

Bases del tratamiento con glucocorticoides

P. Laguna del Estal

SERVICIO DE URGENCIAS. CLÍNICA PUERTA DE HIERRO. MADRID.

RESUMEN

Fisiológicamente los corticoides tienen por misión fundamental la de mantener los mecanismos necesarios que permitan al organismo resistir frente a situaciones de estrés y de cambio. Uno de los efectos más importantes de los glucocorticoides (GC), posiblemente el más valioso en cuanto a su aplicación terapéutica, es su capacidad de modular la respuesta inflamatoria, independientemente del estímulo desencadenante, y la inmunología, tanto humoral como celular. Debido a los numerosos efectos secundarios que puede ocasionar el tratamiento prolongado con GC, es necesario considerar la relación riesgo-beneficio en cada paciente, y aplicar una serie de principios antes de prescribirlos y durante el seguimiento del mismo. Sin embargo, pueden administrarse con seguridad tratamientos cortos (inferiores a una semana) aun a dosis elevadas, por lo que en situaciones de urgencia médica su prescripción no es necesariamente tan restrictiva, pudiendo utilizarse incluso empíricamente o en situaciones en las que el beneficio terapéutico no se ha demostrado, pero se prevé. Los corticoides de acción más corta, como hidrocortisona, están especialmente indicados en esta situación. La vía intravenosa es ideal para conseguir rápidamente el efecto terapéutico deseado en situaciones de urgencia en la que la rapidez de acción puede ser decisiva. Se revisan los efectos secundarios y las situaciones de resistencia a los corticoides.

INTRODUCCIÓN

La corteza suprarrenal ejerce un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis del organismo mediante su intervención en el metabolismo intermediario, el balance hidroelectrolítico y la respuesta inflamatoria e inmune. Estas funciones son ejercidas mediante la producción y liberación de un conjunto de

ABSTRACT

Fundamentals of glucocorticosteroid therapy

Physiologically, the cortical steroids have as their fundamental role that of maintaining the mechanisms necessary for allowing the organism to resist stress and change situations. One of the most important effects of the glucocorticosteroids, and arguably the most valuable one for their therapeutic application, is their ability to modulate the inflammatory response regardless of the triggering stimulus and also the immune response, both humoral and cell mediated. Because of the many side effects a protracted treatment with glucocorticosteroids may cause, the risk-benefit ratio must be considered in each particular case and a number of principles must be applied both before prescribing them and in the course of therapy. However, short-term treatments (of less than one week duration) may be safely given, even with high-dose steroids, so that in medical emergencies their use is not so restricted and they can even be given empirically in situations in which the therapeutic benefit has not been demonstrated but is foreseeable. Shorter-action glucocorticosteroids, such as hydrocortisone, are particularly indicated in such situations. The intravenous route is the ideal one for rapidly achieving the desired therapeutic effect in emergency situations in which rapidity of action may be decisive. The possible side effects and the steroid resistance situations are reviewed.

hormonas esteroides, los corticoides, que clásicamente se han dividido en dos grandes grupos atendiendo a su acción predominante: mineralcorticoides, por su papel en el balance hidroelectrolítico, y glucocorticoides (GC)^{1,2}, por sus acciones sobre el metabolismo de los carbohidratos y, en general, sobre el metabolismo intermediario. En humanos, la aldosterona es el principal mineralcorticoide y el cortisol (hidrocortisona) el principal GC.



TABLA 1. Glucocorticoides para uso sistémico: características farmacológicas

Fármaco	Dosis equivalente glucocorticoide	# Potencia mineralcorticoide	# Potencia glucocorticoide	Supresión del eje HHA (dosis/día)	Vía de administración
ACCIÓN CORTA*					
Hidrocortisona	20	1	1	20-32	oral, im, iv
Cortisona	25	0,8	0,8	20-32	oral
ACCIÓN INTERMEDIA**					
Deflazacort	7,5	4	0,5	9	oral
Prednisolona	5	4	0,8	7,5	oral
Prednisona	5	4	0,8	7,5	oral
Metilprednisolona	4	5	0,5	6	oral, im, iv, local
Triamcinolona	4	5	0	6	oral, im, local
Parametasona	2	10	0	2	im, local
Fludrocortisona	2	10	125	2,5	oral
ACCIÓN PROLONGADA***					
Dexametasona	0,75	25	0	1	oral, im, iv
Betametasona	0,6-0,75	25-30	0	1	oral, im, local

Vida media biológica: *8-12 horas, **18-36 horas, ***36-54 horas.

La potencia de la acción glucocorticoide y mineralcorticoide se establece en referencia a la de la hidrocortisona, que es de 1.

Los GC poseen básicamente 21 átomos de carbono repartidos a lo largo de un núcleo central, el ciclopentanoperhidrofenantreno, formado por 3 anillos de hexano y un cuarto de pentano. En general, todos poseen un doble enlace entre la posición 4 y 5, un grupo cetónico en la posición 3 y un grupo hidroxilo en la posición 17, esencial para el efecto antiinflamatorio. En la búsqueda de una mayor acción glucocorticoide y reducción de la mineralcorticoide, se desarrolló una primera generación de GC sintéticos (prednisona y prednisolona) al introducir un doble enlace entre las posiciones 1 y 2. Posteriormente, mediante la adición de grupos fluorados a la molécula se sintetizaron compuestos como la dexametasona y la betametasona, con una potencia de acción considerablemente superior a los anteriores, pero también con mayores efectos secundarios. Buscando la reducción de estos últimos se sintetizaron los derivados oxazolínicos, que ejercerían menores efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado y el metabolismo del calcio, y cuyo principal representante es el deflazacort³. En la tabla 1 se enumeran los diferentes GC disponibles para uso sistémico y sus principales características farmacológicas⁴.

FUNCIONES FISIOLÓGICAS Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Fisiológicamente los corticoides tienen por misión fundamental la de mantener los mecanismos necesarios que permitan al organismo resistir frente a situaciones de estrés y de cambio, interviniendo en la regulación del metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos, en el mantenimiento del balance hidroelectrolítico y en la preservación de la función de los sistemas cardiovascular, inmune, musculoesquelético y nervioso. Además de estos efectos directos ejercen otros indirectos o permisivos, al facilitar determinadas acciones de otras hormonas (glucagón, adrenalina, antidiurética, etc.).

Sobre el metabolismo hidrocarbonado⁵ los GC incrementan la síntesis hepática de glucógeno (mediante la activación de la enzima glucógeno sintetasa y la inhibición de la glucógeno fosforilasa) y de glucosa (mediante la activación de enzimas que participan en la gluconeogénesis, el incremento del sustrato disponible para la síntesis mediante la liberación de aminoácidos del músculo esquelético y de glicerol del tejido graso, su acción permisiva de los

TABLA 2. Indicaciones terapéuticas de los glucocorticoides por vía sistémica

ENDOCRINOLÓGICAS

Insuficiencia suprarrenal aguda

Insuficiencia suprarrenal crónica

Hiperplasia suprarrenal congénita

Crisis tirotóxica

NO ENDOCRINOLÓGICAS

Enfermedades pulmonares: asma, neumonía por hipersensibilidad, síndrome de distrés respiratorio agudo, enfermedades intersticiales pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Enfermedades del aparato digestivo: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, hepatitis crónica autoinmune, hepatitis alcohólica

Enfermedades hematológicas: púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune

Enfermedades reumatológicas: vasculitis, lupus eritematoso diseminado y otras enfermedades del tejido conjuntivo, polimiositis, polimialgia reumática, enfermedad de Behçet, artritis gotosa aguda, artritis reumatoide

Enfermedades renales: síndrome nefrótico secundario a enfermedad de cambios mínimos, otras glomerulonefritis

Enfermedades alérgicas: anafilaxia, urticaria

Neoplasias: determinadas leucemias y linfomas, metástasis cerebrales, hipercalcemia tumoral, tratamiento sintomático de ciertas neoplasias diseminadas, síndrome de compresión medular de etiología neoplásica, vómitos secundarios a quimioterapia

Enfermedades neurológicas: miastenia gravis, polineuritis, síndrome medular agudo, parálisis de Bell

Enfermedades infecciosas: neumonía por *Pneumocystis carinii* en enfermos con sida, meningitis aguda bacteriana, fase aguda del herpes zóster, mononucleosis infecciosa

Otras enfermedades: trasplante de órganos, pénfigo, sarcoidosis, intoxicación por vitamina D, hipercalcemia, oftalmopatía de la enfermedad de Graves

efectos de glucagón y catecolaminas y la inhibición de la captación periférica de glucosa por los tejidos). El objetivo de estas acciones es mantener la glucemia para proteger a órganos como el cerebro o el corazón, que tienen a la glucosa como fuente principal de energía. Dos son los efectos principales de los GC sobre el metabolismo lipídico⁶⁻⁸: la lipólisis, que conduce a la liberación de glicerol y ácidos grasos del tejido adiposo y que resulta de su acción permisiva sobre las funciones de las catecolaminas y la hormona del crecimiento, y la redistribución de la grasa corporal que se produce en situaciones crónicas de hipercortisolismo, con pérdida de la grasa en extremidades y aumento de la misma en tronco, área supraclavicular y cara. En la génesis de la redistribución podría estar implicada la hiperinsulinemia, que resulta del efecto de los GC sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, y la diferente sensibilidad de los adipocitos, según su ubicación corporal, a los efectos de la insulina (tróficos) y de los GC (líticos). Los nuevos derivados oxazolínicos parecen alterar en menor medida todos los mecanismos implicados en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico³.

Si bien el control del balance hidroelectrolítico es un efecto propio de los mineralcorticoides, hay que tener presente que la mayoría de los GC ejercen también una acción a ese nivel (tabla 1), por lo que tratamientos con dosis elevadas pueden conducir a hipertensión arterial^{1,2}. Su principal mecanismo de actuación en este sentido consiste en facilitar la reabsorción de Na⁺ y la eliminación de K⁺ e H⁺ en los túbulos distales y colectores renales (y en menor medida en colon, glándulas salivares y sudoríparas). También podrían inducir la producción hepática de angiotensinógeno, aumentar la sensibilidad vascular a los efectos presores de la angiotensina II y la noradrenalina y disminuir la síntesis de vasodilatadores como la prostaglandina E₂ y la calcitrénina. Por otra parte, los GC juegan un papel permisivo sobre la excreción renal de agua libre e incrementan la producción de péptido natriurético atrial⁹ y potencian su acción renal¹⁰.

Uno de los efectos más importantes de los GC, posiblemente el más valioso en cuanto a su aplicación terapéutica, es su capacidad de modular la respuesta inflamatoria, independientemente del estímulo desencadenante, y la inmunológica, tanto humoral como celular. Tales propieda-



TABLA 3. Principios de la prescripción de glucocorticoides a dosis farmacológicas

Prescribir sólo si existe evidencia científica publicada de su utilidad en la indicación para la que se prescribe
Utilizar sólo cuando fracasan otras terapéuticas específicas
Identificar un objetivo terapéutico específico
Usar criterios objetivos de respuesta
Administrar una dosis suficiente de glucocorticoide durante el tiempo necesario para alcanzar el objetivo terapéutico deseado
No administrar más dosis ni durante más tiempo del necesario para alcanzar el objetivo terapéutico deseado
Suspender la administración si no se observa el beneficio terapéutico en el tiempo esperado, si aparecen complicaciones cuya gravedad supera a la de la enfermedad que se está tratando, y si se alcanza el beneficio terapéutico máximo

des de los GC son explotadas en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, estados inflamatorios y en los trasplantes de órganos. La administración de GC disminuye el recuento de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos e incrementa el de neutrófilos, al provocar una redistribución de dichas células sanguíneas entre los compartimentos intra y extravascular¹¹. Los GC inhiben la inflamación^{12,13} tanto en sus fases iniciales (edema, dilatación capilar, formación de fibrina y migración de leucocitos) como en las avanzadas (proliferación capilar y de fibroblastos y depósito de fibras de colágeno). Así, la inhibición de la producción de mediadores de la permeabilidad capilar, de la vasodilatación y de la contracción de la musculatura lisa resulta de la inhibición de la acción de la histamina y del bloqueo en la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y otros derivados del ácido araquidónico. De la misma manera, se ha demostrado que los GC suprimen la liberación de factores de la quimiotaxis y de factores estimulantes de los fibroblastos, como el factor activador plaquetario, el factor de necrosis tumoral, las interleucinas (IL) 1 y 6, el factor activador del plasminógeno y el factor inhibidor de la migración de los macrófagos (MIF).

Los GC interfieren la fase inicial de la respuesta inmune¹⁴, cuando el macrófago interactúa con el antígeno, lo procesa y lo muestra en su superficie al tiempo que produce IL-1. El bloqueo se produce por varios mecanismos, incluyendo la supresión del MIF, la interrupción del procesamiento de antígenos por interferencia con el interferón gamma y la disminución de la síntesis y liberación de IL-1. El mayor potencial de acción de la IL-1 sobre los linfocitos T frente a los B explicaría la mayor supresión inducida por los GC sobre la inmunidad celular, aunque se sabe que inhiben también la activación y proliferación de los linfocitos B. Además suprimirían la amplificación de la inmunidad celular al inhibir la expresión del gen de la

IL-2, al interferir entre la IL-2 y su receptor en el linfocito T y, de forma indirecta, al impedir la formación de IL-2 mediante el bloqueo de la producción de prostaglandinas; el bloqueo sobre la IL-2 disminuiría la activación de los linfocitos citotóxicos. Por otra parte, los GC inducen apoptosis de los linfocitos¹⁵.

La administración crónica de GC en dosis suprafisiológicas (7,5 mg/día de prednisona o dosis equivalentes de otros corticoides) induce osteopenia¹⁶ por diversos mecanismos: inhibición de la función de los osteoblastos y descenso de la formación de hueso, incremento del número de osteoclastos, elevación de los niveles séricos de paratohormona y reducción de los depósitos corporales de calcio al disminuir su absorción intestinal y aumentar la excreción renal. Los efectos sobre el metabolismo intermediario de los GC afectan al músculo esquelético, que constituye la mayor fuente de aminoácidos utilizados como sustrato en la gluconeogénesis. Este efecto catabólico sobre el músculo es la base de la miopatía¹⁷ que puede instaurarse en situaciones de hipercortisolismo.

Los GC actúan sobre el sistema nervioso central^{18,19} modulando aspectos tan diversos como la conducta, el estado de ánimo, los patrones de sueño, el conocimiento y la recepción de impulsos sensoriales. La evidencia de tales influencias la proporciona la observación clínica. Así, la mitad de los pacientes con síndrome de Cushing espontáneo o iatrogénico sufren trastornos psiquiátricos (neurosis o psicosis), que remiten cuando se corrigen las alteraciones hormonales. También los enfermos con insuficiencia suprarrenal pueden sufrir alteraciones psiquiátricas, principalmente depresión. El mecanismo por el que los GC afectan la actividad neuronal no es conocido, pero se sabe que existen receptores para GC en diversas zonas del sistema nervioso central, y que esteroides producidos localmente en el cerebro (neuroesteroides) intervienen en la regulación de la excitabilidad neuronal²⁰.

TABLA 4. Medidas para prevenir o minimizar las complicaciones del tratamiento con GC a dosis farmacológicas

Identificar factores predisponentes para el desarrollo de complicaciones:

Tuberculosis u otras infecciones crónicas

Diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa o antecedentes de diabetes gestacional

Osteoporosis

Antecedentes de úlcera péptica o gastritis

Hipertensión arterial u otras enfermedades cardiovasculares

Antecedentes de enfermedades psiquiátricas

Controlar las calorías ingeridas para prevenir la ganancia de peso

Restringir la ingesta de sodio para prevenir la hipertensión arterial, el edema y la hipopotasemia

Administrar suplementos de potasio, si es necesario

Administrar antiácidos, anti-H₂ o inhibidores de la bomba de protones, si es necesario

Prescribir una pauta a días alternos siempre que sea posible. En tratamientos prolongados, incrementar la dosis ante situaciones de estrés y suspender la terapia tras una reducción progresiva de la dosis

Reducir el riesgo de osteoporosis

Asegurar una ingesta de calcio elevada (1.200 mg/día)

Administrar vitamina D si los niveles sanguíneos de calciferol o de 1,25 (OH)₂ vitamina D están reducidos

Administrar tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres posmenopáusicas y hombres con hipogonadismo

En pacientes con riesgo elevado, administrar bifosfonatos profilácticamente

En su mayoría, las funciones y efectos de los GC están mediados por su unión a receptores del núcleo celular (fundamentalmente el receptor de los GC tipo II), con lo que estimulan o inhiben la transcripción de determinados genes y consiguientemente modifican las concentraciones de las proteínas por ellos regulados (enzimas, citocinas, hormonas, etc.)²¹. Este mecanismo de acción explica que se necesiten horas tras la administración farmacológica de GC antes de que comiencen a apreciarse efectos clínicamente relevantes.

FARMACOLOGÍA DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Los GC² administrados por vía oral se absorben casi cuantitativamente en menos de 30 minutos. Se dispone también de diversos ésteres hidrosolubles que pueden emplearse por vía intravenosa para alcanzar concentraciones elevadas en un breve espacio de tiempo. Mientras que las sales de hidrocortisona se absorben rápidamente por vía intramuscular, las sales y ésteres de triamcinolona pueden persistir durante 3-6 semanas. La absorción sistémica de los GC tiene lugar también tras su administración local (piel, espacio sinovial, conjuntiva, árbol respiratorio), por lo que en determinadas situaciones (uso prolongado, aplicación sobre una superficie amplia de piel, venda-

je oclusivo tras la aplicación cutánea, etc.) su utilización por estas vías puede producir efectos secundarios sistémicos.

Si bien más del 90% del cortisol plasmático circula unido a proteínas²², fundamentalmente a la transcortina, pero también a la albúmina, la mayoría de los GC sintéticos tienen una afinidad reducida por la transcortina: de un 50% en el caso de la prednisolona, mientras que metilprednisolona, dexametasona, betametasona y triamcinolona tienen sólo un 1% de afinidad. Así, los GC sintéticos (salvo hidrocortisona y prednisolona) circulan en plasma de dos formas, unidos a albúmina (aproximadamente 2/3 del total) y libres (1/3). Sólo la fracción de GC que permanece libre, no unida a proteínas, puede entrar en las células para desarrollar sus acciones biológicas.

A diferencia de lo que ocurre con la transcortina, los GC sintéticos tienen más afinidad que el cortisol por el receptor tipo II²²: la de prednisolona y triamcinolona es de aproximadamente 2 veces, la de betametasona de 5 veces, la de dexametasona de 7 veces y la de metilprednisolona de 11 veces; cortisona y prednisona tienen una afinidad muy baja, por lo que deben convertirse a nivel hepático en prednisolona para ejercer efectos glucocorticoideos.

La vida media de los GC sintéticos oscila entre 1 hora (prednisolona) y más de 4 horas (dexametasona), aunque exis-



te considerable variación individual. Aquellos pacientes que metabolizan más lentamente los corticoides desarrollan efectos secundarios con mayor frecuencia. En general, el metabolismo de los GC incluye inicialmente un proceso de oxidación o reducción que da lugar a compuestos inactivos, seguido de la hidroxilación de los mismos a nivel hepático y, finalmente, su conjugación con sulfato o glucurónido, dando lugar a ésteres hidrosolubles que se excretan con la orina; la eliminación biliar y fecal es poco importante cuantitativamente. Fármacos como el fenobarbital, la fenitoína, la carbamacepina o la rifampicina pueden aumentar el metabolismo de los GC, lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes que reciban ambos medicamentos²³.

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Como puede verse en la tabla 2, en la que se enumeran las principales indicaciones de tratamiento con GC, las endocrinológicas suponen una pequeña fracción de las mismas^{14,24}. Conviene tener presente que algunas de ellas continúan siendo empíricas, sin que se conozca con certeza en tales situaciones su eficacia terapéutica ni los mecanismos de acción. Debido a los numerosos efectos secundarios que puede ocasionar el tratamiento prolongado con GC, es necesario considerar la relación riesgo-beneficio en cada paciente, y aplicar una serie de principios antes de prescribirlos y durante el seguimiento del mismo² (tabla 3). Sin embargo, pueden administrarse con seguridad tratamientos cortos (inferiores a una semana) aun a dosis elevadas, por lo que en situaciones de urgencia médica su prescripción no es necesariamente tan restrictiva, pudiendo utilizarse incluso empíricamente (por ejemplo, en un paciente en shock de causa no identificada) o en situaciones en las que el beneficio terapéutico no se ha demostrado, pero se prevé (por ejemplo, en adultos con meningitis aguda bacteriana). Los corticoides de acción más corta, como hidrocortisona, están especialmente indicados en esta situación.

La vía intravenosa es ideal para conseguir rápidamente el efecto terapéutico deseado en situaciones de urgencia en la que la rapidez de acción puede ser decisiva.

REACCIONES ADVERSAS DEL TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES

Aunque muy infrecuentes (se han descrito sólo algunos cientos de casos), las reacciones de hipersensibilidad inmediata a los glucocorticoides parenterales²⁵⁻²⁷ constituyen situaciones clínicas que pueden provocar la muerte del paciente si desarro-

lla una crisis asmática o una reacción anafiláctica grave (incluyendo el shock). Pueden desencadenarse tanto por mecanismos inmunológicos como no inmunológicos, actuando como desencadenante el propio corticoide o bien alguno de los excipientes del preparado farmacológico, como la carboximetilcelulosa. Por tanto, es necesario estar alerta cuando se emplean GC parenterales, y considerar las reacciones de hipersensibilidad a los mismos como una posible causa de todo empeoramiento del estado clínico de un paciente que se produzca a pesar de la administración de un tratamiento esteroideo máximo.

Sin embargo, los efectos secundarios de los GC que se observan más frecuentemente en la práctica clínica son el síndrome de Cushing iatrógeno, la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), con el consiguiente riesgo de insuficiencia suprarrenal al suspender el tratamiento, y las infecciones. El riesgo de que un paciente los desarrolle es directamente proporcional a la dosis y duración del tratamiento. Muchos de estos efectos secundarios son reversibles al suspenderlo, en un periodo de tiempo inversamente proporcional a la duración del mismo y dosis empleada, pero no ocurre así con otros como las cataratas, la necrosis ósea avascular o las fracturas óseas secundarias a la osteoporosis.

Cuando se emplean dosis elevadas de GC los síntomas y signos del síndrome de Cushing pueden desarrollarse en un mes. Algunos hallazgos se presentan con más frecuencia que en el síndrome de origen endógeno²⁸, como las cataratas subcapsulares posteriores, la hipertensión intracranial benigna, la necrosis ósea avascular, la pancreatitis, la paniculitis o el empeoramiento del glaucoma. Por el contrario, la hipertensión arterial, el hirsutismo, el acné, las alteraciones menstruales y la impotencia son menos frecuentes. La hiperglucemia, la miopatía, la deficiente cicatrización de las heridas, la ganancia de peso asociada a la característica redistribución de la grasa corporal, el retraso del crecimiento en niños, los trastornos psiquiátricos¹⁸ y la osteoporosis¹⁶ también pueden ocurrir.

Los GC suprimen el eje HHA²⁵ por un mecanismo de *feedback* al inhibir la liberación de la hormona liberadora de la corticotropina (CRH) por el hipotálamo y de la corticotropina (ACTH) por la hipófisis, lo que condiciona la atrofia de las capas fascicular y reticular de la corteza suprarrenal y la pérdida de la capacidad secretora de cortisol por la misma. Tanto la instauración de la supresión del eje como la recuperación del mismo son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento. En general, se considera que todos los pacientes que hayan sido tratados con GC a dosis moderadas o elevadas (más de 20 mg/día) durante más de tres semanas³⁰, así como aquellos en los que se hayan instaurado datos clínicos del síndrome de Cushing, pueden tener suprimido el eje HHA y estar en riesgo, al sus-

pende el tratamiento bruscamente, de desarrollar insuficiencia suprarrenal. Muchos pacientes recuperan la función del eje en semanas o meses, pero otros pueden tardar hasta un año.

La trascendencia de la supresión del eje HHA que causa el tratamiento con GC es doble^{1,2,25}: no debe suspenderse nunca de forma brusca un tratamiento prolongado y deben aumentarse las dosis de GC ante situaciones de estrés mientras dure la supresión, continúe o no el enfermo en tratamiento. Solamente la psicosis esteroidea y la úlcera corneal por herpes-virus requieren la retirada inmediata de la corticoterapia. En los restantes casos debe prevenirse la reactivación de la enfermedad de base y la instauración de insuficiencia suprarrenal mediante una disminución progresiva de la dosis, precedida o no de una pauta a días alternos si la enfermedad de base lo permite, antes de suspender definitivamente el tratamiento. Ante situaciones en las que aumentan los requerimientos de cortisol por el organismo, como infecciones, traumatismos, intervenciones quirúrgicas³¹ y, en general, situaciones de estrés de cualquier origen, es necesario incrementar la dosis de GC a aquellos pacientes con supresión del eje HHA. La dosis necesaria, el preparado y la vía de administración se ajustarán en cada situación clínica, pudiendo variar desde simplemente duplicar la dosis del fármaco habitual por vía oral en caso de fiebre por una infección no grave hasta la administración de hidrocortisona intravenosa a dosis elevadas (10 mg/hora en infusión continua o 100 mg/6-8 horas) en las primeras 24-48 horas en casos de enfermedades intercurrentes graves o cirugía mayor, reduciendo la dosis progresivamente un 20-30% al día si la evolución clínica lo permite.

Los pacientes tratados con GC, debido a sus efectos sobre el sistema inmune, tienen un riesgo elevado de desarrollar infecciones, siendo especialmente frecuente la reactivación de una tuberculosis³², pero habiéndose descrito la asociación con numerosos agentes infecciosos. En un metaanálisis³³ en el que se incluyeron más de 2.000 enfermos tratados con GC, se observó una incidencia media de infecciones del 12,7%, 1,6 veces la del grupo control; no se encontró que la incidencia se elevara en pacientes tratados con dosis inferiores a 10 mg/día de prednisona o con dosis acumuladas inferiores a 700 mg. Cuando los GC se emplean en combinación con quimioterápicos el riesgo de que se desarrollen infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis carinii*, es considerable, por lo que puede ser necesaria la profilaxis de algunas de ellas. Además, los GC pueden favorecer la instauración de cuadros infecciosos graves tras la administración de vacunas compues-

tas por virus vivos atenuados²⁵, así como favorecer el desarrollo en pacientes con sida de infecciones por *Mycobacterium avium-intracellulare*, herpes genital y herpes zóster, o la proliferación de sarcoma de Kaposi. En la tabla 4 se enumeran una serie de medidas con las que es posible prevenir o minimizar las complicaciones del tratamiento con GC a dosis farmacológicas³⁴.

RESISTENCIA A LOS GLUCOCORTICOIDES

La sensibilidad³⁵ de los pacientes a los GC puede variar en relación con la biodisponibilidad del fármaco (metabolismo aumentado inducido por otros medicamentos o por hipertiroidismo, malaabsorción intestinal, administración por vía inhalada incorrecta, conversión a la forma activa deficiente en hepatopatías graves), pero también con causas hereditarias y adquiridas, relacionadas o no con el tratamiento esteroideo. Anomalías hereditarias (primarias) del gen que codifica el receptor de los GC hacen al 6,6% de la población normal relativamente "hipersensible" a los GC y al 2,3% relativamente "resistentes"³⁶. Estas diferencias en casi el 10% de la población podrían explicar por qué algunos pacientes en tratamiento con dosis bajas de GC desarrollan efectos secundarios graves, mientras que en otros tratados con dosis muy superiores no aparecen efectos secundarios significativos. Sin embargo, la resistencia a los efectos beneficiosos de los GC en pacientes con asma, trasplantados o con artritis reumatoide está relacionada con un mecanismo hereditario sólo en una minoría de casos (en los que dosis superiores permitirían superarla), mientras que en la mayoría es adquirida y localizada en el tejido que sufre el proceso inflamatorio, a causa de una elevada producción de citocinas (fundamentalmente IL-2 e IL-4) que interfieren con la actividad del GC induciendo cambios en su receptor³⁶. El conocimiento de la existencia de este mecanismo es de gran importancia, por cuanto hace necesario el inicio temprano del tratamiento con otro fármaco inmunomodulador, ya que el tratamiento crónico con dosis elevadas de GC en tales circunstancias no mejoraría la sintomatología de la enfermedad de base, pero sí causaría importantes efectos secundarios al tener el paciente una sensibilidad a los GC normal en el resto del organismo. Un mejor conocimiento de los heterogéneos mecanismos que regulan la sensibilidad a los GC podría permitir en un futuro conocer la dosis segura y eficaz en cada paciente determinado.



BIBLIOGRAFÍA

- 1- Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, editores. Goodman & Gilman's the Pharmacological basis of Therapeutics. 9ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 1996:1459-85.
- 2- Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editores. Williams Textbook of Endocrinology. 9ª ed. Filadelfia: WB Saunders; 1998:517-664.
- 3- Markham A, Bryson HM. Deflazacort. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1995;50:317-33.
- 4- Saavedra P, Arrieta FJ, Díez S, Blanco J, Lucas T, Villó N, et al. Terapia hormonal excluidas hormonas sexuales. En: Villa LF, editor. *Medimecum: guía de terapia farmacológica*. 5ª ed. Madrid: Adis International; 2000:339-64.
- 5- McMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:17-30.
- 6- Fain JH. Inhibition of glucose transport in fat cells and activation of lipolysis by glucocorticoids. En: Baxter JD, Rousseau GG, editores. *Glucocorticoid hormone action*. Nueva York: Springer-Verlag; 1979:547-60.
- 7- Fain JH. Effects of dexamethasone and growth hormone on fatty acid mobilization and glucose utilization in adrenalectomized rats. *Endocrinology* 1962;71:633-5.
- 8- Hausberger FX. Influence of insulin and cortisone on hepatic and adipose tissue metabolism of rats. *Endocrinology* 1958;63:14-9.
- 9- Gardner DG, Hane S, Trachewsky D, Schenk D, Baxter JD. Atrial natriuretic peptide mRNA is regulated by glucocorticoids in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;139:1047-54.
- 10- Hayamizu S, Kanda K, Ohmori S, Murata Y, Seo H. Glucocorticoids potentiate the action of atrial natriuretic polypeptide in adrenalectomized rats. *Endocrinology* 1994;135:2459-64.
- 11- Dale DC, Fauci AS, Guerry DIV, Wolff SM. Comparison of agents producing a neutrophilic leucocytosis in man: hydrocortisone, prednisone, endotoxin, and etiocholanolone. *J Clin Invest* 1975;56:808-13.
- 12- Schleimer RP. An overview of glucocorticoid anti-inflammatory actions. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45 (Supl. 1):S3-S7.
- 13- Frieri M. Corticosteroid effects on cytokines and chemokines. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:147-59.
- 14- Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993;119:1198-208.
- 15- Cidlowski JA, King KL, Evans-Storms RB, Montague JW, Bortner CD, Hughes FM Jr. The biochemistry and molecular biology of glucocorticoid-induced apoptosis in the immune system. *Recent Prog Horm Res* 1996;51:457-91.
- 16- Lane N, Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:465-83.
- 17- Bielefeld P. Present status of cortisone myopathy. *Rev Med Interne* 1996;17:255-61.
- 18- Wolkowitz OM, Reus VI, Canick J, Levin B, Lupien S. Glucocorticoid medication, memory and steroid psychosis in medical illness. *Ann N Y Acad Sci* 1997;823:81-96.
- 19- Haller J, Halasz J, Makara GB, Kruk MR. Acute effects of glucocorticoids: behavioural and pharmacological perspectives. *Neurosci Biobehav Rev* 1998;23:337-44.
- 20- Mellon SH. Neurosteroids: biochemistry, modes of action, and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1003-8.
- 21- Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax* 2000;55:603-13.
- 22- Migeon CJ, Lawrence B, Bertrand J. In vitro distribution of some 17-hydroxycorticoids between the plasma and the red cells of man. *J Clin Endocrinol Metab* 1959;19:1411-9.
- 23- Yamada S, Iwai K. Induction of hepatic cortisol-6-hydroxylase by rifampicin. *Lancet* 1976;2:366-7.
- 24- Magiakou M, Chrousos GP. Corticosteroid therapy, nonendocrine disease, and corticosteroid withdrawal. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997;6:138-42.
- 25- Pizzuti P, Liote F, Cerf-Payrastra I, Dryll A. Hypersensitivity to glucocorticoids: does it exist? *Rev Rhum Engl Ed* 1996;63:223-6.
- 26- Schonwald S. Metylprednisolone anaphylaxis. *Am J Emerg Med* 1999;17:583-5.
- 27- Caduff C, Reinhart WH, Hartmann K, Kuhn M. Immediate hypersensitivity reactions to parenteral glucocorticoids? *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:977-83.
- 28- Axelrod L. Glucocorticoid therapy. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:39-65.
- 29- Braithwaite SS, Barr WG, Rahman A, Quddusi S. Managing diabetes during glucocorticoid therapy: how to avoid metabolic emergencies. *Postgrad Med* 1998;104:163-6,171,175-6.
- 30- Christy NP. Corticosteroid withdrawal. En: Bardin CW, editor. *Current therapy in Endocrinology and Metabolism*. 3ª ed. Nueva York: BC Decker; 1988:113-20.
- 31- Salem M, Tainsh RE Jr, Bromberg J, Loriaux DL, Chernow B. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg* 1994;219:416-25.
- 32- Reid I. Glucocorticoid osteoporosis-mechanisms and management. *Eur J Endocrinol* 1997;137:209-17.
- 33- Stuck A, Minder C, Frey F. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989;11:954-63.
- 34- Williams GH, Dluhy RG. Disorders of the adrenal cortex. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2001:2084-105.
- 35- Baxter JD. Advances in glucocorticoid therapy. *Adv Intern Med* 2000;45:317-49.
- 36- Lamberts SWJ, Huizenga ATM, de Lange P, de Jong FH, Koper JW. Clinical aspects of glucocorticoid sensitivity. *Steroids* 1996;61:157-60.