

# Los esteroides en reumatología

Oscar Uribe

## Historia

En 1929, Hench observó que los pacientes con artritis reumatoidea (AR), que simultáneamente sufrían "hepatitis", o resultaban embarazadas, tenían gran mejoría de las manifestaciones inflamatorias de la AR. Pensó que esto se debía a la producción de un "compuesto X" durante estas situaciones.

En 1930 se aislaron seis compuestos cristalinos adrenocorticales: A, B, C, D, E y F. El E era el más promisorio. En la Clínica Mayo en 1948 se sintetizó el compuesto E o cortisona y se utilizó por primera vez para el tratamiento de la AR. Ingresó con gran entusiasmo al armamentarium terapéutico de la AR, pero hubo al poco tiempo decepción, dados los innumerables efectos secundarios.

En 1950, Hench, Kendall, Slocumb y Polley recibieron el premio Nobel de Medicina por este magno descubrimiento.

## Farmacología

Ochenta por ciento se unen a la transcortina o globulina transportadora de corticoides (CBG).

La absorción intestinal es total, a nivel yeyunal, no interferida por alimentos ni antiácidos.

Existen varios preparados que tienen propiedades farmacológicas diferentes como potencia antiinflamatoria, poder minelarlocorticoide y vida media (Tabla 1).

Es absolutamente necesario conocer las propiedades farmacológicas de los glucocorticoides, con el fin de hacer una correcta elección del medicamento.

Los glucocorticoides sintéticos se unen menos a la CBG y a la albúmina y por tanto difunden más rápidamente a los tejidos, dando como resultado mayor potencia antiinflamatoria.

**Tabla 1.** *Glucocorticoides*

	<b>Dosis MG</b>	<b>Potencia</b>	<b>Vida V½ horas</b>	
Hidrocortisona	20	1	8 -12	Corta
Cortisona	25	0.8	8- 12	
Prednisona	5	4	12-36	inter- media
Metilprednisolona	4	5	12-36	
Triamcinolona	4	5	12-36	
Betametasona	0.6	20-30	36-54	Larga
Dexametasona	0.75	20-30	36-54	

Dr. Oscar Uribe Uribe: Profesor Titular Jefe, Sección de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

En estados fisiopatológicos que llevan a hipoalbuminemia, los efectos secundarios inducidos por los glucocorticoides están aumentados.

### **Mecanismos de acción**

Los esteroides inhiben un número importante de eventos metabólicos, como la inflamación. Bloquean la síntesis de proteínas. RNA y lípidos, aumentan su degradación, producen neoglucoénesis, con síntesis y acumulación de glucógeno hepático. Las acciones sobre las células comprometidas en la inflamación (linfocitos, macrófagos, PMN, etc.), son altamente específicas, no producen lisis celular en humanos y sus efectos son dosis dependientes. Producen linfopenia, monocitopenia, eosinopenia, debido a redistribución desde el compartimento vascular y leucocitosis, por estímulo (movilización) medular.

Inhiben linfoquinas, monoquinas y otras citoquinas que median respuestas proliferativas como IL-1, IL-2, IFN alfa, MIF, etc., regulan la liberación de productos celulares especialmente de macrófagos estimulados por linfoquinas, como proteasas colagenasas y activador del plasminógeno. Inducen síntesis del inhibidor del activador tisular del plasminógeno. Inhiben proliferación de células T y activación antigénica del macrófago, interrumpiendo la cascada de la inflamación.

El glucocorticoide penetra rápidamente a la célula y se une a un receptor proteico citoplasmático. Luego este complejo esferoide-receptor activado, se dirige al núcleo y se une con alta afinidad al DNA. Ahí se une a genes respondedores al glucocorticoide y modifica la estructura de la cromatina, estimula la RNA polimerasa e inicia la transcripción genética mediante la producción de un mRNA determinado. Esta es la manera como producen la lipomodulina (lipocortina), la cual inhibe la fosfolipasa A2 y de esta forma interfiere con la inflamación al bloquear la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos a partir de los fosfolípidos de las membranas celulares.

Los glucocorticoides actuando por la vía de su receptor, disminuyen la adhesividad de los neutrófilos al endotelio vascular, puesto que dis-

minuyen la expresión de moléculas de adhesión, ELAM-1 eICAM-1 (regulación transcripcional).

En resumen podemos agrupar los mecanismos de acción de los glucocorticoides en seis niveles fundamentales:

Estabilización de membranas lisosomales, redirección del tráfico de linfocitos, inhibición de fosfolipasas, inducción de síntesis de proteínas: lipocortina, inhibición de síntesis de ciclo y lipooxigenasa. regulación transcripcional del endotelio.

### **Efectos secundarios**

Se reconocen los efectos secundarios potencialmente severos de uso a largo plazo de los glucocorticoides, pero la prevalencia, severidad y la relación dosis respuesta son inciertos. Estos efectos indeseables incluyen alteración metabólica, gastrointestinal, cardiovascular, ocular, cutánea, musculoesquelética, endocrina, del sistema nervioso central y la propensión a infecciones.

La osteopenia es uno de los efectos más incapacitantes, por la posibilidad de inducir osteoporosis, fracturas e inhibición del crecimiento en los niños. Aumentan la reabsorción ósea y disminuye su formación. Estas dos alteraciones resultan al inhibir la función de osteoblastos maduros e interferir con la diferenciación de preosteoblastos. Causan activación de osteoclastos, al inducir hiperparatiroidismo, disminuir la producción de estrógenos e inhibir la absorción intestinal de calcio, por interferir con el efecto de la vitamina D en la célula intestinal. Además bloquean la síntesis de colágeno y de osteocalcina inducida por la 1, 25, (OH) 2 D3. Estas son las dos proteínas más importantes de la matriz ósea. Tienen también efecto inhibitorio sobre la secreción de hormona del crecimiento o pueden aumentar la secreción de somatostatina. De otra parte, inducen inhibición de la glicólisis en el cartílago epifisiario, lo cual es importante para la calcificación y de esta forma interfieren con el crecimiento óseo normal.

En la actualidad, no existe tratamiento profiláctico efectivo para impedir la osteoporosis inducida por esteroides, aunque la calcitonina podría ser efectiva, pero faltan estudios a largo plazo.

Los glucocorticoides producen hiperglicemia por dos mecanismos principales: hiperproducción hepática y disminución de la utilización periférica de la glucosa. Este fenómeno se acompaña de hiperinsulinemia, debido posiblemente a resistencia por defecto posreceptor.

### **Métodos de administración**

La administración oral diaria y en dosis fraccionada es la forma más efectiva para el control de la inflamación, pero también la que más efectos secundarios acarrea y más potentemente inhibe el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. La vía parenteral se reserva para aquellos casos de mucha urgencia o cuando la VO está contraindicada.

### **Administración en días alternos**

Se busca con esta forma minimizar los efectos secundarios, sin perder eficacia; se instala, una vez se ha controlado el proceso con dosis diarias, preferiblemente luego de que las dosis divididas se han pasado a una dosis única matinal. Varias entidades reumatológicas como la AR, la arteritis temporal y la polimialgia reumática, no permiten esta forma de dosificación. Los resultados son conflictivos, frente a utilidad de este programa para evitar la osteoporosis.

### **Administración en bolos o megadosis**

En casos muy severos como en el llamado lupus hiperagudo, con compromiso del sistema nervioso central, la glomerulonefritis rápidamente progresiva, hemocitopenias (anemia hemolítica, trombocitopenia), vasculitis necrosantes sistémicas, etc., se han empleado dosis altas, de un gramo de metilprednisolona por tres a cinco días, con resultados alentadores. Esta forma de administración tiene efectos secundarios, como muerte súbita, cuando se aplica rápidamente (menos de 20') y junto con furosemida, debido posiblemente a alteraciones agudas del potasio. Otras complicaciones son hiper o hipotensión, edema generalizado, artralgias, sinovitis transitorias, "flushing", alteración en el gusto, pancreatitis aguda, sangrado gastrointestinal, alteraciones visuales y psicosis aguda. Recientemente, se han disminuido las

dosis a 120 mg de metilprednisolona por "pulso", con iguales efectos sobre el proceso inflamatorio y menores efectos indeseables. Esta forma de terapia se ha utilizado además en polidermatomiositis y en espondilitis anquilosante, con resultados discutibles. En AR, se considera terapia experimental, aunque se ha visto un efecto potenciador de las drogas de acción lenta como el oro, la D-penicilamina, la cloroquina, etc. Son útiles en las manifestaciones extraarticulares graves como en la vasculitis necrosante o en la fibrosis (neumonitis intersticial) pulmonar; en esta última siempre se deben dar en combinación con drogas "modificadoras". pues solos no inhiben al macrófago alveolar para la producción de factores de crecimiento y fibronectina.

### **Administración local**

Los ésteres microcristalinos de glucocorticoides son útiles en el manejo de enfermedades musculoesqueléticas. mediante la aplicación local. La terapia intraarticular mejora la sinovitis y la función articular y alivia el dolor por períodos variables, pero usualmente prolongados (en AR); no existe acuerdo de si retarda el proceso erosivo, aunque es posible que sí lo haga, dadas las importantes modificaciones que produce a la inflamación local como disminución de PMN, reducción de títulos de factor reumatoideo y disminución de hidrolasas ácidas. McCarty ha demostrado disminución de erosiones inmovilizando la articulación infiltrada por un período de tres semanas. La duración de la acción es inversamente proporcional a la solubilidad del preparado. El haxacetonido de triamicinolona es relativamente insoluble, y puede suspender la inflamación hasta por tres meses. Sin embargo, las inyecciones repetidas aceleran el daño articular. Aún no se ha precisado cuál es la dosis adecuada, ni la frecuencia de la aplicación. También ha sido difícil separar el daño articular por la enfermedad básica, del producido por los glucocorticoides, excepto cuando se induce artropatía tipo Charcot, debido a modificación o anulación del mecanismo protector propioceptivo. También se puede inducir necrosis avascular por efecto sistémico o condrolisis directa. Se reco-

mienda una infiltración en una misma articulación no más de tres o cuatro veces por año.

Otras complicaciones de la aplicación local son: sinovitis aguda severa por microcristales de glucocorticoides en las primeras seis a 12 horas postinfiltración, la cual se autolimita en 12 a 24 horas. La infección articular, si el diagnóstico es correcto y se toman las precauciones adecuadas de asepsia, es rara. Los glucocorticoides aplicados localmente tienen repercusión sistémica, y producen hiperglicemia y descompensación de la diabetes mellitus, enrojecimiento facial, atrofia cutánea y subcutánea y calcificaciones periarticulares. También se pueden producir rupturas tendinosas o lesiones de ligamentos intraarticulares.

Las indicaciones de esta forma de administración son la monoartritis, la AR, cuando se presenta actividad en una o dos articulaciones, las artropatías agudas por microcristales como gota y pseudogota, la osteoartritis mono u oligoarticular, cuando presentan crisis inflamatorias y los procesos periarticulares tipo bursitis y tendinitis, dado que la mayoría de ellos son mediados por cristales de hidroxapatita. Son útiles también en las neuropatías por atrapamiento periférico, como en el síndrome del túnel del carpo y en la tenovaginitis nodular flexora (dedos en gatillo) de los dedos de las manos.

### Liposomas

Son membranas sintéticas o esferas lipídicas cerradas, llenas de líquido, paredes fosfolipídicas, con exterior hidrofílico e interior hidrofóbico. Son vehículos para llevar un medicamento al sitio específico alterado, con disminución significativa de efectos secundarios y potenciación del efecto farmacológico, incluso con dosis menores. Se han utilizado exitosamente en neoplasias, intoxicaciones por metales pesados, en reemplazo enzimático y como adyuvante de vacunación.

Los glucocorticoides se han empleado en este vehículo por vía intraarticular con resultados muy alentadores. Estos liposomas son fagocitados por el sistema fagocítico mononuclear, lo cual podría generar peligro de infección, al inhibir los macrófagos.

Otra estrategia, considerada experimental, consiste en obtener los linfocitos de los pacientes me-

dante un procedimiento de linfóferesis, colocarlos en un baño que contiene prednisolona o cortisol y reinfundirlos al paciente, tratando de modificar la respuesta celular inmune, sin tener efectos indeseables. Se espera evaluación a largo plazo.

### Usos

Cuando se decide emplear glucocorticoides, se deben responder las siguientes preguntas: ¿qué se espera controlar o modificar con su aplicación? y ¿cuál es la dosis adecuada?, ésta dependerá de lo que pretendemos tratar. ¿Cuál es el mejor régimen de administración, de acuerdo a lo que queremos controlar? ¿Cuándo se debe iniciar y cómo el descenso o cambio de esquema de administración? ¿Cuándo usar megadosis y cuándo emplear la dosis en días alternos?

Es indispensable conocer la estructura básica, el mecanismo de acción, la potencia antiinflamatoria, la equivalencia y la vida media biológica (Tabla 1).

### Artritis reumatoidea (AR)

Los glucocorticoides son importantes en el tratamiento de las enfermedades reumáticas debido a su potencial antiinflamatorio e inmunosupresor. En el tratamiento de la AR existen indicaciones absolutas y relativas. Las manifestaciones extraarticulares severas como la vasculitis necrosante, el compromiso del sistema nervioso central o periférico, al síndrome de hiperviscosidad, el compromiso cardiopulmonar, etc., son indicaciones absolutas de dosis altas (1 mg/kg/día) o megadosis en pulsos. Son indicaciones relativas, la poliartritis de instalación rápida, con severo compromiso sinovial, con erosiones de aparición precoz (tres meses) y cuyo control no ha sido posible con AINE y fisioterapia. En nuestro medio y posiblemente en otros países como el nuestro, la composición del grupo familiar y su situación socioeconómica, hace necesario el uso de esteroides al paciente con AR severa que tiene que trabajar en la casa o en la calle para velar por sus hijos. En estos dos grupos se deben usar dosis bajas: prednisona (o su equivalente) 7.5 a 10 mg/día, en una dosis única matinal, o en dos dosis, dando la dosis mayor en la mañana.

Hay mucha controversia respecto a si los esteroides en dosis bajas son modificadores del proceso reumatoideo. Existen estudios que demuestran que son inductores de remisión y que en dosis bajas tienen pocos efectos secundarios. Lo contrario también ha sido demostrado, incluso aumento en la mortalidad y en mayores complicaciones como la luxación atlantoaxoidea. Pero es posible que esos casos hayan sido más agresivos y por eso el uso de los glucocorticoides. Lo que sí es un hecho, que debe tenerse presente, es que cuando se decide usar el glucocorticoide en AR, éste debe administrarse como una droga puente, o sea darse entre las drogas de inicio rápido y las de acción lenta, puesto que una vez iniciada la terapia esteroidea, prácticamente es imposible suspenderla, a menos que esté funcionando un medicamento de "segunda línea", dentro de un programa de terapia combinada.

#### **Lupus eritematoso sistémico (LES)**

El diagnóstico de LES no es *"per se"* indicación de terapia esteroidea. También en esta entidad encontramos indicaciones absolutas y relativas. No están indicados en el tratamiento aislado de manifestaciones como alopecia, fenómeno de Raynaud, úlceras orales, fiebre de bajo grado, eritema facial leve y artralgias. Tienen indicación relativa la poliartritis, la fiebre alta, la serositis, las manifestaciones cutáneas agudas o subagudas (lupus cutáneo subagudo) y las paniculitis (juntamente con antimaláricos). Las dosis van de 7.5 a 30 mg/día. Las indicaciones absolutas son la nefropatía tóxica especialmente la glomerulonefritis rápidamente progresiva, el compromiso severo del SNC ("cerebritis tóxica"), la vasculitis necrosante, la neumonitis y/o miocarditis y las citopenias severas como trombocitopenia y/o anemia hemolítica. En estos casos se usan 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o megadosis en "pulsos", según la gravedad del cuadro clínico.

#### **Polidermatomiositis ((PM/DM)**

Aunque es posible que no modifiquen el curso natural de la enfermedad, los glucocorticoides son la terapia fundamental en el manejo de esta entidad. Su utilización se fundamenta en la demostra-

ción de la fisiopatología de la PM/DM, la cual en los adultos ocurre por un mecanismo de linfocitotoxicidad y en los niños por vasculitis mediada por complejos inmunes. Ambos mecanismos de daño tisular son susceptibles de control con glucocorticoides. Las dosis empleadas son de 1 a 2 mg/kg/día, en dosis divididas inicialmente, dosis única después de seis semanas y en algunos casos terapia en días alternos. Algunas formas severas de rápida instalación se pueden mejorar con pulsos de metilprednisolona. La tendencia actual es emplear terapia combinada con inmunosupresores, para "ahorrar" glucocorticoides y posiblemente tener un control más adecuado.

#### **Vasculitis**

Este es un grupo heterogéneo de entidades, con manifestaciones clínicas y fisiopatología diferentes, razón por la cual existen también indicaciones claras para el uso de glucocorticoides. Las vasculitis necrosantes generalizadas como la panarteritis nodosa, la granulomatosis alérgica de Churg Strauss, la arteritis temporal, la arteritis de Takayasu en sus fases iniciales, la granulomatosis de Wegener, la glomerulonefritis crescéntica idiopática y la vasculitis leucocitoclástica generalizada, con compromiso visceral, requieren de dosis altas de glucocorticoides, 1 a 2 mg/kg/día en dosis fraccionadas e incluso megadosis en forma de "bolos", de acuerdo a la gravedad del padecimiento. La tendencia actual es no usar glucocorticoides solos, sino combinados, especialmente con inmunosupresores como la ciclofosfamida en pulsos mensuales IV, o por vía oral diaria como en el caso de la granulomatosis de Wegener. Es importante tener presente el empleo de dosis bajas de aspirina como antiagregante plaquetario al inicio del tratamiento, ya que en las plaquetas, por no poseer núcleo, los glucocorticoides no inhiben la producción de tromboxanos y por tanto no impiden la agregación y la trombosis "cicatricial".

Las vasculitis cutáneas leucocitoclásticas, la vasculitis urticariforme y posiblemente la vasculopatía microtrombótica del síndrome antifosfolípido, no requieren del uso de

glucocorticoides, ya que pueden controlarse con medicamentos como colchicina, dapsona y antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes respectivamente.

### Otras indicaciones

En la AR de instalación en el viejo (mayor de 60 años) y en la polimialgia reumática, las dosis bajas de prednisona, 7.5 a 12.5 mg/día, tienen indicación absoluta, pues los pacientes tienen gran mejoría en 24 a 48 horas, lo cual ayuda al diagnóstico especialmente de la polimialgia. En este grupo, en general, hay muy buena tolerancia a estos medicamentos y los pacientes no responden a los AINE.

En la gota se deben usar solamente por vía intralesional, en la crisis aguda.

Existe el concepto de que a dosis bajas los glucocorticoides son condroprotectores y podrían tener indicación en el manejo de la osteoartritis. Sin embargo, pueden acelerar el catabolismo del cartilago, al inhibir síntesis de colágeno, proteoglicanos y ácido hialurónico. El efecto condroprotector lo realizan por mecanismos multifactoriales los cuales incluyen inhibición de liberación de IL-1 y modulación directa de liberación y activación de metaloproteinasas desde el condrocito. A pesar de esto, en osteoartritis no se recomienda el uso de glucocorticoides sistémicos, sino locales, en los períodos de crisis inflamatoria, que muy posiblemente están mediados por depósito de cristales de hidroxapatita.

Los glucocorticoides son un arma de doble filo, con potente efecto benéfico por un lado y efectos secundarios, indeseables y potencialmente fatales por el otro. Esto ha obligado a los investigadores a buscar nuevos compuestos que tengan la capacidad terapéutica benéfica, sin o con pocos efectos nocivos.

El deflazacort es una oxazolina análoga de la prednisona, con disminución de la solubilidad lipídica, razón por la cual tiene posiblemente mayor actividad sobre células circulantes que sobre tejidos fijos. La potencia antiinflamatoria es 83%

del de la prednisona. Es menos diabotogénico e interfiere menos con el control de la hiperglicemia en los diabéticos. Tiene menor interferencia en la absorción intestinal de calcio; el estímulo sobre la PTH es menor y casi no afecta la excreción urinaria de Ca y cAMP y por ende tiene una menor acción en el recambio óseo comparada con la prednisona.

Se mira este medicamento como de gran utilidad en el manejo esteroideo de las enfermedades reumatológicas, aunque se necesita mayor tiempo antes de recomendarlo ampliamente. En nuestro medio su costo en algunos pacientes es una limitación.

### BIBLIOGRAFIA

1. Bruno A, Cavallo-Perin P. Deflazacort vs prednisone. Effect on blood glucose control in insulin treated diabetics. *Arch Intern Med* 1987; **147**: 679-680.
2. Conn DL. Guest Editor: Vasculitic Syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* May 1990.
3. DeSilva M, Page - Thomas DP. Liposomes in Arthritis: A New approach. *Lancet* 1979; **2**: 1320-1322.
4. Dingle JT, Gordon JL. Novel Treatment for Joint inflammation. *Nature* 1978; **271**: 372-373.
5. Flower RJ. The phospholipase system and the effect of anti-inflammatory glucocorticosteroids. *Euro J Rheum Inflamm* 1991; **11**: 36-45.
6. Garber EK, Fan PT, Bluestone R. Realistic guidelines of corticosteroid therapy in rheumatic disease. *Semin Arthr Rheum* 1981; **11**: 231-256.
7. Gibson DFC, Wolf DM, Jordan VC. Steroid hormone receptors: An evolving model system that modulates breast cancer cell replication. *Advances in Pathol* 1990; **3**: 75-110.
8. Gray RG, Tenenbaum J. Local Corticosteroid injection treatment in Rheumatic Disorders. *Sem Theumatic Dis* 1981; **10**: 231-254.
9. Kimberly RP. Glucocorticoids, curr op. in *Rheumatology* 1989; **1**: 92-97.
10. Kimmel SC, Cronstein BN, et al. The mode of action of corticosteroids in acute inflammation: transcriptional control of elam-1 and Icam-1 Expression by endothelium (HUVECs) *Arth Rheum* 1991; **34**(9): S169.
11. Lund B, Egsmose C. Establishment of the relative antiinflammatory potency of Deflazacort and prednisone in plimozegia rheumatica. *Calcif Tissue Int* 1987; **41**: 316-320.
12. Neumann V, Hopkins R. Combinations therapy with pulsed methylprednisolone in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985; **44**: 747-751.
13. Ostro MJ. Liposomes. *Sci Am* 1987; **246**: 102-111.
14. Pelletier JP, Martol-Pelletier J. Protective effects of corticosteroids on cartilage lesions and osteophyte formation in the Pond - Nuki dog model of osteoarthritis. *Arth Rheum* 1989; **32**: 181 -193.
15. Radia M, Furst DE. Comparison of three pulse methyl prednisolone regimens in the treatment of RA. *J Rheumatol* 1988; **15**: 242-250.
16. Ramos-Remus C, Sibley J, Russel AS. Steroids in RA The Honeymoon revisited. *J Rheumatol* 1992; **19**(5): 667-670.
17. Weiss M. Corticosteroids in Rheumatoid Arthritis. *Sem Rheum Dis* 1989; **19**: 9-21.