

USOS FARMACOLÓGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

DR. FRANCISCO J. BERMUDEZ CORDERO*

Los glucocorticoides se usan terapéuticamente en dos modalidades:

- a) A dosis sustitutivas o fisiológicas (por debajo de 37,5 mg. de hidrocortisona o su equivalente al día) en el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal o en la frenación de la producción de ACTH en el tratamiento de las hiperplasias suprarrenales y
- b) A dosis farmacológicas, cuando se busca efecto antiinflamatorio o inmunosupresor, los cuales se obtienen cuando se usan dosis superiores al doble o al triple de las fisiológicas.

En el último caso citado, ciertas acciones son deseables y otras no lo son. Así, para reemplazar la ausencia de función adrenal es necesario incluir tanto el efecto glucocorticoide como el mineralocorticoide, en cambio, para suprimir inflamación, rechazo de órganos transplantados o alergia, la retención de sodio es indeseable y por lo tanto es lógico tratar de utilizar esteroides con la menor actividad mineralocorticoide posible. Es uniformemente conocido que todos los corticosteroides con actividad antiinflamatoria suprimen la secreción de ACTH, de acuerdo con el bien conocido sistema de retroalimentación negativa; este efecto es usualmente indeseable pero es la base del tratamiento de los pacientes con síndrome adrenogenital por hiperplasia adrenocortical congénita.

El uso prolongado de dosis farmacológicas de glucocorticoides conduce al desarrollo de síndrome de Cushing

iatrogénico y por lo tanto se deben tomar todas las medidas posibles para tratar de reducir la aparición de esa complicación.

La industria farmacéutica ha desarrollado una gran cantidad de esteroides sintéticos que varían considerablemente en sus efectos glucocorticoide y mineralocorticoide. La relación entre estos dos tipos de actividades se suele expresar refiriéndola a la del cortisol que es de 1:1. El cuadro No. 1 resume esta relación para un grupo de estos preparados, así como la vida media de los mismos.

Los corticosteroides con un grupo 11-CETONA (cortisona y prednisona) deben ser metabolizados en el hígado para ganar el importante grupo 11 HIDROXILO que los hace activos.

Algunos pacientes no pueden realizar este importante cambio metabólico y en ellos sólo se va a lograr efecto terapéutico cuando se les sustituya por otros, como la prednisolona, que no requieran la mencionada transformación.

Los glucocorticoides se usan para tratar un gran número de padecimientos, desde procesos autolimitados del tipo de la urticaria hasta problemas que amenazan la vida como las leucemias. Entre los padecimientos para los que se les ha utilizado figuran: enfermedades alérgicas, artritis, bursitis y tenosinovitis, discrasias sanguíneas, enfermedades del colágeno, enfermedades oculares, trastornos gastrointestinales, hipercalcemia, exoftalmos maligno, enfermedades neurológicas, enfermedades pulmonares, nefropatías, enfermedades de la piel y para prevenir el rechazo de órganos transplantados.

Antes de iniciar en un paciente un tratamiento prolongado con glucocorticoides es importante dar cuidadosa consideración a factores como (a) la gravedad del padeci-

* Servicios de Medicina Nuclear y Endocrinología, Hospital San Juan de Dios.

VIDA MEDIA EN PLASMA Y POTENCIAS GLUCOCORTICOIDE Y MINERALOCORTICOIDE DE ALGUNOS GLUCOCORTICOIDES DE USO COMUN

ESTEROIDE	VIDA MEDIA (MIN)	POTENCIAS RELATIVAS	
		GLUCOCORTICOIDE	MINERALOCORTICOIDE
CORTISOL			
(HIDROCORTISONA)	80-90	1,0	1,0
CORTISONA	30	0,8	0,8
PREDNISONA	60	4,0	0,04
PREDNISOLONA	210-250	4,0 *	0,8
METILPREDNISOLONA	—	5,0	0
TRIAMCINOLONA	—	5,0	0
DEXAMETASONA	280	30,0 *	0
BETAMETASONA	—	30,0	0

MODIFICADO DE TYRRELL Y BAXTER

*CIFRA MAS COMUNMENTE ACEPTADA

miento que se va a tratar: debe ameritar el riesgo. (b) la duración estimada del tratamiento. (c) el esteroide a escoger, tomando en consideración factores como la vida media, el grado de acción mineralocorticoide, la biodisponibilidad y el costo. (d) la presencia o predisposición a enfermedades que pueden ser agravadas o desencadenadas por el esteroide: infecciones crónicas de tipo tuberculosis, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, enfermedad cardiovascular incluyendo hipertensión arterial y trastornos psiquiátricos.

La vía por la que se administran los esteroides es importante, no sólo porque hace variar la vida media sino porque el uso de esteroides tópicos, intraarticulares o en aerosol permite la exposición de ciertas áreas a altas concentraciones mientras disminuye la exposición sistémica y por lo tanto, los efectos colaterales.

Es importante señalar que existe variabilidad personal respecto a las dosis de esteroides a las que se presentan diferentes tipos de complicaciones. Está fuera de los objetivos de este trabajo el analizar las causas de esta variabilidad.

Se deben tomar toda clase de medidas para evitar las complicaciones mencionadas: tratamiento de infecciones, diabetes o hipertensión arterial; restricción de sodio, uso de suplementos de potasio; antiácidos, prevención y tratamiento de osteoporosis y además modificar el régimen de glucocorticoides usando las dosis más bajas que mantengan aceptablemente controlada la enfermedad de fondo, tratar de agrupar lo más pronto posible el total de la dosis diaria en una sola toma por la mañana (así se respeta el ciclo circadiano y se disminuye la supresión de ACHT), el uso de terapia intermitente cuando sea factible y el tratar de utilizar la terapia esteroidea en día alternos (TEDA).

La TEDA es el método más efectivo de disminuir los efectos secundarios de la terapia con glucocorticoides y consiste en administrar la dosis total de 48 horas en una sola toma oral de esteroides de duración intermedia, por la mañana y día de por medio, siempre y cuando se logre un

control aceptable de los síntomas del paciente, aún con un discreto empeoramiento de los mismos en el día de descanso.

La TEDA está indicada sólo para tratamientos crónicos y nunca se usa desde el inicio del tratamiento. Se recomienda que aún para enfermedades crónicas se inicie el tratamiento con una dosis única y con frecuencia con más de una toma al día hasta controlar los síntomas; luego se trata de establecer una sola dosis diaria por la mañana y después de hacer el cambio a TEDA; estos cambios se deben hacer lo antes posible, en las primeras semanas de tratamiento, antes de que se produzca mucha supresión del eje hipotalamo-hipófisis-corteza suprarrenal.

En los casos en que no se anticipe un grado importante de supresión del eje (generalmente cuando la supresión ha durado menos de cuatro semanas), el cambio a TEDA se puede hacer abruptamente y en general se recomienda que no se reduzca la dosis total de esteroides hasta que se haya realizado el cambio de régimen.

Los pacientes que crónicamente reciben dosis diarias múltiples de esteroides y cuyo eje está suprimido al bajarles la dosis con frecuencia tienen manifestaciones de insuficiencia adrenal o de privación de esteroides: anorexia, letargia, malestar general, náuseas, disminución de peso, descamación de la piel, cefalea y fiebre y más raramente artralgias, mialgias, vómito y muy raramente hipotensión postural, aún recibiendo dosis suprafisiológicas de glucocorticoides lo que permite descartar insuficiencia suprarrenal. La presentación de este cuadro de privación puede requerir volver al nivel anterior de dosificación por unos días antes de proseguir con el cambio a TEDA o con el destete, según lo que se esté intentando en ese momento.

Para la TEDA se recomienda:

1. Usar esteroides de acción intermedia
2. Informar ampliamente al paciente de las ventajas del régimen y luego comprometerse a intentar seriamente el cambio tratando de ser muy **objetivo** al analizar los

3. Aumentar la terapia no esteroidea del padecimiento de fondo, sobre todo en el día de descanso.
4. Recordar que este régimen puede ser efectivo en algunos padecimientos como síndromes nefróticos, rechazo de trasplante renal, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, fiebre reumática, distrofia muscular, sarcoidosis, alopecia areata, dermatosis crónicas, pénfigo vulgar, etc. y no ser efectiva en padecimientos como la arteritis de células gigantes.

Una vez que se ha logrado el control de los síntomas de la enfermedad de fondo y que se ha llevado al paciente a recibir los esteroides en una sola dosis diaria por la mañana, el cambio de TEDA se puede hacer reduciendo la dosis por ej. en 5 mg. de prednisona o su equivalente, cada 4 ó 5 días, en días alternos y agregando la misma cantidad al otro día hasta completar el cambio.

El destete de un paciente que ha recibido dosis supra-fisiológicas de glucocorticoides por largo tiempo siempre conlleva el manejo de la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal, la cual puede ser profunda y prolongada con ausencia de respuesta a estímulos mayores (ej. hipoglicemia).

En última instancia, el grado de supresión del eje de-

pende de múltiples factores como dosis y tipo de esteroide, vía y hora de administración y de una muy importante variabilidad individual.

El destete se puede hacer disminuyendo rápidamente las dosis (ej. 5 mg. de prednisona o su equivalente cada 4 ó 5 días) hasta alcanzar una dosis equivalente a unos 30 mg. de hidrocortisona al día, siempre en una sola dosis por la mañana, ya sea diariamente o en días alternos. A partir de ese momento se toma una muestra de cortisol basal (antes de tomar la dosis del día) cada dos meses hasta que nos reporten un cortisol basal dentro de límites normales. En ese momento se puede completar el retiro y se evalúa la respuesta al test rápido de estimulación con ACTH cada dos meses hasta obtener respuesta normal que implica recuperación del eje, esto suele tomar de 9 a 12 meses y no se acelera con el uso de inyecciones de ACTH.

La restitución de dosis altas de glucocorticoides puede ser necesaria en cualquier momento del proceso de destete si se presenta una enfermedad aguda o si el paciente requiere cirugía. El manejo es igual al de un paciente con insuficiencia suprarrenal que se somete a cirugía y está destinado precisamente a evitar esa complicación. Esta interrupción suele ser de corta duración y una vez resuelto el problema agudo se continúa el destete en el punto donde fue interrumpido.

BIBLIOGRAFIA

1. Amatruda TT, Hurst MM and D'Escopo ND: Certain endocrine and metabolic facets of the steroid withdrawal syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 1965, 25: 1207-1217.
2. Axelrod L: Glucocorticoid therapy, *Medicine* 1976, 55: 39-65.
3. Bondy PK: The adrenal cortex, in Bondy PK and Rosenberg LE (eds): *Metabolic Control and Disease* 8th. ed). Philadelphia, Saunders, 1979, pp. 1427-1499.
4. Byyny RL: Withdrawal from glucocorticoid therapy. *N E J Med* 1976, 295: 30-32.
5. Dixon RB and Chisty NP: On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome. *Ann J Med* 1980, 68: 224-230.
6. Dillon RS: Hormones and disorders of the adrenal gland, in Dillon RS (ed) *Handbook of Endocrinology* (2nd. ed.) Philadelphia, Lea & Febiger 1980: 485-547.
7. Fauci AS: Alternate day corticosteroid therapy. *Am J Med* 1978, 64: 729-731.
8. Fauci AS, Dale DC and Balow JE: Glucocorticosteroid therapy: mechanism of action and clinical considerations. *Ann Intern Med.* 1976, 84: 304-315.
9. Graber AL, Ney RL, Nicholson WE, Island DD and Liddle GW: Natural history of pituitary-adrenal recovery following longterm suppression with corticosteroids. *J Clin Endocrinol and Metab* 1965, 25: 11-16.
10. Haynes RCJr and Murad F: Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of adrenocortical steroid biosynthesis, in Gilman AG, Goodman LS and Gilman A (eds): *The pharmacological basis on therapeutics* (6th. ed.). New York, Macmillan, 1980, pp 1466-1496.
11. Liddle GW: The adrenals in Williams RH (ed) *Textbook of Endocrinology* (6th. ed.). Philadelphia, Saunders 1981: 249-292.
12. Meikle AW, Tyler FH: Potency and duration of action of glucocorticoids: effects of hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary-adrenal function. *Am J Med* 1977, 63: 200-276.
13. Tyrrell JB and Baxter JD: Glucocorticoid therapy in Felig P, Baxter JD, Broadus AE and Frohman LA (eds) *Endocrinology and Metabolism*. New York, Mc Graw-Hill 1981 pp 599-624.
14. Tuck M: Adrenal disease, in Hershman JH (ed) *Management of Endocrine disorders*. Philadelphia, Lea & Febiger 1980, pp 52-91.