

# Yatrogenia de la terapéutica corticoidea y de los corticoides inhalados en el tratamiento de los enfermos respiratorios

M. Luengo Planas y C. Picado Vallés

Servei de Pneumologia. Hospital Clínic. Facultat de Medicina. Barcelona.

Es bien conocido que el tratamiento continuo con glucocorticoides se asocia en un número considerable de pacientes a múltiples efectos secundarios. A lo largo de su historia, y dado que son agentes con una potencia antiinflamatoria muy importante, han sufrido variaciones en cuanto a su prescripción, pasando de una utilización demasiado "generosa" lo que provocaba la aparición de efectos secundarios importantes, a una restricción de su uso, a veces, más de lo médicamente necesario. Actualmente, sus indicaciones y pautas de administración están bien establecidas, y aunque la yatrogenia existe y en algunos casos produciendo una morbilidad importante, la larga lista de efectos secundarios se reducen a unos pocos, entre los que destacan: 1. Osteopenia (disminución de la masa ósea) con aumento en la prevalencia de fracturas fundamentalmente vertebrales. 2. Cataratas, en su localización subcapsular posterior. 3. Miopatía. 4. Alteraciones cutáneas (púrpura y adelgazamiento de la dermis).

*Arch Bronconeumol 1993; 29:109-115*

Los efectos secundarios al tratamiento continuo con glucocorticoides, sobre todo si se utilizan dosis elevadas, son muchos y variados<sup>1</sup>, involucrando múltiples aparatos y sistemas metabólicos del organismo (tabla I). Aunque en la práctica clínica habitual se reducen a unos pocos, hace que en ocasiones y por la morbilidad que producen sea su manejo más difícil que el propio de la enfermedad por la cual están destinados. Entre los efectos secundarios a la corticoterapia oral continua destacaremos los que con mayor frecuencia se presentan en la práctica clínica: osteopenia con el aumento consecuente del riesgo a presentar fracturas vertebrales; miopatía; afectación ocular fundamentalmente en forma de catarata subcapsular posterior; alteraciones cutáneas: púrpura y adelgazamiento de la dermis.

Iatrogenesis of corticoid therapy and inhaled corticoids in the treatment of patients with respiratory disease

Long term treatment with glucocorticoids is associated with multiple secondary effects in an appreciable number of patients. This is why throughout their history these drugs, as therapeutic agents, have undergone variations in regards to use, due, on one hand, to their important therapeutic action making their usage too "generous" in some diseases, and on the other hand, to the appearance of side effects of considerable importance which restricted their use to less than what may have been medically necessary. At present, the indications and schedules of administration are well established and although iatrogenesis exists, and in some cases produces significant morbidity, the long list of secondary effects has been reduced to only a few, such as osteopenia with an increase in the prevalence of vertebral fractures, formation of posterior subcapsular cataracts, myopathy and cutaneous alterations (purpura and thinning of the dermis).

## Osteopenia y fracturas vertebrales (osteoporosis)

La osteoporosis se entiende como la disminución de la masa ósea por unidad de volumen en relación a lo que se considera normal para una determinada edad, sexo y raza y en la que el riesgo para desarrollar una fractura periférica o vertebral está aumentado<sup>2</sup>. La osteoporosis es una enfermedad multifactorial y su desarrollo depende básicamente de cuatro factores: 1) factores asociados con el desarrollo de un mayor o menor pico de masa ósea, determinado por factores raciales, genéticos, nutricionales, etc. 2) factores relacionados con la pérdida de masa ósea debida a la edad o envejecimiento; 3) factores relacionados con la pérdida de masa ósea debida a la menopausia y 4) pérdida de masa ósea relacionada con diferentes situaciones patológicas o con el uso de fármacos<sup>3</sup>.

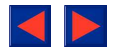


TABLA I  
Complicaciones del tratamiento corticoideo

<i>Musculoesqueléticas</i>
Miopatía
Osteopenia y fracturas vertebrales
Necrosis aséptica del hueso
<i>Gastrointestinales</i>
Úlcera péptica
Hemorragia gástrica
Pancreatitis
<i>Sistema nervioso central</i>
Alteraciones psiquiátricas
<i>Oftalmológicas</i>
Glaucoma
Cataratas subcapsulares posteriores
<i>Cardiovasculares y renales</i>
Hipertensión
Retención de agua y sodio (edema)
Alcalosis hipocalémica
<i>Metabólicas</i>
Diabetes
Coma hiperosmolar no cetósico
Hiperlipidemia
Inducción a la obesidad centrípeta
<i>Endocrinas</i>
Detención del crecimiento
Amenorrea secundaria
Supresión del sistema hipotálamo-hipófiso-suprarrenal
<i>Inhibición de la fibroplasia</i>
Cicatrización deficiente de las heridas
Atrofia del tejido celular subcutáneo
<i>Supresión de la respuesta inmune</i>
Aumento en la frecuencia de infecciones

Es decir, que un paciente sometido a tratamiento con glucocorticoides, además del riesgo que comporta este tratamiento, se le podrán sumar otros factores como pueden ser el hecho de ser una mujer postmenopáusica precoz, la edad o el no haber alcanzado durante su desarrollo un nivel o pico de masa ósea adecuado.

El daño producido por los glucocorticoides afecta en mayor medida al tejido óseo trabecular, lo que se traduce en que la pérdida de masa ósea y las fracturas tengan lugar con mayor frecuencia en el esqueleto axial (vértebras) y en las costillas.

Actualmente disponemos de técnicas avanzadas para cuantificar la masa ósea, tanto a nivel de hueso cortical como del hueso trabecular. Entre las técnicas más clásicas se encuentran la radiología ósea conven-

cional, que aunque poco sensible para determinar disminuciones de masa ósea (se debe haber perdido más de un 30 % de masa ósea para que radiológicamente se pueda detectar una osteopenia), es una exploración básica para determinar la presencia de fracturas vertebrales (fig. 1). Para cuantificar la masa ósea disponemos de varias técnicas<sup>4</sup>, como la densitometría fotónica dual, técnica de rastreo óseo, que utiliza un radioisótopo (Gadolinium 153) que emite dos tipos de energía, y se obtienen unas curvas de absorción que traducen la densidad mineral ósea (DMO), pudiéndose cuantificar la masa ósea en distintas zonas del esqueleto (columna vertebral, cabeza femoral, etc.). Con estos valores y de acuerdo a unos valores de referencia obtenidos de una población normal sana se puede establecer el riesgo que según la DMO, la edad y el sexo presenta un paciente para desarrollar una fractura, en este caso vertebral (fig. 2).

Los datos disponibles han llevado a reconocer en la patogenia de la osteoporosis corticoidea dos mecanismos fundamentales: a) una inhibición directa de la formación y del remodelamiento óseo; b) una estimulación indirecta de la reabsorción ósea, inhibiendo la reabsorción intestinal de calcio y aumentando su eliminación renal, provocando un aumento en la producción de hormona paratiroidea y en consecuencia un hiperparatiroidismo secundario<sup>5</sup>.

Una buena evidencia de la relación existente entre el tratamiento con glucocorticoides y el desarrollo de fracturas vertebrales procede de dos trabajos llevados a cabo por Hahn et al<sup>6, 7</sup>.

Una primera serie de observaciones, se efectuó en 103 sujetos afectados de enfermedades reumáticas tratadas con glucocorticoides y comparadas con 42 controles: el tratamiento con glucocorticoides aumentó la prevalencia de fracturas vertebrales (17,5 vs 4,8 %) y extravertebrales (19,4 vs 4,8 %)<sup>6</sup>. Una segunda serie de estudios tuvo como objeto saber la prevalencia de osteopenia (medida como la discrepancia entre la pérdida ósea a nivel de metafisis y diáfisis) y de fracturas en pacientes reumáticos tratados con prednisona: la prevalencia de estas últimas fue del 22 % para una dosis inferior a 10 g, del 30 % para una dosis de 10-30 g y del 53 % para una dosis superior a 30 g de dosis total acumulada de prednisona<sup>7</sup>; es decir que observaron

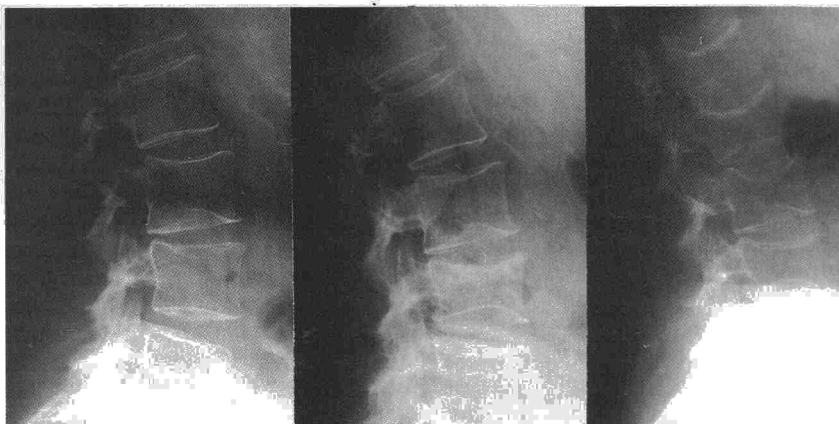
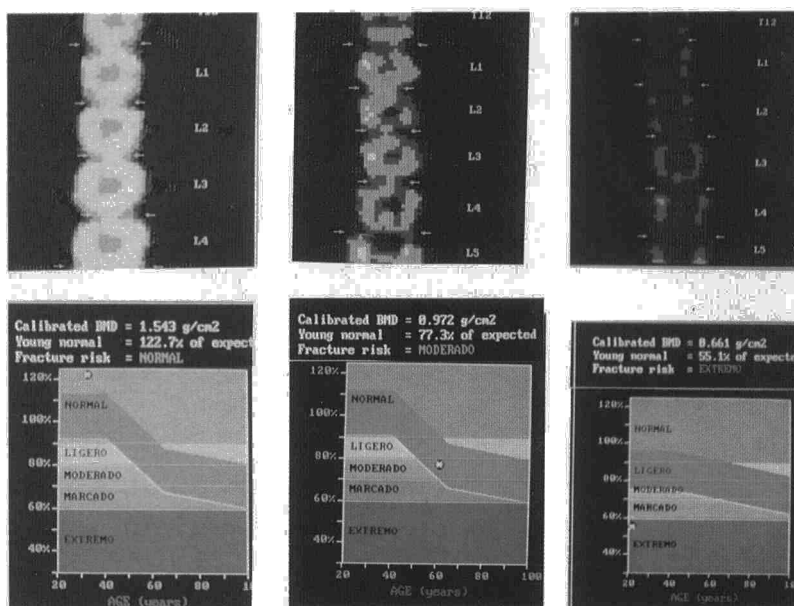


Fig. 1. Radiografías seriadas de la columna lumbar de una paciente asmática corticodependiente que presentó en un período relativamente corto (16 meses) varias fracturas vertebrales sucesivas. En la Rx de la izquierda se observa una fractura a nivel de la plataforma inferior de L3, en la Rx central se aprecia una fractura a nivel de L4 con una banda más densa que corresponde a la formación de un callo hipertrófico, imagen muy típica de las fracturas por corticoides. En la Rx de la derecha, se observan dos nuevas fracturas a nivel de L1 y L2 con sus respectivos callos hipertróficos que manifiestan el carácter reciente de las fracturas.



Fig. 2. Representación gráfica de la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar (mitad superior) con el riesgo predictivo (mitad inferior) para desarrollar una fractura vertebral según la DMO, la edad y el sexo. La imagen de la izquierda corresponde a un paciente con una DMO normal sin ningún riesgo de fractura vertebral, en el centro, un paciente con una DMO ligeramente disminuida con riesgo moderado para desarrollar fractura vertebral y a la derecha un caso extremo con una DMO muy baja y un riesgo muy alto de presentar fractura vertebral.



una relación entre la dosis acumulada de prednisona y el desarrollo de osteoporosis. Por otro lado, Adinoff y Hollister<sup>8</sup> encontraron un total de 48 fracturas costales y vertebrales en 14 de 128 sujetos (11 %) frente a ninguna en el grupo control. Asimismo, en un estudio prospectivo confirmaban estos datos con el hallazgo de fracturas vertebrales y/o costales en 8 de 19 asmáticos tratados con glucocorticoides (42 %) y la ausencia de ellas en un grupo control, sin relación en el desarrollo de esta complicación entre la dosis y el tiempo de duración de la terapia esteroidea.

En otro estudio reciente, Reid et al<sup>9</sup> encontraron mediante otra técnica de medición de masa ósea, como es la técnica del calcio corporal total con análisis de activación neutrónica, que los pacientes corticoides dependientes tenían el calcio corporal significativamente disminuido respecto a los controles en un 13,6 %, no encontrando tampoco relación entre esta disminución ni con el tiempo ni con la dosis de corticoides recibida.

Nosotros<sup>10</sup> estudiamos una población de 99 pacientes afectos de un asma bronquial grave que requerían tratamiento continuo y diario con glucocorticoides orales (tabla II) con una dosis media de 11,7 mg de prednisona al día (rango 2,5-25) y la prevalencia de fracturas vertebrales en este grupo de pacientes fue del 33 % (fig. 3). La masa ósea cuantificada mediante densitometría fotónica dual del esqueleto axial estaba reducida en un 15 % respecto a un grupo control sano. Un estudio prospectivo realizado en 21 de estos pacientes asmáticos, puso de manifiesto, realizando mediciones de masa ósea mediante densitometría fotónica dual durante un período de dos años, que la pérdida de masa ósea era significativamente más alta a la esperada en la población normal sana (6,6 vs 0,8 %) a los dos años de seguimiento (fig. 4).

También analizamos el valor predictivo del umbral de fractura<sup>11</sup> (fig. 5), obtenido en una población de 55 individuos afectos de osteoporosis involutiva y calcu-

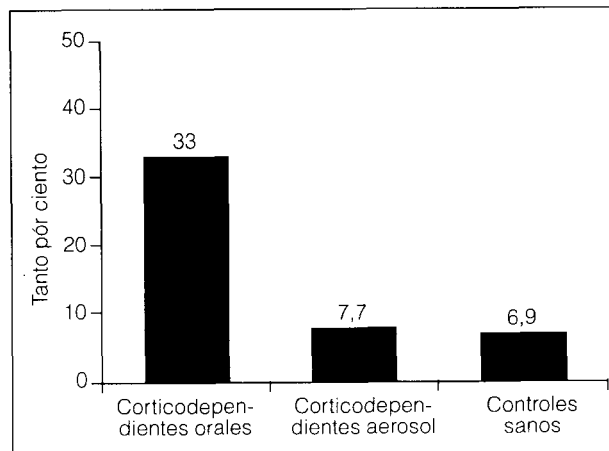


Fig. 3. La prevalencia de fracturas vertebrales fue significativamente más alta en el grupo tratado con corticoides orales (33 %) respecto al grupo tratado con corticoides en aerosol y al grupo control.

TABLA II  
Características clínicas de los pacientes asmáticos corticoides dependientes (con fracturas y sin fracturas vertebrales) y el grupo control

	Asmáticos sin fracturas (n = 67)	Asmáticos con fracturas (n = 32)	Grupo control osteoporosis involutiva (n = 55)
Edad (años)	53,6 (11,8)*	58,3 (9,4)	63,4 (10,8)*
Sexo (V/M)	15/52	10/22	15/40
Dosis media prednisona (mg/día)	11,7 (5,4)	12 (5,1)	-
Duración tratamiento esteroideo (años)	8,3 (6,2)	9,9 (7,4)	-
Beclometasona (µg/día)	590 (240)	645 (250)	-
DMO(g/cm <sup>2</sup> )	1,044(0,18)&	0,946(0,18)&	0,830(0,16)&

Valores expresados como medias (desviación estándar); DMO: densidad mineral ósea; \* los asmáticos corticoides dependientes sin fracturas eran más jóvenes que el grupo control; & la DMO era significativamente más baja en el grupo control respecto a los dos grupos de asmáticos.

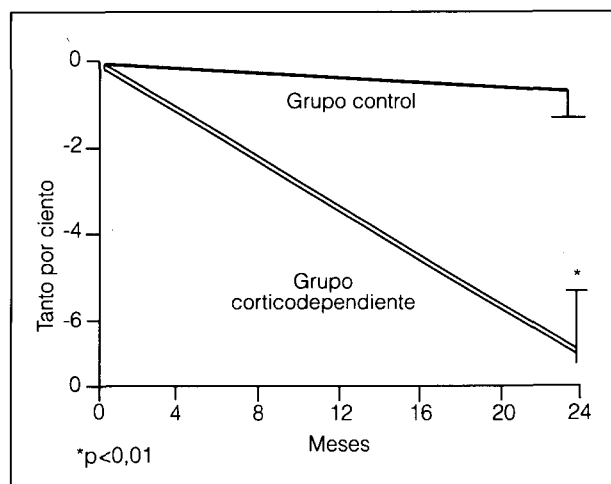


Fig. 4. A los dos años los pacientes tratados con corticoides orales presentaron una pérdida de masa ósea, valorada mediante densitometría fotónica dual, significativamente más alta (6,6 %) que un grupo control sano de edad y sexo similares (0,8 %).

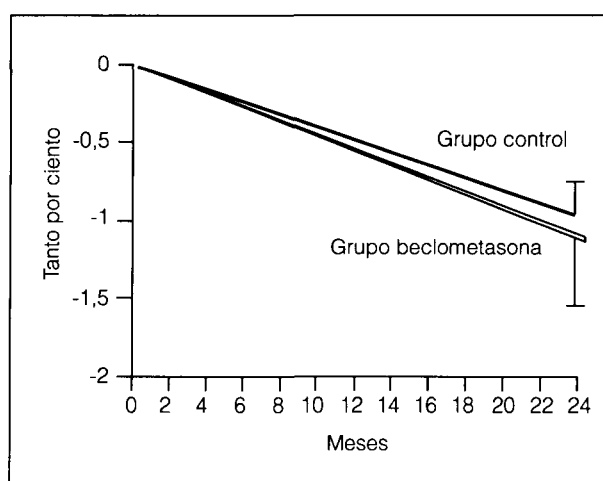


Fig. 6. La pérdida de masa ósea a los dos años medida mediante densitometría fotónica dual fue similar en el grupo tratado con corticoides en aerosol respecto a la población normal de edad y sexo similar (1,1 vs 1 %).

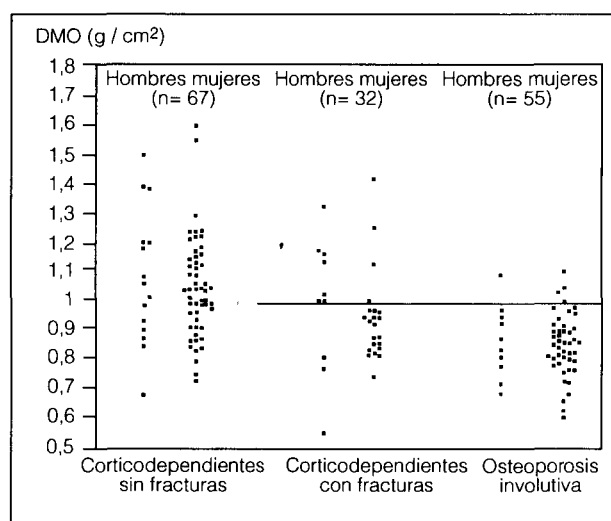


Fig. 5. En ordenadas se expresa la DMO en valores absolutos y en abscisas los tres grupos de pacientes. La línea continua horizontal representa el umbral de fractura calculado en la población con osteoporosis involutiva. La proporción de pacientes asmáticos corticodependientes con fracturas vertebrales por encima del umbral de fractura era significativamente más alta que en el grupo con osteoporosis senil o involutiva.

lado a través del percentil 90 del valor medio de masa ósea obtenida mediante densitometría fotónica dual de estos 55 individuos, a los que se había descartado otras causas de fracturas vertebrales excepto las debidas a la involución ósea secundaria a la edad. En este grupo con osteoporosis involutiva, sólo un 9 % de los pacientes tenían una masa ósea por encima del umbral de fractura, mientras que en el grupo de pacientes asmáticos corticodependientes, 11 de los 32 pacientes con fracturas vertebrales tenían una masa ósea por encima del umbral de fractura determinado en la población de pacientes con osteoporosis senil o involutiva. La masa ósea era asimismo significativamente

más alta en el grupo de pacientes asmáticos corticodependientes con respecto al grupo con osteoporosis involutiva. Al igual que en otros estudios, tampoco encontramos ninguna relación entre la dosis de corticoides utilizada y/o el tiempo de tratamiento, con la masa ósea ni con el desarrollo de fracturas vertebrales.

Todos estos datos son concluyentes con el hecho de que la corticoterapia oral continua a las dosis normalmente utilizadas, provoca un aumento en la prevalencia de fracturas vertebrales y una pérdida de masa ósea superior a la esperada. El hecho de que una proporción relativamente alta de pacientes asmáticos corticodependientes desarrollen fracturas vertebrales, a pesar de tener un nivel de masa ósea "normal", es decir por encima del umbral de fractura, determinado en una población con osteoporosis involutiva, hace suponer que en el desarrollo de estas fracturas, el posible efecto directo de los corticoides sobre la arquitectura ósea y/o la matriz colágena alterando la calidad del hueso podría contribuir a que vértebras con una densidad mineral ósea normal desarrollen una fractura vertebral<sup>3</sup>.

Las nuevas técnicas de medición de la masa ósea como la densitometría fotónica dual, son métodos útiles: 1) Para determinar el nivel de masa ósea y el riesgo para desarrollar una fractura. 2) En estudios de seguimiento, para detectar a los individuos que presenten pérdida acelerada de masa ósea y mayor riesgo de osteoporosis. 3) Para valorar la eficacia de algunos tratamientos en cuanto a preservar o aumentar la masa ósea. Sin embargo, actualmente en los pacientes sometidos a tratamiento continuo con corticoides, la radiología simple de columna dorsal y lumbar sigue siendo una técnica barata e indispensable para la valoración de las fracturas vertebrales.

En cuanto a la corticoterapia en aerosol en los adultos, pocos trabajos se refieren a sus posibles efectos secundarios sobre la masa ósea. Reid<sup>9</sup>, en su estudio encontró que los pacientes sometidos a corticoterapia





en aerosol presentaban un calcio corporal total disminuido en un 8,8 %, aunque algunos de estos pacientes habían tomado tandas de corticoides orales frecuentes por agudizaciones de su enfermedad. Nosotros estudiamos un grupo de 27 pacientes afectados de asma bronquial controlada con tratamiento corticoideo en aerosol (beclometasona) a dosis de  $620 \pm 250 \mu\text{g}/\text{día}$  y que requerían como máximo tres tandas cortas de corticoides orales por agudizaciones de su asma al año, desde al menos un año antes de la entrada en el estudio, encontrando que la prevalencia de fracturas vertebrales era similar a la encontrada en un grupo control sano de edad y sexo similar (7,7 vs 6,9 %) (fig. 3), así como los niveles de masa ósea determinados mediante densitometría fotónica dual. El estudio prospectivo a los dos años mostró que los pacientes sometidos a corticoterapia en aerosol presentaban una pérdida de masa ósea similar a la esperada para la población normal (1,1 vs 1 %) (fig. 6).

Todo ello sugiere que a las dosis normalmente utilizadas los corticoides en aerosol no tienen efectos perjudiciales sobre los huesos de los pacientes asmáticos adultos.

### Miopatía

La miopatía esteroidea se asocia generalmente a tratamientos largos con dosis altas de corticoides. Los glucocorticoides fluorados son los que con mayor frecuencia se asocian a atrofia muscular, aunque se han descrito casos de miopatía esteroidea secundaria a tratamientos con hidrocortisona, prednisona, prednisolona, dexametasona o metilprednisolona<sup>12</sup>. Se han descrito crisis agudas de miopatía en asmáticos que han requerido ventilación mecánica por un ataque grave de asma y que han sido tratados con dosis altas de corticoides; en estos pacientes la atrofia muscular se atribuyó al tratamiento con hidrocortisona, sin embargo otros factores como el uso de fármacos con acción bloqueante neuromuscular, podrían estar involucrados en el desarrollo de esta complicación.

Hay evidencias clínicas de que el exceso de glucocorticoides, tanto exógeno como endógeno pueden causar atrofia muscular. Las experiencias clínicas, sin embargo, muestran que los pacientes asmáticos tratados continuamente con corticoides raramente desarrollan una pérdida de la fuerza muscular. Un estudio reciente<sup>13</sup> valoró un grupo de 34 asmáticos corticodependientes (dosis media de prednisona  $13 \pm 4,4 \text{ mg}/\text{día}$ ) a los que se les valoró la fuerza muscular y el estado nutricional, llegando a la conclusión de que las dosis utilizadas en el tratamiento del asma crónica grave, no causan atrofia muscular y que la malnutrición, más que el tratamiento esteroideo es el factor más importante que contribuye a la atrofia de las fibras musculares del tipo 2 observadas en los pacientes asmáticos corticodependientes. Cuando se administran dosis altas de más de  $40 \text{ mg}/\text{día}$ , algunos pacientes pueden desarrollar atrofia muscular. Es conocido que la reducción de la dosis de corticoides da lugar a una mejoría rápida de los síntomas de miopa-

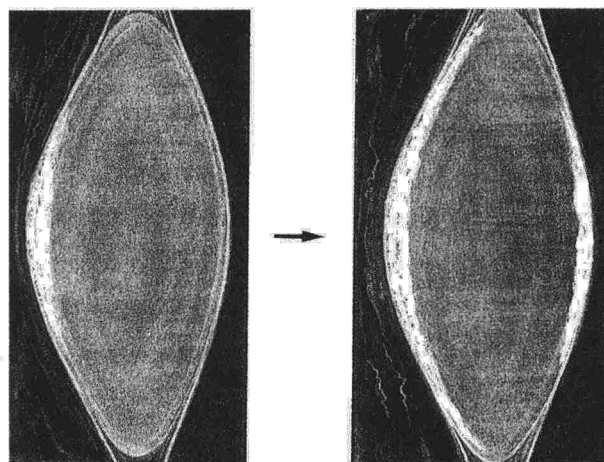


Fig. 7. Imagen de una catarata subcapsular posterior.

tía; todo ello sugiere que la atrofia muscular depende de una forma crítica de las dosis de corticoides y que las dosis empleadas habitualmente en el asma bronquial rara vez causan miopatía esteroidea.

### Afectación ocular: Cataratas subcapsulares posteriores

La asociación de cataratas en su localización subcapsular posterior (fig. 7) ya fue propuesta por Black et al en 1960<sup>14</sup>, al observar que un 44 % de los pacientes con artritis reumatoidea que estaban sometidos a corticoterapia continua presentaban esta complicación, encontrando una relación directa con la dosis y la duración de la corticoterapia. Aunque otros autores no han encontrado esta relación, lo que si parece claro es que los jóvenes tienden a desarrollar cataratas con dosis menores y en períodos de tiempo inferiores a los adultos. Otros autores sugieren que, al igual que sucede con otros efectos secundarios de los corticoides, la predisposición a desarrollar esta complicación estaría más en relación con la susceptibilidad individual de cada paciente a desarrollar este efecto secundario<sup>15</sup>. Aunque la prevalencia no está clara, algunos estudios la sitúan alrededor del 22 %. La prevalencia en la población normal estaría entre los jóvenes adultos en el 0,2 % y en el 0,6 % entre los adultos de 50-60 años.

Con el fin de establecer la prevalencia de esta complicación, realizamos un estudio oftalmológico<sup>10</sup> mediante lámpara de hendidura a 73 pacientes sometidos a corticoterapia oral continua (dosis media  $10,7 \pm 5,4 \text{ mg}$  prednisona/día, rango 5-25) y los hallazgos oftalmológicos se dividieron en tres tipos: 1) exploración normal, 2) esclerosis del cristalino y 3) evidencia de catarata subcapsular posterior. La prevalencia de cataratas subcapsulares posteriores fue del 42,5 % (38,9 % en las mujeres y 52 % en los hombres) (fig. 8), siendo los pacientes que presentaban cataratas significativamente más viejos que los que presentaban esclerosis o una exploración oftalmológica normal. Aunque la dosis diaria de glucocorticoides era similar en

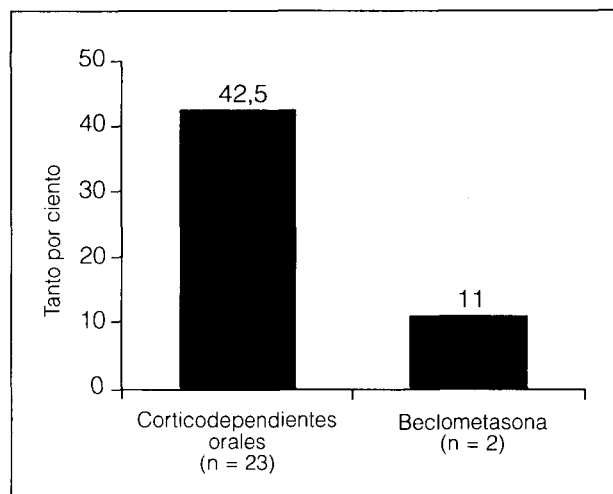


Fig. 8. Veintitres de los pacientes asmáticos corticoides orales presentaban cataratas subcapsulares posteriores (42,5 %) proporción significativamente más alta que los dos pacientes asmáticos tratados con corticoides en aerosol (11 %).

los tres grupos, los pacientes que presentaban cataratas habían recibido corticoides por un período de tiempo significativamente más largo que los que no las presentaban (11,1 vs 6,8 años). Estos hallazgos confirman la alta frecuencia con que se presenta esta complicación en los pacientes tratados crónicamente con glucocorticoides, en el desarrollo de la cual, además del tratamiento corticoide, la edad y el tiempo de duración del tratamiento esteroideo son factores que influyen en su desarrollo. Dado que la mayoría de veces ésta es una complicación asintomática, deben realizarse exploraciones oftalmológicas consecutivas en todos los pacientes sometidos a corticoterapia oral continua.

Respecto a la corticoterapia en aerosol, pocos datos hay en la literatura, aunque quizás existiría alguna predisposición en niños. Nosotros encontramos en un grupo de 18 asmáticos tratados con beclometasona a dosis de 625 µg/día sólo dos pacientes con cataratas, una catarata subcapsular posterior y una catarata madura la cual no se puede atribuir al efecto de los corticoides inhalados. A falta de estudios más completos parece que los corticoides inhalados no aumentan la prevalencia de cataratas.

#### Alteraciones cutáneas. Púrpura y adelgazamiento de la piel

Es frecuente observar en los pacientes tratados con corticoides los típicos cambios esteroideos de la piel como son la púrpura y el adelgazamiento de la misma. Aunque los mecanismos no son del todo conocidos se piensa que es debido a una disminución de la fagocitosis de la sangre extravasada y a cambios en el tejido conectivo. Clínicamente la piel se vuelve fina, transparente con pérdida del tejido subcutáneo, aumento de la movilidad y la aparición de púrpuras y la piel se vuelve menos resistente a los traumatismos aparecien-

do con mayor facilidad heridas, a veces de considerable magnitud<sup>1</sup>.

Un estudio reciente<sup>16</sup> demostró que los pacientes sometidos a corticoterapia oral continua (dosis de 10 mg prednisona/día) presentaban un adelgazamiento de la piel mucho mayor, así como una prevalencia de púrpuras significativamente más alta que un grupo de asmáticos tratados con corticoides en aerosol a dosis altas (2 mg de dipropionato de beclometasona diarios) y este grupo, asimismo, presentaba un adelgazamiento de la piel y un número de púrpuras significativamente más alta que un grupo de asmáticos tratados con corticoides en aerosol a dosis bajas (0,4 mg de dipropionato de beclometasona diarios), no habiendo diferencias entre este último grupo y un grupo control sano. La posible trascendencia de este hallazgo no es conocida, pero obliga a pensar que los corticoides inhalados no están exentos totalmente de efectos sistémicos.

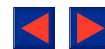
#### Otras alteraciones

##### *Alteraciones del metabolismo glucídico*

Los glucocorticoides alteran el metabolismo de los carbohidratos al aumentar la neoglucogénesis hepática y reducir la utilización periférica de la glucosa por los diferentes tejidos. Aunque las concentraciones de glucosa están en los límites normales en la mayoría de pacientes que toman corticoides, generalmente se observa una ligera disminución en la respuesta a una sobrecarga de glucosa, indicando una cierta resistencia a la insulina. Esta alteración de la tolerancia a la glucosa es mayor cuando se inicia la terapéutica con corticoides, mejorando la respuesta considerablemente al hacerse crónico el tratamiento. El desarrollo de una diabetes es poco frecuente, excepto en individuos con un test previo de tolerancia a la glucosa anormal. La diabetes inducida por los corticoides es generalmente ligera y puede controlarse fácilmente con medidas higiénico-dietéticas, administración de antidiabéticos orales o insulina en los casos necesarios. Generalmente es reversible al cesar la terapéutica corticoide<sup>1</sup>.

##### *Alteraciones electrolíticas*

Son los mineralcorticoides fundamentalmente los que provocan alteraciones en el balance electrolítico, al aumentar la reabsorción a nivel del túbulo renal distal de sodio y la excreción de potasio y de iones nitrogenados, lo que puede dar lugar a un estado de alcalosis hipocalémica. Los corticoides sintéticos tienen poca acción mineralcorticoide, sin embargo en algunos pacientes tratados continuamente con glucocorticoides se puede desarrollar alcalosis sin evidencia de depleción de potasio, sugiriendo que el aumento de los niveles séricos de bicarbonatos puedan ser debidos a un efecto directo de la corticoterapia<sup>12</sup>.



### *Aumento de la susceptibilidad a padecer infecciones*

Aunque se ha demostrado en estudios experimentales que la corticoterapia continua aumenta el riesgo de infecciones en animales, ha sido más difícil demostrar el grado de aumento de la susceptibilidad en estudios clínicos en humanos. Sin embargo, se está de acuerdo que los pacientes que toman continuamente corticoides estarían más predispuestos a padecer infecciones bacterianas (micobacterias, estafilococo, listeria), víricas (herpes, citomegalovirus), o por hongos (cándida, criptococo). Debe tenerse en mente siempre la tuberculosis, sobre todo en pacientes con lesiones residuales en la radiografía de tórax y que no hubieran recibido antes un tratamiento tuberculostático correcto, con el fin de valorar una quimioprofilaxis con isoniacida. En pacientes con Mantoux positivo y radiografía de tórax normal, las dosis moderadas de corticoides (5-10 mg de prednisona/día) no parecen aumentar el riesgo de tuberculosis<sup>1</sup>.

### **Algunas medidas a tener en cuenta en cuanto a minimizar los efectos secundarios y/o prevenirlos**

Como medidas generales, la primera es que la indicación de la corticoterapia sea adecuada, que la dosis sea la mínima para controlar los síntomas de la enfermedad y en el caso de los pacientes asmáticos o afectados de EPOC que se utilicen previamente los corticoides en aerosol y sólo si con esta terapéutica no se controlan los síntomas de la enfermedad, se añadirán corticoides orales, en dosis única por la mañana y utilizando glucocorticoides de acción corta.

Respecto a la osteoporosis<sup>17</sup>, como medidas profilácticas, se debe recomendar una vida activa físicamente, una ingesta de calcio suficiente (800-1.000 mg de calcio elemento al día), realizar a todos los pacientes que estén sometidos a corticoterapia oral continua un estudio radiológico de la columna y una medición de la masa ósea, que se deberían repetir cada año a fin de detectar si existe una pérdida de masa ósea. En el caso de que el paciente presente una osteoporosis, si es una mujer postmenopáusica (hasta 10 años después de iniciada la menopausia), deberían intentarse los estrógenos como tratamiento sustitutivo de elección, sólo o asociados a otras terapéuticas. En el caso de que no se pudieran dar estrógenos, por ser una mujer mayor, o una joven o un hombre, se disponen de varias alternativas terapéuticas<sup>18</sup>, algunas de ellas de probada eficacia en cuanto a aumentar la masa ósea, como son los difosfonatos<sup>19</sup>, la calcitonina<sup>20</sup> y el flurouro sódico, pero su eficacia sólo ha sido demostrada en estudios de duración relativamente corta, de un año o dos años, por lo que se necesitan estudios a largo plazo para ver la eficacia, no sólo a nivel de la masa ósea, sino también sobre la incidencia de nuevas fracturas.

En cuanto al nuevo glucocorticoide, el deflazacort, derivado oxizolínico de la prednisolona, estudios preliminares parecen demostrar que a dosis equipotentes presentan menores efectos secundarios que los corticoides habitualmente utilizados, aunque antes de re-

comendar su utilización sistemática se precisan estudios con series más amplias y a más largo plazo a fin de demostrar sus posibles menores efectos secundarios.

Respecto a las cataratas, dado que la mayoría de las veces cursan de forma asintomática, se recomiendan revisiones oftalmológicas frecuentes, por ejemplo anuales, ya que en el caso de presentarse, estos pacientes se pueden beneficiar de la cirugía con implantes de lentes y resultados muy satisfactorios.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Seale JP, Compton MR. Side-effects of corticosteroid agents. *Med J Aust* 1986; 144:139-142.
2. Nordin BEC, Crilly RG, Smith DA. Osteoporosis. En: Nordin BEC ed. *Metabolic bone and stone disease*. 2.<sup>a</sup> ed. Edinburg: Churchill Livingstone 1984:1-70.
3. Heaney RP. Calcium bone health and osteoporosis. En: Peck WA, ed. *Bone mineral research/4*. Amsterdam: Elsevier Sci Publ 1986:255-301.
4. Nielsen SP, Krolner B. Photonbeam absorptiometry. En: *Osteoporosis, a multidisciplinary problem*. Ed. AJ: Dixon, RGG Russell and TCB Stamp 1983:105-108.
5. Avioli LV. Effects of chronic corticosteroid therapy on mineral metabolism and calcium absorption. En: Avioli LV, Gennari C, Imbimbo B, (eds). *Glucocorticoid effects and their biological consequence*. Plenum Press. New York: Adv Exp Biol Med 1984; 171:81-89.
6. Hahn TJ. Corticosteroid-induced osteopenia. *Arch Intern Med* 1978; 138:882-885.
7. Hahn TJ, Boisseau VC, Avioli LV. Effect of chronic corticosteroid administration on diaphyseal and metaphyseal bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39:274-282.
8. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 1983; 309:265-268.
9. Reid DM, Nicoll JJ, Smith MA, Higgins B, Tothill P, Nuki G. Corticosteroids and bone mass in asthma: comparisons with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Br Med J* 1986; 293:1.463-1.466.
10. Luengo Planas M. Contribución al estudio de la osteoporosis esteroidea en el asma bronquial corticodependiente. Tesis Doctoral. Barcelona, 1989.
11. Luengo M, Picado C, Del Río L et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study. *Thorax* 1991; 46:803-806.
12. Coomes EN. Corticosteroid myopathy. *Ann Rheum Dis* 1965; 24:465-472.
13. Picado C, Fiz JA, Montserrat JM, et al. Respiratory and skeletal muscle function in steroid-dependent bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:14-20.
14. Black RL, Oglesby RB, Von Sallman I et al. Posterior supracapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 1960; 174:166-171.
15. Skalka HW, Prchal JT. Effect of corticosteroid on cataract formation. *Arch Ophthalmol* 1980; 98:1.373-1.377.
16. Capewell S, Reynolds S, Shuttleworth D, Edwards C, Finlay AY. Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids. *Br Med J* 1990; 300:1.548-1.551.
17. Conference report. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Br Med J* 1987; 295:914-915.
18. Smith R. Corticosteroids and osteoporosis. *Thorax* 1990; 45:573-578.
19. Reid IR, King AR, Alexander CJ, Ibbertson HK. Prevention of steroid-induced osteoporosis with 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate (APD). *Lancet* 1988; i:143-147.
20. Luengo M, Picado C, Del Río L, Guañabens N, Montserrat JM, Setoain J. Treatment of steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma. A one year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:104-107.