

## CRISIS ADRENAL ASOCIADA AL USO DE MODAFINILO

BRENDA M. AQUINOS<sup>1</sup>, JULIA GARCÍA ARABEHETY<sup>1</sup>, TERESA M. CANTEROS<sup>1</sup>,  
VALERIA DE MIGUEL<sup>1</sup>, PAULA SCIBONA<sup>2</sup>, PATRICIA FAINSTEIN-DAY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, <sup>2</sup>Sección de Farmacología Clínica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

**Resumen** La crisis adrenal es la forma más extrema de presentación de la insuficiencia adrenal y representa una urgencia endocrinológica que llega a poner en riesgo la vida. Esta situación puede ser desencadenada por diferentes causas, entre las cuales se incluye el uso de fármacos inductores del CYP3A4, que aceleran la depuración de la hidrocortisona. Describimos el caso de una mujer de 85 años, con antecedentes de insuficiencia adrenal secundaria y enfermedad renal crónica, que presentó síntomas compatibles con crisis adrenal (astenia, adinamia, hiponatremia grave con síntomas neurológicos e hipotensión arterial) luego de nueve días del inicio de tratamiento con modafinilo. El cuadro clínico mejoró rápidamente con la suspensión del modafinilo y la administración de hidrocortisona endovenosa. Luego de descartar las posibles causas desencadenantes (infecciosas, isquémicas, tromboembolismo pulmonar y omisión en la toma de hidrocortisona), se interpretó que el modafinilo precipitó los síntomas de insuficiencia adrenal al aumentar la depuración del corticoide. El modafinilo tiene la capacidad de inducir la actividad del CYP3A4 y, en consecuencia, disminuir la biodisponibilidad de la hidrocortisona. Recalamos la necesidad de ajustar la dosis de reemplazo de corticoides en sujetos que reciben fármacos inductores del metabolismo.

**Palabras clave:** insuficiencia adrenal, hiponatremia, hidrocortisona, citocromo P450, armodafinilo, síndrome de Sheehan

**Abstract** *Adrenal crisis associated with modafinil use.* Adrenal crisis is the most extreme presentation form of adrenal insufficiency and represents a life-threatening endocrinological emergency. This situation can be triggered by different causes including the use of CYP3A4-inducing drugs, which accelerate hydrocortisone clearance. We describe the case of an 85-year-old woman with secondary adrenal insufficiency and chronic renal disease, who presented symptoms compatible with adrenal crisis (asthenia, adynamia, severe hyponatremia associated with neurological symptoms and hypotension) nine days after the start of modafinil treatment. The clinical picture improved rapidly with the suspension of modafinil and the administration of intravenous hydrocortisone. After ruling out the possible triggering causes (infectious, ischemic, pulmonary thromboembolism and failure to take hydrocortisone), it was interpreted that modafinil precipitated the symptoms of adrenal insufficiency by increasing the steroid clearance. Modafinil has the ability to induce the activity of CYP3A4 and consequently decrease the bioavailability of hydrocortisone. We emphasize the need to adjust steroid dose replacement in subjects receiving metabolism-inducing drugs.

**Key words:** adrenal insufficiency, hyponatremia, hydrocortisone, cytochrome P450, armodafinil, Sheehan's syndrome

Las crisis adrenales se pueden desencadenar en pacientes con insuficiencia adrenal de cualquier causa ante situaciones estresantes que aumentan el requerimiento de los glucocorticoides. La crisis adrenal es una emergencia endocrinológica que pone en riesgo la vida, y contribuye a la mayor mortalidad de aquellos con insu-

ficiencia adrenal<sup>1</sup>. Distintos estudios en pacientes con insuficiencia adrenal crónica que reciben terapia sustitutiva con glucocorticoides demostraron una incidencia de crisis adrenal de 5-10/100 por año, con una tasa de mortalidad de 0.5/100 por año<sup>1</sup>.

Las situaciones precipitantes incluyen infecciones, cirugías, traumatismos, y el uso de fármacos que aceleran el metabolismo de la hidrocortisona. Estos fármacos estimulan la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP450) a través de las cuales se metaboliza esta droga<sup>1-3</sup>. El CYP450 es un grupo de isoenzimas (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP1A2) involucradas en la fase 1 de la biotransformación hepática de diversas

Recibido: 5-IV-2021

Aceptado: 10-VI-2021

**Dirección postal:** Brenda M. Aquinos, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina.

e-mail: [brenda.aquinos@hospitalitaliano.org.ar](mailto:brenda.aquinos@hospitalitaliano.org.ar)

drogas. Está descrito en la literatura que la inhibición e inducción de isoenzimas CYP causadas por distintos fármacos pueden resultar en interacciones farmacológicas relevantes<sup>4</sup>.

El modafinilo es un fármaco promotor del estado de vigilia que se indica para el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva. Este tipo de somnolencia suele producirse por alteraciones en el sueño ocasionadas por síndrome de apneas del sueño, jornadas laborales nocturnas, síndrome de piernas inquietas y narcolepsia. En los últimos años también ha tomado auge su uso para el tratamiento de la fatiga asociada con depresión o cáncer<sup>5</sup>. El modafinilo tiene la propiedad de ser un inductor moderado de la isoenzima CYP3A4, por lo que podría acelerar el metabolismo de drogas administradas en forma concomitante que sean sustratos del mismo, como la hidrocortisona, disminuyendo su concentración plasmática. Estas interacciones farmacológicas son importantes en la práctica clínica, ya que los pacientes pueden presentar síntomas de insuficiencia adrenal a pesar de tener un reemplazo considerado adecuado<sup>2, 4, 6</sup>.

Presentamos el caso de una mujer con insuficiencia adrenal tratada con hidrocortisona que presentó una crisis adrenal asociada a la administración de modafinilo.

### Caso clínico

Mujer de 85 años, con antecedente de insuficiencia adrenal crónica, consultó a la guardia por cuadro de astenia y adinamia con 96 horas de evolución. Como antecedentes personales presentaba síndrome de Sheehan diagnosticado en 1984 con hipopituitarismo: insuficiencia adrenal e hipotiroidismo, síndrome depresivo mayor y enfermedad renal crónica (depuración de creatinina 34 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). La medicación habitual incluía hidrocortisona 10 mg/día y levotiroxina 50 µg/día.

Nueve días antes había iniciado tratamiento con modafinilo 100 mg/día por cuadro de apatía.

En la evaluación inicial los signos vitales fueron: tensión arterial 100/60 mmHg, frecuencia cardiaca 91 latidos por minuto, saturación de oxígeno 96% al aire ambiente, y afebril. En el examen físico: vigil, desorientada en tiempo, sin signos de foco neurológico y sin signos meníngeos. El resto del examen físico sin hallazgos relevantes. En el laboratorio se constató hiponatremia de 117 mEq/l por lo que se decidió su internación para diagnóstico y tratamiento. A las pocas horas del ingreso presentó episodio de hipotensión con un registro de tensión arterial sistólica de 60 mm Hg asociado a dolor precordial atípico y deterioro del sensorio. Se descartó origen coronario (electrocardiograma sin cambios isquémicos y troponina T elevada en contexto de enfermedad renal crónica sin curva en ascenso) y tromboembolismo pulmonar con angiotomografía. La resonancia magnética de encéfalo mostró ausencia de restricciones en la difusión, y el electroencefalograma lentificación leve de la actividad cerebral en forma generalizada, compatible con encefalopatía de origen metabólico.

Los datos bioquímicos al ingreso (Tabla 1) se interpretaron como hiponatremia grave con natriuresis en orina al azar normal (40 mEq/l, valores de referencia: 17-136) secundaria a insuficiencia adrenal. Por criterio clínico se desestimaron causas infecciosas y omisión en la toma de la hidrocortisona. La causa de la crisis adrenal se sospechó asociada al uso de modafinilo por el estímulo del citocromo P450 con el aumento en el metabolismo de la hidrocortisona, por lo que se suspendió el modafinilo y se indicó hidratación endovenosa con 500 ml de solución fisiológica 0.9% a 166 ml/h y 100 mg de hidrocortisona en bolo endovenoso por única vez.

Con el tratamiento instaurado la paciente evolucionó luego de 6 horas con mejoría del cuadro clínico y normalización de la natremia. Fue dada de alta con hidrocortisona 30 mg por día. En seguimiento ambulatorio al año de la internación presenta buena evolución clínica.

### Discusión

Las principales vías de metabolismo del cortisol comprenden la conversión de cortisol en cortisona por la enzima

TABLA 1.— Datos de laboratorio al ingreso y al egreso hospitalario

	Ingreso	Egreso
Hematocrito (37-47%)	34.8	34.8
Glóbulos blancos (5000-10 000/mm <sup>3</sup> )	11 669	9586
Glucemia (70-110 mg/dl)	83	79
Urea (20-50 mg/dl)	43	49
Creatinina (0.5-1.2 mg/dl)	1.32	1.54
Sodio (135- 145 mEq/l)	117	132
Potasio (3.5-5 mEq/l)	4.3	4.1
pH venoso (7.30-7.40)	7.36	7.37
Bicarbonato venoso (21-27 mEq/l)	24.7	22.9
Osmolalidad plasmática (280-295 mOsm/Kg H <sub>2</sub> O)	253	—
T4 total (4.9-11.7 µg/dl)	8.2	—
T4 libre (0.7-1.5 µg/dl)	1.3	—
Troponina T (menor de 15 pg/ml)	59.7	45.4

11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, reducción por la 5-alfa-reductasa o 5-beta-reductasa para producir 5-alfa y 5-beta-tetrahydrocortisol, respectivamente; y la 6-beta-hidroxilación catalizada por el CYP3A4 a 6-beta-hidroxycortisol (6-beta-OHC). Estos procesos se desarrollan esencialmente en el hígado, pero también en las glándulas suprarrenales, riñón y placenta. El 6-beta-OHC se excreta en orina, representando el 1% de los metabolitos de cortisol en orina, y se utiliza como marcador de la inducción de la actividad de CYP3A4<sup>2, 7</sup>.

El CYP450 es un grupo de enzimas involucradas en la fase 1 de la biotransformación hepática del 90% de los fármacos de uso clínico<sup>4</sup>. El CYP3A es la subfamilia más abundante, representa el 30-40% del contenido total y se encuentra expresada en hígado e intestino delgado. Consta de al menos tres isoformas: CYP3A4, CYP3A5 y CYP3A7<sup>7</sup>. Existen fármacos que en su interacción con las diferentes isoenzimas del CYP450 pueden generar 2 tipos de respuesta: inhibición o inducción enzimática<sup>2, 9</sup>.

La inhibición de las isoenzimas CYP450 genera una disminución en el metabolismo de diversas drogas, con mayor concentración en el plasma y riesgo de efectos tóxicos. La inhibición puede ser reversible o irreversible. El modafinilo, por ejemplo, inhibe la actividad de la isoenzima CYP2C9, por lo que, al administrarse en forma combinada con warfarina, antiinflamatorios no esteroides, o antagonistas del receptor de angiotensina, puede aumentar la vida media y prolongar la acción de estos fármacos<sup>2, 9</sup>.

La inducción consiste en un aumento absoluto del número de enzimas y de la actividad catalítica, con aumento del metabolismo y reducción en la concentración del fármaco que es sustrato de las mismas, como es el caso de los glucocorticoides. En la mayoría de los casos, esto se expresa clínicamente con la disminución de los efectos farmacológicos<sup>4, 9, 10</sup>. Generalmente se necesitan varios días para el desarrollo de interacciones farmacológicas entre el inductor y el sustrato de CYP3A4, ya que la inducción implica la transcripción de genes y posterior síntesis de las enzimas del CYP450<sup>4</sup>. La alteración farmacocinética máxima se produce en promedio entre una a dos semanas después del inicio del tratamiento con el fármaco inductor<sup>2</sup>, esto es dependiente de la dosis administrada y puede afectarse por insuficiencia renal. Con rifampicina, por ejemplo, se ha observado aumento de la excreción de 6-beta-OHC con solo 24-48 h de tratamiento<sup>7, 9</sup>.

Diversas drogas, al inducir la función hepática de CYP3A4 y, por lo tanto, generar una depuración acelerada y una eficacia reducida de los glucocorticoides, pueden precipitar signos de crisis adrenal en pacientes sustituidos crónicamente<sup>2</sup>. Se han comunicado casos de inducción enzimática del CYP3A4 con reducción de la vida media de los glucocorticoides por diversos fármacos, entre ellos mitotano<sup>2</sup>, rifampicina<sup>10-12</sup> y anti-

epilépticos como fenobarbital y fenitoína<sup>9</sup>, llevando a la precipitación de crisis adrenal en individuos susceptibles sin adecuada vigilancia clínica de la dosis de reemplazo<sup>2</sup>. Si bien no hay pautas específicas sobre ajustes de dosis de la terapia con hidrocortisona, algunos autores recomiendan duplicar o triplicar la dosis de reemplazo en pacientes con insuficiencia adrenal que reciben fármacos inductores de CYP3A4<sup>10</sup>.

Se ha realizado un estudio *in vitro* de interacciones entre modafinilo y las diversas isoenzimas CYP450 utilizando hepatocitos humanos cultivados mostrando que el modafinilo induce CYP1A2, CYP3A4 y CYP2B6 e inhibe CYP2C9<sup>6</sup>. Asimismo, estudios de interacciones clínicas que se realizaron posteriormente con modafinilo e isómeros como el armodafinilo, confirman la inducción moderada de la actividad de CYP3A4<sup>6, 13</sup>. La inducción del CYP450 por modafinilo se incrementa en casos de insuficiencia hepática y renal al aumentar la vida media del fármaco y su concentración plasmática máxima<sup>6, 14</sup>.

En resumen, presentamos un caso con insuficiencia adrenal crónicamente sustituida con glucocorticoides en la cual el agregado de modafinilo se correlacionó con una crisis adrenal y su suspensión con mejoría clínica. Según nuestro conocimiento, no existen antecedentes de crisis adrenal inducida por modafinilo en la literatura. Este caso demuestra la importancia de ajustar la dosis de reemplazo de corticoides en pacientes sustituidos en forma crónica cuando se asocian a fármacos que pueden acelerar o disminuir su metabolismo ya que puede tener importantes consecuencias clínicas.

**Agradecimientos:** Al equipo de internación de clínica médica del Hospital Italiano de Buenos Aires por el trabajo interdisciplinario.

**Conflictos de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- 1 Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: R115-24.
- 2 Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Factors impacting on the action of glucocorticoids in patients receiving glucocorticoid therapy. *Clin Endocrinol* 2019; 90: 3-14.
- 3 Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361: 1881-93.
- 4 Sychev DA, Ashraf GM, Svistunov AA, et al. The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction in vivo. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 1147-56.
- 5 Murillo-Rodríguez E, Barciela Veras A, Barbosa Rocha N, Budde H, Machado S. An overview of the clinical uses, pharmacology, and safety of modafinil. *ACS Chem Neurosci* 2018; 9: 151-8.
- 6 Robertson P Jr, Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 123-37.
- 7 Galteau MM, Shamsa F. Urinary 6-hydroxycortisol: a validated test for evaluating drug induction or drug inhibition

- mediated through CYP3A in humans and in animals. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 713-33.
- 8 Ged C, Rouillon JM, Pichard L, *et al.* The increase in urinary excretion of 6 beta-hydroxycortisol as a marker of human hepatic cytochrome P450III A induction. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 373-87.
  - 9 Bibi Z. Role of cytochrome P450 in drug interactions. *Nutr Metab (Lond)* 2008; 5: 27.
  - 10 Kyriazopoulou V, Parparousi O, Vagenakis AG. Rifampicin-induced adrenal crisis in Addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 1204-6.
  - 11 Thijs E, Wierckx K, Vandecasteele S, Van den Bruel A. Adrenal insufficiency, be aware of drug interactions! *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2019; 2019: 19-0062.
  - 12 Ray A, Suri JC, Gupta M. Rifampicin induced adrenal crisis in an uncommon setting. *Lung India*. 2013; 30: 363-4.
  - 13 Darwish M, Kirby M, Robertson P Jr, Hellriegel ET. Interaction profile of armodafinil with medications metabolized by cytochrome P450 enzymes 1A2, 3A4 and 2C19 in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 61-74.
  - 14 McClellan KJ, Spencer CM. Modafinil: A review of its pharmacology and clinical efficacy in the management of narcolepsy. *CNS Drugs* 1998; 9: 311-24.

-----

*Bonheur, tirer le bonheur de soi-même, d'une bonne journée de travail, de l'éclaircie qu'elle a pu apporter dans le brouillard qui nous entoure.*

Felicidad, sacar la felicidad de uno mismo, de una buena jornada de trabajo, de la claridad que pudo aportar en la bruma que nos rodea.

Henri Matisse (1869-1954)