

Me quedé sin ACTH, ¿Qué puedo hacer ahora?

Comisión Web de la Sociedad de Neurología y Psiquiatría de la Infancia y Adolescencia (SOP-NIA), Directorio de la Sociedad de Epileptología de Chile.

No es inusual el encontrarnos con dificultades en el tratamiento de pacientes pediátricos con diversas condiciones neurológicas, que derivan en un control irregular de sus condiciones de base y el consiguiente desmedro en su calidad de vida. Uno de los principales escenarios es la discontinuación o quiebre de stock de diversos fármacos. Durante buena parte de 2019, nos enfrentamos con la compleja desaparición del Synachten Depot® o tetracosáctido sintético, análogo de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Utilizado como prueba diagnóstica en patología suprarrenal (estimulación con corticotropina), en Neurología juega un rol específico en el tratamiento de espasmos infantiles (Síndrome de West) y otras encefalopatías epilépticas y del desarrollo.

Su discontinuación, causada por aparentes problemas de rentabilidad, no es un fenómeno aislado. Synachten Depot® ya estuvo ausente de los arsenales durante buena parte de 2017, siendo reincorporado a las farmacias en febrero de 2018. Las malas noticias regresarían apenas doce meses más tarde: en febrero de 2019, Synachten Depot® se declaró agotado, obligando a buscar alternativas para el manejo de espasmos epilépticos. El esperado retorno se produjo recién en octubre de 2019; no obstante, la experiencia nos ha demostrado que esta reposición puede tener fecha de vencimiento.

1. Valga una aclaración: las ampollas de Synachten Depot® contienen 1 mg (equivalente a 100 U.I.) en un total de 1 mL, mientras que el Synachten® a secas incluye 0,25 mg (25 U.I.) en 1 mL. Esta diferencia se debe a que el Synachten® a secas contiene la medida utilizada en la prueba de estimulación con ACTH realizada en Endocrinología.

Ante tales circunstancias, ¿qué medidas podemos tomar?

Una primera opción es el uso de Acthel® gel, medicamento importado desde Argentina. Su formulación es similar al Acthar® utilizado en Norteamérica y Europa; difiere de Synachten Depot®, pues Acthel® es preparado en base a corticotropina porcina sintética. Acthel® ha sido implementado como sustituto de Synachten Depot®, requiriendo dos precisiones fundamentales: (a) la ampolla de Acthel® contiene 40 unidades internacionales (U.I.) de ACTH, a diferencia de las 100 U.I. incluidas en la ampolla de Synachten Depot®, y (b) su presentación en gel exige un período de calentamiento a baño María, para liquidificar su contenido y permitir su correcta aplicación por vía intramuscular¹.

Sin embargo, Acthel® tampoco es fácil de encontrar en las farmacias hospitalarias, y debemos aguzar el ingenio para hallar alternativas de similar eficacia. La evidencia sugiere que los corticoides orales en altas dosis pueden lograr resultados similares o levemente inferiores a los de ACTH, aunque la calidad de los estudios que sustentan dicha afirmación es intermedia o baja. Aun así, el corticoide oral es una de las opciones de mayor aceptación y consenso en la comunidad médica. Dicho esto, ¿cuál es el problema? ¿Por qué no usar lisa y llanamente un corticoide oral?

En primer lugar, no existe un protocolo único, pues todo depende de los recursos locales: se han utilizado esquemas basados en prednisona, metilprednisolona, prednisona y dexametasona, entre otros. Un segundo aspecto por

considerar es que se necesitan altas dosis para igualar el efecto de ACTH, con una mayor tasa de efectos colaterales, más síndrome cushingoídeo y mayor supresión del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal.

A continuación, les entregamos un resumen de las principales alternativas de tratamiento esterooidal en espasmos infantiles². Cabe señalar que todas utilizan elevadas dosis de corticoides, las que son fijas y no dependen del peso del paciente. Por ende, debe procurarse la asistencia de Endocrinólogo(a). No existe un orden jerárquico; se sugiere tomarlas como una orientación, adaptándose a la disponibilidad de cada centro en particular:

- **Prednisolona oral:** dosis fija de 40 mg/día (10 mg, cuatro veces al día) durante dos semanas. Posteriormente, reducción paulatina de dosis (disminuyendo 10 mg/día cada 5-7 días). En caso de respuesta fallida o parcial tras las dos primeras semanas, puede elevarse la dosis hasta 60 mg/día (15 mg, cuatro veces al día), manteniendo esquema de disminución lenta. Lamentablemente, la prednisolona no está disponible en Chile.
- **Prednisona oral:** la prednisona es metabolizada completamente a prednisolona por vía hepática, pero el mecanismo es aún inmaduro en lactantes. De todos modos, se sugieren dosis similares a las descritas para prednisolona. Esta alternativa cobra importancia frente a la ausencia de prednisolona en nuestro medio.
- **Metilprednisolona endovenosa y oral:** se describe respuesta exitosa en Síndrome de West, utilizando pulsos endovenosos de 20-30 mg/kg/día durante 3 días, seguidos de prednisolona o prednisona oral (1-2 mg/kg/día) a retirar en 2-4 semanas. Dado que los bolos requieren hospitalización, una alternativa ambulatoria es el uso de metilpredniso-

lona oral en dosis de 32 mg/día (equivalentes a 40 mg/día de prednisolona). Esta formulación existe en Chile (Medrol®), pero el valor del fármaco es elevado: cada comprimido de 16 mg cuesta unos 2.600 pesos (3,5 USD) y se necesitan al menos dos cajas (más de 72.000 pesos)³ para cubrir las primeras dos semanas.

- **Dexametasona endovenosa:** cuenta con una menor cantidad de estudios, pero puede ser de utilidad en ausencia de otro tipo de esteroides. Se sugieren pulsos endovenosos de 20 mg/m² de superficie corporal, una vez al día, durante tres días. Tras cuatro semanas, se realiza un nuevo pulso endovenoso, reiniciando el ciclo. La recomendación sugiere al menos cinco ciclos, con una efectividad variable (remisión de 0 a 100% de los espasmos). Aunque el rango de respuesta es amplio, es posible el control total de las crisis en un grupo de pacientes.

Es nuestro deseo que esta información les sea de utilidad. Como mencionamos, la última semana de octubre marcó el regreso de Synacthen® Depot; sin embargo, su costo sigue siendo privativo para el ciudadano común, e incluso para muchos hospitales. El temido corticoide oral, tan efectivo como menospreciado, puede ser una “carta bajo la manga” para pacientes cuya condición no permite sostener semanas o meses de espera.

Juan Luis Moya Vilches

Neurólogo Pediátrico, Hospital de Niños

Dr. Luis Calvo Mackenna

Profesor Asistente, Universidad de Chile

Carolina Heresi Venegas

Neuróloga Pediátrica, Hospital de Niños

Dr. Roberto del Río

Profesora Asistente, Universidad de Chile

2. Para mayor detalle de los diversos protocolos utilizados, puede ser útil consultar el siguiente artículo: Raga SV, Wilmshurst JM. *Epileptic spasms: Evidence for oral corticosteroids and implications for low- and middle-income countries*. *Seizure* 2018; 59: 90-98.

3. Fuente: Lista de Medicamentos, Liga Chilena contra la Epilepsia. https://www.ligaepilepsia.cl/central/17%2005%2019%20%20medicamentos-mayo-prueba6_final.pdf (consultado el 30-10-2019).