diabéticas que tienen mayor peso y menor tiempo de gestación (9). Rebatida esta teoría en 1971 por Hilden (6) quien no encuentra diferencia estadística significativa entre los períodos de gestación y promedios de peso en los recién nacidos.

El manejo del recién nacido, en contraposición al de Addison más diabetes Mellitus quienes presentan gran morbilidad (10) limita únicamente a observación ya que los hijos de madres tratadas con corticoides tienen tendencia a presentar mortinatos y síntomas de insuficiencia placentaria en lugar de síntomas correspondientes al de inhibición de la suprarrenal del neonato; por lo tanto Kevit (7) no justifica administrar profilácticamente esteroides a los hijos de mujeres tratadas con dichos medicamentos durante el embarazo, recomendando tan solo la dosificación en el neonato de glicemia, control de síntomas de hiponatremia e hiperpotasemia graves, vómito y deshidratación lo cual conlleva a un cuadro de colapso grave. Da como parámetros importantes la hipoglicemia recomendando como tratamiento inyección I.V. de glucosa al 10 o al 15% más cortisol en dosis de 20 a 30 mg. m2 de superficie en 24 horas o 2 mg. por kilogramo de peso, caad 8 horas durante varios días.

Sumario

Se publica el primer caso de Addison y Embarazo en la Literatura Colombiana, aconsejando el manejo del prenatal con dosis de 0.1 mg. de Fluorocortisona, y Prednisona a dosis mínimas, que mantengan asintomática a la paciente para prevenir sobredosificación medicamentosa. Esperar el parto por vía natural, premedicando a la paciente con carga de 200 mg. de Hidrocortisona por día dos días antes de la fecha de la inducción, con embarazo a término.

Observación del neonato sobre datos de hiperpotasemia, hiponatremia e hipoglicemia.

Summary

The first case of Addison and Pregnancy is published in Colombian literature with the advise on the handling of the prenatal with a dosage of 0.1 mg. of Fluorocortisone, and minimum dosages of Prednisone to maintain the patient asymptomatic to avoid over-dosages of medicines. Birth is awaited through natural means, pre-applying medicines to the patient with a charge of 200 mg. of hydrocortisone per day two days prior to fixing the date of an induction of a term birth.

Neonato was observed with regards to the data on hyperpotasemia, hyponatremia and hypoglycemia.

BIBLIOGRAFIA

- 1 BAGLIS, R.I.S. "Plasma 17 Hidroxicorticosteroid in Pregnancy". *Lancet* 1: 62, 1955.
- 2 BETANCOURT OSORIO, J. "R. C. M. 17 Cestosteroides. Importancia endocrinológica". *Ant. Med.* IV: 428, 1954.
- 3 CECIL, R. L. y LOEB, R. F. "Tratado de Medicina Interna". Interamericana, México, 1960, pág. 1381, 11a. Ed.
- 4 HARPER, H. A. "Review of Physiological Chemistry". Lange Medical Publications, California, 1957, pág. 328, 6a. Ed.
- 5 HARRISON, T. R. "Principles of Internal Medicine". McGraw Hill Book. New York. pág. 1612, 4a. Ed.
- 6 HILDEN, J. "On birth Weight and Gestation period infants born to mothers with Addison's Disease". *Dan Med. Bull.* XVIII: 62, 1971.
- 7 KLEVIT, H. D. "Tratamiento con corticosteroides en período neonatal". *Clin. Ped. N. A.* Noviembre, 1003, 1970.
- 8 OSLER, M. "Addison's disease and Pregnancy". *Act. Edn.* XLI: 67, 1962.
- 9 OSLER, M. "Pregnancy and endocrine disorders incidence and obstetrical consideration". *Act. Obs. Gynec. Scand. suppl.* 9: 46, 1967.
- 10 OSLER, M. y PEDERSEN, J. "Pregnancy in patient with Addison's disease and diabetes mellitus". *Act. End.* XLI: 79, 1972.
- 11 SING, M. M. "Pregnancy in Addison's disease". *Med. J.* 1: 503, 1957.
- 12 TORO, A. "Prueba de Robin-Keppler". *Ant. Med.* VI: 349, 1956.
- 13 WARRELD, D. W. y TAYLOR R. "Outcome for the fetus of mothers reciving prednisolone during pregnancy". *Lancet* 1: 117, 1968.