



# SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE GLUCOCORTICOIDES EN LA ENFERMEDAD DE ADDISON

## Introducción

### LA ENFERMEDAD DE ADDISON

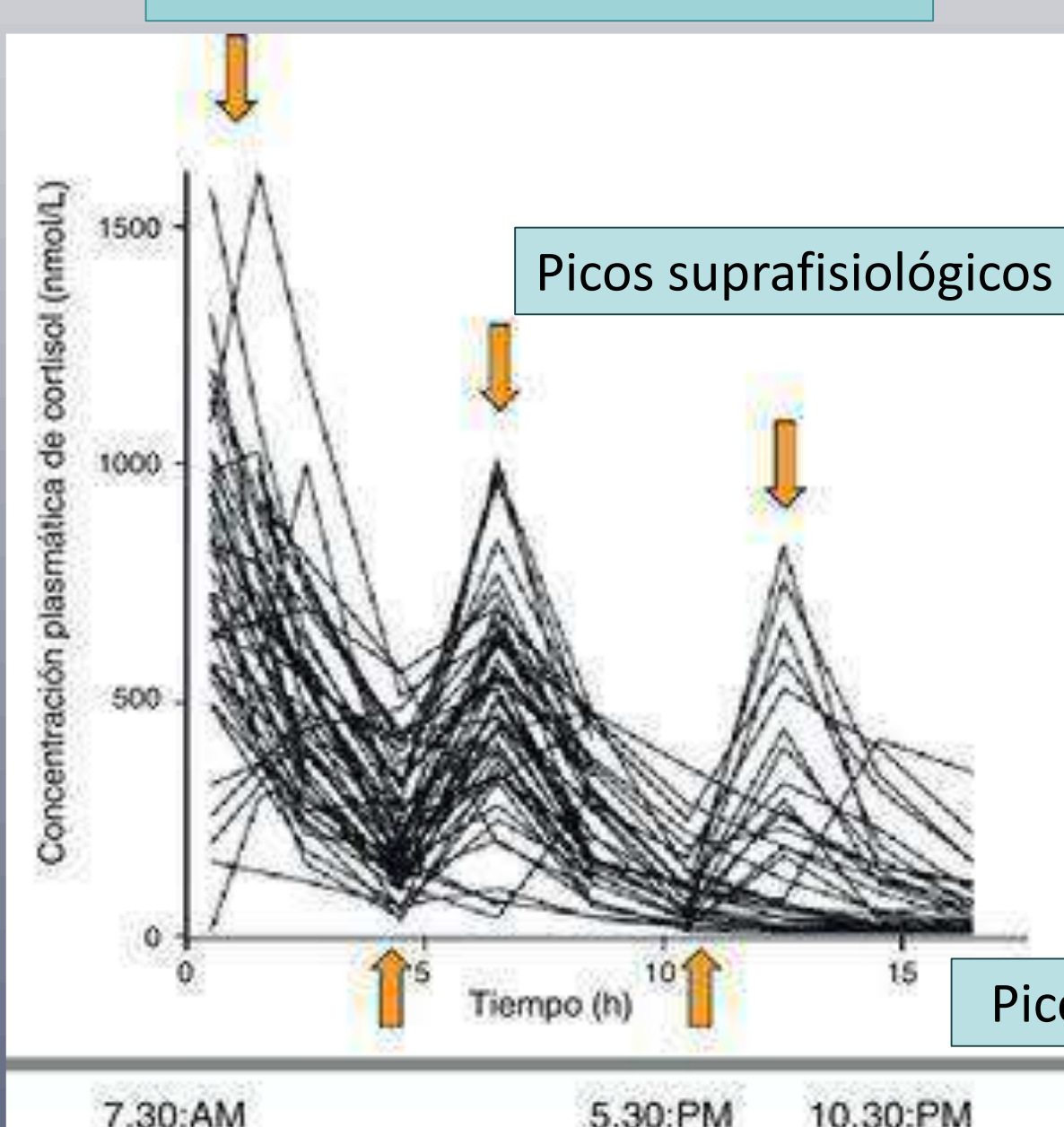
La enfermedad de Addison es un trastorno autoinmune que se caracteriza por una insuficiencia suprarrenal. Causada por una destrucción de la corteza provocando que no produzca suficiente concentración de cortisol. Es una enfermedad autoinmune causada principalmente por factores genéticos y ambientales muy relacionados con los síndromes poliglandulares SPA. Debido a la reserva funcional de la corteza suprarrenal, hasta que no se ha destruido alrededor de un 90% tan solo se muestran síntomas inespecíficos como es la astenia, debilidad, somnolencia, fatiga, náuseas, mareos o vértigos, pérdida de peso que puede desencadenar en síncope, dolor de cabeza o falta de concentración. Los pacientes suelen presentar anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Cuando la enfermedad ya está en una fase más avanzada se presentan síntomas más específicos como es la hiperpigmentación de piel y mucosa oral y la necesidad de ingerir sal.

### TRATAMIENTO CONVENCIONAL CON GLUCOCORTICOIDES

El tratamiento de elección en esta patología es la terapia de sustitución hormonal con glucocorticoides orales. La finalidad del tratamiento es intentar reproducir el ritmo circadiano fisiológico del cortisol, que tiene un pico matutino y un descenso progresivo para quedar una concentración residual por la noche. Para ello se pauta un régimen de 2 o 3 tomas en las que se divide una dosis de 15 a 30mg, siendo siempre la dosis matutina la más alta y evitando la toma por la noche.

Estas pautas posológicas tienen una limitación fundamental, y es que generan picos suprafisiológicos e infra fisiológicos.

FIGURA 1: CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CORTISOL



## Material y métodos

Para la realización de este trabajo se consultaron:

- **Bases de datos:** Science direct, PubMed, Elsevier y CIMA para medicamento autorizados.
- **Palabras clave:** 'Addison's disease?', 'cortisol profile', 'modified-release hydrocortisone', 'hydrocortisone dual-release formulation' y 'cortisol exposure-time profile'

## Objetivos

- Conocer las características de la enfermedad de Addison y su tratamiento convencional
- Analizar las dificultades del tratamiento convencional
- Conocer las ventajas de los Sistemas de Liberación Modificada
- Conocer las formas farmacéuticas y recursos tecnológicos disponibles en el mercado o en estudios

### Ventajas Sistemas de liberación modificada frente a formas farmacéuticas convencionales

Prolongar la duración de los efectos
Modificar la pauta posológica disminuyendo la dosis
Mejorar la comodidad del paciente, y su cumplimiento
Mantener los niveles plasmáticos constantes evitando fluctuaciones no deseadas
Disminuir los efectos secundarios asociados a picos máximos y mínimos
Proteger al fármaco de su degradación en el organismo
Mejorar la relación eficacia dosis

## Resultados

Los sistemas de liberación modificada muestran múltiples ventajas frente a las formas farmacéuticas convencionales como se define en la tabla superior. Los SLM de hidrocortisona consiguen asemejarse mucho al ritmo circadiano del cortisol, evitando esas fluctuaciones que se producen en las formas farmacéuticas convencionales.

Los SLM de hidrocortisona consiguen mejorar las propiedades farmacocinéticas con tan solo una dosis por la mañana, en comparación a las 3 dosis de la terapia convencional.

Además de medir las concentraciones séricas de cortisol se miden los siguientes parámetros que se observan en la Figura 3.

- Presión arterial :  
↓ exposición al cortisol
- Metabolismo de la glucosa :  
↓ HbA1c, ↓ riesgo diabetes
- Regulación del peso :  
concentraciones séricas de cortisol sin fluctuaciones
- Calidad del sueño : intervalo nocturno de cortisol regulado

FIGURA 3: Gráficas comparativas de la terapia con forma farmacéutica de liberación modificada OD frente a la terapia convencional con tres dosis TID.

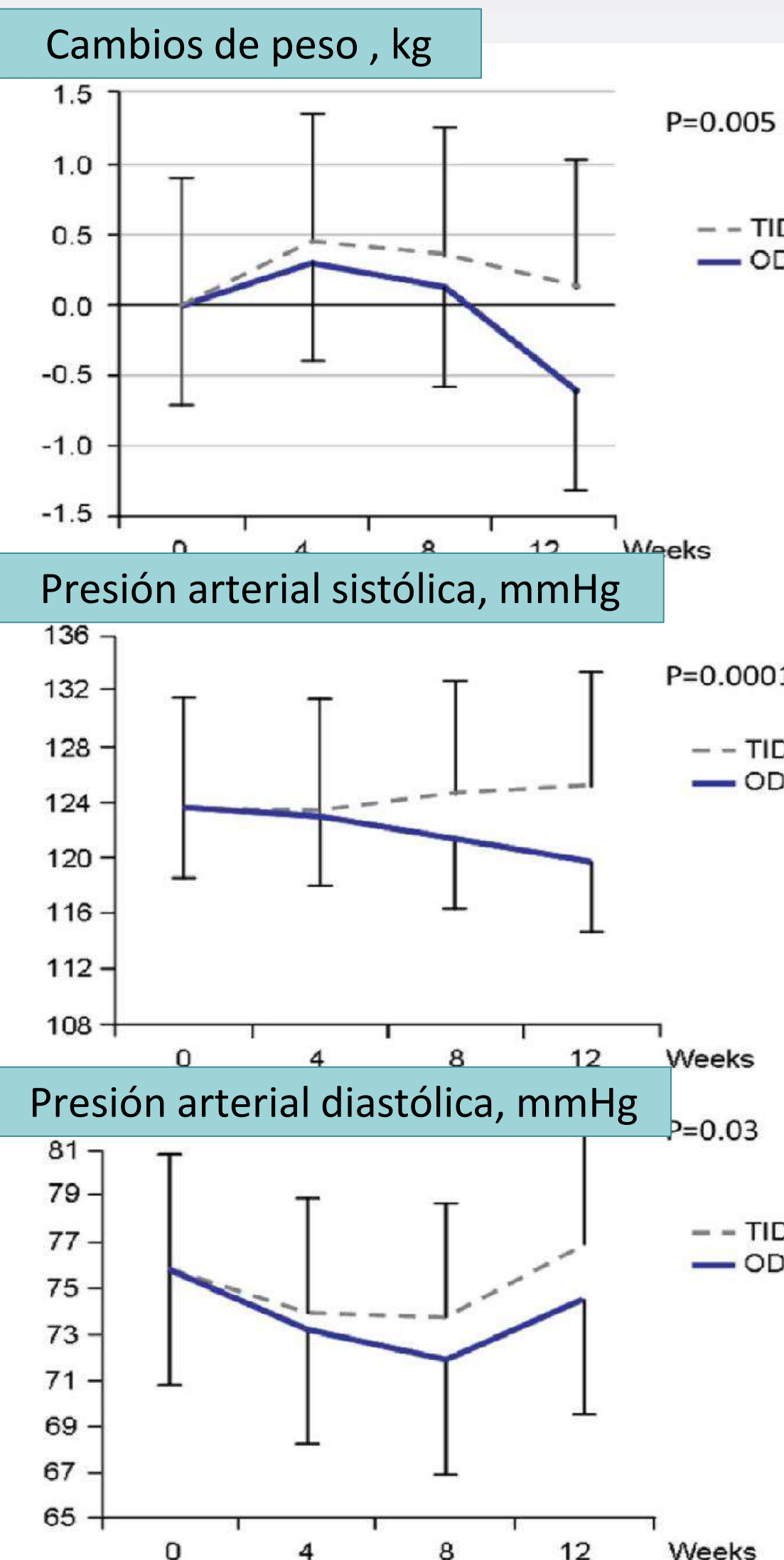
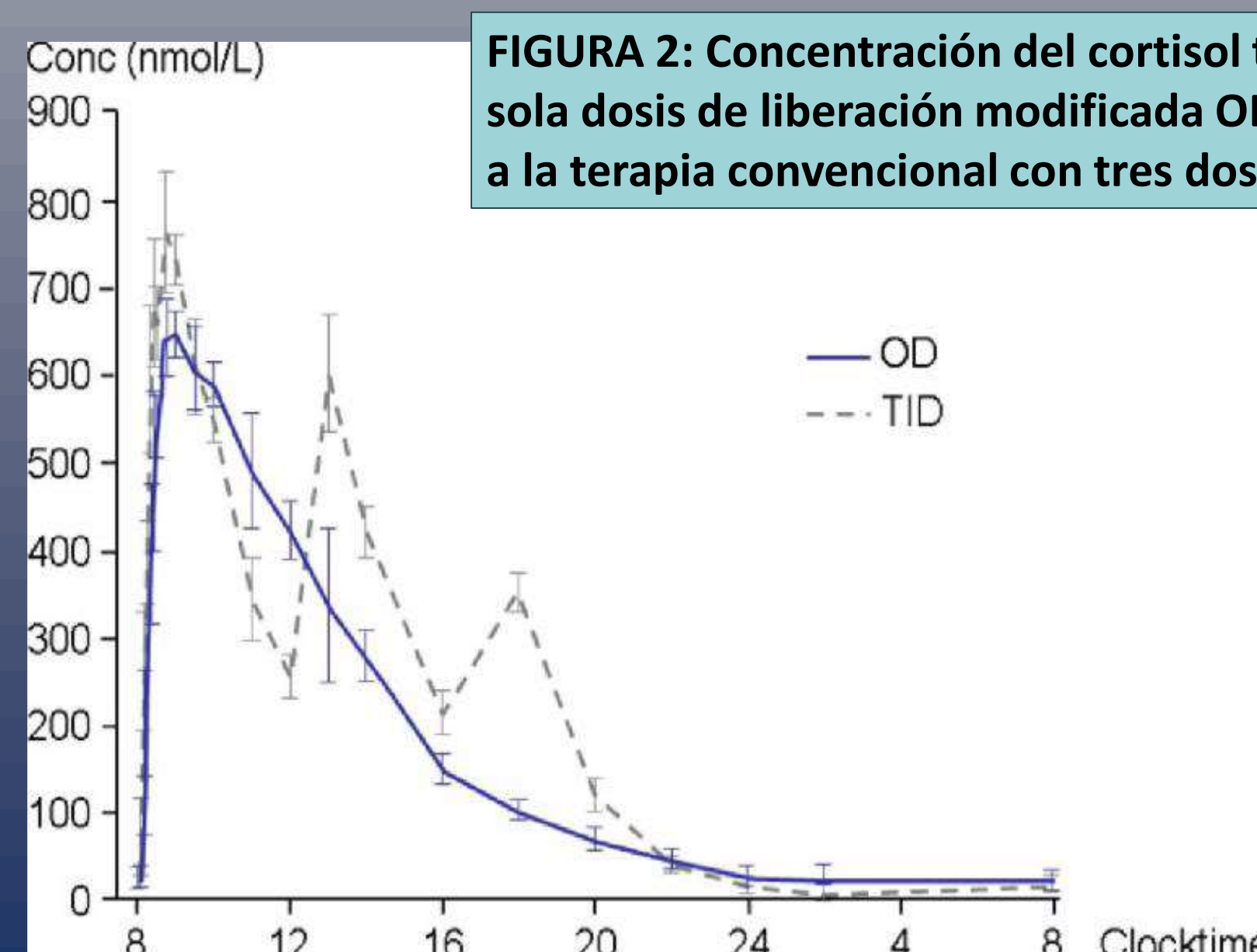


FIGURA 4: Tabla comparativa de las características farmacológicas entre Plenadren y Chronocort. Composición, régimen de dosis y perfil de distribución.

	Plenadren®	Multiparticulate Chronocort®
<b>Composition</b>	Immediate-release hydrocortisone outer-layer coating Extended-release core	Inert core coated with a hydrocortisone layer, coated with polymeric layers Outer enteric layer
	• Dual release	• Delayed and sustained release
<b>Dose regimen</b>	• Once daily, morning	• Twice daily (evening and morning)
<b>Distribution profile</b>	Higher morning cortisol concentrations Lower evening cortisol concentrations No overnight cortisol rise	Early peak of cortisol in the morning Early peak of cortisol in the afternoon Overnight cortisol rise

FIGURA 2: Concentración del cortisol tras una sola dosis de liberación modificada OD frente a la terapia convencional con tres dosis TID



### FORMAS FARMACÉUTICAS COMERCIALIZADAS

#### PLENADREN:

Comprimidos de liberación modificada de hidrocortisona. Sistema de liberación modificada dual: primera fase inmediata y segunda retardada. Conformado por una capa de recubrimiento de liberación inmediata y un núcleo de liberación prolongada y gradual. Mejor perfil sérico de cortisol, evita fluctuaciones. ↑ Biodisponibilidad ↑ absorción intestinal ↑ perfil metabólico. Se puede utilizar en caso de crisis de estrés.

#### ALKINDI:

Cápsulas de uso pediátrico. Sistema de liberación modificada de hidrocortisona con núcleo microcristalino cubierto por una capa de hidrocortisona que a su vez está cubierta por unas capas de unión conformando unos granulos multiparticulares que se encuentran contenidos dentro de una cápsula de hidromelosa. La cápsula se debe abrir justo antes de la administración

### FORMAS FARMACÉUTICAS EN ENSAYO CLÍNICO O INVESTIGACIÓN

#### CHRONOCORT:

Sistema de liberación modificada de hidrocortisona. Son pellets multiparticulados conformados por un núcleo inerte microcristalino rodeado por una capa de fármaco que a su vez está recubierto por capas poliméricas que modifican la liberación del fármaco. Tiene además un recubrimiento entérico que dificulta su disolución intestinal. Consigue reproducir con mayor certeza el ritmo circadiano del cortisol y tiene la ventaja de que se puede tomar por la noche, algo novedoso dentro de estas formulaciones y una gran ventaja frente a PLENADREN. Como se observa en la Figura 4 consigue una liberación retardada y sortenida.

#### OTROS ESTUDIOS

Un estudio ha demostrado el uso de la pectina proveniente de la cáscara de cacao como cubierta de cápsulas de transporte de liberación modificada en cronoterapia de hidrocortisona. Se obtiene una vida media del fármaco 3 veces mayor y con un perfil sérico del cortisol muy similar al fisiológico.

## Bibliografía

