

# Uso y abuso de los corticoides en las enfermedades respiratorias

## Use and abuse of corticoids in respiratory diseases

---

Los días 5 y 6 abril de 2013 se realizaron en el centro de convenciones de Olmué, las jornadas de Otoño de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias. En esta ocasión, el tema tratado fue sobre el "Uso y Abuso de los corticoides en las Enfermedades Respiratorias".

Los corticoides, tanto en sus formas inhalatorias como orales son de amplio uso en patología respiratoria lo que obliga al médico especialista conocer profundamente las últimas investigaciones sobre sus mecanismos de acción tanto benéficos como deletéreos. El buen uso de estos fármacos es de gran beneficio para nuestros pacientes, al contrario su mal uso puede producir daño en el corto y largo plazo.

El subanálisis del módulo de consumo de medicamentos de la encuesta nacional de salud 2009-10 (5.412 personas mayores de 15 años), realizado por el Dr. Gonzalo Valdivia y el Magister (c) en Epidemiología y químico-farmacéutico Álvaro Passi del Departamento de Salud Pública de la Pontificia Universidad Católica de Chile, muestran alta frecuencia de uso de preparados esteroidales en enfermedades respiratorias en la población. Sin embargo, las prevalencias de uso en los subgrupos con mayor probabilidad de indicación son bajas. Estos resultados avalan la impresión de muchos especialistas que los corticoides no están bien indicados y una causa de esto podría ser el desconocimiento de sus formas de acción. Esta reflexión motivó el desarrollo de estas jornadas.

Los corticoides tienen efecto anti-inflamatorio e inmunosupresor potente. Actúan mediante la unión a receptores intracitoplasmáticos que al ser traslocados al núcleo y unirse a los promotores de los genes blanco, pueden aumentar o disminuir la expresión de estos genes.

Como anti-inflamatorios es clara su acción en el asma bronquial, especialmente en aquellos pacientes con porcentajes altos de eosinófilos en sangre y expectoración. Menor respuesta se observa en pacientes asmáticos con predominio de neutrófilos en expectoración, que pertenecen al pequeño grupo (5 a 10%) de asma refractaria a tratamiento esteroidal. En algunos pacientes el tratamiento con el antagonista del receptor de la quemoquina CXCR2 que tiene acción migratoria sobre los neutrófilos, ha demostrado disminuir las exacerbaciones en ese grupo de asmáticos.

La inflamación de la vía aérea es diferente según el agente causal, alérgenos o virus, produciendo una respuesta eosinofílica o neutrofílica y por lo tanto sensible o resistente al tratamiento esteroidal. Sin embargo, la resistencia a glucocorticoides es muy compleja y sus causas pueden estar a nivel de pre-receptor, receptor y post receptor. Interesante es que la expresión de receptores esteroidales tienen varios isotipos. Dos de ellos han sido más estudiados los receptores  $\alpha$  que tienen acción antiinflamatoria inhibiendo la acción inflamatoria de varias citoquinas y el receptor  $\beta$  que tiene acción inhibitoria sobre el receptor  $\alpha$ . Estos cambios de expresión pueden ser modificados por exposición a tabaco, fármacos e infecciones. Así se explica en parte la desigual respuesta frente al tratamiento antiinflamatorio de diferentes enfermedades y pacientes.

En infecciones respiratorias de origen viral, se ha demostrado que los corticoides no tienen efecto anti-inflamatorio por lo que su uso no está indicado, exceptuando los pacientes asmáticos que presentan una exacerbación por infección viral. En las infecciones por virus respiratorio sincicial, tanto en niños como en adultos el corticoide no debe usarse como tratamiento anti-inflamatorio como ha sido demostrado en diversos estudios clínicos evaluados por meta-análisis.

*Los corticoides inhalados (CI) aunque tienen menos efectos adversos que los orales, en los últimos años se han publicado trabajos que dan una alarma frente al uso de CI en dosis altas como las usadas en EPOC, por sus efectos sistémicos y también en niños se ha demostrado recientemente que podrían tener un efecto sobre el crecimiento. En EPOC es especialmente importante considerar el riesgo de neumonía en pacientes tratados con corticoides inhalados en dosis altas.*

*Los corticoides fueron los primeros inmunosupresores usados en trasplante de órganos y aún tienen algunas indicaciones como en el rechazo agudo celular, intolerancia o toxicidad a otros inmunosupresores y trasplante en pacientes con enfermedades autoinmunes.*

*En numerosas patologías respiratorias además del asma y de la EPOC se utilizan los corticoides y varias de ellas fueron analizadas en las Jornadas. Posiblemente la enfermedad más espectacularmente agradecida con los corticoides es la neumonía eosinofílica. Muy especialmente el cuadro agudo responde rápidamente y el paciente pasa de una insuficiencia respiratoria aguda grave a la normalidad en breve tiempo. La variedad crónica también responde, pero en forma menos espectacular y puede haber recaídas.*

*Otros cuadros con buena respuesta terapéutica a los corticoides son la neumonía organizativa criptogénica (COP), y la Neumonía Intersticial No Específica (NSIP). El primero es un síndrome clínico patológico caracterizado por condensaciones radiológicas características y proliferación de tejido de granulación en bronquiolos, ductos alveolares y alvéolos. El segundo es una variante de neumonía intersticial con una radiología propia y un patrón histológico que presenta grados variables de inflamación y fibrosis, y que en forma característica se muestra como temporalmente uniforme. Ambos cuadros pueden ser primarios, que en general son benignos y con buena respuesta a los corticoides y secundarios a una gran variedad de patologías y/o exposiciones. El caracterizar en cual de esas situaciones estamos es parte importante del desafío diagnóstico en estas patologías. Efectivamente cuando se trata de situaciones secundarias la respuesta puede ser mucho menor o nula a los tratamientos corticosteroidales.*

*La Neumonitis por Hipersensibilidad o Alveolitis Alérgica Extrínseca puede presentarse en forma aguda, subaguda o crónica. Se trata de una respuesta del pulmón a antígenos proteicos y otros del medio ambiente que ocurre en algunos sujetos y que produce un cuadro radiológico bastante típico, con un lavado broncoalveolar linfocítico y precipitinas contra el agente agresor y que responde muy bien a corticoides. Esta respuesta puede ser parcial o nula en casos subagudos y crónicos en los cuales puede predominar la fibrosis.*

*Las mesenquimopatías pueden comprometer casi universalmente al pulmón. El compromiso puede ser universal abarcando todas las estructuras torácicas y también inflamatorio y no inflamatorio. Es precisamente el compromiso inflamatorio el que puede beneficiarse con la terapia esteroideal y será tarea fundamental el detectarlo, a través de síntomas y signos de inflamación, de presencia de signos extrapulmonares y de serologías positivas. Al decidir cómo y cuando usar glucocorticoides se tendrá en cuenta la urgencia de la terapia, la potencial pérdida de función y la posible reversibilidad del proceso. En estos pacientes muy especialmente debe tenerse muy en cuenta la posible patología asociada frecuente en estos enfermos y la monitorización debe ser muy estrecha.*

*Otro grupo de enfermedades especialmente complejo sobre las que se expuso y discutió, fue las exacerbaciones agudas de fibrosis pulmonar idiopática y la Neumonía Intersticial Aguda. Ambas exacerbaciones muy semejantes ya que ambas comparten la histopatología del daño alveolar difuso agudo, en la primera sobrepuesto a una enfermedad conocida y en la segunda en pulmón previamente sano. El primer desafío fundamental es descartar precisamente otras causas que puedan llevar a estas situaciones como sepsis, trauma, insuficiencia cardíaca, neumonía, aspiración y transfusiones, y entonces nos enfrentamos a un distrés respiratorio de etiología desconocida, de mal pronóstico con una pequeña ventana de intervención. Esto precisamente exige un plan juicioso que puede incluir la biopsia pulmonar que nos podría descartar o confirmar causas tratables y dar sustento a megadosis de corticoides. En tales casos utilizamos Metilprednisolona en bolos de 500 a 1.000 mg por tres días.*

*Hubo una exposición sobre un tema de gran importancia en los tratamientos con corticosteroides por tiempos prolongados sobre las miopatías inducidas por estas drogas. Se recordó que los corticosteroides producen atrofia muscular por aumento de la degradación proteica y disminución de la síntesis de las mismas. La miopatía esteroideal puede ser aguda inducida por dosis altas usadas por días, con rabdomiolisis sistémica, altos niveles de enzimas musculares con compromiso de todo tipo de fibras y la más frecuente, crónica con dosis menores de corticoides que mejora con la reducción de la dosis o suspensión con tiempos de recuperación entre 2 y 6 meses. En este tipo de miopatía las enzimas musculares están normales, hay gran aumento de creatinina en orina, disminución de medidas de fuerza respiratoria y sin cambios en la electromiografía.*

*Las Jornadas culminaron con la magnífica conferencia científico cultural del Dr. Jorge E. Allende titulada “La edad de oro de la Biología Molecular y su impacto en la Medicina”.*

***Dra. Patricia Díaz A. y Dr. Alvaro Undurraga P.***  
*Coordinadores, Jornadas de Otoño 2013*  
*Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias*