

Nuevas formulaciones de hidrocortisona en el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita

Anna Casteràs¹, Eduard Mogas²

¹Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

²Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Problemática actual

El tratamiento substitutivo con glucocorticoides (GC) en la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) forma clásica dista de ser ideal, reflejado en la disparidad de pautas, y en resultados bioquímicos y clínicos subóptimos.

En la infancia la mortalidad infantil en las formas clásicas medida a finales de los 90 en UK, reveló una tasa muy elevada¹, pero gracias los cribados neonatales y a la educación sobre las dosis de estrés de glucocorticoides, la mortalidad ha descendido drásticamente, siendo prácticamente nula². Sin embargo, a pesar de un ajuste de las dosis de GC en las últimas décadas, aun un número considerable pacientes tienen obesidad, hipertensión y desarrollan TART (*testicular adrenal rest tumor*)³.

En la cohorte inglesa de adultos con HSC la talla era menor que la población de referencia (-14 cm en hombres y -8 cm en mujeres de media), 41% presentaban obesidad, 46% hipercolesterolemia, 29% insulinoresistencia, 40% osteopenia y 7% osteoporosis. La percepción de salud estaba merma significativamente y la fertilidad reducida⁴. Se ha relacionado la menor calidad de vida en HSC con pautas de dexametasona o prednisona, mayor adiposidad e insulinoresistencia⁵.

La dosis de GC requerida está en línea con la producción diaria fisiológica de cortisol, que se estima

en aproximadamente unos 5,7-7,4 mg/m²/día, menor de lo calculado inicialmente. En HSC se han recomendado dosis mayores para suprimir el eje HT HF adrenal y controlar el exceso de andrógenos⁶.

A destacar que ninguna de las pautas actuales reproduce el ritmo circadiano fisiológico del cortisol⁷, que presenta un nadir hacia las 00:00 h y un aumento de cortisol desde las 2:00-4:00 h, con un pico hacia las 8:00 h, previo a despertar, seguido de un descenso durante el día⁸.

El GC recomendado en infancia y pubertad es la hidrocortisona (HC) que, por su vida media corta, no afectaría al crecimiento, en contraposición a prednisona o dexametasona⁹⁻¹¹. Actualmente la pauta de HC más recomendable es ajustada por superficie corporal y dividida en tres (o incluso cuatro) dosis^{12,13}, siendo habitualmente mayor cantidad matutina. La biodisponibilidad de HC oral es cercana al 90-95%, pero la vida media es corta en torno a 60-120 min. La HC tiene una permeabilidad alta en intestino delgado, principalmente mediada por difusión transcelular pasiva. La disolución de la HC en el lumen intestinal se considera el paso limitante de la absorción. Se recomienda tomar la HC previo a las comidas, dado que la ingesta retrasa el pico de absorción del fármaco. Para remedar el aumento de cortisol del amanecer y pico al despertar es aconsejable en la medida de lo posible adelantar la toma de la mañana, incluso hacia las 5:00 h.

En pediatría se requieren dosis bajas de HC (0,5-5 mg)¹⁴ y no existen en el mercado comprimidos con estas cantidades, por lo que se elaboran compuestos en farmacias a partir de los comprimidos de adultos machacados o soluciones de hidrocortisona. Estas preparaciones comportan un riesgo de variabilidad de dosis¹⁵. Un estudio llevado a cabo en Alema-

Correspondencia:

Anna Casteràs
Servicio de Endocrinología
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

nia analizó cápsulas de HC a dosis bajas, y demostró un contenido no uniforme en 21,4%¹⁶. En España existe un estudio con una formulación de hidrocortisona en solución a dosis de 1 mg/mL¹⁷. Expondremos los datos disponibles de Alkindi®, una nueva presentación de HC en gránulos a dosis bajas.

En el adulto no hay un consenso, existen variedad de pautas, incluyendo GC de vida media larga. Una encuesta en UK en 2010 mostró esta heterogeneidad (26% HC, 43% prednisolona, 19% dexametasona o 10% combinaciones). Asimismo, se evidenció que la pauta reversa, donde la dosis mayor de CG es vespertina, era una práctica común en adultos (41%)⁴. Sin embargo, no hay evidencia que este abordaje resulte en beneficio clínico¹⁸⁻²¹.

La infusión subcutánea continua de HC mimetizando el ritmo circadiano de cortisol se ha testado tanto en Addison²² como en HSC, donde ha demostrado que puede controlar ACTH y 17-OHP en pacientes de difícil manejo^{23,24}. Han sido estudios no controlados, con bajo número de pacientes, sin embargo, se reporta buena aceptación, y una reducción significativa de la dosis diaria de HC. Estos estudios han demostrado que es preciso conseguir una sustitución más fisiológica del cortisol²¹, y de forma más práctica con hidrocortisonas de liberación modificada. En el adulto está aprobado Plenadren® para insuficiencia adrenal, y Chronocort® se encuentra pendiente confirmar su beneficio en HSC.

Nuevas formulaciones de hidrocortisona

Alkindi®

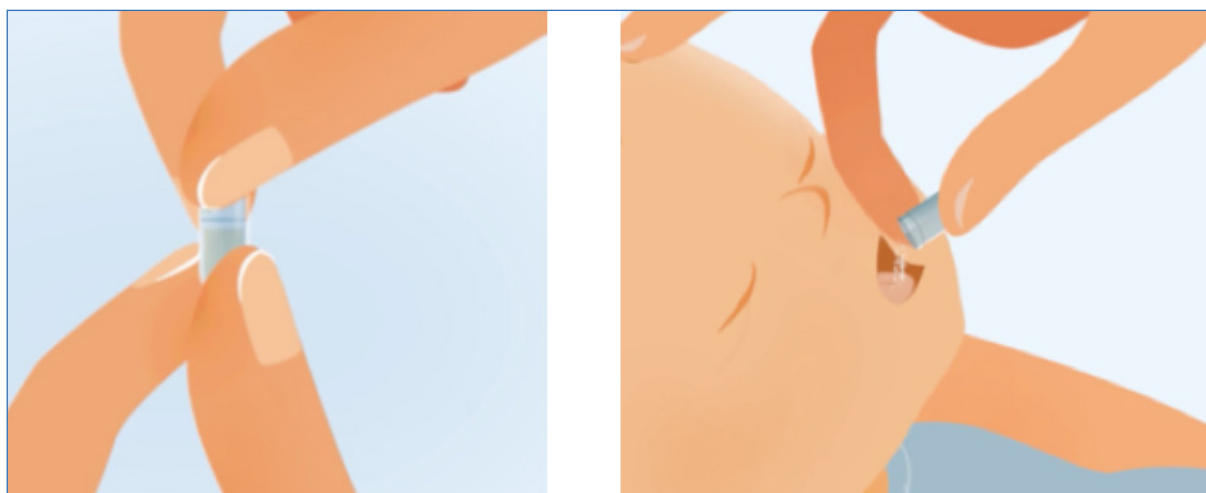
Recientemente se ha desarrollado un tipo de gránulos de Hidrocortisona por parte de Diurnal Ltd UK

para la administración en pediatría. Infacort® fue el nombre del producto en el programa de desarrollo, pasándose a denominar posteriormente Alkindi. Se trata de una formulación de HC en gránulos multi-particulados, contenidos en una cápsula de hidromelosa. La cápsula se abre y se administran los gránulos secos o mezclados con una cantidad pequeña de comida, directamente a la boca del neonato- niño (Figura 1), seguido de una bebida. Los gránulos son menores de 2 mm de diámetro, por lo que son seguros. Poseen unos excipientes aceptados para pediatría que enmascaran el gusto amargo de la HC. La caducidad del fármaco es mayor de dos años. Alkindi® se proporciona en cápsulas conteniendo dosis de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg y 5 mg de HC.

En el estudio de fase I publicado por Whitaker MJ en 2015 en se demostró buena tolerabilidad y palatabilidad, así como bioequivalencia respecto a los comprimidos de HC en voluntarios sanos adultos¹⁴. El estudio fase 3 abierto, no controlado, publicado por Neuman en 2018, avaló la correcta absorción, palatabilidad y seguridad de Alkindi® en 24 niños menores de 6 años²⁵. Se les proporcionó una dosis equivalente a lo que tomaban, y el aumento de cortisol a los 60 min fue de $575,8 \pm 299$ nmol/L, alcanzando niveles similares a sanos. Todos alcanzaron niveles de cortisol ≥ 150 nmol/L a la hora. A las 4 h, 41,7% tenían concentraciones de cortisol < 50 nmol/L y 8,7% ≥ 150 nmol/L. El 80% de los niños evaluables calificaron de muy buena o neutra la palatabilidad. El 95,5% de los padres y cuidadores prefirieron Alkindi.

Alkindi® se aprobó en Europa en 2018 a través de la ruta PUMA (*Pediatric Use Marketing Authorisation*). En UK y Alemania ya está disponible la prescripción. En España permanece en el momento actual en fase de valoración.

Figura 1. Alkindi®.



Hidrocortisona de liberación modificada

Chronocort®

Chronocort es una formulación de HC de liberación modificada que pretende replicar el ritmo circadiano del cortisol y suprimir el pico de ACTH nocturno que conlleva al exceso de andrógenos en HSC.

Inicialmente la empresa Phoqus pharmaceuticals, UK, diseñó un prototipo de HC con liberación retrasada y mantenida, ideado para la administración nocturna, que se testó en HSC²⁶, pero este proyecto no avanzó. Se retomó el proyecto con la compañía Diurnal Ltd, UK, mediante una tecnología basada en multiparticulados. Se trata de un núcleo inerte microcristalino cubierto de una capa de fármaco y luego recubierto de capas poliméricas que modifican la liberación del fármaco. Posee un recubrimiento entérico con umbral de pH 6,8, que permite poca disolución intestinal. El régimen de dos veces al día (10 mg a las 7:00 h y 20 mg a las 23:00 h) asemeja el ritmo fisiológico del cortisol.

En un estudio fase II se comparó Chronocort® vs tres dosis de HC en 16 pacientes con HSC y hubo una reducción de la dosis equivalente de HC, una menor androstendiona en 24 h, y una reducción de la 17OHP matutina²⁷. Se ha llevado a cabo un estudio fase III en Europa incluyendo a 122 pacientes adultos con HSC clásica, pendiente de publicación, pero comentaremos los datos preliminares disponibles.

Plenadren®

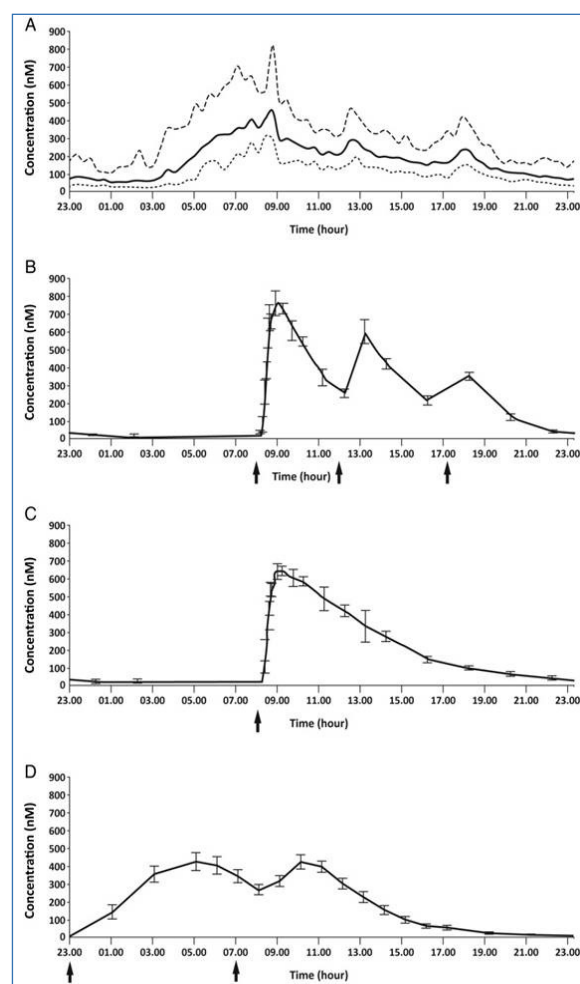
Plenadren, que se ha denominado también Duocort® (DuocortPharma adquirida por ViroPharma) es otra HC de liberación modificada, tipo dual, con una capa recubrimiento de liberación inmediata y un núcleo de liberación extendida, apto para el uso en una vez al día.

La farmacocinética de Plenadren® no va dirigida a bloquear el aumento de ACTH nocturno, por lo que inicialmente no se había estudiado en HSC. Actualmente consta en curso un ensayo fase 4 en HSC clásica (ver NCT03760835 en *ClinicalTrials.gov*).

En los estudios fase I se reportaron concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes a la media hora tras la dosis de 20 mg a primera hora de la mañana en ayunas²⁸. Un desayuno copioso retrasa la absorción de HC, aunque aumentaría la biodisponibilidad un 30%. Tras el pico inicial hay un descenso progresivo del cortisol a lo largo de 12 h, evitando los picos que se generan con las pautas de dosis múltiples de HC (Figura 2). La exposición total es un 19% en 24 h. La vida media de eliminación es de 3,5-4 h.

En 2012 Johannsson et al²⁹ publica un estudio con 64 Addison, de diseño cruzado de Plenadren® vs HC en tres dosis. Se demostraron beneficios en cuanto a peso, metabolismo glicémico, y tensión arterial. En el estudio de Isidori³⁰, 89 pacientes con ISR se aleatorizaron a tratamiento estándar vs Plenadren, mostrando a los 6 meses una reducción de peso significativo (- 4 kg). Además, con Plenadren® los perfiles celulares inmunológicos se acercaron a la normalidad³⁰. La seguridad se ha comprobado a largo plazo³¹, con tasas de enfermedades intercurrentes estables. Ante una situación de estrés se recomienda doblar o triplicar la dosis de mantenimiento, cada 8 h $\pm$ 2 h. La comodidad de la pauta es la preferida por los pacientes, y también las escalas de calidad de vida son favorables en algunos estudios.

Figura 2. Perfiles de cortisol con diferentes preparados de HC.



A. Cortisol en voluntarios sanos; B. Hidrocortisona 20-40 mg en pacientes con insuficiencia adrenal; C. Plenadren® 20-40mg en pacientes con insuficiencia adrenal; D. Chronocort® 20 mg a las 23:00 y 10 mg a las 7:00 h en pacientes con HSC. Las flechas representan la hora de la administración. Extraído de: Porter J, Blair J, Ross RJ. Arch Dis Child 2017;102:199-205.

Plenadrén está comercializado en algunos países europeos, y en España se puede gestionar como medicación extranjera en casos seleccionados. Se presenta en comprimidos de 5 mg y 20 mg. La dosis de mantenimiento habitual en adultos es de 20-30 mg/día.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

Referencias bibliográficas

1. Swerdlow AJ, Higgins CD, Brook CG, Dunger DB, Hindmarsh PC, Price DA, et al. Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study. *J Pediatr*. 1998;133(4):516-20.
2. Dörr HG, Wollmann HA, Hauffa BP, Woelfle J, German Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Mortality in children with classic congenital adrenal hyperplasia and 21-hydroxylase deficiency (CAH) in Germany. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):37.
3. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, et al. Clinical Characteristics of a Cohort of 244 Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4429-38.
4. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, et al. Health Status of Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cohort Study of 203 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5110-21.
5. Han TS, Krone N, Willis DS, Conway GS, Hahner S, Rees DA, et al. Quality of life in adults with congenital adrenal hyperplasia relates to glucocorticoid treatment, adiposity and insulin resistance: United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHA-SE). *Eur J Endocrinol*. 2013;168(6):887-93.
6. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9): 4133-60.
7. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(5):719-29.
8. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic- pituitary – adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3787-94.
9. Bonfig W, Dalla Pozza SB, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, Schwarz HP. Hydrocortisone Dosing during Puberty in Patients with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia: An Evidence-Based Recommendation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3882-8.
10. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Stikkelbroeck MML, Sweep FCGJ, Hermus ARMM. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(2):209-20.
11. Charmandari E, Brook CGD, Hindmarsh PC. Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty. *Eur J Endocrinol*. 2004;151 Suppl 3:U77-82.
12. Groves RW, Toms GC, Houghton BJ, Monson JP. Corticosteroid Replacement Therapy: Twice Or Thrice Daily? *J R Soc Med*. 1988;81(9):514-6.
13. Howlett TA. An Assessment of Optimal Hydrocortisone Replacement Therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(3):263-8.
14. Whitaker MJ, Spielmann S, Digweed D, Huatan H, Eckland D, Johnson TN, et al. Development and testing in healthy adults of oral hydrocortisone granules with taste masking for the treatment of neonates and infants with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1681-8.
15. Merke DP, Cho D, Calis KA, Keil MF, Chrousos GP. Hydrocortisone suspension and hydrocortisone tablets are not bioequivalent in the treatment of children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):441-5.
16. Neumann U, Burau D, Spielmann S, Whitaker MJ, Ross RJ, Kloft C, et al. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(2):239-42.
17. Santovena A, Llabre's M, Farina JB. Quality control and physical and chemical stability of hydrocortisone oral suspension: an interlaboratory study. *Int J Pharm Compd*. 2010;14(5):430-5.
18. Charmandari E, Matthews DR, Johnston A, Brook CGD, Hindmarsh PC. Serum Cortisol and 17-Hydroxyprogesterone Interrelation in Clas-

- sis 21-Hydroxylase Deficiency: Is Current Replacement Therapy Satisfactory? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4679-85. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7972>.
19. Peacey SR, Guo C-Y, Robinson AM, Price A, Giles MA, Eastell R, et al. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46(3):255-61.
20. German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y, Koren I, Pillar G, Hochberg Z. Control of Childhood Congenital Adrenal Hyperplasia and Sleep Activity and Quality with Morning or Evening Glucocorticoid Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4707-10.
21. Crown A, Lightman S. Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(5):483-92.
22. Løvås K, Husebye ES. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(1):109-12.
23. Bryan SM, Honour JW, Hindmarsh PC. Management of Altered Hydrocortisone Pharmacokinetics in a Boy with Congenital Adrenal Hyperplasia Using a Continuous Subcutaneous Hydrocortisone Infusion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3477-80.
24. Merza Z, Rostami-Hodjegan A, Memmott A, Doane A, Ibbotson V, Newell-Price J, et al. Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(1):45-50.
25. Neumann U, Whitaker MJ, Wiegand S, Krude H, Porter J, Davies M, et al. Absorption and tolerability of taste-masked hydrocortisone granules in neonates, infants and children under 6 years of age with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(1):21-9.
26. Verma S, VanRyzin C, Sinaii N, Kim MS, Nieman LK, Ravindran S, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended-release hydrocortisone (Chronocort TM) vs. conventional hydrocortisone (Cortef TM) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(4):441-7.
27. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, Whitaker MJ, Daley L-A, Digweed D, et al. A Phase 2 Study of Chronocort, a Modified-Release Formulation of Hydrocortisone, in the Treatment of Adults with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1137-45.
28. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, Lennernas H, Hedner T, Skrtic S. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):119-30.
29. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, et al. Improved Cortisol Exposure-Time Profile and Outcome in Patients with Adrenal Insufficiency: A Prospective Randomized Trial of a Novel Hydrocortisone Dual-Release Formulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):473-81.
30. Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, Simeoli C, Fiore D, Hasenmajer V, et al. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(3):173-85.
31. Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, Engström BE, et al. Long-term safety of once-daily, dual-release hydrocortisone in patients with adrenal insufficiency: a phase 3b, open-label, extension study. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(6):715-25.