

# Manejo de los corticoides en la práctica clínica

J. C. Galofré

Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

J. C. Galofré

Departamento de Endocrinología y Nutrición

Clínica Universidad de Navarra

Tel.: 948 255 400

(jcgalofre@unav.es)

## Resumen

Los corticoides son ampliamente utilizados por muy diversas especialidades. Sin embargo su uso no está exento de complejidad. El manejo adecuado de estos fármacos requiere tener nociones básicas de fisiopatología y conocer bien las características del corticoide que se pretende emplear: sus equivalencias, vida media en sangre, potencia glucocorticoide y mineralcorticoide relativa o tipo de acción tisular del preparado. Los efectos secundarios son frecuentes y pueden llegar a ser graves, por lo que con frecuencia deben tomarse medidas para minimizarlos. En los casos en los que se administren dosis suprafisiológicas debe evaluarse adecuadamente el estado del eje hipofiso-adrenal al término del tratamiento.

**Palabras clave:** Corticoides, tratamiento, efectos secundarios, manejo, suprarrenal, Cushing.

## Summary

Corticoids are massively utilised by specialists in different areas. However, their use is not free of complexity. The adequate management of these compounds involves having basic notions of pathophysiology and familiarity with the characteristics of the particular corticoid that is going to be used. This knowledge should include the equivalences between the different corticoids, their plasma half life, the relative biological activity or their mineral- or gluco- corticoid action. Corticoid-related side effects are a frequent complication and may be severe; therefore it is usually necessary to associate prophylactic measures in order to minimize them. The pituitary-adrenal axis should be adequately assessed at the end of the treatment when supra-physiologic doses are used.

**Key words:** Corticoids, treatment, side effects, management, adrenal, Cushing.

## 1. Introducción

Los corticoides, desde hace décadas, son masivamente empleados por los más diversos especialistas ya que son altamente eficaces y producen beneficios bien conocidos en numerosas situaciones clínicas. Sin embargo muchos de los usos de los corticoides son empíricos, sin que se haya estudiado su mecanismo de acción, la dosis eficaz, o su eficacia clínica. En ocasiones se ha comprobado, mediante ensayos clínicos, que el fármaco carecía de la eficacia que originalmente se le atribuía en el tratamiento de enfermedades en las que se han empleado de forma habitual<sup>1</sup>. Este hecho tiene notable importancia dados los abundantes y graves efectos secundarios que produce la corticoterapia y que, por otro lado, muchas veces no se tiene en cuenta.

## 2. Fisiología

### A. Síntesis de hormonas suprarrenales

Los esteroides de origen suprarrenal son sintetizados a partir del colesterol. Existen tres vías independientes que generan mineralcorticoides (aldosterona), glucocorticoides (cortisol) y hormonas sexuales (testosterona)<sup>2</sup> (Figura 1).

La secreción normal de la hormona corticotropa hipofisaria (ACTH) y por tanto de los glucocorticoides, sigue un patrón circadiano y un ritmo pulsátil ultradiano (Figura 2). El

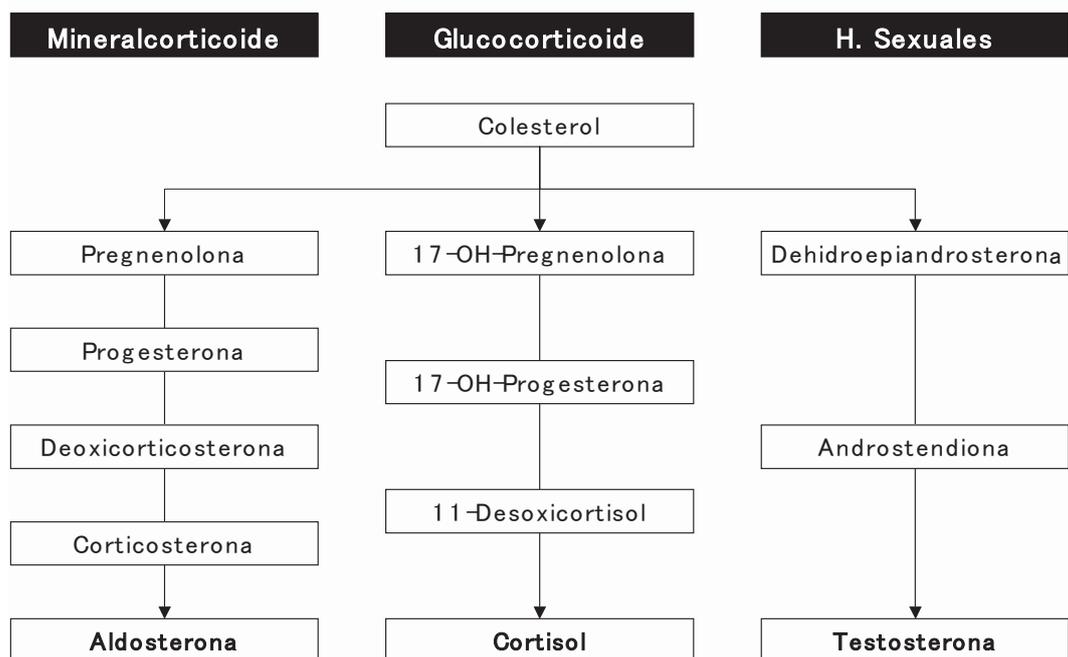
regulador mas potente del "reloj" adrenal es el ciclo día/noche. Parece que hay sistemas de regulación independientes para los pulsos y para el ritmo circadiano. Las alteraciones en el ritmo circadiano se han asociado a diversos procesos patológicos como enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, síndrome metabólico, desórdenes gastrointestinales, trastornos afectivos o cáncer<sup>3</sup>.

La secreción normal de cortisol (o hidrocortisona) oscila entre 8 y 15 mg/d (lo que equivale a unos 27  $\mu$ mol/d o 5,7 mg/m<sup>2</sup>/d) (4). La glándula suprarrenal produce alrededor de 150  $\mu$ g de aldosterona diarios, mientras que la síntesis de corticosterona (acetato de cortisona) asciende a 2 mg/d.

### B. Transporte plasmático

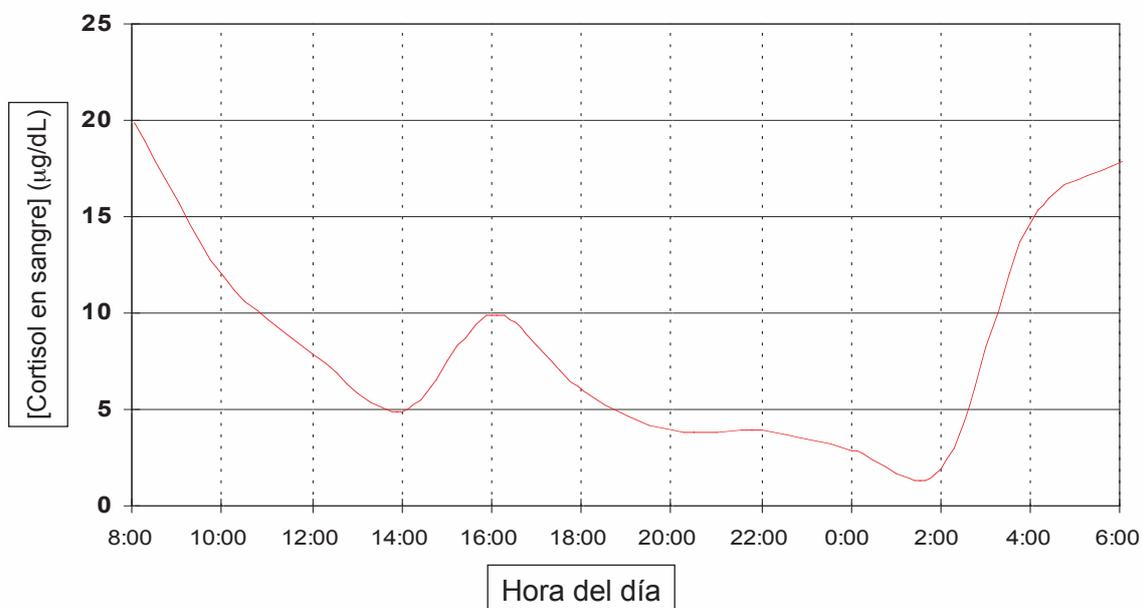
Sólo el 10% del cortisol circula en forma libre. El resto se une a las proteínas transportadoras, fundamentalmente albúmina y CBG. Por ello, toda situación que aumente la síntesis hepática de CBG, como la diabetes mellitus, el hipertiroidismo o el tratamiento con esteroides sexuales (como los anticonceptivos orales), se traducirá en una mayor concentración en sangre de cortisol total. Por el contrario, valores bajos de CBG se pueden encontrar en situaciones como enfermedad hepática, síndrome nefrótico, mieloma múltiple, hipotiroidismo y obesidad. La corticosterona circula en la sangre a una concentración 10-20 veces menor que el cortisol. La vida media del cortisol circulante varía entre 70 y 120 minutos (Tabla 1).

**Figura 1.** La corteza de la glándula suprarrenal está compuesta por tres capas y cada una de ellas sintetiza un grupo diferente de hormonas a partir del colesterol. La capa externa o glomerular genera mineralcorticoides, cuyo producto final es la aldosterona. La capa intermedia o fascicular produce glucocorticoides, siendo el cortisol la hormona final. La capa interior o reticular da origen a la testosterona



**Figura 2.** En condiciones normales la concentración de cortisol circulante sigue un ritmo circadiano, es decir, varía ampliamente a lo largo de las 24 horas. Este ritmo es el resultado de los pulsos estimuladores de la ACTH hipofisaria sobre la glándula suprarrenal. Los valores máximos se alcanzan a primera hora de la mañana, coincidiendo con el momento del despertar, para ir disminuyendo progresivamente a lo largo del día, aunque suele haber un repunte a media jornada

## Ritmo circadiano



**Tabla 1.** Vida media plasmática, actividad biológica, equivalencias, potencia mineralcorticoide y glucocorticoide de algunos de los corticoides de uso clínico habitual

Corticoide	Nombre comercial	Dosis equivalente (mg)	Potencia relativa		Dosis de reemplazamiento glucocorticoide (mg)	Vida media plasmática (min)	Duración de acción tisular (h)	Observaciones
			Glucocorticoide	Mineralcorticoide				
Acción breve (<12 h)	Actocortina, Hidroaltesona	20	1	1	20	80	8-12	Es el corticoide fisiológico. Baja potencia antiinflamatoria
			0,8	0,8				
Acción intermedia (12-36h)	Dacortin	5	3,5-4	0,8	5	60	12-36	Necesita ser reducido a prednisolona para ejercer actividad biológica
			5	0,5				
Acción prolongada (>48 h)	Metilprednisolona	4	5	0,5	4	200	12-36	Potencia antiinflamatoria intermedia
	Deflazacort	7,5	4	0,5				
	Fludrocortisona	2	10	125	2	240	12-24	Se emplea para reemplazamiento mineralcorticoide
	Triamcinolona	4	5	<0,01	4	200	12-36	
	Parametasona	2	10	<0,01			18-38	
	Betametasona	0,6	25	<0,01	0,5	300	36-72	
	Dexametasona	0,5	25-40	<0,01	0,5	300	36-72	

### C. Acción tisular y unión con los receptores

El cortisol se oxida para convertirse en cortisona por la acción de la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 $\beta$ HSD) tipo 2, que se halla fundamentalmente en el riñón, aunque también se encuentra en hueso y placenta<sup>5</sup>. La reacción inversa (reducción de cortisona para formar cortisol) tiene lugar de modo preponderante en el hígado por acción de la 11 $\beta$ HSD tipo 1, si bien también tiene una actividad importante en cerebro, colon, piel (epidermis) y hueso, en donde su expresión es mayor que la tipo 2<sup>6</sup>. Por tanto la actividad de este enzima varía notablemente entre los diferentes tejidos y existe además susceptibilidad individual<sup>5,7</sup> (Tabla 1).

Estas reacciones de oxidación-reducción son de una importancia capital, porque la cortisona es un corticoide sin actividad biológica. Aunque la glándula suprarrenal puede secretar cortisona, la hormona circulante proviene fundamentalmente de la acción oxidativa de la 11 $\beta$ HSD2 (por ello carece de variación diurna) y suele ser 1/5 del cortisol circulante (unos 60 nmol/L). Por su escasa afinidad con las proteínas transportadoras, la cortisona circula desligada de las mismas y su concentración es similar a la del cortisol libre<sup>5</sup>.

Los corticoides interaccionan con dos receptores nucleares: el glucocorticoide (GR) y el mineralcorticoide (MR). Se puede considerar que el "acceso" del glucocorticoide a sus receptores nucleares debe pasar a través de la "puerta" de la 11 $\beta$ HSD<sup>6</sup>. GR tiene varias isoformas, si bien las principales son  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , cuya concentración relativa es 1, 0.25 y 0.001 respectivamente. Los efectos del cortisol están mediados fundamentalmente por la isoforma  $\alpha$ <sup>8</sup>. La distribución relativa de ambas isoformas en la célula determina su sensibilidad a los corticoides. Tanto una disminución del GR- $\alpha$  como una elevada presencia de GR- $\beta$  genera *resistencia a los glucocorticoides*<sup>2</sup>.

Una consecuencia teórica de la pulsatilidad es la afinidad tisular específica: los dos receptores de corticoides (MR y GR) tienen diferentes afinidades, deben ser ocupados de modo desigual y se activan dependiendo la concentración circulante del ligando. Por ejemplo, el balance relativo de activación entre los dos tipos receptores puede cambiar rápidamente en el curso de un pulso de cortisol, de modo que las diferencias entre la distribución de receptores podría permitir a los pulsos llevar diferente información a los diferentes tejidos<sup>6</sup>.

Es diferente el tiempo en el que los esteroides se encuentran en plasma y el tiempo durante el cual se prolonga su actividad biológica tisular. El tiempo para que todo esto ocurra puede ser desde varias horas a días, dependiendo del tipo de corticoide. Como se ha indicado, la vida media del cortisol circulante varía entre 70 y 120 minutos, pero su acción en los tejidos se prolonga durante unas 8-12 horas. Por ello, aunque en plasma no se detecta cortisol, su acción tisular puede estar ejerciéndose. No obstante, a veces hay escasa diferencia entre la vida media plasmática de diferentes corticoides, mientras que su acción biológica puede variar ampliamente (Tabla 1).

### D. Sensibilidad individual

La sensibilidad a los glucocorticoides está sujeta a variabilidad inter-individuos. Esta influida por las diferencias en la absorción del preparado, la distribución o el metabolismo del corticoide, el número y afinidad de GR, la expresión de las iso-

mas de 11 $\beta$ HSD o de la disponibilidad de factores intranucleares que influyen regulando los procesos de transcripción<sup>7</sup>.

## 3. La decisión de tratar con corticoides

Antes de administrar corticoides a un paciente se debe evaluar varios aspectos. En primer lugar se debe identificar bien *cuales son los objetivos del tratamiento*. Estos pueden ser fundamentalmente dos: 1) dar corticoides con intención de sustituir la función suprarrenal fisiológica (reemplazamiento) y 2) administrar corticoides con un fin terapéutico. Esta división condiciona el tipo de corticoide (fisiológico vs. sintético), la dosis (fisiológica vs. suprafisiológica) y el tiempo de administración (fisiológico vs. según objetivos). Los fines terapéuticos pueden ser a su vez tres: a) suprimir la secreción de ACTH; b) necesitar ejercer una acción antiinflamatoria; o c) buscar el efecto inmunosupresor. A continuación debemos preguntarnos si hay *evidencia* de la eficacia del tratamiento que deseamos administrar y si existen terapias alternativas.

El segundo grupo de preguntas va dirigido a la *elección del corticoide* concreto que queremos administrar. Hay grandes diferencias entre los diversos preparados de corticoides artificiales (Tabla 1). Siempre se debe respetar el principio de emplear la *mínima dosis necesaria durante el menor tiempo posible*. Los aspectos a considerar son: 1) la potencia relativa del preparado y la duración de su acción (corta, intermedia o larga); 2) sus efectos glucocorticoide y mineralcorticoide; 3) la vía de administración; 4) el tiempo de tratamiento (agudo o crónico); 5) con qué cadencia o pauta; 6) la dosis a emplear; y 7) en qué momento del día.

El tercer campo de preguntas es acerca de *los efectos secundarios* que vamos a provocar durante el tratamiento, que abarcan tres grandes aspectos: 1) supresión del eje hipofiso-adrenal 2) síndrome de Cushing secundario y 3) otros efectos tóxicos.

En cuarto lugar, durante el tratamiento, se debe *evaluar frecuentemente la eficacia del tratamiento* y si se va logrando el fin previsto, según criterios objetivos. No basta la sensación subjetiva del enfermo de encontrarse mejor. En ocasiones se requiere ajustar las dosis, ya que hay variabilidad individual. El fármaco debe suspenderse si no se alcanza el objetivo terapéutico, si aparecen complicaciones o si se ha alcanzado el máximo beneficio.

Por último, inmediatamente después de retirar el fármaco, se debe siempre evaluar la *indemnidad del eje hipofiso-adrenal*. En los casos en que se haya suprimido la función fisiológica, se pautará el necesario tratamiento sustitutivo.

## 4. Los objetivos del tratamiento

### A. El reemplazamiento fisiológico (tratamiento sustitutivo)

Tal como se ha indicado, se calcula que la glándula suprarrenal secreta unos 6 mg/m<sup>2</sup> de cortisol al día. Para reemplazar la producción fisiológica se suelen administrar unos de 10-12 mg/ m<sup>2</sup> diarios de hidrocortisona oral, dado que se absorbe alrededor de un 40%. Cuando se trata con intención de sustituir la función suprarrenal se suele emplear hidrocortisona porque

es la sustitución fisiológica. La hidrocortisona (o cortisol) es de acción corta y proporciona tanto efectos glucocorticoide como mineralcorticoide (Tabla 1).

El reto no es sólo administrar la cantidad adecuada, sino imitar el ritmo circadiano. Como se ha señalado, el eje hipofiso-adrenal se activa después de la medianoche unas horas antes del despertar. El pulso de ACTH estimula la glándula suprarrenal que inicia la síntesis de cortisol para alcanzar su concentración plasmática máxima en el momento de levantarse (Figura 2). A partir de ese momento va disminuyendo progresivamente a lo largo de las siguientes 4-6 horas. Remedar este patrón circadiano está actualmente fuera del alcance terapéutico y solo nos podemos aproximar a ello. Generalmente se dan dos dosis diarias de hidrocortisona, la primera (entre 10 y 20 mg) a las 7-8 h y la 2ª (entre 5 y 10 mg) a las 13-14 h. No obstante la pauta siempre debe individualizarse (6).

Se carecen de criterios objetivos para evaluar la respuesta al tratamiento<sup>7</sup>. En cualquier caso se ha de examinar si aparece alguna evidencia de sobreeemplazamiento o infrareemplazamiento. El paciente con insuficiencia adrenal primaria debe mostrar pigmentación normal, peso normal, presión arterial normal (en decúbito y ortostatismo), no tener facilidad para desarrollar hematomas, trofismo cutáneo normal o ausencia de debilidad muscular. La glucosa, urea y el ionograma en sangre deben ser normales. En los casos críticos se puede evaluar la concentración de cortisol en suero a lo largo de 24 horas<sup>7</sup>. En la insuficiencia suprarrenal primaria normalmente hay que reponer también la función mineralcorticoide, cuya pauta suele ser una dosis de 0.05-0.2 mg/d de fludrocortisona.

– **Shock séptico:** El tratamiento del shock séptico en pacientes con diagnóstico (o con sospecha de diagnóstico) de insuficiencia suprarrenal, deben ser tratados con 50 mg hidrocortisona/6h i.v. en infusión continua, si bien no hay respuestas satisfactorias en todos los casos<sup>9</sup>. Puede ser conveniente, además, añadir 50 µg de fludrocortisona. El tratamiento dura un mínimo de 7 días. Hay autores que recomiendan no emplear dexametasona en el shock séptico, porque podría anular una función suprarrenal correcta en estos sujetos<sup>10</sup>.

– **Otras enfermedades agudas** (cirugía mayor, traumatizados, pacientes críticos, etc.). El tratamiento es similar: 50 mg hidrocortisona/6h (i.v. ó i.m.). La dosis debe disminuirse a medida que se resuelve el cuadro a un ritmo de reducción del 50% cada día hasta alcanzar la normalidad. Hay pocos estudios que demuestren que las dosis sugeridas sean nocivas. El tratamiento suprafisiológico (30 mg/de metilprednisolona/Kg/d, o dosis equivalente) no es beneficioso y puede ser contraproducente<sup>11</sup>.

### B. Tratamiento en la Hiperplasia adrenal congénita

En el tratamiento de esta enfermedad se busca suprimir la secreción de ACTH, por lo que se recomienda tomar la dosis terapéutica antes de acostarse. En los adultos puede emplearse para ello corticoides de larga duración como dexametasona o de acción intermedia como la metilprednisolona.

### C. Emergencias médicas

– **Megadosis.** Los pulsos de megadosis (bolo i.v. de 1-2 g de metilprednisolona) se emplean en varias situaciones que en general son una emergencia médica: shock anafiláctico, enfermedad aguda con posible peligro para la vida (nefritis lúpica aguda),

rechazo agudo, etc. No se conoce el mecanismo de acción de estas megadosis. Este tratamiento sólo deben administrarse en las situaciones precisas en las que están indicadas, sopesando los riesgos, ya que se ha documentado la aparición de toxicidad cardiovascular, incluyendo muerte súbita.

### D. Tratamiento crónico

En muchas ocasiones la corticoterapia se establece en pacientes con enfermedades crónicas en las que se precisa sus efectos inmunosupresores o antiinflamatorios. En estos casos debe evaluarse cuidadosamente si existe evidencia de su eficacia, la dosis que se desea emplear, el preparado, la ruta de administración, etc. Por lo general esta indicación suele implicar el uso de dosis suprafisiológica, por lo que siempre se deben evaluar los efectos secundarios.

– **Pautas de Administración.** En general, y atendiendo a la vida media de la mayoría de corticoides artificiales, se prefiere dar los corticoides en dosis única diaria en lugar de dividir la toma en dos dosis.

Hay estudios que parecen indicar que el empleo de tratamiento a *días alternos* reduce los efectos secundarios, sin que se merme su eficacia terapéutica. Esta estrategia se ha indicado en diversas enfermedades como síndrome nefrótico, asma, sarcoidosis, colitis ulcerosa y artritis reumatoide. Sin embargo no todos los autores reconocen esta ventaja, entre otras razones porque desgraciadamente no es útil en aquellos pacientes que requieren altas dosis de corticoides. En la actualidad raramente se emplea la pauta alterna porque por lo general los pacientes que responden a esta estrategia, en rigor, apenas necesitan corticoides.

## 5. La elección del fármaco

### A. Preparados comerciales

Se dispone de una gran variedad de preparados esteroideos (Tabla 1). Como queda dicho, la sustitución fisiológica se realiza con *hidrocortisona* o *cortisol*. El preparado comercial es *Hidroaltesona*<sup>®</sup> o *Actocortina*<sup>®</sup>. Tanto la *metilprednisolona* (*Urbason*<sup>®</sup>, *SoluModerin*<sup>®</sup>), que tiene actividad biológica, como la *prednisolona* (*Dacortin*<sup>®</sup>), sin actividad biológica, son sustratos para 11β-HSD2 y 11β-HSD1 respectivamente. La *dexametasona* (*Fortecortin*<sup>®</sup>) es metabolizada por 11βHSD2, pero también puede ser reducida por 11βHSD1. Dado que la actividad de 11βHSD es variable, es preferible emplear hidrocortisona en lugar de acetato de cortisona. Por la misma razón es preferible emplear *prednisolona* que *prednisolona*, ya que también la inactiva la prednisolona necesita ser reducida por la 11βHSD1 para convertirse en la prednisolona.

## 6. La vía de administración

### A. Administración sistémica

Los corticoides pueden ser administrados por diferentes vías. Es importante conocer las ventajas y limitaciones de cada una de ellas. La mala elección de la vía suele implicar un mayor iatrogenismo, mayores costes y menor eficacia terapéutica. En ocasiones se puede desear aplicar los corticoides localmente, mientras que en otras circunstancias se busca un efecto sistémico.

– **Oral.** La mayoría de los corticoides se absorben bien a través del tracto gastrointestinal (duodeno y yeyuno) y generalmente tardan unos 30 minutos en ser detectados en la circulación. La administración oral suele ser la vía de elección para tratamientos crónicos. Los corticoides así administrados pasan por el filtro hepático, de modo que los que lo precisan son reducidos en este órgano para lograr ser biológicamente activos.

– **Endovenosa.** Es la vía de elección en las emergencias (asma, shock séptico), o para la administración de pulsos de megadosis.

– **Intramuscular.** La vía intramuscular esta limitada por la falta de capacidad del músculo para metabolizar los corticoides. Así se entiende que tras la inyección intramuscular de acetato de cortisona se alcancen valores plasmáticos de cortisol mucho menores que cuando se administra hidrocortisona por la misma vía. También se debe conocer la velocidad de absorción si se busca un efecto sistémico. El acetato de triamcinolona por ejemplo, administrado intramuscularmente, se absorbe muy lentamente y su efecto puede perdurar durante semanas. Por el contrario las preparaciones solubles (fosfato de hidrocortisona o hemisuccinato de hidrocortisona) son de absorción rápida (minutos). Los ésteres menos solubles se absorben en una hora.

### B. Administración local

– **Intrarticular.** Su absorción puede ser muy variable. Si se busca una acción local, los esteroides administrados intrarticularmente deben ser relativamente insolubles para disminuir la absorción sistémica y mantener altas concentraciones en el espacio intrarticular. Los corticoides que se suelen emplear con esta intención son: acetato de hidrocortisona, tebutato de prednisolona y hexacetónido de triamcinolona. Sin embargo, la potente dexametasona persistentemente administrada *intra-bursa*, puede causar síndrome de Cushing. Igualmente se ha descrito el desarrollo de caracteres cushingoides e inhibición de la función adrenal tras inyección intrarticular de corticoides para el tratamiento de artritis en niños<sup>12</sup>.

– **Tópica.** La administración tópica debe asegurar que alcanza la capa de células escamosas de la epidermis. Los preparados lipofílicos administrados tópicamente (como el acetato de triamcinolona vs. triamcinolona) son más eficaces. La hidrocortisona se absorbe pobremente por la piel, mientras que el butirato de hidrocortisona es un agente tópico efectivo. La vía tópica no está exenta de iatrogenismo. La aplicación de corticoides cutáneos pueden tanto suprimir el eje como causar un síndrome de Cushing. Además se asocian a otros efectos secundarios locales como atrofia dérmica, equimosis, púrpura, aparición de estrías y dermatosis.

La zona anatómica también es importante ya que su absorción varía según el lugar de aplicación (áreas intertriginosas > frente > cuero cabelludo > cara > antebrazo). La absorción también depende del excipiente ya que algunos vehículos facilitan la absorción. Igualmente las curas oclusivas aumentan la absorción unas 10 veces. Las áreas descamadas o inflamadas absorben mejor. Y la piel de los niños es más receptible y absorbe mejor.

– **Inhalada.** Varias preparaciones de esteroides artificiales han mostrado su eficacia como broncodilatadores cuando se administran inhalados. Tales son fármacos como dipropionato de beclometasona, budesonida o propionato de fluticasona. No

obstante está bien documentado que esta vía de administración puede tener efectos sistémicos. Es bien conocido que los corticoides inhalados llegan a suprimir el eje hipofiso-adrenal, especialmente el tratamiento con fluticasona<sup>13,14</sup>, y pueden llegar a causar un síndrome de Cushing<sup>15</sup>. Estos efectos secundarios en ocasiones pueden revertir si se suspende el tratamiento con fluticasona y se inicia con budesonida.

Durante el tratamiento con corticoides inhalados también debe monitorizarse la posibilidad de aparición de osteopenia y osteoporosis<sup>16</sup>.

## 7. Los efectos secundarios

Dada la frecuencia de efectos secundarios, tal como se ha indicado, se debe emplear siempre la mínima dosis. Los efectos secundarios pueden dividirse en tres grandes grupos: 1) el efecto directo derivado del tratamiento con corticoides en el que siempre hay que pensar es la posible supresión del funcionamiento fisiológico del eje hipofiso-suprarrenal; 2) los corticoides administrados en dosis suprafisiológicas, independientemente de la vía, pueden inducir un síndrome de Cushing; 3) se debe evaluar si el paciente padece alguna condición que podría contraindicar la administración del fármaco, como las derivadas de la inmunosupresión tales como infecciones o tuberculosis (lo que puede aconsejar solicitar previamente estudios de imagen o pruebas cutáneas). También se debe conocer si existe alguna alteración previa del metabolismo de los hidratos de carbono, u otras condiciones como osteoporosis, esofagitis, ulcus gastroduodenal, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular o trastornos psiquiátricos, ya que estos cuadros pueden exacerbarse tras la administración de corticoides. En esta línea se debe considerar que el iatrogenismo asociado a la corticoterapia ocurre no solo en el paciente que ya tenga alguna de estas enfermedades sino también porque algunos de éstos procesos podrían aparecer durante el curso del tratamiento. Esta evaluación facilita tomar las medidas profilácticas adecuadas (Tabla 2).

### A. La supresión del eje hipofiso-adrenal

A pesar de la gravedad, frecuencia e importancia de este efecto secundario, es corriente que no se repare en él. Todo médico que administre corticoides, cualquiera que sea la razón para ello, debe saber qué exploraciones conviene hacer para evaluar el eje, con qué frecuencia conviene hacerlo y en qué condiciones.

Existe amplia variabilidad individual entre las dosis necesarias para suprimir el eje. No obstante se sabe que una dosis de más de 30 mg de *hidrocortisona* al día (o sus equivalentes: 0,75 mg de *dexametasona* o 7,5 mg de *prednisona*) administrada durante más de dos-tres semanas puede suprimir el eje hipofiso-adrenal. Este efecto también se ha visto con cualquier tipo de corticoide artificial incluidos *medroxiprogesterona* y *acetato de megestrol*<sup>17</sup>. Este efecto es más frecuente si el fármaco se administra por la noche. Cualquier paciente que haya desarrollado síndrome de Cushing iatrogénico debe asumirse que tiene suprimido el eje. En los niños se deben extremar las precauciones ya que el eje se suprime en aquellos que reciben más de 0,075 mg/m<sup>2</sup> de prednisona al día o más de 0,3 mg/m<sup>2</sup> de hidrocortisona/día. Cuando esta misma dosis se emplea durante más de 6 meses, la supresión es inevitable.

**Tabla 2.** Efectos secundarios específicos en varios tejidos derivados de tratamiento prolongado con altas dosis corticoides

Tejido	Efectos secundarios
Suprarrenal	Supresión de la función fisiológica (inhibición del eje hipofiso-adrenal). Atrofia de la glándula. Síndrome Cushing
Sistema inmune	Amplia inmunosupresión. Activación de infecciones latentes
Metabolismo de los Hidratos de carbono	Hiper glucemia. Diabetes mellitus
Gastrointestinal	Sangrado gastrointestinal, pancreatitis, úlcera péptica
Musculo esquelético	Osteoporosis. Necrosis ósea, atrofia muscular, retraso en el crecimiento longitudinal del hueso
Cardiovascular	Dislipidemia, HTA, trombosis, vasculitis
Tegumentos	Atrofia cutánea, retraso en la cicatrización de heridas, eritema, hipertrichosis, dermatitis perioral, petequias, acné inducido por corticoides, estrías, telangiectasias
SNC	Cambios en la conducta, aprendizaje, memoria y humor (psicosis). Atrofia cerebral
Ojos	Cataratas, glaucoma, exoftalmos, corioretinopatía central
Riñón	Aumento retención de Na y excreción de K
Reproductivo	Retraso pubertad, en el crecimiento fetal, hipogonadismo

Si los corticoides se administran durante un periodo de dos semanas o menos, la reactivación del eje suele lograrse rápidamente. Si la administración es más prolongada, se puede producir una supresión profunda.

### B. Síndrome de Cushing

El exceso de aporte de cualquier tipo de corticoide, independientemente de la vía de administración, puede producir síndrome de Cushing, que en ocasiones aparece solamente un mes después de iniciar el tratamiento. No obstante, la rapidez en la instauración del cuadro, así como su severidad, depende en gran medida de la potencia relativa y tiempo de uso del corticoide empleado.

El síndrome de Cushing de origen iatrogénico (exógeno) presenta algunas diferencias con el endógeno. Es común a ambas formas (endógeno y exógeno) la presencia de intolerancia a la glucosa, obesidad centripeta, lesiones purpúreas, miopatía y osteoporosis, siendo esta última una de sus complicaciones más severas. En el endógeno suelen concurrir los efectos glucocorticoides, mineralcorticoides y con frecuencia también aparecen las consecuencias del exceso de andrógenos. Por el contrario en el exógeno (con la excepción de los enfermos tratados con hidrocortisona) raramente hay hipokaliemia. Son rasgos característicos del exógeno, si bien no muy frecuentes, los siguientes: cataratas subcapsulares posteriores, pancreatitis, paniculitis, necrosis ósea avascular (típica de cabeza de fémur o húmero) e hipertensión endocraneal. En el exógeno son menos importantes, aunque pueden ocurrir, la presencia de hipertensión, hirsutismo, acné, alteraciones menstruales y disfunción eréctil. Los corticoides endógenos se asocian con más frecuencia a depresión, pero la euforia es más común en el cuadro exógeno. El exógeno causa o empeora el glaucoma con más frecuencia.

### C. Inmunosupresión

El tratamiento con 10 mg de prednisona al día (o una dosis equivalente) aumenta el riesgo de padecer infecciones graves. Además, las manifestaciones propias de la infección pueden

enmascararse por el efecto antiinflamatorio del corticoide. Adicionalmente se debe considerar que en el paciente bajo tratamiento con corticoides se produce leucocitosis que puede confundir su interpretación.

La inmunosupresión inducida implica la posible adquisición de nuevas infecciones o reactivación de antiguas, tanto bacterianas, víricas como micóticas. Especial atención merece la tuberculosis: si hay sospecha de haber padecido la enfermedad se recomienda hacer profilaxis antituberculosa antes de la corticoterapia. Las infecciones por herpes zoster ocurren con más frecuencia en pacientes tratados con corticoides. Se debe estar sobre aviso ante la posibilidad de que se desarrolle una perforación intestinal que en estos casos puede no cursar con los síntomas clásicos de dolor abdominal y fiebre.

La respuesta a la vacunación puede estar modificada en estos enfermos. No obstante tanto la vacuna contra el neumococo como contra la gripe es inmunogénica en los pacientes tratados con corticoides, a pesar de que los títulos de anticuerpos pueden verse reducidos.

### D. Metabolismo de la glucosa

Los glucocorticoides aumentan la gluconeogénesis hepática y limitan la utilización periférica de glucosa, a la vez que suprimen la producción pancreática de insulina y aumentan la insulinoresistencia. Por todo ello es habitual que se produzcan importantes hiperglucemias tanto en pacientes con diabetes como en sujetos sin alteraciones previas en el metabolismo de los hidratos de carbono. En muchas ocasiones la gravedad de esta complicación obliga a iniciar tratamiento concomitante con insulina.

### E. Tracto gastrointestinal

Los corticoides aumentan la frecuencia de gastritis, ulcera y sangrado gastrointestinal. Los corticoides *per se* tienen escaso efecto sobre la ulcera gástrica, pero su efecto es sinérgico con AINES. Otras complicaciones del aparato digestivo que han sido

descritas son: ruptura de víscera hueca, pancreatitis y esteatosis hepática. Es bien conocido que las megadosis de metilprednisolona i.v. tienen una acción tóxica directa sobre los hepatocitos, por lo que se recomienda evaluar la función hepática antes y durante el tratamiento<sup>18</sup>.

### F. Hueso

– **Osteoporosis.** Los corticoides actúan sobre el hueso de diversas formas. En primer lugar ejercen una acción directa sobre los osteoblastos y aumentan el número de ciclos de remodelación ósea y disminuyen la matriz ósea, lo que en conjunto produce una reducción en la tasa de formación de hueso. La acción sobre los osteoclastos es más confusa. Además los corticoides intervienen en la homeostasis del calcio al estimular la secreción de PTH produciendo un hiperparatiroidismo secundario. A la vez incrementan la excreción urinaria de calcio y disminuyen la absorción intestinal de calcio. También influyen en la regulación de las hormonas sexuales, ya que disminuyen la secreción de LH y FSH y como consecuencia producen hipogonadismo tanto en el varón como en la mujer.

La osteoporosis es una de las complicaciones más importantes de la corticoterapia. La pérdida de hueso ocurre en la mitad de los pacientes que reciben corticoides de modo crónico. Durante el primer año se puede perder, incluso bajo tratamiento con mínimas dosis, hasta el 12% de hueso, seguido del 3% durante cada año posterior. El 30-50% de los adultos que reciben más de 5 mg de prednisona al día tienen una disminución de hueso que se hace evidente a los 6 meses de tratamiento.

Inicialmente los corticoides dañan el hueso trabecular pero el cortical también acaba afectándose. La incidencia de fracturas se multiplica por 5 en la columna y por 2 en otros huesos. Así, el 30% de los pacientes tratados con corticoides de modo crónico tienen fracturas a los 5 años.

Los pacientes que van a iniciar tratamiento con corticoides deben recibir además suplementos de calcio y vitamina D. Antes de comenzar se recomienda hacer una densitometría ósea y evaluar la función gonadal. Al cabo de un mes puede ser prudente determinar calciuria de 24 horas, y si es superior a 300 mg se puede agregar 25 mg/d de hidroclorotiacida. Conviene repetir la densitometría ósea anualmente y si la pérdida de hueso ha sido superior al 5% se debe añadir tratamiento antiresortivo.

– **Osteonecrosis.** Las dosis altas y prolongadas de corticoides son el mayor factor predisponente de osteonecrosis, que raramente ocurre con dosis bajas. Los pacientes que reciben dosis fisiológicas por insuficiencia suprarrenal sólo de modo excepcional pueden desarrollar osteonecrosis.

### G. Enfermedad cardiovascular y alteraciones lipídicas

Los corticoides también pueden aumentar la presión arterial. Los mecanismos por los que se produce este efecto secundario son varios como retención de sodio, aumento en el volumen sanguíneo y potenciación de la respuesta vasopresora a la angiotensina II y las catecolaminas. También aumentan las resistencias periféricas.

Se ha visto que existe una relación directa entre la exposición a cortisol con la aparición de arteriosclerosis<sup>19</sup>. Se piensa que este efecto secundario puede estar relacionado en parte a través del efecto sobre la elevación de lipoproteínas, pero no está plenamente demostrado.

Se ha documentado la aparición de toxicidad cardio-

vascular, incluyendo muerte súbita, tras la administración de megadosis de metilprednisolona (1 g/día, durante varios días). Por ello la monitorización cardiovascular es necesaria en los pacientes que reciben esta forma de terapia, especialmente en los que tienen insuficiencia cardíaca o están en tratamiento con diuréticos.

### H. Piel y tejidos blandos

El efecto secundario más frecuente es la atrofia dérmica y la aparición de púrpura. También pueden presentarse otros efectos como acné, hipertrichosis, alopecia y estrías. También parece que puede aumentar la frecuencia de cáncer de piel pero no de melanoma. La reparación de las heridas asépticas es inhibida por los corticoides.

### I. Músculo

Los corticoides inducen degradación de las proteínas en aminoácidos libres en los músculos, por lo que producen atrofia y debilidad muscular, que suele ser proximal. El inicio de la miopatía suele ser insidioso. La electromiografía no suele detectar alteraciones y la biopsia muscular muestra atrofia de fibras no específica tipo II<sup>20</sup>.

### J. Trastornos psiquiátricos

Los pacientes bajo tratamiento con corticoides suelen experimentar una sensación de bienestar y no es raro que entren en un estado eufórico. Se han descrito psicosis, si bien esto ocurre casi exclusivamente con dosis de prednisona mayores de 20 mg/d (o dosis equivalente), administrada durante un periodo prolongado. No obstante, de modo ocasional, este cuadro puede sobrevenir en días. Se atribuye a los corticoides la capacidad para disminuir la memoria. También se asocian a otros síntomas como acatisia, insomnio y depresión. Raramente se ha asociado a *pseudotumor cerebri*. El litio se ha empleado con éxito para tratar estas alteraciones.

### K. Ojos

– **Cataratas.** Tras el empleo prolongado de corticoides suelen desarrollarse cataratas que, en general, son subcapsulares posteriores (lo que las distingue de las seniles) y generalmente bilaterales. Los niños son más susceptibles que los adultos a tener esta alteración. Raramente ocurren con dosis inferiores a 10 mg/d de prednisona (o equivalente), o con tratamientos durante menos de 1 año.

– **Glaucoma.** Es más frecuente entre los que emplean corticoides en gotas oftálmicas y generalmente se da en pacientes que tienen predisposición familiar a padecer esta enfermedad.

– **Exoftalmos.** Es una complicación rara.

– **Corioretinopatía serosa central.** Es una complicación conocida de la corticoterapia. También puede ocurrir en el Cushing endógeno (más raro). Para su resolución requiere suspender el fármaco<sup>21</sup>.

### L. Sistema genitourinario y reproductor

La corticoterapia puede producir irregularidades menstruales y disminuir la fertilidad. Los corticoides inhiben las hormonas sexuales.

### M. Embarazo

El uso de corticoides durante el embarazo puede producir

hendiduras palatinas en la descendencia. No hay evidencias de que cause insuficiencia suprarrenal en la infancia de los hijos cuyas madres fueron tratadas con corticoides durante la gestación. Los corticoides son el tratamiento de elección en mujeres embarazadas con amenaza de parto prematuro entre las semanas 24 y 33 de gestación<sup>22</sup>.

### N. Infancia

El tratamiento intermitente con altas dosis de corticoides durante la etapa de crecimiento no parece que se asocie a pérdida de hueso ni de la columna ni del resto de áreas, a pesar de que hayan empleado dosis altas de glucocorticoides<sup>23</sup>.

## 8. Suspensión del tratamiento con corticoides

En el momento de suspender el tratamiento con corticoides, se deben considerar tres puntos: 1) Los síntomas de la suspensión, que son similares a los que tienen los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria, se pueden notar desde el inicio. El *síndrome de abstinencia* de corticoides se manifiesta principalmente por debilidad, letargia, dolorimiento corporal difuso, pérdida de peso, cefalea y ocasionalmente fiebre. La sintomatología puede persistir incluso después de recuperar el eje, si bien el malestar suele resolverse generalmente en 1-2 años. La recuperación generalmente es brusca y algunos pacientes notan cuando vuelven a la situación normal en un momento determinado. 2) Es necesario mantener la corticoterapia a dosis fisiológica hasta que se tiene la evidencia de la recuperación, por lo menos parcial, del eje. 3) La reducción de la dosis de corticoides, si es posible, debe ser gradual.

En caso de haber recibido tratamiento con prednisona o prednisolona, se recomienda reducir la dosis 5 mg cada 1-4 semanas hasta la dosis de reemplazamiento de 5 mg/d, que debe tomarse por la mañana. La sustitución en este momento de prednisona por hidrocortisona tiene ventajas por ser de vida más corta. A la hora de sustituir debe calcularse que 1 mg de metilprednisolona equivale a 5 mg de hidrocortisona. Se recomienda mantener una dosis mínima de hidrocortisona de 10 mg/día, hasta que se constata una recuperación completa del eje (cortisol matinal normal o respuesta completa al test de Synacthén).

La recuperación tras una supresión del eje puede tardar entre 9 meses y 4 años. Los valores de ACTH pueden recuperarse y ser supranormales, mientras que el cortisol sérico permanece infranormal. Los pacientes que hayan tomado más de 10 mg de prednisona durante más de 2 semanas deben conocer que 6 meses tras suspender el fármaco pueden necesitar suplementos de corticoides en situaciones de estrés.

## 9. Evaluación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal

Hay numerosas pruebas que evalúan la indemnidad del eje hipofiso-suprarrenal y han sido descritas con detalle en otra publicación<sup>24</sup>. La evaluación de la recuperación del eje supone medir el cortisol plasmático matinal libre de interferencias medicamentosas, es decir, no se puede evaluar correctamente mientras persista el tratamiento con dosis suprafisiológicas de corticoides. La evaluación mediante determinaciones salivares

de cortisol está menos estandarizada<sup>25</sup>. Valores de cortisol plasmático basal mayores de 14.5 µg/dl (400 nmol/L) son indicativos de una recuperación adecuada y no se necesitan hacer más estudios. Si el valor es menor de 400 nmol/L se recomienda realizar un test de estímulo. Los valores normales de la concentración en sangre de ACTH no son indicativos de recuperación del eje.

El *gold standard* es la respuesta a la hipoglucemia insulínica, pero tiene notable riesgo. La prueba de estímulo más empleado es el test de Synacthén (análogo de ACTH) con una dosis de 250 µg. No obstante la respuesta con esta dosis puede ser errónea ya que es muy superior a las concentraciones fisiológicas de ACTH. Por esta razón se ha demostrado que la respuesta al estímulo con 1 µg de Synacthén es más sensible para detectar insuficiencia suprarrenal secundaria<sup>6</sup>. Existen otras pruebas como el test del glucagón, el test corto de metopirona (muy popular entre algunos especialistas porque es seguro y fidedigno) o el test de CRH<sup>26</sup>.

## Bibliografía

1. McKenna TJ. Glucocorticoid Therapy. En: Pinchera A. Editor. Endocrinology and Metabolism, Berkshire: McGraw-Hill, 2001; p. 329-336.
2. Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev* 2004;25:947-70.
3. Wilkinson CW. Circadian clocks: showtime for the adrenal cortex. *Endocrinology* 2008;149:1451-3.
4. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:39-45.
5. Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ, Draper N, Lavery GG, Cooper MS, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev* 2004;25:831-66.
6. Crown A, Lightman S. Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature. *Clin Endocrinol* 2005;63:483-92.
7. Lukert BP. Glucocorticoid replacement - how much is enough? *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:793-4.
8. Hagendorf A, Koper JW, de Jong FH, Brinkmann AO, Lamberts SW, Feelders RA. Expression of the human glucocorticoid receptor splice variants alpha, beta, and P in peripheral blood mononuclear leukocytes in healthy controls and in patients with hyper- and hypocortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6237-43.
9. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
10. Tunkel AR, Scheld WM. Corticosteroids for everyone with meningitis? *N Engl J Med* 2002; 347:1613-5.
11. Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-92.
12. Hameed R, Zacharin MR. Cushing syndrome, adrenal suppression and local corticosteroid use. *J Paediatr Child Health* 2006;42:392-4.
13. Mahachoklertwattana P, Sudkronrayudh K, Direkwattanachai C, Choubtum L, Okascharoen C. Decreased cortisol response to insulin induced hypoglycaemia in asthmatics treated with inhaled fluticasone propionate. *Arch Dis Child* 2004;89:1055-8.
14. Parmar JS, Howell T, Kelly J, Bilton D. Profound adrenal suppression secondary to treatment with low dose inhaled steroids and

- itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Thorax* 2002;57:749-50.
15. Wilson AM, Blumsohn A, Jung RT, Lipworth BJ. Asthma and Cushing's syndrome. *Chest* 2000;117:593-4.
  16. Gluck O, Colice G. Recognizing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with pulmonary diseases. *Chest* 2004;125:1859-76.
  17. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1526-40.
  18. Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P, Regensburg N, Mourits MP, Wiersinga WM. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2007;17:357-62.
  19. Dekker MJ, Koper JW, van Aken MO, Pols HA, Hofman A, de Jong FH, Kirschbaum C, et al. Salivary cortisol is related to atherosclerosis of carotid arteries. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3741-7.
  20. Short KR, Nygren J, Bigelow ML, Nair KS. Effect of short-term prednisone use on blood flow, muscle protein metabolism, and function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6198-207.
  21. Levy J, Marcus M, Belfair N, Klemperer I, Lifshitz T. Central serous chorioretinopathy in patients receiving systemic corticosteroid therapy. *Can J Ophthalmol* 2005;40:217-21.
  22. Stiles AD. Prenatal corticosteroids - early gain, long-term questions. *N Engl J Med* 2007;357:1248-50.
  23. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:868-75.
  24. Galofré, JC; Payeras, F; Salvador, J. Pruebas funcionales endocrinológicas. En: Prieto Valtueña JM. Editor. *La clínica y el laboratorio*. MASSON, Barcelona, 2006; p: 339-424.
  25. Restituto P, Galofré JC, Gil MJ, Mugueta C, Santos S, Monreal JI, et al. Advantage of salivary cortisol measurements in the diagnosis of glucocorticoid related disorders. *Clin Biochem* 2008;41:688-92.
  26. Santos E, Galofré JC. El laboratorio en las enfermedades endocrinológicas. En: Prieto Valtueña JM. Editor. *La clínica y el laboratorio*. MASSON, Barcelona, 2006; p: 619-664.

# Formación de Posgrado en Nutrición y Salud



Universidad  
de Navarra

## Cursos de Posgrado

### Curso Superior de Alimentación y Salud (Título Propio de la Universidad de Navarra)

#### CURSOS DE POSGRADO A DISTANCIA

- ALIMENTACIÓN HOSPITALARIA
- NUTRICIÓN, DIETÉTICA Y DIETOTERAPIA
- ALIMENTACIÓN DE LAS PERSONAS MAYORES
- NUTRITION AND OBESITY
- NUTRICIÓN Y SALUD PÚBLICA
- ALIMENTOS: COMPOSICIÓN Y PROPIEDADES
- NUTRICIÓN Y OBESIDAD
- NUTRICIÓN EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA
- NUTRICIÓN APLICADA (PRESENCIAL)

[www.unav.es/fcdns](http://www.unav.es/fcdns)

#### OTROS ESTUDIOS DE NUTRICIÓN Y SALUD

- MÁSTER EUROPEO EN NUTRICIÓN Y METABOLISMO (E-MENU)
  - CURSO DE EXTENSIÓN UNIVERSITARIA "DIETA EQUILIBRADA Y SALUD"
- [www.unav.es/fcdns/extension](http://www.unav.es/fcdns/extension)

#### INFÓRMATE

Instituto de Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Navarra (ICAUN), Edificio de Ciencias, Irunlarrea, 1 - 31008 Pamplona, Navarra, España  
T +34 948 425 665 (directo) ó +34 948 425 600 (ext.6551/6432)  
F +34 948 425 649 | [www.unav.es/fcdns](http://www.unav.es/fcdns) | [nutdist@unav.es](mailto:nutdist@unav.es)



## Facultad de Farmacia

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN