

# GLUCOCORTICOIDES ORALES Y PARENTERALES

Elías Forero Illera  
José A. Salas Siado

## INTRODUCCIÓN

Los glucocorticoides han sido utilizados para el tratamiento de las enfermedades reumáticas desde el 21 de septiembre de 1948, cuando Philip Hench administró la 17-hidroxi-11-dehidrocorticosterona (cortisona) a una paciente con artritis reumatoide. Los resultados iniciales fueron tan alentadores que Edward Kendall, Philip Hench y Tadeus Reichstein recibieron el premio Nobel por sus aportes en la síntesis y la utilización de la cortisona en diciembre de 1950. El entusiasmo inicial por sus notables efectos antiinflamatorios cedió a un temor general al descubrir sus efectos adversos. Durante más de cincuenta años los glucocorticoides han sido ampliamente estudiados y, aunque todavía hay controversias importantes en cuanto a su uso, hoy se tienen indicaciones más precisas, se conocen mejor sus efectos secundarios y la forma de disminuirlos, lo cual permite que los pacientes con afecciones reumáticas puedan beneficiarse de su potente acción inmunomoduladora y antiinflamatoria.

## ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

Las glándulas suprarrenales contienen dos órganos endocrinos diferentes, la corteza y la médula. La corteza suprarrenal compuesta por tres capas, externa o glomerular, media o fasciculada, e interna o reticular, sintetiza y secreta cuatro clases de hormonas esteroides: glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos y estrógenos.

Los estímulos físicos, como la inflamación, el dolor, la infección o aun el estrés mental, producen la activación del eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal. Este estímulo induce en el hipotálamo la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que, a su vez, actúa en la hipófisis anterior para inducir la síntesis y la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La ACTH estimula la zona fasciculada para que se libere

el cortisol (hidrocortisona), el principal glucocorticoide endógeno. La secreción basal de cortisol sigue un ritmo circadiano que logra su máxima concentración plasmática alrededor de las 08:00 a.m. En los humanos normales que no están sometidos a ningún estrés, la glándula suprarrenal secreta de 10 a 30 mg/día. La vida media circulante del cortisol es de 60 a 90 minutos.

Las hormonas esteroides se derivan de una vía metabólica común que comienza con la conversión del colesterol en pregnenolona. La ruptura de la cadena lateral de colesterol y las reacciones de hidroxilación posteriores se producen en el sistema del citocromo P450.

Los esteroides son moléculas de 21 carbonos; todos tienen una estructura básica de cuatro anillos aromáticos interconectados. Tres tienen seis átomos de carbono y el otro, cinco; su estructura química básica es el anillo ciclopentano-perhidro-fenantreno; los anillos se identifican con una letra del alfabeto (A, B, C, D) y cada átomo de carbono, con un número. Los corticosteroides con un grupo cetónico en el carbono 11 (cortisona y prednisona) son biológicamente inactivos hasta que son reducidos a un grupo 11-hidroxilo, con formación de hidrocortisona y prednisolona, respectivamente<sup>1</sup> (figura 26.1).

La investigación farmacológica ha producido modificaciones en la estructura molecular básica del cortisol, produciendo fármacos con potencia, actividad mineralocorticoide y perfil farmacocinético diferentes. La metilación del carbono 6 en posición alfa de la prednisolona produce la metilprednisolona; esto le incrementa la potencia antiinflamatoria con menor actividad mineralocorticoide (tabla 26.1). La necesidad de un glucocorticoide con escasos efectos secundarios y actividad antiinflamatoria potente ha llevado a la síntesis de sustancias como el deflazacort, análogo oxazolínico de la prednisona con vida media corta y pocos efectos mineralocorticoides, y

TABLA 26.1. CLASIFICACIÓN Y EQUIVALENCIA DE LOS GLUCOCORTICOIDES				
MEDICAMENTO	DURACIÓN	POTENCIA	POTENCIA	DOSIS
	DE LA ACCIÓN	GLUCOCORTICOIDE	MINERALO-CORTICOIDE	EQUIVALENTE (MG)
<b>Acción corta</b>				
Cortisol (hidrocortisona)	8-12 horas	1	1	20
Cortisona	8-12 horas	0,8	0,8	25
<b>Acción intermedia</b>				
Prednisona	12-36 horas	4	0,8	5
Prednisolona	12-36 horas	4	0,8	5
Metilprednisolona	12-36 horas	5	0,5	4
Triamcinolona	12-36 horas	5	5	4
<b>Acción prolongada</b>				
Dexametasona	36-72 horas	25-30	0	0,7
Betametasona	36-72 horas	25	0	0,7

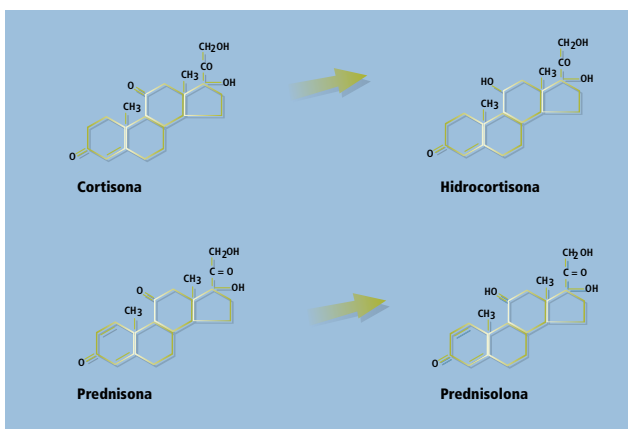
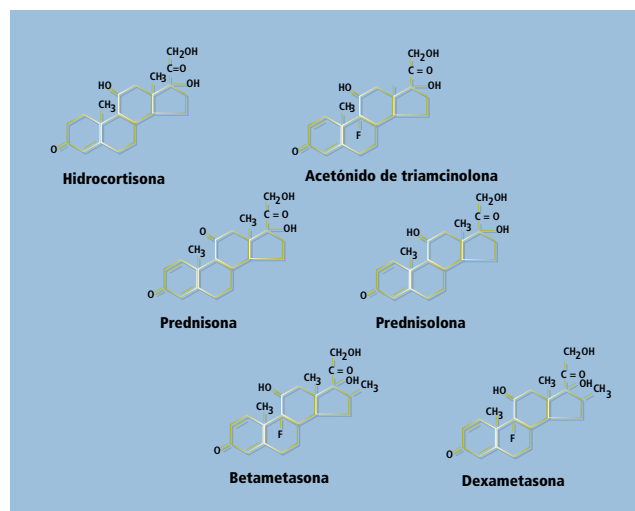


FIGURA 26.1. Estructura química de los principales glucocorticoides.



la budesonida, agente estructuralmente relacionado con la 16 $\alpha$ -hidroxiprednisolona, que se caracteriza por una alta actividad tópica y escasos efectos sistémicos por su rápida inactivación hepática. Sin embargo, los resultados con deflazacort en dosis equivalentes no han sido los esperados y por tanto no ha sido aprobado en los Estados Unidos.<sup>2</sup>

### Farmacodinámica y farmacocinética

La farmacodinámica de los glucocorticoides está relacionada con la vida media, la potencia y la duración de su acción. La vida media plasmática es el tiempo que toma reducir a la mitad la concentración plasmática inicial de la hormona. La potencia antiinflamatoria no está relacionada en forma directa con la vida media del fármaco, aun cuando los glucocorticoides desaparecen de la circulación en un lapso que varía entre 60 y 300 minutos, sus efectos biológicos en los tejidos persisten horas o días. No debe confundirse la duración de su acción con la vida media plasmática: la acción antiinflamatoria es mayor que la

vida media plasmática. Por tanto, la hidrocortisona, la prednisona y la prednisolona se catalogan como corticoides de acción corta; la triamcinolona, la metilprednisolona y el deflazacort, de acción intermedia; y la betametasona y dexametasona, de acción prolongada (tabla 26.1).

La farmacocinética está relacionada con la absorción, el metabolismo y la excreción. La absorción oral de los glucocorticoides es excelente; la prednisona se absorbe entre 80% y 90% cuando se administra por vía oral, lo que no se afecta con el contenido gástrico. Una vez se absorben, los glucocorticoides se unen fuertemente a las proteínas séricas; sólo su fracción libre presenta actividad biológica. El 80% del cortisol está unido en forma reversible a la transcortina, una alfa<sub>2</sub> globulina sintetizada en el hígado, 10% se une a la albúmina y el restante 10% es cortisol libre, que es la fracción biológicamente activa. Los glucocorticoides sintéticos tienen menor afinidad por la transcortina y la albúmina, lo que implica mayor potencia y difusión hacia los tejidos que el cortisol. La capacidad de los glucocorticoides de unirse a la albúmina

tiene importancia clínica; en la hipoalbuminemia hay menor unión de los glucocorticoides a las proteínas, mayor proporción de esteroide libre y más efectos adversos. Cuando la albúmina plasmática desciende a menos de 2,5 g, la frecuencia de los efectos adversos se duplica, y por tanto se indican menores dosis del medicamento. La inactivación de los glucocorticoides ocurre principalmente en el hígado por vía de la glucoronización y sulfatación, lo que le confiere solubilidad en el agua y permite su excreción por vía urinaria.<sup>1</sup>

### Farmacocinética en circunstancias especiales<sup>1,3,4</sup>

*Enfermedad hepática.* La prednisona es una sustancia inactiva que se convierte a prednisolona en el hígado; esta conversión es rápida y eficiente. Por tanto, dicha capacidad se disminuye en la enfermedad hepática. A su vez, este efecto es balanceado por la reducida depuración hepática de la prednisolona. Así, los pacientes con enfermedad hepática grave tienen niveles más altos de prednisolona. En estos pacientes, los mayores efectos adversos atribuidos a la hipoalbuminemia pueden deberse a la elevación de las concentraciones plasmáticas de prednisolona y no a la hipoalbuminemia misma.

*Enfermedad renal.* Los glucocorticoides son inactivados en el hígado y sufren un proceso de glucoronización y sulfatación que los hace hidrosolubles para permitir la excreción renal. Se ha demostrado incremento de los niveles séricos de los glucocorticoides en pacientes con falla renal crónica y en algunos casos con trasplante renal. En pacientes con síndrome nefrótico y reducción de las concentraciones de albúmina, se ha encontrado disminución total, pero sin alteración de las concentraciones de prednisolona libre.

*Edad.* Se ha observado una significativa relación inversa entre la edad y la depuración hepática y renal de la prednisolona. Las personas ancianas tienen mayores niveles de prednisolona libre. Sin embargo, la biodisponibilidad de la prednisolona oral y la transformación de prednisona en prednisolona se encuentran inalteradas en personas mayores de 65 años.

*Hipertiroidismo.* Tanto la fracción libre de prednisolona como la unida a las proteínas están significativamente disminuidas en los pacientes con hipertiroidismo, como resultado de una disminución en la absorción y el incremento de la depuración hepática.

*Embarazo y lactancia.* El uso de glucocorticoides durante el embarazo y la lactancia con frecuencia, es necesario en la práctica reumatológica y en general, son bien tolerados durante el embarazo. La relación de la concentración entre prednisolona y prednisona es de 1:10 en la sangre del cordón umbilical y esto se explica por la capacidad que tiene la placenta de convertir la prednisolona, forma activa, en prednisona, forma inactiva. En

cambio, los glucocorticoides fluorinados (dexametasona y betametasona) atraviesan con facilidad la membrana placentaria y se encuentran concentraciones similares en la madre y el feto. Estas consideraciones farmacocinéticas permiten concluir que, cuando se desea tratar a la madre y no al feto, el glucocorticoide de elección es la prednisolona y, cuando se trata de medicar al feto, deben utilizarse los glucocorticoides fluorinados.

Las concentraciones de prednisona y prednisolona en la leche materna, aun con dosis tan altas como 80 mg por día, son bajas, equivalentes a menos del 10% de la producción endógena de cortisol neonatal. La Academia Americana de Pediatría considera que el tratamiento con prednisolona o prednisona puede ser compatible con la lactancia materna.

En relación con los efectos indeseados por el uso de los glucocorticoides en las mujeres embarazadas, son potencialmente los mismos que los descritos cuando se utilizan en la población general aunque se han observado otras complicaciones más específicas.

Aunque existe cierta controversia sobre los posibles efectos teratogénicos de estos agentes en los fetos se han observado en animales expuestos a dosis altas de glucocorticoides (7-8 mg/kg al día). La malformación más frecuentemente descrita es el paladar hendido. Otras anomalías comunes son el aborto espontáneo, el retardo en el crecimiento intrauterino, la espina bífida y la enfermedad poliquistica.

Si bien la información en humanos no es concluyente, los resultados de algunos estudios recientes han motivado a la *Food and Drug Administration* (FDA) a modificar la clasificación de riesgo teratogénico de los glucocorticoides sistémicos. Actualmente, están incluidos en la categoría C, es decir, la información disponible sobre su seguridad durante el embarazo es limitada y deben utilizarse únicamente cuando el posible beneficio para la madre justifique el posible riesgo para el feto; y en la categoría D, existen pruebas de riesgo fetal en humanos, aunque en ocasiones los beneficios del uso del fármaco en embarazadas puede superar a los riesgos, si se administran durante el primer trimestre del embarazo, cuando hasta ahora los glucocorticoides como la prednisona o la prednisolona se hallaban clasificados en la categoría B, existen pruebas de riesgo teratogénico en estudios animales que no se han confirmado en humanos.<sup>2,4,5</sup>

### MECANISMO DE ACCIÓN

Por ser lipofílicos, los glucocorticoides atraviesan con facilidad la membrana celular en donde se unen al receptor citosólico para los esteroides, que se expresa en casi todas las células del ser humano. Este receptor existe en dos isoformas, alfa y beta. El receptor alfa media los efectos hormonales clásicos mientras que el beta es

incapaz de unirse a la hormona y actúa como una forma antagonista del receptor alfa.

En ausencia de glucocorticoides, el receptor alfa se encuentra localizado en el citosol unido a un complejo de proteínas de choque térmico de 90 kd y a la inmunofilina. Este complejo determina que el receptor se presente en una estructura tridimensional formando tres dominios, uno para la unión de la proteína de choque térmico, otro para el ADN y el otro para el esteroide. Al producirse la unión con el glucocorticoide, ocurre un cambio alostérico en el complejo de la proteína de choque térmico, que se disocia del receptor y permite la traslación del receptor alfa dentro del núcleo. Una vez allí el complejo receptor-hormona se une a genes de respuesta a los glucocorticoides mediante secuencias genéticas específicas llamadas elementos de respuesta a los glucocorticoides. Esto inicia la estimulación o la inhibición de la transcripción de genes blanco; este proceso se conoce como mecanismo de acción genómico.<sup>6</sup>

Los glucocorticoides también interactúan con otros factores de transcripción o traslación. El AP-1 (*activated protein complex 1*) activa la transcripción genética; los esteroides inactivan este complejo al unirse al componente c-jun y frenan, así, el proceso de transcripción. Los glucocorticoides igualmente regulan eventos posteriores a la transcripción, como la síntesis de proteínas y su secreción.<sup>6,7</sup>

Sin embargo, el amplio espectro de acciones de los glucocorticoides no puede ser explicado solamente por los efectos nucleares y, por esto, se plantea la hipótesis de los efectos no genómicos de estas sustancias. En esta categoría estarían los efectos que se producen en la membrana citoplasmática y los canales iónicos. Como ejemplos, se pueden mencionar la acción de retroalimentación negativa que ocurre entre el cortisol y la ACTH, y también los efectos en el comportamiento, el sistema cardiovascular (atribuidos a efectos transmembrana celular), la apoptosis (se ha encontrado un antígeno tipo receptor de glucocorticoides en membranas de linfomas y éste se ha asociado con la muerte celular) y, posiblemente, en las reacciones anafilácticas (los glucocorticoides tendrían una acción antianafiláctica por un efecto estabilizador de la membrana).<sup>5</sup>

Otro ejemplo importante, dentro de la hipótesis de los mecanismos de acción no genómicos, está relacionado con la actividad inmunomoduladora de los glucocorticoides en algunas células como los linfocitos. La metilprednisolona inhibe el flujo transmembrana de iones de calcio y sodio, y disminuye el uso de ATP y el calcio libre citosólico. A su vez, por efecto directo sobre la membrana interna de la mitocondria, se produce un aumento en la permeabilidad de los protones, lo que genera un desacople en la fosforilación oxidativa. Estos efectos pueden expli-

car la eficacia observada con los glucocorticoides a dosis altas en el tratamiento de las crisis inflamatorias de los procesos inmunológicos. Estas acciones, por supuesto, serían adicionales a las ya comentadas en los mecanismos mediados por vía genómica.<sup>3</sup>

Los efectos de los glucocorticoides en la modulación de la inflamación y en las diferentes células que median el proceso inflamatorio se resumen en la tabla 26.2. Debido a la acción sobre las sustancias mencionadas y también por un efecto directo, los glucocorticoides afectan de manera importante las células que median el proceso inflamatorio. Dentro de las enzimas que son inhibidas se encuentran la ciclooxigenasa-2 y la sintasa que puede inducir el óxido nítrico. El bloqueo en la producción de estas sustancias se debe a procesos mediados por el efecto sobre la inhibición del complejo AP-1 y del complejo NF-kB, ya que los genes de las mencionadas enzimas no poseen las secuencias de unión al receptor de glucocorticoides.

*Actividad sobre los neutrófilos.* Si bien los glucocorticoides aumentan el número de neutrófilos circulantes, probablemente por inhibición de la apoptosis en la médula ósea, alteran poco su funcionalidad, pues no disminuyen en la capacidad de migración y acumulación en los sitios inflamados.

*Actividad sobre los macrófagos.* A diferencia de los neutrófilos, los macrófagos son afectados tanto en el número como en la calidad de sus funciones. Se produce una disminución en la capacidad fagocítica y bactericida de estas células, una disminución en la síntesis de interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), una disminución en su capacidad de migración a los sitios de inflamación y una pérdida de su capacidad de presentación de antígenos.

*Actividad sobre los linfocitos.* El efecto inducido por los glucocorticoides en los linfocitos es similar al observado en los macrófagos. La administración de una dosis única de glucocorticoides induce una disminución en el número de linfocitos circulantes, al igual que de monocitos y eosinófilos. Así mismo, se afecta la capacidad de tránsito y la producción de citocinas, y se disminuyen la proliferación y la activación celulares. Efectos similares a los observados en los linfocitos y los macrófagos se observan en los eosinófilos y basófilos.<sup>3,8,9</sup>

Luego de esta breve revisión del mecanismo de acción de los glucocorticoides, se concluye que su efecto final es producir una poderosa inhibición del reclutamiento celular en los sitios de inflamación y bloquear los mediadores proinflamatorios -tanto en su producción como en sus efectos-, particularmente los implicados en la inmunidad celular. La producción de anticuerpos tiende a ser menos sensible al efecto inhibitorio de los glucocorticoides.

**TABLA 26.2. EFECTOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN LAS SUSTANCIAS MODULADORAS DE LA INFLAMACIÓN**

**SUSTANCIAS INHIBIDAS**

1. Citocinas: interleucinas, IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), prostaglandinas, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), y leucotrienos
2. Sintasa que puede inducir el óxido nítrico
3. Activador del plasminógeno
4. Expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1 y ELAM-1)

**SUSTANCIAS ESTIMULADAS**

1. Lipocortina-1
2. Endopeptidasas neutras
3. Enzima convertidora de angiotensina
4. Inhibidor del activador del plasminógeno
5. Vasocortina
6. Algunas anexas

## EFECTOS ADVERSOS

El límite entre los poderosos efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides y sus efectos adversos es muy tenue. El efecto benéfico o la presentación de los efectos secundarios depende de factores tales como la concentración, la duración de la exposición y las múltiples variables celulares y titulares. Además, los glucocorticoides son hormonas que cumplen un papel regulador y que, al ser administradas por vía exógena, generan manifestaciones fisiológicas inadecuadas como el síndrome de Cushing; su suspensión abrupta después del uso crónico induce las crisis addisonianas por supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.<sup>3,10</sup>

Las múltiples dosis y vías de administración, y las diferentes patologías que se tratan con estos medicamentos, hacen que sea difícil conocer la verdadera incidencia de los efectos secundarios, lo que genera siempre riesgos potenciales al utilizarlos. Por tanto, los glucocorticoides deben complementar, pero no reemplazar, a otros medicamentos. La tabla 26.3 resume sus principales efectos adversos.<sup>3,11</sup>

### Supresión crónica del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

La supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal es consecuencia de la inhibición en la liberación de la hormona liberadora de corticotropina y ACTH, como resultado del uso crónico con todos los glucocorticoides; sin embargo su presentación es variable. Tanto la supresión como la recuperación dependen de las dosis administradas, el tiempo de tratamiento, la frecuencia de las dosis, la hora y la vía de administración.

**TABLA 26.3. EFECTOS ADVERSOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES**

**1- EN LA FASE TEMPRANA DEL TRATAMIENTO**

**(PRÁCTICAMENTE INEVITABLES)**

- Labilidad emocional
- Insomnio
- Aumento del apetito, peso o ambos

**2- EN PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO**

- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus
- Insuficiencia cardiaca
- Úlcera péptica
- Acné vulgar

**3- EN PACIENTES CON DOSIS ALTAS A LARGO PLAZO**

- Supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal
- Predisposición a infecciones
- Retardo en la curación de heridas
- Cushing iatrogénico
- Necrosis ósea
- Fragilidad capilar
- Miopatías
- Amenorrea
- Retardo del crecimiento
- Hiperlipidemias

**4- EFECTOS DE COMIENZO INSIDIOSO O TARDÍO**

**(PROBABLEMENTE DEPENDIENTES DE DOSIS ACUMULATIVAS)**

- Osteoporosis
- Cataratas
- Atrofia cutánea, estrías, etc.
- Aterosclerosis acelerada
- Retardo en el crecimiento
- Hígado graso
- Glaucoma
- Fragilidad capilar

**5- COMPLICACIONES RARAS E IMPREDECIBLES**

- Alteraciones psiquiátricas (psicosis)
- Pseudotumor cerebral
- Pancreatitis
- Lipomatosis epidural
- Catarata subcapsular

Adaptado de: Boumpas DT et al. Ann Intern Med 1993;119.

La administración de glucocorticoides por períodos menores de 3 semanas o dosis menores de 10 mg de prednisona por tiempo prolongado son considerados seguros y no producen una insuficiencia suprarrenal significativa. Las dosis mayores de 20 mg diarios por más de 3 semanas deben ser consideradas como supresoras del eje. La recuperación de la actividad secretora del eje puede tardar de 6 a 9 meses y depende de la dosis y el tiempo de exposición a los glucocorticoides; se restaura con la misma secuencia de la supresión, primero el hipotálamo, luego la hipófisis y finalmente las glándulas-suprarrenales. Se

ha observado una recuperación más rápida en niños que en adultos.<sup>11</sup>

La deficiencia de glucocorticoides se presenta en forma de crisis Addisoniana: fiebre, náuseas, vómito, hipotensión, hipoglucemia, hiperpotasemia e hiponatremia y, con gran frecuencia, los pacientes pueden presentar una exacerbación de la enfermedad inflamatoria.

Los pacientes en riesgo de padecer crisis Addisoniana deben recibir suplemento de glucocorticoides cuando sean sometidos a situaciones de estrés, procedimientos quirúrgicos o presenten una enfermedad aguda.<sup>2,5</sup>

### Efectos óseos

Los mecanismos por los cuales los glucocorticoides inducen la pérdida ósea incluyen: disminución de la absorción intestinal e incremento de la excreción urinaria de calcio, hiperparatiroidismo secundario, inhibición de la función de los osteoblastos, inhibición de los factores de crecimiento (factores de crecimiento similares a la insulina I y II, y factor de crecimiento transformante beta), incremento en la resorción ósea y disminución de las hormonas sexuales.<sup>12</sup>

El efecto intestinal es mediado por varios mecanismos: 1) disminución del transporte activo transcelular de calcio; 2) disminución del transporte de calcio en el borde en cepillo; 3) disminución de la síntesis de proteínas transportadoras de calcio; 4) disminución de la liberación de este ion por parte de la mitocondria; y 5) disminución de la unión de la 1-25 dihidroxivitamina D y aumento de la tasa de su degradación en la mucosa intestinal.<sup>12</sup>

La función de los osteoblastos es inhibida directamente por los glucocorticoides, efecto que se presenta en la primera semana de inicio del tratamiento, y que permanece mientras se use el medicamento; se aprecia replicación de los preosteoblastos y deterioro del desarrollo de los osteoblastos maduros, e inhibición de la síntesis de osteocalcina y expresión de colágeno tipo I.<sup>13</sup>

La pérdida ósea inducida por glucocorticoides es más rápida durante los primeros 6 a 12 meses de tratamiento y afecta más el hueso trabecular que el cortical. La reducción en la densidad mineral ósea es un hallazgo común con el uso crónico de estos agentes. Laan demostró que una dosis de 7,5 mg diarios de prednisona durante cinco meses, ocasiona una disminución de 8% en la densidad mineral ósea en la columna lumbar. La osteoporosis es dependiente de la dosis de glucocorticoides y aunque no hay una dosis verdaderamente segura, menos de 5 mg por día de prednisona parece ser el umbral por debajo del cual ocurre menor efecto nocivo para el hueso. Las dosis diarias entre 5 y 9 mg de prednisona se asocian con pérdida ósea en la columna lumbar, pero no en el cuello femoral. La terapia de días alternos no disminuye el riesgo de osteoporosis por glucocorticoides (figura 26.2).<sup>14-16</sup>

No obstante el gran conocimiento del efecto óseo por el uso crónico de los glucocorticoides, la formulación de una terapia protectora por parte de los médicos no es la esperada. Un trabajo de Peat, publicado en 1995, muestra que de 214 pacientes que recibían terapia crónica con estos medicamentos por diferentes patologías, sólo 6% recibían algún régimen preventivo. Esta conducta prevalece pese al desarrollo de guías de tratamiento y mayor difusión del conocimiento sobre la profilaxis para la osteoporosis.<sup>17,18</sup>

Las principales estrategias para reducir el efecto metabólico óseo son:

1) el uso de la dosis más baja posible de glucocorticoides de acción corta o preparaciones tópicas;

2) mantener una dieta bien balanceada y baja en sodio, con ejercicios de soporte de peso e isométricos para prevenir la debilidad muscular proximal;

3) asegurar una dosis de calcio de 1.500 mg diarios más 400 a 800 unidades de vitamina D pero vigilando la hipercalcemia;

4) a menos que exista contraindicación, el reemplazo hormonal debe iniciarse en toda mujer posmenopáusica, mujeres premenopáusicas con bajo nivel de estradiol y hombres con bajo nivel de testosterona;

5) prescribir un diurético tiazídico para controlar la hipercalcemia;

6) medir la densidad mineral ósea al inicio y cada 6 a 12 meses, durante los primeros 2 años de terapia, para evaluar la eficacia del programa de prevención; y,

7) si la pérdida ósea se presenta pese a una prevención apropiada o si la terapia hormonal está contraindicada, se debe considerar el uso de otro agente para evitar la resorción ósea, como los bifosfonatos o la calcitonina.

Los agentes anabólicos pueden jugar un papel en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. El número de estudios que evalúan la eficacia del fluoruro de sodio es limitado, y por tanto no hay una indicación aparente para el uso de este medicamento. La información reciente con el uso de la PTH, en osteoporosis posmenopáusica y en la inducida por glucocorticoides, es alentadora y sugiere el papel potencial de esta hormona en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.<sup>19-21</sup>

La necrosis ósea avascular es una complicación que se presenta usualmente con el consumo de glucocorticoides y aunque su fisiopatología no está bien esclarecida, se atribuye a un fenómeno de isquemia multifactorial que ocurre con mayor frecuencia en la cabeza femoral, las rodillas y los hombros. El riesgo de esta complicación está relacionado con la dosis y el tiempo de exposición, del medicamento y por lo general ocurre cuando se utilizan dosis altas. Un estudio reciente, en 77 pacientes con lupus eritematoso sistémico que consumían 40 mg o más

de prednisona al día, mostró que 32 (44%) desarrollaron osteonecrosis de la cabeza femoral o las rodillas durante los primeros cinco meses y no en etapas posteriores del tratamiento.<sup>22</sup>

### Efectos musculares

De la larga lista de medicamentos que producen miopatías, se encuentran los glucocorticoides. La miopatía inducida por estos agentes suele presentarse con dosis superiores a los 30 mg diarios; en general, es de tipo proximal y se pueden encontrar alteraciones electromiográficas mínimas. El diagnóstico no siempre es fácil, máxime si se tiene en cuenta que los glucocorticoides son frecuentemente utilizados para el control de las miopatías inflamatorias.<sup>2,3</sup>

### Efectos inmunológicos e infecciones

Aunque parece claro que los glucocorticoides predisponen infecciones debido a su mecanismo de acción sobre las células efectoras del sistema inmune, se sugiere que esta relación, en parte, es controversial. El ser utilizados en entidades que por sí mismas aumentan el riesgo de infecciones, el uso concomitante con medicamentos inmunosupresores y la baja tasa de infecciones en los pacientes que utilizan dosis bajas de glucocorticoides por tiempo prolongado, son los aspectos que favorecen el menor riesgo de infecciones. Por otro lado, la reducción de la inflamación es probablemente responsable de la mejoría del pronóstico observado en la neumonía por *Pneumocystis carinii* y la meningitis por *Haemophilus influenzae* que son tratadas con altas dosis de glucocorticoides como terapia adjunta.

Sin embargo, los estudios que plantean la tesis opuesta no son menos. La incidencia de infección después de la terapia con glucocorticoides fue examinada en un meta-análisis por Stuck; se encontró que la tasa total de complicaciones infecciosas fue 12,7% en los 2.111 pacientes que recibieron glucocorticoides y, 8,0%, en los 2.087 controles (riesgo relativo [RR]=1,6; IC95% 1,3-1,9; P<0,001). Además, los pacientes tratados con menos de 10 mg de prednisolona al día, o una dosis acumulativa de menos de 700 mg, tuvieron menor riesgo de infección.<sup>23</sup> Otros estudios muestran que los pacientes que reciben dosis bajas de glucocorticoides tienen mayor frecuencia de infecciones y mortalidad más alta por infecciones que los que no los utilizan. Además de lo mencionado, los glucocorticoides pueden reactivar una tuberculosis latente o una histoplasmosis, y predisponer a formas aceleradas de queratitis herpética que pueden ocasionar ceguera.<sup>2,3</sup>

Cuando los pacientes deben recibir dosis altas de glucocorticoides por tiempos prolongados (como en lupus eritematoso sistémico o vasculitis sistémicas), se utilizan inmunosupresores concomitantes o se encuentra linfo-

penia coexistente, se deben considerar infección por *P. carinii*, tuberculosis, nocardiosis u otras infecciones por gérmenes oportunistas; por tanto se deben tomar medidas profilácticas.<sup>24,25</sup>

En pacientes con lupus eritematoso sistémico se recomiendan las inmunizaciones contra la influenza, el neumococo y el tétanos pero las vacunas con virus vivos atenuados, como la de la poliomielitis y la fiebre amarilla, están contraindicadas.

### Efectos en el sistema cardiovascular

Entre los efectos secundarios de los glucocorticoides, el compromiso del sistema cardiovascular, en ocasiones, pasa desapercibido y su impacto es de trascendental importancia. En efecto, se ha documentado que estos agentes son responsables de la aceleración de la aterosclerosis, una de las principales causas de muerte en el mundo occidental. El uso crónico de estos medicamentos en pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico acelera la aterosclerosis por diferentes mecanismos como generación de intolerancia a la glucosa, dislipidemia<sup>26</sup> y desequilibrio entre los mecanismos de fibrinólisis y trombosis, además de su conocido efecto hipertensivo. Como se ha mencionado los pacientes con artritis reumatoide tienen incremento en la mortalidad, y la enfermedad cardiovascular es una de las dos causas que más contribuyen en la disminución de la supervivencia.<sup>27</sup> En el lupus eritematoso sistémico, la mortalidad cardiovascular causa el segundo pico de mortalidad; por esto es importante disminuir los efectos aterogénicos en parte ocasionados por los glucocorticoides.<sup>28</sup> Los efectos secundarios de estos medicamentos se resumen en la tabla 26.3.

### Efectos neuropsiquiátricos

Los glucocorticoides ocasionan un amplio rango de síntomas psiquiátricos, incluso labilidad emocional, euforia, insomnio, depresión y psicosis. Se observan incluso con preparaciones parenterales como la triamcinolona. Los trastornos en la conducta representan el 90% de sus efectos adversos y se relacionan con la dosis. Los eventos secundarios ocurren en el 1,3% de los pacientes que reciben, por lo menos, 40 mg diarios de prednisona, el 4,6% de los que toman entre 41-80 mg diarios y el 18,4% de los que reciben más de 80 mg diarios. Si bien no existe otro factor de predicción fehaciente de riesgo que la dosis, muchos pacientes tienen cambios de conducta con 3 mg diarios de prednisona.

Aunque más de la mitad de los casos con efectos adversos psiquiátricos los presentan durante los cinco primeros días de terapia, se han observado respuestas tardías, semanas después de haber terminado el tratamiento. La llamada "psicosis esteroidea" que experimentan algunos pacientes suele ser rara. Los síntomas remiten en días o

semanas al disminuir la dosis de los glucocorticoides. El tratamiento con fenotiacinas o litio parece ser efectivo.

*Pseudotumor cerebral.* También conocido como hipertensión intracraneal benigna, se presenta con signos de aumento de la presión intracraneal (cefalea, papiledema). Su relación con la terapia con glucocorticoides es muy inusual. A veces, puede ocurrir con la reducción de las dosis. Los niños parecen tener mayor riesgo que los adultos.<sup>2,29,30</sup>

### Efectos en el sistema endocrino

*Hidratos de carbono.* Los glucocorticoides, naturales o sintéticos, afectan el metabolismo de los hidratos de carbono porque aumentan la gluconeogénesis, el glucógeno hepático, y producen intolerancia a la glucosa debido a que generan resistencia periférica a la insulina. También disminuyen la captación periférica de glucosa en diversos tejidos: piel, tejido adiposo, fibroblastos y timocitos. El tratamiento prolongado eleva el glucagón plasmático que, a su vez, estimula la gluconeogénesis. La diabetes es reversible al suspender el medicamento.

*Proteínas.* Los glucocorticoides promueven el catabolismo proteico, inhiben la captación de aminoácidos y la síntesis de proteínas por parte de diversos tejidos extrahepáticos, y producen un balance negativo de nitrógeno. Estos efectos se reflejan en disminución de la masa muscular, osteoporosis, adelgazamiento de la piel con atrofia de las fibras elásticas, aumento de la fragilidad capilar por alteración de la sustancia intercelular de la pared capilar, atrofia del tejido linfático y disminución del crecimiento en niños; este último efecto estaría mediado por la inhibición de la síntesis o la liberación de somatomedina.

*Lípidos.* Los glucocorticoides tienen acción de lipólisis y antilipogénica. Ésta es la razón de la peculiar redistribución del tejido adiposo con el uso de dosis altas de estos agentes; se aprecia disminución del tejido adiposo en las extremidades y aumento en la cara, el tronco y el abdomen, conocida como obesidad centrípeta, y la característica joroba de búfalo del síndrome de Cushing (figura 26.3). También se pueden encontrar niveles altos de colesterol y triglicéridos que suelen incrementarse en pacientes con hiperlipidemia.<sup>3,30</sup>

### Efectos gastrointestinales

Si bien la enfermedad ulceropéptica está asociada, en algunas ocasiones, con la administración de glucocorticoides orales, no existe una evidencia que documente una relación directa de causa y efecto. Los mecanismos propuestos para las úlceras inducidas por glucocorticoides incluyen incremento en la secreción gástrica de ácidos, inhibición de las prostaglandinas protectoras y efecto inmunosupresor. Sin embargo, la incidencia exacta de este

proceso es desconocida. Otra complicación gastrointestinal es la disminución de los síntomas y signos de defensa intestinal en casos de perforación, lo que puede llevar a retardo en el diagnóstico y aumento en la mortalidad.

Algunos factores que incrementan este riesgo son la administración concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), consumo de más de 1 g de prednisona (o equivalente) como dosis total, o terapia de más de 30 días de duración. La dosificación en días alternos no ha sido evaluada en este aspecto.<sup>31,32</sup>

Para disminuir el riesgo de estas complicaciones, se sugiere tomar los medicamentos con las comidas y, de ser necesario, utilizar inhibidores de la bomba de protones o misoprostol.<sup>26</sup>

### Efectos dermatológicos

La mayoría de los efectos adversos cutáneos por el uso crónico de glucocorticoides tienen poca relevancia clínica pero por la mayor notoriedad para los pacientes, afectan la adherencia al tratamiento. Las principales son la redistribución de la grasa subcutánea, adelgazamiento de la piel con incremento en la fragilidad, púrpuras y equimosis, estrías atróficas, acné e hirsutismo (figuras 26.4 y 26.5). Se han observado reacciones alérgicas que incluyen erupciones maculopapulares y urticaria; también deterioro de la cicatrización de las heridas, lo que predispone al paciente a infecciones por hongos y bacterias.<sup>2,3</sup>

### Efectos oftalmológicos

Aproximadamente, 30% de los pacientes tratados con glucocorticoides tienen catarata subcapsular posterior, relacionada con la dosis y duración del tratamiento; una vez presente, puede progresar si no se discontinúa el tratamiento. En niños y adultos jóvenes, se aumenta este riesgo con menor tiempo de administración y dosis menores. Estos medicamentos son un factor de riesgo en pacientes con glaucoma, porque aumentan la presión intraocular y la suspensión del tratamiento la disminuye. Para detectar estas complicaciones, se debe realizar un examen oftalmológico adecuado cada 6 a 12 meses.<sup>30</sup>

## PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA CORTICOTERAPIA EN REUMATOLOGÍA

Después del entusiasmo inicial por los espectaculares efectos de los glucocorticoides en los pacientes con artritis, empezó una etapa de rechazo a estos fármacos debido a los efectos secundarios, hasta tal punto que en los años sesenta se encontraban proscritos por muchos profesionales. Es cierto que los glucocorticoides forman un grupo de potentes antiinflamatorios, pero también lo es que son hormonas cuya administración no está exenta de efectos secundarios. Al igual que con todo tipo de medicamento,

hay que hacer un balance entre los efectos terapéuticos esperados y los efectos colaterales previsibles, con el fin de establecer si su uso está justificado. En caso de ser necesarios, deben administrarse durante el menor tiempo posible y en la menor dosis eficaz. Finalmente, en caso de ser utilizados durante períodos prolongados, se debe vigilar y prevenir la aparición de los efectos adversos.

## GUÍAS PARA EL USO DE GLUCOCORTICOIDES

*¿Cuál es la dosis de glucocorticoides?* Para establecer la dosis se deben tener en cuenta varios factores, lo que plantea dificultades en el momento de definir el concepto de dosis adecuada.

En efecto, 1) las diferentes enfermedades requieren esquemas de dosificación diferentes; 2) en los períodos de actividad se amerita utilizar dosis elevadas, y durante los períodos de remisión, se disminuye o inclusive se puede suspender la medicación; 3) las dosis utilizadas no son iguales en todos los pacientes; 4) el uso de otros medicamentos permite utilizar menores dosis de glucocorticoides; por ejemplo, con la administración concomitante de un AINE se puede disminuir las dosis gracias a un mejor control del dolor; tanto en artritis reumatoide, como en el lupus y otras enfermedades inflamatorias, la administración de ciertos fármacos (metotrexate, azatioprina, cloroquina) permite, a largo plazo, usar menos glucocorticoides.

Existen tres tipos de dosificaciones: altas, de 1 a 2 mg/kg de peso al día de prednisona; medias, 0,5 mg/kg de peso al día, y bajas, de 0,1 a 0,2 mg/kg de peso al día.

En conclusión, la dosis “adecuada” de glucocorticoides se puede fijar inicialmente de acuerdo con los esquemas propuestos para las diferentes entidades pero su uso crónico y las alternativas de su dosificación son parte del llamado arte de la medicina.<sup>33</sup>

*¿Cuándo utilizar dosis altas?* Las dosis altas se reservan para los casos en que la vida del paciente corre peligro por presentar una exacerbación de la enfermedad como ocurre en el lupus eritematoso sistémico, la polimiositis y las vasculitis. Las dosis se deben disminuir tan pronto los signos de actividad de la enfermedad disminuyen. Preferentemente se debe evitar emplearlas por más de 6 a 10 semanas y al presentarse la recuperación, se debe disminuir a la dosis media. En la artritis reumatoide, las dosis altas no están indicadas, aunque los estudios recientes apoyan su uso de dosis altas en las etapas iniciales de la enfermedad, con disminución a dosis bajas y suspensión del medicamento por cortos períodos.<sup>34</sup> Siempre que las dosis altas sean necesarias, deben considerarse los medicamentos inmunomoduladores con el fin de facilitar la disminución más rápida de los glucocorticoides.

*¿Cuándo utilizar pulsos de glucocorticoides intravenosos?* La corticoterapia administrada en altas dosis, conocida como “pulsos” o “bolos”, permite obtener los beneficios



**FIGURA 26.2.**  
Fractura vertebral en cuña producida por el uso crónico de glucocorticoides.



**FIGURA 26.4.**  
Estrías violáceas.



**FIGURA 26.3.** Fascies característica de Cushing. Nótese el eritema facial y el hirsutismo.



**FIGURA 26.5.**  
Acné inducido por glucocorticoides.

de los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de estos medicamentos de una manera más rápida debido al mecanismo de acción no genómico, que produce estabilización de la membrana de las células inflamatorias. La dosis usualmente utilizada es de 1 g por m<sup>2</sup> de superficie corporal de metilprednisolona, que se aplica durante tres a cinco días, según la entidad y la gravedad de la manifestación. El efecto del pulso puede durar varias semanas e inclusive algunos meses. Los defensores de estos pulsos argumentan que con esta forma de administración se presenta en menor proporción la osteoporosis y los efectos endocrinológicos son menos graves. Sin embargo, la osteonecrosis, las infecciones y los trastornos neuropsiquiátricos, también pueden ocurrir. La dexametasona también se ha utilizado en las terapias de pulsos con dosis altas, aunque con menor frecuencia.<sup>35</sup>

La infusión se debe administrar durante, al menos, 30 minutos con seguimiento estrecho para detectar la aparición de efectos secundarios cardiovasculares (sobrecarga hidrosalina, incremento de las cifras de presión arterial y arritmias), particularmente en los cardiópatas, además, reacciones anafilácticas y convulsiones.

*¿Cómo disminuir la dosis de glucocorticoides?* Las dosis altas de glucocorticoides deben disminuirse tan pronto como sea posible. En ocasiones puede ser difícil determinarlo pero parece estar indicado cuando ceden los síntomas agudos de la enfermedad o mejoran los parámetros de actividad. La velocidad para disminuir la dosis no está bien determinada, pero es conveniente ser cautelosos al respecto: una reducción muy rápida puede ocasionar la reactivación de la enfermedad o la aparición de síntomas de insuficiencia suprarrenal. Reducir 10% de la dosis cada semana es una recomendación prudente en las enfermedades articulares inflamatorias; cuando se alcancen dosis de 10 a 20 mg al día, esta reducción puede ser aún más lenta. Es imprescindible vigilar los signos clínicos y paraclínicos de actividad de la enfermedad durante este proceso. La adición de un agente inmunosupresor ayuda a controlar la enfermedad y puede permitir el retiro del glucocorticoide. Cuando se presenten manifestaciones de reactivación, se debe volver a la dosis anterior que controlaba la enfermedad, si ésta no es muy grave. En casos graves se deben reiniciar las dosis altas y, disminuirlas más lentamente, cuando el cuadro clínico lo permita.

*¿Cómo hacer la terapia de mantenimiento?* Cuando la enfermedad que está siendo tratada no permite el retiro de los glucocorticoides y es necesario su uso crónico, se debe utilizar la dosis más baja posible, idealmente menos de 7,5 mg al día de prednisona. Algunos autores prefieren, el esquema de dosificación en días alternos (administrar una “dosis doble”, pero a intervalos más largos); este esquema permite reducir el riesgo de insuficiencia suprarrenal

y disminuye la posibilidad de otros efectos adversos. Puede iniciarse inclusive con una dosificación diaria y progresivamente pasar a una dosis en días alternos.<sup>36</sup> Esta forma de tratamiento es eficaz en entidades como el lupus eritematoso sistémico, la dermatomiositis/polimiositis y las vasculitis, cuando ya se encuentran controladas. En la artritis reumatoide, este esquema no permite un control adecuado de la enfermedad.<sup>16,33</sup>

Consideraciones que se deben tener en cuenta al decidir administrar glucocorticoides:

- a. Tener una indicación precisa.
- b. Valorar el riesgo-beneficio de su administración.
- c. Evitar su uso si la enfermedad puede ser controlada con otros fármacos de menor toxicidad.
- d. Tener en cuenta sus contraindicaciones: estado de inmunodeficiencia asociado, diabetes e hipertensión arterial no controlada, y psicosis grave.
- e. Utilizar la dosis más baja y por el menor tiempo posible.
- f. Educación del paciente: el médico debe instruir al paciente sobre los potenciales efectos adversos que pueden resultar del tratamiento instaurado.

## USO DE GLUCOCORTICOIDES DE DEPÓSITO

Las preparaciones de depósito están diseñadas para tener un efecto de liberación retardado, de 3 a 4 semanas, después de una inyección intramuscular o intraarticular. Las aplicaciones intramusculares se usan por sus potentes efectos sistémicos y las intraarticulares, por su acción local en la articulación afectada<sup>37</sup>, con un menor riesgo de efectos sistémicos aunque se pueden presentar. Se puede considerar el uso intramuscular de glucocorticoides de depósito durante los episodios de exacerbación, no grave, de las enfermedades reumáticas. Sin embargo, el efecto antiinflamatorio puede ser variable y con respuestas individuales, razón por la cual no se debe prescribir con periodicidad y los pacientes deben ser informados de estos efectos para no motivar el uso sin formulación médica.

### La corticoterapia en diferentes enfermedades reumáticas

En la tabla 26.4 se presentan de manera concisa las principales indicaciones y posibles dosificaciones de los glucocorticoides en diversas enfermedades. Sin embargo, y a pesar de que se pretende establecer pautas terapéuticas más o menos definidas, no debe olvidarse que una misma enfermedad en pacientes diferentes se comporta de manera distinta; más aún, una enfermedad en un paciente determinado tiene un comportamiento variable a través del tiempo.

**TABLA 26.4. USO PRÁCTICO DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN REUMATOLOGÍA**

**VÍA ORAL : BETAMETASONA, DEFLAZACORT, PREDNISONA, PREDNISOLONA Y METILPREDNISONA**

**VÍA INTRAVENOSA: BETAMETASONA, METILPREDNISOLONA**

**INTRAARTICULAR: BETAMETASONA, TRIAMCINOLONA**

ENFERMEDAD REUMÁTICA	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS	MEDICAMENTO		
			DEFLAZACORT	BETAMETASONA	PREDNISONA
Artritis reumatoide – Enfermedad activa – Complicaciones (vasculitis, síndrome de hiperviscosidad, etc.)	Vía oral	De ataque	12-18 mg/día	1 mg/día	10-15 mg/día
	Vía oral	Mantenimiento	6 mg/día	0,5 mg/día	
	Vía intravenosa	En pulsos	metilprednisona 1 g/día por 3 a 5 días		
	Vía oral		60-90 mg/día	8-12 mg/día	50-75 mg/día
	Vía intravenosa	En pulsos	metilprednisona 1 g/día por 3 a 5 días		
Lupus eritematoso sistémico – Leve a moderado – Moderado a severo – Compromiso crítico	Vía oral		18-60 mg/día	2,5-8 mg/día	15-50 mg/día
	Vía oral		30-90 mg/día	5-12 mg/día	30-75 mg/día
	Vía intravenosa	En pulsos	metilprednisona 1 g/día por 3 a 5 días		
Polidermatomiositis – Enfermedad activa o refractaria	Vía oral	De ataque	60-90 mg/día	8-12 mg/día	50-75 mg/día
	Vía oral	Mantenimiento	15-30 mg/día	2,5-5 mg/día	15-30 mg/día
	Vía intravenosa	En pulsos	metilprednisona 1 g/día por 3 a 5 días		
Vasculitis – Enfermedad activa o refractaria	Vía oral	De ataque	60-90 mg/día	8-12 mg/día	50-75 mg/día
	Vía oral	Mantenimiento	15-30 mg/día	2,5-5 mg/día	15-30 mg/día
	Vía intravenosa	En pulsos	metilprednisona 1 g/día por 3 a 5 días		
Enfermedad mixta del tejido conectivo – Enfermedad activa o refractaria	Vía oral		45-60 mg/día	5-8 mg/día	30-50 mg/día
	Vía oral		15-30 mg/día	2,5-5 mg/día	15-30 mg/día
	Vía intravenosa	En pulsos	metilprednisona 1 g/día por 3 a 5 días		
Escleroderma – Enfermedad activa o refractaria	Vía intraarticular		Betametasona		
			Acetato de triamcinolona		
Síndrome de Sjögren	Vía oral	De ataque	30-48 mg/día	2,5-8 mg/día	15-45 mg/día
	Vía oral	Mantenimiento	15-30 mg/día	2,5-5 mg/día	15-30 mg/día
Gota – Enfermedad activa o refractaria – Monoartritis	No es de elección				
	Vía oral	De ataque	12-24 mg/día	1-3 mg/día	10-20 mg/día
	Vía intraarticular		Betametasona Acetato de triamcinolona		
Polimialgia reumática	Vía oral	De ataque	60-90 mg/día	8-10 mg/día	45-60 mg/día
Arteritis de la temporal	Vía oral	De ataque	60-90 mg/día	8-12 mg/día	50-75 mg/día
	Vía oral	Mantenimiento	15-30 mg/día	2,5-5 mg/día	15-30 mg/día
Osteoartritis – Enfermedad monoarticular	No es de elección				
	Vía intraarticular		Betametasona Acetato de triamcinolona		
Sarcoidosis	Vía oral		30-60 mg/día	4-8 mg/día	25-50 mg/día
Reumatismos de partes blandas – Enfermedad refractaria	Vía oral	De uso excepcional	12-24 mg/día	1-3 mg/día	10-20 mg/día
	Vía intraarticular		Betametasona Acetato de triamcinolona		

## Referencias

1. Ungar F. Bioquímica de las hormonas I: receptores hormonales, hormonas esteroides y tiroideas. En: Devlin T, editor. Bioquímica. Barcelona: Editorial Reverté; 1993. p.720-33.
2. Stein CM, Pincus T. Glucocorticoids. En: Kelly W, Harris E, Shaun R, Sledge C, editors. Rheumatology. Philadelphia: W.B Saunders Company; 1997. p.787-803.
3. <http://www.allergytext.com/samplechapters.cfm>. Schleimer RP, Spahn JD, Covar R, Szefer SJ. Glucocorticoids. Elsevier; 2005.
4. Aguilera C, Agusti A. ¿Es segura la administración de glucocorticoides en el embarazo? Med Clin (Barc) 2003;120:395-6.
5. Kirou K, Boumpas D. Systemic glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus. En: Wallace D, Hahn B, editors. Dubois Lupus erythematosus. Sixth edition. Philadelphia, Lippincott; 2002. p.1173-94.
6. Buttgerit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. Arthritis Rheum 1998;5:761-7.
7. Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? Thorax 2000;55:603-13.
8. Barnes JP. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. Clin Sci 1998;94:557-72.
9. 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.
10. Morand AF, Goulding NJ. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis – mediators and mechanisms. Br J Rheum 1993;32:816-9.
11. Saag K, Konhne R, Cadwell JR *et al.* Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. Am J Med 1994;96:115-23.
12. Weinstein RS. The pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. Clin Exp Rheum 2000;18:s35-40.
13. Lafage-Proust MH, Boudignon B, Thomas T. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological data and recent treatments. Joint Bone Spine 2003;70:109-18.
14. Canalis E. Mechanism of glucocorticoids-induced osteoporosis. Curr Opin Rheumatol 2003;15:454-7.
15. Laan RFJM, van Riel PLMC, van de Putte LBA, van Erning LJTO, van 't Hof MA, Lemmens JAM. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1993;119:963-8.
16. Kirwan JR. Systemic low-dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2001;27:389-403.
17. Peat ID, Healy S, Reid DM, Ralston SH. Steroid induced osteoporosis: an opportunity for prevention? Ann Rheum Dis 1995;54:66-8.
18. Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. Ann Rheum Dis 2002;61:32-6.
19. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheum 2001;44:1496-503.
20. Boulos P, Adachi JD. Guidelines for the prevention and therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis. Clin Exp Rheumatol 2000;18:S79-S86.
21. Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5681-5.
22. Oinuma K, Harada Y, Nawata Y *et al.* Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. Ann Rheum Dis 2001;60:1145-8.
23. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. Rev Infect Dis 1989;11:954-63.
24. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. Lancet 2003;362:1828-38.
25. Noël V, Lortholary O, Casassus P *et al.* Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 201;60:1141-4.
26. Rader D, Friedrich C. General medical care of the patient with rheumatic disease. Management of lipid disorders. Rheum Dis Clin North Am 1999;25:507-20.
27. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JE, Bloch DA, Williams CA, Spitz PW *et al.* The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994;37:481-94.
28. Cervera R, Khamashta MA, Font J *et al.* Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine (Baltimore) 2003;82:299-308.
29. Lewis DA, Smith RE. Steroid-induced psychiatric syndromes. A report of 14 cases and a review of the literature. J Affect Disord 1983;5:319-32.
30. Keenan G. Management of complications of glucocorticoid therapy. Clin Chest Med 1997;18:507-20.
31. Luo JC, Chang FY, Lin HY, Lu RH, Lu CL, Chen CY, Lee SD. The potential risk factors leading to peptic ulcer formation in autoimmune disease patients receiving corticosteroid treatment. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1241-8.
32. García-Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. Arthritis Res 2001;3:98-101.
33. Da Silva JA, Bijlsma JW. Optimizing glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2000;26:859-80.
34. Boers M, Verhoeven A, Markusse H *et al.* Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. Lancet 1997;350:309-18.
35. Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 2003;32:370-7.
36. Saag KG. Low-dose corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: balancing the evidence. Am J Med 1997;103:31S-9S.
37. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 2003;48:370-7.

## Lecturas recomendadas

Las lecturas recomendadas son agrupadas de acuerdo a la evaluación de los autores en:

\* Artículos considerados por los autores como de especial interés.

\*\* Artículos considerados por los autores como excelentes revisiones del tema.

1. \*\* Buttgereit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. *Arthritis Rheum* 1998;5:761-7.
2. \* Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax* 2000;55:603-13.
3. \*\* Lafage-Proust MH, Boudignon B, Thomas T. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological data and recent treatments. *Joint Bone Spine* 2003;70:109-18.6.
4. \* Canalis E. Mechanism of glucocorticoids-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:454-7.
5. \*\* Cervera R, Khamashta MA, Font J *et al.* Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299-308.
6. \*\* Boers M, Verhoeven A, Markusse H *et al.* Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.