

EL SUMINISTRO INTERMITENTE DE CORTICOESTEROIDES EN DERMATOLOGIA¹

DR. ANTONIO GONZÁLEZ-OCHOA²

Con base a la manera tan peculiar como las enfermedades dermatológicas responden a la terapia con corticoesteroides, el autor enfatiza la posibilidad de emplear con éxito esquemas de tratamiento con dosis únicas cada 48 hs. o aún más espaciadas, lo que disminuiría o evitaría los efectos colaterales indeseables, esquemas que ordinariamente no son útiles en otros padecimientos justificables de la corticoterapia. Esa peculiar respuesta de la mayoría de los padecimientos de la piel a los corticoesteroides, por vía interna, se refiere a que la recaída que sigue a la suspensión del tratamiento aparece en lapsos variables según la actividad o evolutividad en que se halla el proceso dermatológico en tratamiento; cuando la dermatosis se encuentra en plena actividad, y es de evolución aguda, la recaída por suspensión aparece ordinariamente entre las 24 y 48 hs.; cuando la dermatosis se encuentra en franca mejoría y es de evolución subaguda, la recidiva por suspensión aparece ordinariamente entre los 3 y los 6 días; finalmente, cuando las lesiones tegumentarias han desaparecido, encontrándose el enfermo en tratamiento de sostén, y la dermatosis es de evolución crónica, la recaída por suspensión aparece después de la primera o segunda semanas. Lo anterior explica la utilidad del tratamiento intermitente con esquemas de 48 hs. y mayores. Con esta directriz hemos seguido dos pautas, según la naturaleza de la dermatosis, obteniendo en ambas situaciones resultados excelentes. Cuando la dermatosis es de las autolimitantes, o sea de las que tienen tendencia a la curación, seguimos la pauta *a*) consistente en disminuir lenta y progresivamente la dosis, pero conservando el intervalo de suministro de cada 48 horas. Cuando la dermatosis es de las incurables o que requieren períodos muy prolongados de corticoesteroides, seguimos la pauta *b*) consistente en el espaciamiento cada vez mayor de la dosis de sostén, pero sin disminuir la cantidad. Para evitar los fenómenos colaterales indeseables, siguiendo la hipótesis de Harter, evitamos los corticoesteroides de larga actividad biológica para que el día libre del fármaco asegure la recuperación metabólica. (GAC. MÉD. MÉX. 99: 619, 1969).

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 23 de abril de 1969.

² Académico numerario, Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales.

DESPUÉS de veinte años de experiencia clínica con los corticoesteroides, es posible concluir que ninguna rama de la medicina interna ha obtenido tanto beneficio de estos fármacos y con menores efectos colaterales, a condición de saberlos manejar, como la dermatología. El componente inflamatorio en cualquier dermatosis, independientemente de su origen, se yugula con los corticoesteroides; por ende su uso se ha generalizado a tal grado que no sólo el dermatólogo, sino el internista, el especialista en cualquiera rama de la medicina, el cirujano, y, por desgracia, hasta el enfermo mismo, recurren a estos fármacos para cualquier padecimiento cutáneo. Un tratamiento tópico con corticoesteroides mal conducido no tiene más consecuencia que el dispendio económico; un tratamiento intralesional o sublesional si acaso produce hipopigmentación, atrofia cutánea, y muy rara vez ulceración, que desaparecen con el tiempo; pero cuando el suministro es por vía interna las consecuencias de un mal manejo pueden ser desastrosas. Los estudios de Graber y cols.¹ y los de Harter² demuestran que son necesarios más de nueve meses después de la suspensión de la terapia con corticoesteroides para que la producción del cortisol endógeno alcance niveles normales; y durante este tiempo muchas veces no solamente el padecimiento tratado con esos fármacos empeora, fenómeno de rebote, sino que los enfermos se quejan de malestar y de letargia. Si mucho beneficio han traído los corticoesteroides en el alivio de multitud de padecimien-

tos, también muchos y muy grandes han sido los males ocasionados por estos fármacos. Es ya un lugar común en medicina, explotado hasta la saciedad, el presentar patéticamente los daños de la corticoterapia; sin embargo, ante los perjuicios que ocasionan y los beneficios que de ellos derivan hay que tener un criterio ecléctico, y no dejarse arrastrar ni por un entusiasmo desmedido en su uso, ni por un negativismo condenando su empleo puesto que perderíamos un gran recurso terapéutico, máxime que en la mayoría de los casos es posible guiar el suministro de los corticoesteroides por vía interna, en forma tal que prácticamente se eviten los efectos colaterales indeseables.

Con los resultados experimentales ya conocidos desde 1943, que tuvieron como base el descubrimiento hecho por Pincus del ritmo circadiano de las hormonas corticoides, las que están condicionadas al hecho de que mientras la persona duerme tiene una buena producción de HACT, se fundamentó en corticoterapia sistémica la preferencia de los esquemas de tratamiento intermitente con una sola dosis a los esquemas continuos, de varias tomas al día.

El suministro intermitente de corticoesteroides, en contraposición con los esquemas de cada 6 hs., fue introducido hace once años por Lange y cols.³ Estos autores dieron la dosis total semanal del corticoesteroide en tres días consecutivos seguidos de 4 días de descanso; de esta manera pudo lograrse un desarrollo normal en niños con nefrosis

tratados por este método, mientras que los que recibieron corticoterapia continua mostraron marcados trastornos en su desarrollo; sin embargo, como veremos más adelante, este esquema no garantiza su inocuidad. En dermatología, Reichling y Kligman⁴ trataron 24 enfermos de padecimientos cutáneos inflamatorios crónicos con una dosis única de triamcinolona cada 2º día durante períodos de 6 a 18 meses, concluyendo que las dosis únicas alternas del corticoesteroides fueron tan eficaces como las dosis diarias divididas, y que por el contrario los efectos adversos fueron reducidos al mínimo.

Es sabido que los efectos terapéuticos de los corticoesteroides tienen una duración mayor que los efectos metabólicos indeseables; por lo tanto se ha venido insistiendo en lo razonable de emplear esquemas de tratamiento con intermitencias tan prolongadas como para que el equilibrio metabólico se restablezca, pero lo suficientemente cortas para que la acción antiinflamatoria permanezca.

Existe evidencia de que las dosis únicas totales cada 48 hs., originan una menor supresión adrenal reduciendo los efectos indeseables del medicamento. Los estudios comparativos, realizados por Harter y cols,⁵ sobre la respuesta al HACT de los 17-hidroxycorticosteroides, y de los 17-cetogénicos urinarios, en un sujeto normal antes y después de haber sido sometido durante un mes a 80 mgs. de prednisona cada 2º día, es decir cada 48 hs., indican que la capacidad de reserva de las suprarrenales prácticamente permanece intacta.

Por otra parte, la ausencia de signos o síntomas consecutivos a la suspensión de la terapia de cada 2º día después de la supresión repentina del corticoesteroides o de su substitución por placebo, son una evidencia adicional de que la actividad adrenopituitaria se mantiene en estos enfermos, en contraste con aquellos sometidos a esquemas de 3 a 4 dosis por día.

Por otra parte Siegel⁶ estudió la función suprarrenal en diez enfermos sometidos a 3 mgs. de betametasona cada 2º día encontrando una significativa supresión de las suprarrenales en los diez, y el mismo Harter² en dos enfermos tratados con dexametasona cada 2o. día, uno de ellos con 4.5 mgs. durante tres meses, y el otro con 1 mg. durante cuatro meses, encontró que en ambos casos hubo marcada inhibición suprarrenal. Como se ve, existe contradicción entre los estudios de Harter publicados en 1963 con los de Siegel, y con los del mismo Harter publicados tres años más tarde. Esta contradicción parece haber sido resuelta con los resultados del estudio de la vida media biológica de diversos corticoesteroides hecho por el mismo Harter.² Para ello empleó la prueba de la metopirona, compuesto que al inhibir la 11-beta hidroxilasa evita la formación del compuesto F, y la corteza suprarrenal solamente produce compuesto S (11-desoxy-cortisol), el que no frena la hipófisis. Al liberarse el freno hipofisario se produce mayor cantidad de corticotrofina, aumentando la producción de compuesto S, el que se mide en la orina como esteroide 17-cetogénico. Así, a menor freno hipofisario pro-

ducido por un esteroide sintético, mayor aumento en la excreción de 17-cetogénicos. Fue de esta manera como Harter pudo establecer tres grupos con los principales corticoesteroides, por lo que respecta a la duración de su actividad metabólica o biológica; en el primer grupo de esteroides con corta actividad biológica coloca a la hidrocortisona, prednisona, prednisolona y metilprednisolona; entre los esteroides de actividad biológica intermedia comprende a la parametasona y a la triamcinolona; y en el tercer grupo, de esteroides con larga actividad metabólica, situa a la dexametasona y a la parametasona; las implicaciones de este estudio, según el mismo autor, serían las de que en los esquemas de cada 2º día no deben usarse corticoesteroides de larga actividad biológica puesto que el día libre no sería suficiente para que se obtuviera la recuperación metabólica.

En contraposición con lo anterior, o sea mínima o prácticamente nula inoquidad de los esquemas de cada 2º día con los corticoesteroides de corta o intermedia actividad biológica, se conoce que los intervalos de 12, 34 y 36 hs. entre las tomas se acompañan de supresión adrenal semejante a los esquemas de 3 a 4 dosis diarias.

En padecimientos no dermatológicos ha sido demostrado que con intervalos mayores de 72 hs., los corticoesteroides no tienen efecto terapéutico.⁵ Pero en dermatología sí hay respuesta terapéutica con intervalos de 72 horas y aún mayores, dependiendo del estadio de la dermatosis por lo que se refiere a su actividad y evolutividad. El juicio de

utilidad de un esquema intermitente se hace evidente al tabular el tiempo que transcurre entre la suspensión de la corticoterapia continua y el empeoramiento o la recaída de la dermatosis. Puede adelantarse que a menor actividad o evolutividad de las lesiones los intervalos de administración de los esteroides pueden ser cada mayores por lo que es importante precisar estos conceptos. Insistimos en el hecho del tiempo que transcurre entre la suspensión de la corticoterapia continua y el empeoramiento o la recaída de la dermatosis, ya que constituye el apoyo de la utilidad de los esquemas intermitentes en dermatología, esquemas que, repetimos, no es posible hacer extensivos a reumáticos como fue informado por Robles Gil, Kátóna, Serrano y Ortega⁷ quienes encontraron que si bien el suministro intermitente de esos fármacos originaba menor alteración suprarrenal, carecía de actividad terapéutica; tampoco los esquemas intermitentes serían de utilidad en padecimientos de otras especialidades.

Dividiendo convencionalmente la *actividad* de una dermatosis inflamatoria en tres estadios o fases; 1º cuando un enfermo se encuentra en *plena actividad* de sus lesiones, 2º cuando el enfermo se encuentra *francamente mejorado*, y 3º cuando el enfermo está *libre de lesiones*, el lapso promedio de la recaída al suspender la corticoterapia continua es variable. Cuando la dermatosis se encuentra en *plena actividad*, (Tabla 1), y la corticoterapia se suspende, el empeoramiento se observa entre las 24 y 48 hs.; cuando el enfermo está *fran-*

TABLA 1

LAPSOS PROMEDIO DE RECAIDA AL SUSPENDER LA CORTICOTERAPIA
FRACCIONADA EN DERMATOSIS INFLAMATORIAS SEGUN EL GRADO
DE ACTIVIDAD DE LAS LESIONES

<i>Actividad de las lesiones</i>	<i>Lapso promedio de la recaída</i>
Plena actividad	24 a 48 Hs.
Franca mejoría	3 a 6 días
Desaparición	1 a 2 semanas

amente mejorado la recaída se observa de los 3 a 6 días; y cuando la *actividad de las lesiones ha desaparecido* y el enfermo se halla en el tratamiento de sostén, la recaída aparece ordinariamente entre la primera y la segunda semana.

Por lo que se refiere a la *evolutivez* de las lesiones y la suspensión de la corticoterapia, en términos generales, acontece lo mismo; es decir, el lapso promedio de las recaídas varía si la dermatosis es *aguda*, *subaguda*, o *crónica*. Como se observa en la tabla 2, en los padecimientos *agudos* la recaída se presenta de las 24 a las 48 horas; en los padecimientos *subagudos* entre los 3 a los 6 días, y cuando los padecimientos son *crónicos* la recaída aparece después de la 1a y 2a. semanas de haber suspendido el corticoesteroide.

Estos hechos de observación común,

son inobjectables en la mayoría de los casos, sustentan los siguientes criterios:

1º En la más exigente de las situaciones dermatológicas, o sea cuando el enfermo se encuentra en plena actividad inflamatoria, si la recaída por suspensión de la terapia continua de varias dosis al día no se presenta antes de las 24 horas, lógicamente se infiere la posibilidad de reducir las tres tomas diarias, a una sola toma cada 24 horas y espaciarla a cada 48 hs., tan pronto como disminuya la actividad de la dermatosis, lo que se consigue en cuatro a ocho días.

2º Esta dosis de cada 48 horas será útil, con mayor razón, cuando el enfermo se halla francamente mejorado, puesto que la recaída por suspensión en esta situación se presenta entre el 3º y 6º día.

3º Con mayor razón la dosis única de cada 48 hs., es aconsejable cuando

TABLA 2

LAPSOS PROMEDIO DE RECAIDA AL SUSPENDER LA CORTICOTERAPIA
FRACCIONADA EN DERMATOSIS INFLAMATORIAS
SEGUN LA EVOLUTIVIDAD

<i>Evolutivez de las lesiones</i>	<i>Lapso promedio de la recaída</i>
Aguda	24 a 48 Hs.
Subaguda	3 a 6 días
Crónica	1 a 2 semanas

el enfermo se halla libre de lesiones; es decir durante la terapia de sostén, dado que la recaída al suspender la corticoterapia continua de dosis fraccionadas aparece entre la primera y segunda semana.

Recientemente nos ha sido posible confirmar el hecho de que cuando un enfermo sometido a la terapia continua con corticoesteroides, en el que las lesiones cutáneas han desaparecido, al suprimir el corticoide la recaída no aparece sino más allá de la primera y segunda semana. En la Unidad de Investigación Clínica del Departamento de Dermatología del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales estamos investigando en colaboración con Harter y Ortega, la posible potenciación de los corticoesteroides por los estrógenos señalada por Spangler;⁸ una de nuestras enfermas de *pénfigus vulgaris* sometida a corticoesteroides desde hace nueve meses, que se mantiene limpia de lesiones con 30 mgs., diarios de prednisolona más 432 mgs. de Tace, suspendió de *motu proprio* ambos fármacos por espacio de 9 días, sin que presentara recaídas; no obstante, y en esto estriba el interés del caso, la enferma había sido sometida 45 días antes a un estudio metabólico para valorar su función suprarrenal, el que demostró carencia de síntesis de cortisol endógeno; sin embargo la recaída no se presentó después de 9 días de no tomar prednisolona ni Tace.

Con base a lo expuesto usamos, en dermatología, un esquema de tratamiento intermitente que consiste en el suministro del corticoesteroide cada 24

horas, en una sola toma después del desayuno, continuando así hasta reducir la actividad de las lesiones; después espaciamos la toma a cada 48 horas, o sea, el enfermo toma el fármaco un día y descansa el siguiente, prolongando este ritmo hasta que desaparecen de las lesiones.

Independientemente de la actividad de las lesiones, para la consecución del tratamiento dividimos, de manera hasta cierto punto arbitraria, a las dermatosis en dos grupos:

1. Dermatitis autolimitantes que sólo requieren *cortos tratamientos de corticoesteroides*.

2. Dermatitis sin tendencia espontánea a la involución que *constantemente necesitan del suministro de corticoesteroides*.

Una vez que el enfermo se encuentra sin lesiones, seguimos dos pautas diferentes de acuerdo con la naturaleza de la dermatosis; si el padecimiento pertenece al grupo 1, es decir, es de los autolimitantes, a corto o largo plazo (pitiriasis rosada, eczema numular, neurodermatitis, liquen planus, etc.) seguimos la pauta a); si la dermatosis pertenece al segundo grupo, es decir de las que no tienen tendencia espontánea a la curación, y para las que no existe otro tipo de tratamiento paliativo menos agresivo, (penfigus, lupus eritematosus agudo, etc.) seguimos la pauta b).

Pauta a). Alcanzada la desaparición de las lesiones iniciamos la disminución lenta y progresiva de la cantidad del corticoesteroide que veníamos suministrando cada 48 horas, sin espaciar más la toma, hasta llegar a la sus-

pensión completa del medicamento, disminución que hacemos en cantidades menores o mayores y con mayor o menor frecuencia, según el tipo de dermatosis y la respuesta inicialmente obtenida al fármaco.

Pauta b). Cuando el enfermo se encuentra libre de lesiones comenzamos el espaciamento del fármaco sin disminuir la dosis, aumentando un día de descanso en general semanariamente; es decir, la dosis de cada segundo día la espaciarnos a cada tercer día, o sea suministrarla un día y descansar dos; en la segunda semana damos el fármaco cada 4º día, o sea tomarlo un día y descansar tres, y así sucesivamente hasta llegar al sumiinstro del corticoesteroide una vez por semana, cada 15 días, o hasta cada 20 días según la naturaleza de la dermatosis y el caso en particular.

En estas condiciones procedimos, desde fines de 1965, a cambiar los esquemas de aquellos enfermos que venían siendo tratados con las clásicas tres dosis diarias, por el de una sola toma, y los nuevos casos fueron sometidos a este tipo de esquema. Presentamos nuestros primeros resultados en 1966. La casuística de 146 enfermos de entonces, siguiendo las variedades de tratamiento intermitente expuestas, sin observar fenómenos colaterales indeseables, ha sido aumentada a 1632, y en todos hemos obtenido los excelentes resultados esperados.

Dado que el problema o el perjuicio de la corticoterapia estriba fundamentalmente en la prolongación del tratamiento, debe guiarnos la directriz primordial de reducir la dosis tan pronto

como sea posible; tomando en consideración que la mayoría de los padecimientos dermatológicos pertenece al grupo 1 o sea de dermatosis autolimitantes, prácticamente tenemos que usar la pauta a), o sea la de disminución lenta, pero progresiva de la cantidad suministrada cada 48 horas, rebajando el corticoesteroide hasta la suspensión completa; para ese tiempo los otros recursos medicamentosos han actuado, o bien los cambios internos que favorecen la autolimitación del proceso llegaron a producirse. En cambio seguimos la pauta b) solamente en aquellos casos para los que no existe más recurso que proporcionarles un alivio al través de la corticoterapia, o que los corticoesteroides deben prolongarse por mucho tiempo. Con esta conducta, que no puede ser rígida sino dictada por las peculiaridades de cada caso, hemos evitado prácticamente los efectos indeseables y obtenido resultados clínicos realmente asombrosos, como en otro caso de penfigus que el enfermo se encuentra libre de lesiones con 24 mg de parametasona cada 20 días, y un caso de reacción leprosa que ha podido ser yugulada con una dosis semanal de 16 mg. de beta-metil-prednisolona.

SUMMARY

Based on the peculiar way in which dermatologic diseases respond to corticoesteroid therapy, the author makes emphasis on the possibility of the successful employment of a scheme of treatment with a single dose every 48 hours or more. This would diminish or eliminate undesirable side effects.

The peculiar answer to systemic use of corticosteroids, in most skin diseases, refers to the fact that the relapse following withdrawal of treatment appears after variable periods of time, depending on the activity of the dermatological process. When the dermatosis is very active, the relapse, due to the suspension of treatment, in general appears after 24 to 48 hours. When the dermatosis is evidently improved, the relapse appears between 3 to 6 days; finally when tegumentary lesions have disappeared in a patient with a chronic dermatosis the relapse, that follows after stopping treatment, appears after the first or second week. This explains the usefulness of intermittent treatment. On this direction we have followed two different patterns of treatment depending on the nature of the dermatosis, and we have obtained excellent results with both. When the dermatosis is self-limiting, that is, shows a tendency towards spontaneous cure, we follow a pattern which consists in a slow and progressive reduction of the dose, but maintaining the periods of administration of every 48 hours. When the dermatosis is incurable, or requires long periods of corticotherapy, we fol-

low a second pattern, which consists in introducing longer intervals of time between the doses without diminishing the amount. To avoid undesirable side effects, in accordance with Harter's hypothesis, the short-acting or intermediate-acting corticoids should be preferred.

REFERENCIAS

1. Graber, A. L.: *Natural history of pituitary adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids*. J. Clin. Endocrinol. 25: 11, 1965.
2. Harter, J. G.: *Corticosteroids: their physiologic use in allergic disease*. New York State J. of Med. 66: 827, 1966.
3. Lange, K.; Wasserman, E. y Slobody, L. B.: *Prolonged intermittent steroid therapy for nephrosis in children and adults*. JAMA, 168: 377, 1958.
4. Reichling, C. H. y Kligman, A. M.: *Alternate-day corticosteroid therapy*. Arch. Derm. 83: 980, 1961.
5. Harter, J. G.: *Studies on an intermittent corticosteroid dosage regimen*. New Engl. J. Med. 269: 591, 1963.
6. Siegel S. C.: *Effects of alternate-day steroid therapy in asthmatic children*. J. Allergy 36: 209, 1965.
7. Robles Gil, J.; Kátóna, G.; Serrano, P. A. y Ortega, H. E.: *Función hipofisis-suprarrenal y corticoterapia prolongada. Estudio de 60 pruebas funcionales en pacientes bajo diversos esquemas posológicos*. Trabajo presentado en el IV Cong. Panam. Reumatol., México, 1967.
8. Spangler, A. S.: *Long-term estrogen and corticosteroid therapy in chronic skin diseases*. XIII Congr. Intnal. Dermat., 1967, p. 158.