

Optimizar la relación riesgo – beneficio de los glucocorticoides

Optimizar la relación riesgo – beneficio de los glucocorticoides

Dr. Álvaro Danza.

Los glucocorticoides (GCC) son fármacos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Son ampliamente utilizados desde hace muchos años en múltiples enfermedades (1). Como es sabido, en la mayoría de las indicaciones, el uso de los glucocorticoides es empírico y uno de los temas de discusión actual es establecer la dosis óptima en distintas enfermedades.

Sus efectos farmacológicos se producen por dos vías: una genómica, clásica y otra no genómica, menos conocida. En la vía genómica participa el receptor citosólico de glucocorticoides (RC), mientras que en la vía no genómica, participa sobretodo un receptor de membrana.

Los GCC son altamente lipofílicos por lo que atraviesan fácilmente las membranas celulares para unirse al RC. El complejo GCC-RC interactúa a nivel nuclear modulando la transcripción génica, lo que provoca dos efectos: incremento de la expresión de proteínas anti-inflamatorias (transactivación) y disminución de la expresión de proteínas pro-inflamatorias (transrepresión). La transactivación, si bien está vinculada con algunos efectos anti-inflamatorios, es particularmente responsable de los efectos adversos (2,3).

La vía no genómica está mediada por la interacción de los GCC con un receptor de membrana específico. Este receptor se expresa particularmente en células inflamatorias y es sobre-expresado en los monocitos de pacientes portadores de algunas enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide (4).

Los efectos adversos de los corticoides son tiempo y dosis dependientes e incluyen una amplia gama de severidad y de parénquimas. Uno de los problemas terapéuticos más frecuente suele ser su relación riesgo-beneficio, es decir que, si bien provocan efectos beneficiosos, también provocan numerosos efectos adversos. En varias enfermedades inflamatorias y autoinmunes se suelen recomendar dosis

altas (entre 1 y 2 mg/kg de peso). Sin embargo, es necesario conocer que ni estas dosis ni la duración del tratamiento están basadas en ensayos clínicos controlados. Es así que, por ejemplo en nefropatía lúpica, hay autores que proponen dosis de inducción de 1mg/kg de peso durante 8 a 12 semanas (5) mientras que otros proponen 0,5 mg/kg de peso por 4 semanas (6,7). Obviamente la magnitud de los efectos adversos es diametralmente diferente en cada uno de estos esquemas. Sin embargo, el consenso suele ser amplio a la hora de recomendar “las menores dosis posibles por el menor tiempo posible”.

El problema surge

entonces al tratar de obtener una dosis al mismo tiempo efectiva para controlar la enfermedad y segura para el paciente. Este tema puede allanarse, por lo menos en parte, a través del conocimiento de la farmacología de los GCC. En efecto, conviene hacer notar que, con dosis de prednisona entre 30 – 40 mg los efectos anti-inflamatorio e inmunosupresor serán muy importantes –casi máximos- (3,4). Por otro lado, la vía no genómica comienza a activarse con dosis mayores a 100 mg (3,4). Por lo tanto, es posible que dosis de prednisona entre 40 y 100 mg provoquen pocos beneficios adicionales y muchos efectos adversos.

Debemos tener en

cuenta estos aspectos a la hora de utilizar GCC en la práctica clínica para minimizar los riesgos y maximizar los beneficios. Se trata de un tema que es motivo de investigación activa y en la cual queda mucho por aclarar.

Referencias

1. Asadullah K, Schäcke H, Cato A. Dichotomy of glucocorticoid action in the immune system. *TRENDS in Immunology* 2002;23:120-2.
2. Buttgeret F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 2005; 365: 801–03.
3. Buttgeret F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the Treatment of Rheumatic Diseases. An Update on the Mechanisms of Action. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(11):3408-17.
4. Stahn C, Buttgeret F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4(10):525-33.
5. Noboa O, Caorsi H, Gadola L, Mazzuchi N, González-Martínez F. Recomendaciones de Tratamiento de la Nefropatía Lúpica. Available from: <http://www.nefroprevencion.org.uy/protocolos/13Nefropatialupica.pdf> (consultado 10/07/2010)

6. Illei G, Austin HA III, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CHR, et al. Combination Therapy with Pulse Cyclophosphamide plus Pulse Methylprednisolone Improves Long-Term Renal Outcome without Adding Toxicity in Patients with Lupus Nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135: 248-57

7. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido ER, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121-31