



Análogo sintético (tetracosactida (beta1-24-corticotropina)) de la hormona corticotropa (ACTH). Estimula la producción adrenocortical de glucocorticoides y mineralocorticoides y, en menor medida, andrógenos, lo que explica su efecto terapéutico en condiciones sensibles al tratamiento con glucocorticoides. Sin embargo, su actividad farmacológica no es comparable a la de los corticosteroides, puesto que, bajo el tratamiento con ACTH, en contraste con el tratamiento con un glucocorticoide simple, los tejidos están expuestos a un espectro fisiológico de corticosteroides.

Su mecanismo exacto de acción en el tratamiento de espasmos infantiles se desconoce. Una teoría propone que la ACTH suprime la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Esta última es un neuropéptido excitador que tiene mayor potencia en lactantes. Los pacientes con espasmos infantiles podrían tener mayor actividad de hormona liberadora de corticotropina. La ACTH puede disminuir la liberación de tal hormona y, en consecuencia, aminorar la frecuencia de los espasmos infantiles.

USO CLÍNICO

La ACTH se emplea en los siguientes usos en edad pediátrica.

- Diagnóstico: exploración del eje corticosuprarrenal (**A**).

La estimulación con ACTH se emplea en casos de sospecha de insuficiencia suprarrenal y en el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita.

- Tratamiento del síndrome de West (**A**).
- Encefalopatía mioclónica infantil con hipsarritmia (**E: off-label**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

A. Uso diagnóstico en Insuficiencia suprarrenal:

Test de las 5 horas de Nuvacthén Depot®:

- Dosis: administrar 1 mg intramuscular. Medir el cortisol plasmático inmediatamente antes y después de las 0.5, 1, 2, 3, 4 y 5 horas tras la administración del fármaco.

Si la función corticosuprarrenal es normal, el valor basal plasmático de cortisol (valor normal >70 µg/100 ml) se duplica 1 hora tras la administración y continua aumentando: 1.ª hora: 215-450 µg/100 ml; 2.ª hora: 270-540 µg/100 ml; 3.ª hora: 290-560 µg/100 ml; 4.ª hora: 340-590 µg/100 ml; 5.ª hora: 360-650 µg/100 ml.

Test largo de ACTH: con el fin de distinguir entre insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria se puede realizar el test de los 3 días.

Poco utilizado. La administración de un análogo de ACTH durante 3 días restablece la capacidad de secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales en las formas secundarias y terciarias. También resulta útil para formas de insuficiencia suprarrenal leves no detectadas en el test corto o con otros test de estímulo.

- Se emplea ACTH presentación *retard* (tetracosactido depot (Nuvacthen Depot ®) a 1 mg/m²/dosis IM (Máx. 1 mg) cada 12 horas durante 2 días o cada 24 horas durante 3 días.
- Se determina cortisolemia basal o cortisoluria de 24 horas antes y 12 horas después de finalizar el tratamiento (si se monitoriza de forma diaria el cortisol se empieza a elevar el segundo día). En las formas de ISR primaria no hay respuesta, y en secundarias o terciarias se eleva, aunque con poca intensidad.

Test dinámicos para diagnóstico de insuficiencia suprarrenal e hiperplasia suprarrenal

- **Test corto de ACTH:** inyección iv del análogo de ACTH (*Synacthen solución inyectable 0,25 mg/ml*®) y determinación de cortisol en 30-60 minutos.

Dosis estándar: <2 años de edad 125 µg/dosis; >2 años de edad dosis de 250 µg/dosis IV.

B. Tratamiento del Síndrome de West:

- **Niños a partir de 1 mes y menores de 2 años:** iniciar con 0,25 mg al día administrados por vía intramuscular. La dosis de mantenimiento es de 0,25 mg cada 2 a 8 días.
- **Niños de 2 a 5 años: iniciar con 0,25 a 0,5 mg al día administrados por vía intramuscular.** La dosis de mantenimiento es de 0,25 a 0,5 mg cada 2 a 8 días.
- **Niños a partir de 5 años y menores de 12 años:** iniciar con 0,25 a 1 mg al día administrado por vía intramuscular. La dosis de mantenimiento es de 0,25 a 1 mg cada 2 a 8 días.

C. Tratamiento de la encefalopatía mioclónica infantil con hipsarritmia:

Se emplea ACTH presentación *retard* y se han usado diferentes regímenes de dosis y de duración variable:

- Dosis bajas: 20 unidades/día (no ajustada por peso) IM durante 2 semanas. Si responde, disminuir dosis e intervalo durante una semana. Si no responde aumentar dosis a 30 unidades/día IM durante 4 semanas. Si responde, disminuir progresivamente dosis en la siguiente semana.
- Dosis altas: 75 unidades/m² IM dos veces al día (o 150 unidades/m² IM una vez al día) durante 2 semanas. Posteriormente, ir disminuyendo la dosis a 30, 15 y 10 unidades/m² IM una vez al día por la mañana cada 3 días. Luego mantener dosis de 10 unidades/m² IM cada 2 días durante 6 días.

Nuvacthen Depot® no debe administrarse por vía intravenosa.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a tetracosáctida o ACTH de origen animal (proteínas de origen porcino).
- **Recién nacidos (de menos de 1 mes), debido a la presencia de alcohol bencílico.**
- Enfermedades infecciosas.
- Insuficiencia adrenocortical primaria.
- Síndrome adrenogenital.
- Coadministración de vacunas vivas o vivas atenuadas: Puede enmascarar signos de infección.
- Asma u otras reacciones de hipersensibilidad (> riesgo de reacción anafiláctica).

- Alteraciones de la coagulación.

PRECAUCIONES

- **Contiene alcohol bencílico, por lo que debe evitarse su uso en menores de 3 años y está contraindicado en neonatos. No se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad.**
- Usar con precaución en pacientes con colitis ulcerosa, diverticulitis y pacientes con cirugía intestinal reciente.
- Usar con cautela en pacientes con tuberculosis latente, puesto que el tratamiento puede reactivarla

EFFECTOS SECUNDARIOS

La mayoría de los efectos secundarios se deben a tratamiento prolongado. No se puede estimar la frecuencia en base a los datos disponibles.

- **Hipertrofia cardiaca reversible: puede producirse en casos aislados en bebés y niños pequeños tratados durante largos periodos de tiempo con dosis elevadas. Se recomienda control con electrocardiograma. Deben realizarse regularmente ecocardiografías en bebés y niños pequeños.**
- **Se han descrito reacciones alérgicas graves, sobre todo en niños con antecedentes de asma o historia de alergias.**
- **Retraso del crecimiento, especial precaución en niños. El crecimiento debe ser monitorizado en niños sometidos a un tratamiento a largo plazo.**
- La hipertensión arterial moderada a grave es el efecto adverso más frecuente. Hemorragia adrenal. Trastornos hidroelectrolíticos como alcalosis metabólica e hipopotasemia. Atrofia cerebral. Apariencia cushingoide, hirsutismo, irritabilidad, trastornos del sueño.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Clonazepam, diazepam, fenobarbital, fenitoína, primidona, valproico: aumentan hepatotoxicidad. **Se ha observado ictericia grave con el uso concomitante de Nuvacthén Depot® y valproato en la población pediátrica. Debe por tanto evitarse su uso concomitante.**
- Todo tratamiento corticoideo puede interferir en el diagnóstico. Si está en tratamiento con prednisolona, debe suspenderse 24 horas antes de la prueba. Si recibe dosis suprafisiológica de hidrocortisona, debe reducirse a un nivel fisiológico ($6 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$) antes de la prueba. Debe omitir la dosis la noche anterior y la mañana del examen. Sin embargo, el paciente debe tomar su dosis habitual de corticosteroides tan pronto como se complete la prueba.
- Los estrógenos y sus derivados (anticonceptivos orales) pueden interferir en el resultado de la prueba, por lo que debe suspenderse 4 semanas antes de la misma.
- La espironolactona puede interferir en el resultado, debe suspenderse 24 horas antes de la prueba.
- Nuvacthén Depot® puede inhibir o estimular los efectos de los anticoagulantes orales, por lo que será preciso un control y un reajuste posológico adecuados.

DATOS FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades: Nuvacthén Depot® 1 mg/ml no debe mezclarse en la misma jeringa con otras sustancias tales como antibióticos, vitaminas, etc., aunque su adición proporcione suspensiones galénicamente idóneas.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España* pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>

* Por falta de disponibilidad en ocasiones se emplea un medicamento no disponible en nuestro país (Synacthen®) y que se tramita por la vía de los medicamentos extranjero.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica Nuvacthén Depot 1 mg/ml. Centro de Información *online* de medicamentos de la AEMPS-CIMA (base de datos en Internet). Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) - [fecha de acceso 9 de marzo de 2020, última revisión del texto marzo 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Annane D, Pastores SM, Rochweg B, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med.* 2017;45(12):2078-88. doi: 10.1097/CCM.0000000000002737 [PubMed 28938253].
- Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, *et al.* Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364-89. doi: 10.1210/jc.2015-1710 [PubMed 26760044].
- Cemeroglu AP, Kleis L, Postellon DC, *et al.* Comparison of Low-Dose and High-Dose Cosyntropin Stimulation Testing in Children. *Pediatr Int.* 2011;53(2):175-80 [PubMed 20626639].
- Cosyntropin Product Information [en línea] [fecha de acceso 9 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022028s005lbl.pdf
- Go CY, Mackay MT, Weiss SK, *et al.* Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2012;78:1974.
- Hamano S, Yamashita S, Tanaka M, *et al.* Therapeutic efficacy and adverse effects of adrenocorticotrophic hormone therapy in west syndrome: differences in dosage of adrenocorticotrophic hormone, onset of age, and cause. *J Pediatr.* 2006;148:485.
- Hodgeman RM, Kapur K, Paris A, *et al.* Effectiveness of once-daily high-dose ACTH for infantile spasms. *Epilepsy Behav.* 2016;59:4.
- IBM Micromedex®. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric and Neonatal Dosage Handbook.* 14.ª ed. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Wanigasinghe J, Arambepola C, Sri Ranganathan S, *et al.* Randomized, Single-Blind, Parallel Clinical Trial on Efficacy of Oral Prednisolone Versus Intramuscular Corticotropin on Immediate and Continued Spasm Control in West Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2015;53:193.

Fecha de actualización: septiembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).