

Nota farmacológica: Tratamiento con corticoides

Steroids therapy

Marcela Botargues*, Paula Enz** y Carlos Musso***

Resumen

Los corticoides sistémicos son potentes antiinflamatorios e inmunosupresores. Pueden ser administrados por vía intravenosa, intramuscular, oral, intralesional y tópica. Durante su uso debe monitorearse la glucemia, el lipidograma, los electrolitos séricos, el peso, la tensión arterial, la temperatura corporal, la visión y la densidad ósea. Sus efectos adversos aumentan con las dosis más altas, más prolongadas y más frecuentes. Luego de un uso prolongado su suspensión debe ser gradual para evitar la aparición de una falla suprarrenal.

Abstract

Systemic corticosteroids are potent anti-inflammatory and immunosuppressive drugs. They can be administered by intravenous, intramuscular, oral, intralesional and by topical means. During its use blood glucose, lipid profile, serum electrolytes, weight, blood pressure, body temperature, vision and bone density should be monitored. Their adverse effects increase with frequent, longer and higher doses. After prolonged use, withdrawal should be gradual to avoid the appearance of adrenal failure.

Palabras clave: corticoides, esteroides, tratamiento, suspensión, efectos adversos, advertencias. **Key words:** steroids, therapy, withdrawal, adverse effects, warnings.

Botargues M, Enz P, Musso C. Tratamiento con corticoides. Evid Act Pract Ambul 14(1) 33 - 36 Ene-Mar 2011.

Introducción

Los corticoides son drogas frecuentemente utilizadas en diversas situaciones clínicas, debido a que son potentes antiinflamatorios e inmunomoduladores. A diferencia de otros artículos, en los que se abordan sus posibles aplicaciones, el presente material busca acercar al médico de atención primaria las herramientas de conocimiento necesarias para un adecuado manejo o acompañamiento en el tratamiento (cuando la indicación la realiza el especialista) fundamentalmente en lo relacionado a dosificación, equivalencias, efectos adversos, complicaciones agudas y crónicas, y supresión programada.

Mecanismo de acción

Los glucocorticoides difunden en forma pasiva a través de la membrana celular, para unirse luego a proteínas receptoras solubles del citoplasma. Este complejo hormona-receptor se desplaza luego al núcleo y regula la transcripción de una cantidad limitada de genes diana. Otro mecanismo de acción consiste en modular la cascada de segundos mensajeros a través de vías no genómicas¹.

Indicación

Los corticoides son utilizados en diversas patologías por diferentes especialidades. Algunos ejemplos son las enfermedades reumáticas (poliartritis nodosa, polimialgia reumática, lupus eritematoso sistémico, arteritis temporal, etc.), hematológicas (anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica), oncológicas (leucemia linfocítica, linfomas), gastrointestinales (hepatitis crónica autoinmune, colitis ulcerosa), infecciosas (neumonía grave por *Pneumocystis carini*, meningitis a *Haemophilus*), broncopulmonares (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), renales (algunas formas de glomerulonefritis), dermatológicas (pénfigos, eccemas), alergias, insuficiencia suprarrenal aguda y crónica².

Algunas de las preguntas que el médico debe realizarse antes de indicarlos son: *¿tiene el paciente una entidad en la que la eficacia de los corticoides supera los riesgos?*, *¿existen te-*

rapias alternativas menos tóxicas?, *¿requerirá el paciente terapia prolongada?*, *¿tiene alguna patología de base que pueda empeorar con los esteroides?*, *¿será mejor indicar terapia en días alternos?*

El tiempo de duración del tratamiento a indicar también es un determinante importante. Cuando se indican corticoides por un tiempo corto (siete a 14 días) el riesgo es en general leve y los efectos adversos más comunes son el aumento del apetito y la inquietud. Un ejemplo de terapia corta es la crisis de asma que no mejora con β_2 y/o teofilina. Diferente es cuando la terapia propuesta es por tiempo prolongado, donde los efectos adversos son más frecuentes y, generalmente, más graves.

Vías de administración y elección de la droga

Los glucocorticoides se pueden administrar por vía tópica, intralesional, oral, intramuscular e intravenosa^{3,4}. La vía y el esquema dependen del carácter y de la extensión de la enfermedad tratada. La administración intralesional permite el acceso directo a una cantidad relativamente escasa de lesiones o a una lesión con particular resistencia⁵. La administración intramuscular conlleva la desventaja de la absorción errática y la falta de control diario de la dosis, tal como sucede con la triamcinolona cuya acción es más prolongada que la prednisona y con más efectos colaterales potenciales como mayor supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y miopatía. Por su corta acción, bajo costo y baja incidencia de efectos adversos, la prednisona es el corticoide más ampliamente prescripto. La prednisona posee un metabolito hepático activo llamado prednisolona. Debido a esto, es de utilidad en pacientes con trastornos de la función hepática (ej. hepatitis crónica autoinmune). La dexametasona es el corticoide de mayor duración de acción y es siete veces más potente que la prednisona. Tiene más efecto supresor del eje que las de corta acción (prednisona). La hidrocortisona es útil para suplemento parenteral cuando se sospecha insuficiencia suprarrenal ya que posee mayor efecto mineralocorticoide. La fluorohidrocortisona es un potente mineralocorticoide sin efecto glucocorticoide que se usa como reemplazo en la insuficiencia córtico-suprarrenal (ver cuadro 1)⁶.

Vale destacar que la prednisona produce normalmente: 1) neu-

* Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. maria.botargues@hospitalitaliano.org.ar

** Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires. paula.enz@hospitalitaliano.org.ar

*** Servicio de Nefrología del Hospital Italiano de Buenos Aires. carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

trofilia (aumenta el recuento de leucocitos un promedio de 4000 elementos/mL con un rango que va de 1700 a 7500/mL a las cuatro a seis horas luego de la administración, con retorno a la

normalidad luego de 24hs); 2) linfopenia y monocitopenia, que pueden durar varios días.

Cuadro 1: comparación de los distintos corticoides sintéticos.

Compuesto	Potencia equivalente (mg)	Potencia relativa con respecto a la droga patrón ^a	Actividad mineralo corticosteroide	Vida media biológica en horas
Acción corta	Hidrocortisona	20	1	8 a 12
	Prednisona	5	4	12 a 36
	Prednisolona	5	5	12 a 36
	Metilprednisolona	4	5	12 a 36
	Triamcinolona	4	5	12 a 36
Acción prolongada	Dexametasona	0,75	27	36 a 54
	Betametasona	0,6	33	36 a 54

^a Droga patrón: hidrocortisona.

Supresión del eje hipotálamo-hipófiso-adrenocortical

El eje hipotálamo-hipofiso-adrenocortical regula la cantidad de cortisol circulante. El factor liberador de corticotropina es secretado por el hipotálamo y estimula la secreción de corticotropina (ACTH) en la hipófisis, que estimula la secreción de cortisol por la glándula adrenal. El aumento del nivel de cortisol plasmático produce una retroalimentación negativa disminuyendo la secreción de factor liberador hipotalámico y de ACTH hipofisaria, lo cual produce una disminución de su secreción córtico-adrenal¹. Clásicamente se considera que la cantidad normal secretada de cortisol es de 12 a 30mg por día (equivalente a 3 a 7,5mg de prednisona respectivamente) pudiendo aumentar diez veces en situaciones de estrés; si bien en forma recientemente se sugiere que la secreción diaria sería algo menor: unos 10mg (el equivalente a 2,5mg de prednisona)⁷.

Las dosis de corticoides pueden ser clasificadas en fisiológicas (igual a la cantidad secretada diaria) y suprafisiológica (mayor de 0,1mg/kg de prednisona o sea 7mg para una persona de 70kg). Luego de la suspensión brusca de dosis suprafisiológicas durante un tiempo prolongado el eje no es capaz de responder al aumento de la necesidad de secreción de cortisol dado por situaciones especiales como estrés, enfermedad o cirugía. En estas condiciones se requiere el agregado de corticoides con efecto mineralocorticoide. 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 supresión del eje puede durar hasta un año. Se acepta en general que si el tratamiento glucocorticoideo ha sido indicado durante menos de tres semanas, éste podría ser suspendido sin necesidad de disminución gradual previa; debiendo también retirarse gradualmente los corticoides tópicos utilizados por períodos de más de dos semanas⁸.

Cuando el médico sospecha que se encuentra frente a un paciente con manifestaciones clínicas de supresión del eje suprarrenal tienen dos conductas posibles a seguir: 1) tratar al paciente como si la insuficiencia suprarrenal fuera una certeza; 2) realizar una prueba de estimulación con ACTH¹¹.

Para realizar esta última, es necesario suspender los corticoides 12 a 24h antes, haciendo luego una extracción de sangre a las 8:00 AM para determinar el nivel basal de cortisol sérico. Luego se administra una dosis de 250ug de ACTH por vía parenteral y se vuelve a extraer sangre 30 a 60 minutos más tarde para evaluar el cortisol sérico en respuesta a la ACTH. Esta determinación se correlaciona bien con la respuesta adrenal al estrés. El incremento normal del cortisol es de 6 a 20ug/dL. Si a los 60 minutos el cortisol es de 18ug/dL o, por lo menos, más de 10ug/dl

por encima del valor basal, la respuesta adrenal se considera normal y no son necesarios los suplementos. Cuando el eje está suprimido (por sospecha clínica o prueba anormal a la ACTH) y el paciente estará sometido a una situación de estrés (como una cirugía, traumatismo, etc.) se recomienda indicar una dosis de hidrocortisona de 100mg cada seis horas.

Esquemas y dosis

Cuanto mayor la dosis indicada y más corto el intervalo entre las dosis mayor es la eficacia antiinflamatoria y, potencialmente, mayores los efectos adversos. Debido a esto, la necesidad de modificar la actividad de la enfermedad debe ser balanceada contra la necesidad de evitar la toxicidad. Existen diversas maneras de dar las medicaciones⁹, en pulsos o dosis divididas, en dosis diarias, en días alternos, etc. De las diversas dosificaciones posibles, la de mayor eficacia es la de pulsos endovenosos (aunque también es la de mayor potencial tóxico). Las dosis diarias (una toma todas las mañanas) por el contrario, producen la menor toxicidad pero también menor eficacia. Una opción interesante es la de dosis en días alternos ya que presenta una muy buena eficacia y menor potencial tóxico. La elección de la dosis dependerá de la gravedad de la enfermedad de base (ver cuadro 2).

Cuadro 2: recomendaciones para el suplemento de corticoides en los pacientes con inhibición del eje hipotálamo-hipófiso adrenocortical.

Cirugía	Ejemplo	Conducta
Estrés menor (anestesia local)	Hernia inguinal	No es necesario el suplemento Tomar DMH
Estrés moderado	Revascularización de miembros inferiores, reemplazo articular total	Tomar DMH, indicar 50 mg de hidrocortisona endovenosa antes de la inducción anestésica y 25 mg por la misma vía cada ocho horas durante 24 horas. Luego retomar la DMH
Estrés mayor	Esofagogastrectomía, proctocolectomía	Tomar DMH, indicar 100 mg de hidrocortisona antes de la inducción anestésica por vía endovenosa y 50 mg por la misma vía cada 8 horas durante 24 horas. Disminuir a la mitad cada día hasta alcanzar la DMH,

HC: hidrocortisona. DMH dosis matinal habitual.

Terapia diaria

Se indica cuando la enfermedad está muy activa, los síntomas son severos y cuando no se puede controlar con otras drogas. Si se da una vez por día, es conveniente que sea a las 8:00 AM (imitando el ritmo circadiano). Las dosis divididas tienen mayor eficacia aunque son más tóxicas.

Terapia en días alternos

Si se usa un intervalo de dosis mucho mayor que la vida media biológica del corticoide, el efecto será una minimización de la supresión del eje y de los efectos adversos (por ejemplo una toma cada 48 horas de prednisona, que tiene una vida media biológica de 12 a 36 hs). Se utiliza para cuadros clínicos ya estables que requieren una terapia a largo plazo¹⁰.

La dosis a usar para la terapia alterna es de dos a tres veces superior a la dosis mínima efectiva diaria (depende de cada enfermedad). Para rotar el tratamiento continuo o diario a uno alterno, se va disminuyendo lentamente la dosis del día que no va a tomar (2,5 a 5mg de prednisona o su equivalente) hasta llegar a la suspensión.

Tomemos como ejemplo a una paciente que requiere 60mg diarios de prednisona para el tratamiento de un lupus eritematoso sistémico (LES) en actividad. Cuando se decide pasar a un régimen en días alternos por que la enfermedad se halla bajo control, se determina que la dosis mínima eficaz para el control de su actividad es de 30mg/día. Para calcular la dosis para el tratamiento en días alternos se multiplica (30mg x 2,5 = 75mg) y se indica 75mg el primer día y 30, el siguiente. Se disminuye la dosis del día que proseguía recibiendo 30mg (día determinado como día "off") a razón de 2,5 a 5mg por semana hasta llegar a suspender (ej. 27,5mg, 25mg, 22,5mg, etc. hasta llegar a 0mg). La paciente queda en tratamiento con 75mg día por medio.

Discontinuación de la terapia

La suspensión brusca de los glucocorticoides puede provocar insuficiencia suprarrenal aguda¹¹ o activación de la enfermedad de base. Cuando está indicado suspender el tratamiento, se pueden seguir varios esquemas^{12,13}.

Terapia a días alternos: reducir la dosis 5mg de prednisona o su equivalente cada una a dos semanas hasta suspender o hasta llegar a una dosis fisiológica (5mg de prednisona) y cambiar a 20mg de hidrocortisona por día. Luego de dos a cuatro semanas, reducir esa dosis 2,5mg por semana hasta llegar a 10mg, pudiéndose hacer en este momento una prueba de ACTH y si es normal suspender.

Terapia de todos los días: con el mismo esquema de la alternativa anterior, salvo que la reducción inicial es menor (2,5mg por semana de prednisona o su equivalente). Cuando la dosis es mayor de 40mg de prednisona, se recomienda disminuir la dosis de a 10mg cada una a tres semanas o si la dosis inicial es menor a 40mg, de a 5mg por semana. Luego se sigue como el esquema anterior.

Si en este período el paciente sufre un estrés agudo, debe recibir un suplemento extra de corticoide. Los síntomas de supresión brusca de esteroides consisten en náusea, vómitos, anorexia, cefalea, hipertensión, hipotensión ortostática, artralgias, mialgias, fiebre, letargo, pérdida de peso e hipoglucemia; es decir síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda.

Efectos adversos

Las complicaciones locales asociadas al uso de corticosteroides se hallan representadas por debilidad de los tendones

y los ligamentos, las infecciones bacterianas de las articulaciones y estructuras relacionadas, y la atrofia del tejido celular subcutáneo.

Los efectos adversos sistémicos son múltiples y se dividen en los de corto y largo plazo¹⁴. Entre los *efectos de corto plazo* encontramos: diabetes, sangrado digestivo, edema cerebral, glaucoma, hipertensión, alcalosis hipokalémica, aumento de la urea, desórdenes del ánimo, pancreatitis, miopatía proximal y retención hidrosalina.

Son *efectos a largo plazo*: osteoporosis, arteriosclerosis, hipertensión (sobre todo cuando se utilizan drogas con actividad mineralocorticoide), obesidad central, debilidad muscular y miopatía, necrosis aséptica ósea, cataratas, fallo del crecimiento, amenorrea secundaria, supresión del eje hipotálamo-hipofisario, hiperlipidemia, esteatosis hepática, inmunosupresión, convulsiones, aumento de la predisposición a infecciones, cambios psicológicos y de la conducta, hábito cushingoide (con giba dorsal, estrías abdominales, afinamiento de la piel, púrpuras, equimosis, inhibición de la cicatrización de las heridas, hirsutismo y acné; éstos últimos disminuyen con una terapia en días alternos). Se ha descrito incluso asociado al uso de estos fármacos la aparición de reacciones de hipersensibilidad, tales como urticaria o anafilaxia.

La osteoporosis se presenta en 30 a 50% de los pacientes que reciben esteroides en altas dosis por tiempo prolongado. Puede ser prevenida con la indicación de 1000 a 1500mg de calcio y 0,5 a 1ug/día de calcitriol en pacientes con alto riesgo de osteoporosis¹⁵.

El aumento del riesgo de enfermedad úlcero péptica es controvertido. Un meta-análisis que incluyó 42 trabajos y 5.331 pacientes no demostró asociación entre úlcera péptica y la terapia con corticoides. Sin embargo, la prevalencia de úlcera aumenta con la combinación de corticoides y antiinflamatorios no esteroides, que son habitualmente prescritos en las enfermedades reumáticas^{16,17,18}. La irritación gástrica puede ser disminuida administrando los corticoides con las comidas y en pacientes con riesgo aumentado de úlcera péptica se puede dar tratamiento profiláctico cuando se usan altas dosis de corticoides durante tiempo prolongado¹⁹.

Los *cambios de conducta* son muy frecuentes (hasta en un 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 dependientes de la dosis y la duración del tratamiento. La mayoría no requieren cirugía.

Los corticoides pueden producir *hiperglucemia o diabetes* en pacientes predispuestos. La terapia en días alternos no disminuye este riesgo. La glucemia aumenta dos a cuatro horas luego de la administración del corticoide y dicho aumento puede persistir durante 24 horas. En general no promueve cetosis y puede tratarse como la diabetes tipo II convencional²⁰.

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

En la esfera pediátrica debe tenerse en cuenta que el retardo del crecimiento es una complicación temida en niños que puede verse aún con bajas dosis. Estudios recientes muestran que el uso de la hormona de crecimiento puede ser de utilidad

en el manejo de este problema. Con respecto al uso de corticoides tópicos en este grupo etario, deben emplearse preparados de baja potencia, durante períodos breves, y sin oclusión, ya que los niños y en particular los lactantes, corren el riesgo de absorber cantidades considerables de estos compuestos.

En cuanto al *embarazo y la lactancia*, los glucocorticoides atraviesan la placenta pero no son teratogénicos. Se deben investigar la supresión suprarrenal y la restricción del crecimiento en los lactantes expuestos, así como en los lactantes alimentados con pecho en las madres que reciben glucocorticoides.

Interacciones medicamentosas

Los glucocorticoides se asocian con una serie de interacciones medicamentosas importantes. Los fármacos inductores de las enzimas microsómicas hepáticas, como los barbitúricos, la fenitoína y la rifampicina pueden acelerar el metabolismo de los glucocorticoides, mientras que fármacos como la colestiramina, el colestipol y los antiácidos alteran su absorción. Asimismo, los glucocorticoides reducen los niveles séricos de salicilato y

exigen dosis más elevadas de warfarina para alcanzar rangos adecuados de anticoagulación.

Educación 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 horas AM, ya que la supresión del eje es menor de ese modo; y que en caso de injuria física aguda o estrés debe recibir una dosis adicional de corticoides por vía oral o parenteral, por lo cual es aconsejable la utilización de un brazalete de aviso y consulta al médico de seguimiento en caso de duda. Es aconsejable que el paciente y su familia tengan a mano una inyección de 4mg de dexametasona para situaciones de urgencia.

Es recomendable en líneas generales que el paciente en tratamiento con corticoides reciba una dieta hipocalórica, hipograsa e hiposódica, así como también rica en proteínas, potasio y calcio, siempre y cuando no haya contraindicación para ello por otros motivos. Cobra incluso especial relevancia en este grupo la recomendación general de evitar el tabaquismo y de realizar ejercicio físico periódico.

Referencias

1. Goodman Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Novena edición.1996.
2. Holland E. Glucocorticoids in clinical practice. *Fam Pract.* 1991;32:512-19.
3. Werth V. Glucocorticoides sistémicos. En Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist, Paller, Leffell (Editores). Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. Buenos Aires. Madrid. Panamericana. 2009: 2147-2153.
4. Valencia I y col. Corticoides tópicos. En Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist, Paller, Leffell (Editores). Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. Buenos Aires. Madrid. Panamericana. 2009: 2102-2106.
5. Goldstein B, Goldstein A. General principles of dermatologic therapy and topical corticosteroid use. En: Abena O Ofori Editor. UpToDate-te. 17.3. Sept 2009. Disponible en URL: www.uptodate.com
6. Schimmer B y col. Corticotropina; esteroides de la corteza suprarrenal y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y efectos de las hormonas suprarrenales.
8. LaRochelle G y col. Recovery of the hypothalamic- pituitary- adrenal axis in patients with rheumatic diseases receiving low dose predni- sone. *Am J Med.* 1993; 95: 258-64.
9. Kimberly R. Mechanism of action, dosage schedules, and side effects of steroid therapy. *Curr Opin Rheumatol.* 1991; 3: 373-79.
10. Laan R et al. Low-dose prednisone in patients with rheumatic arthritis. *Ann Intern Med.*1993;119: 963-68.
11. Helfer E. Corticosteroids and adrenal suppression: characterizing and avoiding the problem. *Drugs* 1989; 38 (5): 838- 45.
12. Koch-Weser J. Withdrawal from glucocorticoid therapy. *N Engl J Med.*1976; 295: 30-2.
13. Kountz D. An algorithm for corticosteroid withdrawal. *Clin Pharm.* 1989; 39: 250-54.
14. Davis G. Adverse effects of corticosteroids: II. Systemic. *Clin Dermatol.* 1986; 4: 161-69.
15. Sambrook P et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. *N Eng J Med* 1993; 328: 1747-752.
16. Messer J et al. Association of adrenocorticosteroids therapy and peptic ulcer disease. *N Eng J Med.* 1983; 309: 21-4.
17. Iannuzzi L. Oral steroids in rheumatoid arthritis. *Postgraduate Med.* 1987; 82: 295-301.
18. Piper J M y col. Corticosteroid use an peptic ulcer disease: rol of nonsteroidal anti inflammatory drugs. *Ann Intern Med.* 1991; 114:735-40.
19. Conn H. Nonassociation of adrenocorticosteroids therapy and peptic ulcer. *N Eng J Med* 1976; 294: 473-79.
20. Sharfstein S y col. Relationship between alternate-day corticosteroid therapy and behavioral abnormalities. *JAMA* 1982;248: 2987- 989.