

Notas Farmacológicas

Uso prolongado de Corticoides

Introducción

Nuestro objetivo en estas notas es brindar al médico de atención primaria las herramientas de conocimiento necesarias para un adecuado manejo (o para acompañar el manejo cuando la indicación la realiza el especialista) fundamentalmente en lo relacionado a dosificación, equivalencias, efectos adversos, complicaciones agudas y crónicas y supresión programada de los corticoides. El médico de atención primaria debe decidir cuándo y cómo instituir terapia esteroidea, si usar terapia diaria o en días alternos y cómo suspenderla en forma segura¹⁻²⁻³.

¿Cuándo indicarlos?

Es importante que resolvamos antes algunas cuestiones: ¿tiene el paciente una entidad en la que la eficacia de los corticoides sobrepasa los riesgos? ¿Existen terapias alternativas menos tóxicas? ¿Requerirá tratamiento prolongado? ¿Tiene alguna patología de base que pueda empeorar con los esteroides? ¿Será mejor indicar terapia en días alternos?³

¿Qué droga?

La prednisona es la más ampliamente prescrita por su corta acción, bajo costo, prácticamente nulo efecto mineralocorticoide, no necesario cuando el efecto buscado es el antiinflamatorio. La prednisolona es el metabolito hepático activo de la prednisona por lo cual es de utilidad en trastornos de la función hepática. La dexametasona es la de mayor duración de acción y 7 veces más potente que la prednisona, tiene más efecto supresor del eje que las de corta acción. La hidrocortisona es útil para suplemento parenteral cuando se sospecha insuficiencia suprarrenal ya que tiene más efecto mineralocorticoide. La fluorohidrocortisona es un potente mineralocorticoide sin efecto glucocorticoide que se usa como reemplazo en la insuficiencia córtico suprarrenal. Ver tabla 1.^{1,2,3}

Tabla 1

Comparación de preparaciones de corticoides

Compuesto	Potencia equivalente (mg)	activ. Mineralocorticoide	vida media biológica
Acción corta			
Hidrocortisona	20	++	8-12 hs
Prednisona	5	+	12-36 hs
Prednisolona	5	+	12-36 hs
Metilprednisolona	4	0	12-36 hs
Triamcinolona	4	0	12-36 hs
Acción prolongada			
Dexametasona	0,75	0	36-54 hs
Betametasona	0,6	0	36-54 hs

¿Cuáles son los esquemas? ¿Varían en eficacia y toxicidad?

De todas las dosificaciones posibles las de mayor potencial de toxicidad y también mayor eficacia son los pulsos endovenosos y las dosis diarias divididas, por el contrario las bajas dosis a la mañana produce la menor toxicidad y menor eficacia. Más interesante es las dosis en días alternos con mayor eficacia y menor toxicidad. La elección depende de la gravedad de la enfermedad de base.^{1,3,4}

¿Cómo se indican?

Terapia diaria

Se indica cuando la enfermedad está muy activa, los síntomas son severos y no se puede controlar con otras drogas. Si se dan una vez por día, debe ser a las 8,00hs. Las dosis divididas tienen mayor eficacia y mayor toxicidad. La dosis depende de la enfermedad de base.

Terapia en días alternos

Se indica cuando el cuadro clínico está estable y se requiere terapia a largo plazo. Se debe indicar a las 8,00 hs y cada 48 hs determinando la dosis mínima efectiva diaria. Generalmente la dosis en días alternos es

dos veces y media a 3 veces dicha dosis^{4,9}. La dosis del día que el paciente no va a tomar se debe bajar 2,5 a 5 mg de prednisona o su equivalente por semana hasta la suspensión⁸. Ejemplo: una paciente requiere 60 mg de prednisona por LES en actividad. Luego del control de su enfermedad se requiere pasar a un régimen en días alternos. Se determina la dosis mínima eficaz para el control de su actividad en 30 mg/día. Se multiplica 30 x 2,5 y se le da 75 mg el 1° día y 30 el siguiente. Se disminuyen los 30 mg del día "off" a razón de 2,5 a 5 mg / semana hasta suspender. La paciente queda en 75 mg día por medio. Luego se intenta bajar los 75 mg hasta la menor dosis eficaz también de a 2,5 mg / semana.

En la terapia en días alternos el efecto antiinflamatorio persiste más que los efectos indeseables y se minimizan la susceptibilidad a la infección, la atrofia cutánea y muscular y la formación de estrías³.

¿Cuáles son los riesgos de la terapia esteroidea en general?

Una dosis única no tiene prácticamente ninguno (ej. Dexametasona I.M en dolor agudo). El problema se presenta cuando las dosis se repiten e imperceptiblemente se llegue a dos semanas o más de tratamiento. Recordemos que su acción dura 2 1/2 días y es más supresora del eje. Cuando se indican por un tiempo corto (7 a 14 días) el riesgo es en general leve y los efectos adversos más comunes son el aumento del apetito y la inquietud, pero hay gran variabilidad individual³.

Supresión del eje hipotálamo-hipófiso adrenocortical

La cantidad normal secretada de cortisol es de 10 a 20 mg por día⁵ (equivalente a 5 mg de prednisona) y puede aumentar a 10 veces en situaciones de stress^{2,3,7}. Luego de la suspensión brusca de dosis supra-fisiológicas (más de 0,1 mg de prednisona por día es decir más de 7 mg en una persona de 70 kg) durante un tiempo prolongado el eje no es capaz de responder al aumento de la necesidad de secreción de cortisol. Entonces debemos indicar corticoides con efecto mineralocorticoide, hidrocortisona 100 mg cada 6 hs. en situaciones especiales como stress, enfermedad o cirugía^{1,8}. La dosis mínima, el intervalo de dosis y la duración de la terapia necesaria para suprimir el eje no es del todo conocida y la misma puede durar hasta un año. El test de estimulación con ACTH para evaluar la supresión del eje se realiza de la siguiente manera: se suspenden los corticoides 12 a 24 hs. antes, se toma sangre a las 8.00 hs para determinar el cortisol sérico basal, luego se administra una dosis de ACTH de 250 ug por vía parenteral y se dosa el cortisol sérico a los 30 a 60 minutos más tarde. Un incremento del cortisol normal es de 6 a 20 ug / DL¹.

Otros efectos adversos

De los múltiples efectos adversos reportados los más habitualmente vistos en el consultorio son los que se presentan a largo plazo: osteoporosis, hipertensión (sobre todo con drogas con actividad mineralocorticoide), obesidad central, debilidad muscular y miopatía, necrosis aséptica ósea, cataratas, fallo del crecimiento, hiperlipidemia, inmunosupresión, aumento de la predisposición a infecciones, cambios de conducta y psicológicos, hábito cushingoide con giba dorsal, estrías, afinamiento de la piel, hirsutismo y acné²⁻¹²

La osteoporosis se presenta en 30 a 50% de los pacientes que reciben esteroides en altas dosis por tiempo prolongado². Puede verse una disminución de la densidad mineral ósea espinal de 7% en 20 semanas de tratamiento. Es severa con 15 mg de prednisona y no significativa con 5 mg¹⁷. Puede ser prevenida con la indicación de 1000 a 1500 mg de calcio y 0,5 a 1 ug/ día de calcitriol con o sin calcitonina en pacientes con riesgo de osteoporosis (ej. mujeres postmenopáusicas) que se supone tengan terapia prolongada¹³.

El aumento del riesgo de enfermedad úlcera péptica es controlado¹⁴.

Un análisis retrospectivo de 42 trabajos controlados prospectivos que involucró 5331 pacientes y fue publicado en 1976 no mostró asociación entre las úlceras y la terapia con corticoides (RR: 1,4; IC 95%: 0,7 a 2,6)¹⁵. La prevalencia de úlcera aumenta con la combinación de corticoides y antiinflamatorios no esteroides¹⁴⁻¹⁶, que son habitualmente prescritos en las enfermedades reumáticas. La irritación gástrica puede ser disminuida administrando los corticoides con las comidas y en pacientes de riesgo de úlcera péptica se puede dar tratamiento profiláctico cuando se usan altas dosis de corticoides durante tiempo prolongado aunque es útil aclarar que no hay precisión bibliográfica en estos 2 puntos, es decir cuál es la dosis y duración por encima de los cuales este riesgo aumenta.

Los cambios de conducta son muy frecuentes, entre 25 a 40% de los pacientes que reciben terapia esteroidea, e incluyen euforia leve, insomnio y aumento del apetito. Las cataratas se presentan entre el 10 a 35% y son dosis y duración dependientes. La mayoría no requieren cirugía³. Los corticoides pueden producir hiperglucemia o diabetes en pacientes predispuestos. La terapia en días alternos no disminuye este riesgo⁹. La glucemia aumenta 2 a 4 hs de la administración del corticoide y puede durar 24 hs. En general no promueven cetosis y puede tratarse como la diabetes tipo 2 convencional.

El retardo del crecimiento es una complicación temida en niños que puede verse aún con bajas dosis.

La miopatía puede ser indicación de suspensión del tratamiento ya que en ocasiones produce dificultad en la deambulacion. Los pacientes se quejan que no pueden subir escaleras, las enzimas musculares suelen ser normales y la actividad física puede minimizarla³. La necrosis ósea aséptica puede presentarse con altas dosis en cursos cortos.²

¿Cómo se discontinúa la terapia?

Se pueden seguir varios esquemas⁴⁻⁶⁻⁸⁻¹⁰ Una posibilidad es:

1. En la terapia a días alternos: reducir la dosis 5 mg de prednisona o

su equivalente cada 1 a 2 semanas hasta suspender o hasta llegar a una dosis fisiológica (5 mg de prednisona) y cambiar a 20 mg de hidrocortisona por día. Luego de 2 a 4 semanas, reducir esa dosis 2,5 mg por semana hasta llegar a 10 mg. Aquí se puede hacer un test de ACTH y si es normal suspender.

2. En terapia de todos los días el mismo esquema pero con una reducción inicial menor, de 2,5 mg por semana de prednisona o su equivalente.

Como ejemplo: un paciente toma 20 mg en días alternos de prednisona (1/2 comp de Cortipren 40 mg) y se indica discontinuar. Se disminuye 5 mg por semana (hacemos 4 mg por que los preparados comerciales en nuestro país vienen de 4, 8 y 40 mg). 1° semana se indica 2 comp de 8 mg, la 2° semana 1 1/2 comp, la 3° semana 1 comp, la 4° 1/2 comp. Luego indicamos hidrocortisona 20 mg (Hidrotisona 10 mg x 30 comp: 2 comp / día) durante 2 semanas e iniciamos el descenso a 1 3/4, 1 1/2, 1 1/4 y 1 comp de la primera a la cuarta semana. Si el test de ACTH es normal la terapia se puede discontinuar sin esperar complicaciones¹.

Si en este el período el paciente sufre un stress agudo o debe operarse se debe indicar suplemento extra de corticoides. Los síntomas de supresión brusca de esteroides son náuseas, vómitos, anorexia, cefaleas, hipotensión, hipotensión ortostática, artralgias, mialgias, fiebre, letargo, pérdida de peso, hipoglucemia, es decir síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda¹⁻²⁻³.

¿Hay que educar al paciente?

El paciente debe saber que no puede suspender la terapia bruscamente por el riesgo de inducir insuficiencia adrenal aguda, que debe tomar la medicación alrededor de las 8.00 Hs ya que la supresión del eje es menor y fundamentalmente que en caso de injuria física aguda o stress deben recibir una dosis extra de corticoides parenteral u oral por lo cual es aconsejable la utilización de un brazaletes de aviso y consulta al médico de seguimiento ante una duda³.

Bibliografía

1. The clinical use of drugs. Lloyd Yee Young; Mary Anne Koda-Kimble. Sexta edición. 1995.
2. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Alfred Goodman Gilman. Novena edición. 1996.
3. Primary Care Medicine. Allan H. Goroll. Tercera edición. 1995.
4. Mechanism of action, dosage schedules, and side effects of steroid therapy. Kimberly RP. *Curr Opin Rheumatol*. 1991; 3: 373-79
5. Glucocorticoids in clinical practice. Holland EG. *J. Fam Pract*. 1991; 32: 512-19.
6. Corticosteroids and adrenal suppression: characterizing and avoiding the problem. Helfer EL. *Drugs* 1989; 38 (5): 838-45.
7. Oral steroids in rheumatoid arthritis. Iannuzzi LP. *Postgraduate Med*. 1987; 82: 295-301
8. Withdrawal from glucocorticoid therapy. Koch - Weser J. *N Engl J Med*. 1976; 295: 302
9. Alternate-day vs. short interval steroid administration. *Arch Intern Med*. 1970; 126: 601.
10. An algorithm for corticosteroid withdrawal. Kountz DS. *Clin Pharm*. 1989; 39: 250-54
11. Adverse effects of corticosteroids: II. Systemic. Davis GF. *Clin Dermatol*. 1986; 4: 161-69
12. Relationship between alternate-day corticosteroid therapy and behavioral abnormalities. Sharfstein SS et al. *JAMA* 1982; 248: 2987-989.
13. Prevention of corticosteroid osteoporosis. Sambrook P et al. *N Eng J Med* 1993; 328: 1747-752.
14. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Piper J M et al. *Ann Intern Med*. 1991; 114: 735-40.
15. Nonassociation of adrenocorticosteroids therapy and peptic ulcer. Conn HO. *N Eng J Med* 1976; 294: 473-79
16. Association of adrenocorticosteroids therapy and peptic ulcer disease. Messer J et al. *N Eng J Med*. 1983; 309: 21-4
17. Low dose long term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: An analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994; 96:115.