

Insuficiencia suprarrenal por everolimus: a propósito de un caso clínico

Jorge Andrés Hernández Navas^{ID1,a}; Juan Sebastián Therán León^{ID1,b}; Luis Andrés Dulcey Sarmiento^{ID2,c}; Jaime Alberto Gómez Ayala^{ID3,d}; Valentina Ochoa Castellanos^{ID1,d}

1 Universidad de Santander, Facultad de Medicina. Bucaramanga, Colombia.

2 Universidad de los Andes. Mérida, Venezuela.

3 Universidad Autónoma de Bucaramanga. Colombia.

^a Médico interno; ^b residente de Medicina Familiar; ^c médico especialista en medicina interna, fellowship in angiology and vascular medicine de la European Independent Foundation; ^d médico especialista en medicina interna, estudiante de pregrado de Fonoaudiología.

RESUMEN

La insuficiencia suprarrenal secundaria, aunque poco común, representa una complicación seria en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de mTOR, como el everolimus. Este medicamento se utiliza comúnmente en la prevención del rechazo en trasplantes de órganos y en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, pero su impacto en la función suprarrenal no siempre es evidente. En el caso presentado, un hombre de 74 años con antecedentes de trasplante hepático y diabetes *mellitus* tipo 2 asistió a su control médico rutinario sin manifestar síntomas relacionados con la insuficiencia suprarrenal. A pesar de su estado asintomático, el equipo médico decidió investigar la función suprarrenal, dada la duración del tratamiento con everolimus. Las pruebas diagnósticas incluyeron la medición de cortisol en orina de 24 horas, la cual reveló niveles bajos, confirmando así la insuficiencia suprarrenal. Este hallazgo es significativo, ya que la insuficiencia suprarrenal puede llevar a crisis adrenal que, si no se maneja adecuadamente, puede ser potencialmente mortal. Este caso destaca la importancia de la vigilancia endocrina en pacientes inmunosuprimidos, donde la ausencia de síntomas no debe llevar a la complacencia. Un enfoque proactivo para evaluar la función suprarrenal es esencial para identificar complicaciones antes de que se conviertan en emergencias. La detección temprana y el tratamiento adecuado de la insuficiencia suprarrenal pueden mejorar significativamente los resultados clínicos y la calidad de vida de estos pacientes. Por lo tanto, se recomienda que los médicos estén alertas a los riesgos asociados con el uso de inhibidores de mTOR y realicen una evaluación regular de la función adrenal en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Endocrinología; Everolimus; Inmunosupresores; Trasplante Hepático (Fuente: DeCS BIREME).

Adrenal insufficiency due to everolimus: a case report

ABSTRACT

Although rare, secondary adrenal insufficiency represents a serious complication in patients receiving treatment with mTOR inhibitors, such as everolimus. This drug is commonly used to prevent organ transplant rejection and to treat certain cancer types, but its impact on adrenal function is not always apparent. In the case presented, a 74-year-old man with a history of liver transplant and type 2 diabetes mellitus attended his routine medical check-up with no symptoms related to adrenal insufficiency. Despite his asymptomatic state, the medical team decided to study adrenal function because of the prolonged duration of everolimus treatment. The diagnostic tests included the measurement of 24-hour urine cortisol, which revealed low cortisol levels, thus confirming adrenal insufficiency. This finding is significant, as adrenal insufficiency can result in adrenal crises that, if not properly managed, can be potentially fatal. This case highlights the importance of endocrine surveillance in immunosuppressed patients, where the absence of symptoms should not lead to complacency. A proactive approach to evaluating adrenal function is crucial for identifying complications before they become emergencies. Early detection and appropriate treatment of adrenal insufficiency can significantly improve clinical outcomes and the quality of life for these patients. Therefore, it is recommended that physicians remain vigilant to the risks associated with the use of mTOR inhibitors and conduct regular adrenal function evaluations in this patient group.

Keywords: Endocrinology; Everolimus; Immunosuppressive Agents; Liver Transplantation (Source: MeSH NLM).

Correspondencia:

Jorge Andrés Hernández Navas

Jorgeandreshernandez2017@gmail.com

Recibido: 9/10/2024

Evaluated: 21/10/2024

Aprobado: 4/11/2024



Esta obra tiene licencia de Creative Commons. Artículo en acceso abierto. Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Copyright © 2025, Revista Horizonte Médico (Lima). Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia suprarrenal (IS) se caracteriza por la incapacidad de las glándulas adrenales para producir cantidades suficientes de hormonas esenciales, como el cortisol. Aunque las causas más comunes son autoinmunes o infecciosas, algunos tratamientos farmacológicos, como los inmunosupresores, han emergido como factores relevantes en casos de insuficiencia suprarrenal secundaria. Everolimus, un inhibidor de mTOR, se usa para prevenir el rechazo de órganos trasplantados y tratar algunos tipos de cáncer como lo son el de mama avanzado, renal avanzado, astrocitomas subependimarios de células gigantes, tumores neuroendocrinos y carcinoma hepatocelular, pero se ha asociado con efectos adversos endocrinos, incluyendo la disfunción suprarrenal ⁽¹⁻⁵⁾.

A pesar de la creciente conciencia sobre los efectos adversos asociados con los inmunosupresores, la insuficiencia suprarrenal sigue siendo una entidad poco reconocida en la práctica clínica diaria, a menudo diagnosticada de manera tardía debido a la falta de síntomas evidentes. Este fenómeno no solo subraya la complejidad del manejo de pacientes con múltiples comorbilidades, sino que también resalta la importancia de una vigilancia endocrina proactiva en pacientes en tratamiento prolongado con estos medicamentos. La escasez de guías específicas y protocolos estandarizados para el monitoreo de efectos adversos endocrinos agrava esta situación, dejando un vacío en la atención integral del paciente ⁽⁶⁻⁸⁾.

Este artículo presenta un caso clínico de un paciente asintomático de 74 años con insuficiencia suprarrenal secundaria inducida por everolimus, destacando la necesidad de un enfoque preventivo en la evaluación de la función suprarrenal. Al analizar este caso, se explorarán las implicaciones clínicas de la insuficiencia suprarrenal en el contexto de la terapia inmunosupresora, así como estrategias para su identificación y manejo oportuno. A través de esta discusión, se busca no solo aumentar la conciencia sobre esta complicación, sino también fomentar una mayor educación y preparación entre los profesionales de la salud, asegurando que incluso en ausencia de síntomas, los pacientes reciban la atención que necesitan para prevenir consecuencias potencialmente graves.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 74 años, mestizo, de ocupación sacerdote. Presenta antecedentes de trasplante de hígado por cirrosis hepática en 2014 manejado con everolimus 1 mg/24 h (preescrito como parte del manejo postrasplante), diabetes *mellitus* tipo 2 en manejo con empaglifozina y linagliptina, insuficiencia renal crónica (estadio 3a) diagnosticada en 2014 (con creatinina en 1,19 mg/dl y filtrado glomerular estimado en 5981 ml/min/1,73 m²), dislipidemia mixta con LDL en 108 mg/dl e hipertrofia prostática benigna.

Durante una consulta de control en el 2024 con un mes de evolución, el paciente se encontraba asintomático y en buen estado general. Los signos vitales eran normales, con

frecuencia cardíaca de 77 latidos por minuto, presión arterial de 110/70 mmHg y saturación de oxígeno al 98 %. No se encontraron hallazgos relevantes al examen físico.

En esta consulta surgió la sospecha de insuficiencia suprarrenal secundaria al uso prolongado de everolimus, un inmunosupresor conocido por sus efectos adversos a la función endocrina. A pesar de que el paciente no presentaba síntomas típicos, se solicitó un perfil de cortisol urinario en 24 horas (con resultado de 0,2 µg/24 h) y perfil tiroideo (Tsh y T4 libre), cuyos resultados fueron normales. El uso de la escala de Naranjo indicó una alta probabilidad de que la insuficiencia suprarrenal fuera inducida por el tratamiento con everolimus, administrado de forma continua durante los últimos diez años. El principal desafío diagnóstico fue la ausencia de síntomas claros, lo que subrayó la importancia de la vigilancia endocrina en pacientes bajo inmunosupresión prolongada. Tras los resultados, se decidió mantener el tratamiento con everolimus, dada su relevancia en la prevención del rechazo de injerto hepático. Se recomendó el monitoreo regular de los niveles de cortisol y la función tiroidea, para evaluar si en algún momento era necesario considerar la intervención. Además, se continuó con los medicamentos para las comorbilidades metabólicas.

El paciente mostró buena adherencia al tratamiento inmunosupresor y a los medicamentos para sus enfermedades crónicas, siguiendo las indicaciones médicas. No se registraron efectos adversos graves derivados del uso del inmunosupresor, más allá de la sospecha de insuficiencia suprarrenal inducida por everolimus, un efecto raro, pero clínicamente relevante. Tampoco se identificaron complicaciones adicionales durante el seguimiento. En controles posteriores, el paciente continuó estable, sin presentar síntomas asociados a disfunción suprarrenal ni alteraciones metabólicas relevantes, confirmando la efectividad del manejo preventivo y la adherencia terapéutica.

El manejo de este caso asintomático de insuficiencia suprarrenal inducida por everolimus resalta una fortaleza clave: la capacidad del equipo médico para identificar un efecto adverso potencialmente grave, a pesar de la ausencia de síntomas clínicos evidentes. La detección de esta condición en un paciente sin manifestaciones clínicas constituye un reto diagnóstico, pero también pone de relieve la importancia de un enfoque preventivo basado en el conocimiento del perfil de seguridad de los inmunosupresores. Sin embargo, una de las limitaciones en este manejo fue la falta de un monitoreo endocrino proactivo desde el inicio del tratamiento. Un control más temprano podría haber permitido la identificación de la disfunción suprarrenal antes de que fuera detectada mediante las evaluaciones bioquímicas rutinarias.

DISCUSIÓN

La literatura médica documenta la insuficiencia suprarrenal secundaria como un efecto adverso raro, pero posible en pacientes tratados con inhibidores de mTOR. Estudios aislados sugieren que estos fármacos pueden alterar el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, lo que provoca una disminución en la producción de cortisol. Sin embargo, los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante largos periodos, como fue el caso en este reporte. La evaluación preventiva de los niveles de cortisol urinario, junto con la aplicación de la escala de Naranjo, permitió establecer una conexión clara entre el uso prolongado de everolimus y la insuficiencia suprarrenal. Esta asociación fue posible a pesar de la falta de signos clínicos, destacando la importancia de herramientas que evalúan la probabilidad de causalidad entre fármacos y eventos adversos ⁽⁹⁻¹²⁾.

El principal desafío en este caso fue la falta de signos clínicos evidentes que sugirieran insuficiencia suprarrenal. Apesar de ello, el conocimiento del equipo médico sobre los efectos adversos de everolimus permitió sospechar y diagnosticar esta disfunción de manera oportuna, apoyándose en herramientas como la escala de Naranjo, que reveló una alta probabilidad de causalidad entre el fármaco y la disfunción endocrina. La evaluación preventiva del cortisol urinario también fue determinante para confirmar la insuficiencia suprarrenal subclínica. Este enfoque destaca la relevancia del monitoreo activo en lugar de esperar la aparición de síntomas, especialmente en pacientes bajo tratamientos prolongados ⁽¹³⁻¹⁷⁾.

Desde una perspectiva terapéutica, este caso demuestra que la simple continuidad del tratamiento inmunosupresor sin ajustes podría poner en riesgo la salud del paciente si no se implementan estrategias de vigilancia específicas. La revisión de la literatura respalda la necesidad de realizar controles endocrinos periódicos en pacientes tratados con inhibidores de mTOR. Por tanto, se recomienda que los pacientes bajo inmunosupresión prolongada se sometan a evaluaciones del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal cada tres a seis meses, independientemente de la presencia de síntomas, para detectar precozmente la insuficiencia subclínica. Además, se podría considerar el inicio preventivo de glucocorticoides en dosis bajas si se confirma la insuficiencia suprarrenal leve, especialmente en situaciones de mayor demanda de cortisol, como infecciones o intervenciones quirúrgicas ⁽¹⁷⁾.

Otra enseñanza valiosa es la importancia de la educación continua del personal de salud sobre los posibles efectos adversos endocrinos del everolimus y otros inmunosupresores. Incluir un protocolo estandarizado de evaluación endocrina desde el inicio del tratamiento podría minimizar los riesgos y mejorar la seguridad del paciente. Asimismo, una mayor colaboración entre los especialistas en trasplante, endocrinología y medicina interna permitirá una gestión más integral del paciente, asegurando que cada miembro del equipo esté alerta ante posibles complicaciones ⁽¹⁸⁾.

En cuanto al seguimiento, la intervención preventiva realizada en este caso fue acertada, ya que, aunque no se suspendió el tratamiento con everolimus para evitar el riesgo de rechazo del injerto, se reforzó la vigilancia endocrina. Esto refleja la importancia de un enfoque multidisciplinario que priorice la prevención sin comprometer los objetivos principales del tratamiento. Además, esta experiencia sugiere que la incorporación de guías específicas para el monitoreo de efectos endocrinos podría facilitar la detección oportuna en futuros casos ⁽¹⁸⁻²¹⁾.

En conclusión, este caso subraya la necesidad de un enfoque proactivo en la detección y manejo de complicaciones endocrinas en pacientes bajo inmunosupresión prolongada. La vigilancia endocrina regular y la evaluación multidisciplinaria garantizan la seguridad del paciente, incluso en ausencia de síntomas. El uso de herramientas diagnósticas, como la escala de Naranjo, permite establecer relaciones causales claras, facilitando decisiones terapéuticas informadas. Finalmente, la experiencia adquirida refuerza la importancia de combinar prevención y seguimiento continuo para optimizar los resultados clínicos y mejorar la calidad de vida del paciente.

Contribución de autoría: JAHN participó en la conceptualización del caso, el diseño del estudio, la recolección de datos y la redacción inicial del manuscrito, además, supervisó la revisión crítica del contenido y realizó la revisión final del documento. JSTL contribuyó en la recopilación de la historia clínica del paciente y la revisión de la literatura médica pertinente, asimismo, ayudó en la interpretación de los hallazgos diagnósticos y proporcionó aportes significativos en la discusión del caso. LADS participó en el análisis clínico del paciente y en la identificación de las implicaciones de los resultados, también colaboró en la redacción de la sección de discusión y en la revisión del contenido relacionado con el manejo del caso. JAGA contribuyó a la revisión crítica del manuscrito, proporcionando orientación en la metodología y análisis de datos, y ayudó en la preparación del documento para su presentación y publicación. VOC asistió en la investigación bibliográfica y en la revisión del caso, asegurando que la información presentada fuera relevante y actualizada, y participó en la revisión final del documento y en la verificación de la precisión de los datos clínicos.

Fuentes de financiamiento: Los autores financiaron este artículo.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gui Z, Suo C, Tao J, Wang Z, Zheng M, Fei S, et al. Everolimus alleviates renal allograft interstitial fibrosis by inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition not only via inducing autophagy but also via stabilizing IκB-α. *Front Immunol* [Internet]. 2022;12:753412.

2. Ha SH, Park JH, Jang HR, Huh W, Lim HY, Kim YG, et al. Increased risk of everolimus-associated acute kidney injury in cancer patients with impaired kidney function. *BMC Cancer* [Internet]. 2014;14(1):906.
3. Pascual J, Marcén R, Ortuño J. Clinical experience with everolimus (Certican): optimizing dose and tolerability. *Transplantation* [Internet]. 2005;79(9 Suppl):S80-4.
4. Pascual J, Diekmann F, Fernández-Rivera C, Gómez-Marqués G, Gutiérrez-Dalmau A, Pérez-Sáez MJ, et al. Recomendaciones para el uso de everolimus en trasplante renal de novo: falsas creencias, mitos y realidades. *Nefrología* [Internet]. 2017;37(3):253-66.
5. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(36):4073-126.
6. Mesa-Ramírez L, Gómez-Vega J, Pino-Escobar J, Rivera L, Manzi-Tarapues E, Posada-Chávez J, et al. Resultados clínicos en receptores de trasplante renal posterior a la conversión a ImTOR. *Rev Colomb Nefrol* [Internet]. 2018;5(1):26-35.
7. Patel SM, Kang YM, Im K, Neuen BL, Anker SD, Bhatt DL, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Major Adverse Cardiovascular Outcomes: A SMART-C Collaborative Meta-Analysis. *Circulation* [Internet]. 2024;149(23):1789-801.
8. Berger SP, Sommerer C, Witzke O, Tedesco H, Chadban S, Mulgaonkar S, et al. Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the TRANSFORM study. *Am J Transplant* [Internet]. 2019;19(11):3018-34.
9. Moura FA, Berg DD, Bellavia A, Dwyer JP, Mosenzon O, Scirica BM, et al. Risk assessment of kidney disease progression and efficacy of SGLT2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2023;46(10):1807-15.
10. Tedesco-Silva H, Saliba F, Barten MJ, De Simone P, Potena L, Gottlieb J, et al. An overview of the efficacy and safety of everolimus in adult solid organ transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)* [Internet]. 2022;36(1):100655.
11. Imamura R, Tanaka R, Taniguchi A, Nakazawa S, Kato T, Yamanaka K, et al. Everolimus reduces cancer incidence and improves patient and graft survival rates after kidney transplantation: a multi-center study. *J Clin Med* [Internet]. 2022;11(1):249.
12. Arena C, Bizzoca ME, Caponio VCA, Troiano G, Zhurakivska K, Leuci S, et al. Everolimus therapy and side-effects: A systematic review and meta-analysis. *Int J Oncol* [Internet]. 2021;59(1):54.
13. Paplomata E, Zelnak A, O'Regan R. Everolimus: side effect profile and management of toxicities in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2013;140(3):453-62.
14. Aapro M, Andre F, Blackwell K, Calvo E, Jahanzeb M, Papazisis K, et al. Adverse event management in patients with advanced cancer receiving oral everolimus: focus on breast cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2014;25(4):763-73.
15. Baughman RP, Meyer KC, Nathanson I, Angel L, Bhorade SM, Chan KM, et al. Monitoring of nonsteroidal immunosuppressive drugs in patients with lung disease and lung transplant recipients: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [Internet]. 2012;142(5):e115-e1115.
16. Arena C, Troiano G, Zhurakivska K, Nocini R, Lo Muzio L. Stomatitis and everolimus: a review of current literature on 8,201 patients. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2019;12:9669-83.
17. Rugo HS, Hortobagyi GN, Yao J, Pavel M, Ravaud A, Franz D, et al. Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy. *Ann Oncol* [Internet]. 2016;27(3):519-25.
18. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016;34(25):3069-103.
19. Nozawa M, Ohzeki T, Tamada S, Hongo F, Anai S, Fujimoto K, et al. Differences in adverse event profiles between everolimus and temsirolimus and the risk factors for non-infectious pneumonitis in advanced renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2015;20(4):790-5.
20. Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of fatigue and hepatic and metabolic toxicities in patients with solid tumors treated with everolimus: a meta-analysis. *Future Oncol* [Internet]. 2015;11(1):79-90.
21. Gau SY, Chen SL, Chang CS, Tsao TF, Tsai JD. Adverse events of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex treated for renal angiomyolipoma/subependymal giant cell astrocytoma. *Int J Med Sci* [Internet]. 2023;20(10):1358-62.